ГУСЕВ

Вадим Венальевич

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В НЕТИПИЧНОМ ВОЗРАСТЕ: ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОГНОЗА И ФОРМИРОВАНИЯ ИСХОДОВ

3.1.24. — Неврология

3.1.21. — Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Шамалов Николай Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор,

акалемик РАН

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты:

Хасанова Дина Рустемовна — доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, федеральное учреждение «Национальный государственное бюджетное медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией

Строзенко Людмила Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего «Алтайский государственный медицинский университет» образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института педиатрии

Ведущая организация — федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2024 г. в ч. на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «	>>>	2024 г.
------------------------	-----	---------

Учёный секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

Базарный Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

наиболее Инсульт относится к значимым болезням цивилизации, оказывающим существенное влияние на здоровье и качество жизни (Самородская И.В., 2018). Хотя большинство всех случаев инсульта диагностируется у пожилых пациентов, у значительного числа людей заболевание дебютирует в нетипичном (молодом и детском) возрасте (Maaijwee N., 2014; Mallick A., 2014; Голохвастов С.Ю., 2021). Драматическое бремя инсультов в нетипичном возрасте может быть объяснено по крайней мере частично, увеличением числа основных сосудистых факторов риска инсульта у молодёжи и даже у детей. В частности, у молодых людей распространены такие известные факторы риска ишемического инсульта (NN), как гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ишемическая болезнь сердца и ожирение (Aigner A., 2017). Перечень основных причин детского инсульта несколько отличается от таковых у взрослых пациентов и включает кардиальные, экстракраниальные и внутричерепные артериопатии, тромбофилию, открытое овальное окно, заболевания соединительной ткани, а также орфанные болезни (Mackay M., 2017). Кроме того, этиология около 20–30% случаев инсульта у пациентов в нетипичном возрасте остаётся неизвестной (Maaijwee N., 2014; Mallick A., 2014; Шамалов, Н.А., 2019).

Ишемические инсульты у молодых традиционно классифицируются (как и инсульты в общей популяции) по этиологическим подтипам согласно классификации TOAST (Adams H., 1993), у детей общепринятой в России является классификация детского инсульта с другими патогенетическими вариантами (Гузева В., 2023).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что патогенез инсульта носит многофакторный характер благодаря генетической предрасположенности и воздействию окружающей среды. РНК и белки как продукты генов, связанных с повышением риска инсульта, участвуют в метаболизме гомоцистеина, коагуляции

и фибринолизе, экспрессии гликопротеинов тромбоцитов, ренин-ангиотензинальдостероновой системе, метаболизме липидов, воспалении и ремоделировании внеклеточного матрикса (Пизова Н.В., 2017). Другие гены-кандидаты изучаются с противоречивым результатом, поскольку специфические мутации генов, с одной стороны, и однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP), с другой стороны, являются множественными и развивают синергетические взаимосвязи, а не влияют на риски инсульта индивидуально (Malik R., 2018).

В публикациях, посвящённых ИИ у молодых пациентов и детей, практически нет данных о специфических особенностях клиники. В большинстве источников описывается клиническая картина болезни у этой категории пациентов, аналогичная таковой у пациентов в типичном возрасте. Упоминается очаговая симптоматика в виде гемипареза и лицевой асимметрии, различные виды нарушения речи, зрительные нарушения и атаксия. Частота заинтересованности различных сосудистых бассейнов, сторонность поражения и выраженность симптоматики также не описываются как зависимые от возрастного аспекта (Калашникова Л.А., 2017).

Существует ограниченная информация о прогнозе ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте (Lo W., 2014; Li W., 2016; Edwards J., 2019). Во многих исследованиях сообщалось о благоприятном прогнозе, но преимущественно оценивался только краткосрочный прогноз. В то же время существует мало исследований о долгосрочном функциональном восстановлении молодых людей и детей после перенесённого ИИ (Ekker M., 2019; Felling R., 2017; Баранцевич Е.Р., 2020).

Таким образом, тема научно-исследовательской работы определялась следующим: противоречивостью сведений об основных эпидемиологических и клинико-лабораторных характеристиках дебюта и течения ишемических инсультов в нетипичном возрасте, а также вариантах исходов; неопределённостью вклада факторов риска и вариантах патогенетических механизмов ИИ у таких пациентов; разрозненностью сведений о роли однонуклеотидных замен генов тромбофильного спектра, а также их ген-генных комбинаций как факторов риска

дебюта и предикторов исходов ИИ в нетипичном возрасте. Все вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Установить причины, варианты дебюта и течения ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте, разработать правила прогноза исходов с учётом возрастного аспекта, клинических данных, характеристик однонуклеотидных замен генов протромботического спектра и оценить медикосоциальные последствия заболевания.

Задачи исследования

- 1. Выявить ведущие анамнестические и клинико-лабораторные факторы риска дебюта и определить патогенетические варианты ишемических инсультов у пациентов в нетипичном возрасте.
- 2. Оценить клиническую картину, особенности течения острого периода ишемического инсульта в сравнительном возрастном аспекте у молодых людей и детей.
- 3. Представить спектр генетических полиморфизмов тромбофильного риска и их комбинаций при ишемическом инсульте у пациентов в нетипичном возрасте.
- 4. Разработать способы прогнозирования дебюта и рецидивирования ишемического инсульта в зависимости от генетических характеристик и возраста пациентов.
- 5. Оценить варианты исходов ишемического инсульта, дебютирующего в нетипичном возрасте; проанализировать последствия ишемического инсульта у лиц молодого возраста и детей с точки зрения социальных и экономических потерь для общества.

6. Предложить алгоритм сопровождения пациентов, перенёсших ИИ в нетипичном возрасте, в условиях амбулаторно-поликлинических специализированных консультативных приёмов.

Научная новизна

Впервые проведена интегративная оценка факторов риска, вариантов течения и исходов ИИ, дебют которого пришёлся на нетипичный возраст от 7 до 44 лет.

Доказано, что развитие ИИ в нетипичном возрасте является результатом комбинации факторов риска, а именно: носительства однонуклеотидных замен в генах тромбофильного спектра, заболеваний сердечно— сосудистой системы и нарушений липидного профиля.

Результаты исследования комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий доказали, что данные параметры могут рассматриваться в качестве индикатора степени сосудистого риска и в целом оценки биологического возраста молодых пациентов.

Показана сопоставимость факторов риска дебюта болезни и её исходов в исследуемых возрастных группах, что позволило впервые рассматривать детей и молодых взрослых как единую когорту — популяцию больных с дебютом заболевания в нетипичном возрасте.

На основании проведённого исследования получены новые данные по верификации патогенетических вариантов ИИ по классификации TOAST у пациентов молодого возраста (доминирующий — IV тип, преимущественно на фоне генетически детерминированной тромбофилии, мигрени и васкулитов различной этиологии), что в дальнейшем может послужить базой для персонализированного подхода к пациентам при разработке тактики вторичной профилактики ИИ.

В работе исследована роль наследственной тромбофильной предрасположенности к ИИ у детей старше 7 лет и у молодых взрослых. Впервые выявлены часто встречающиеся в изучаемом возрастном диапазоне

однонуклеотидные замены в генах тромбофильного риска и продемонстрированы их предиктивные свойства. Доказано, что носительство 3–5 SNP геноврегуляторов гемостаза (ГРГ) отличало популяцию больных (68,41%) от контрольной группы (2–3 SNP — 79,49% ($p\le0,05$) соответственно), а носительство двух SNP генов-регуляторов тонуса сосудов (ГРС) встречалось практически в 4 раза чаще в изучаемой возрастной группе (34,48% и 9,23% ($p\le0,05$) соответственно). Установлено, что 4–5 SNP тромбофильного спектра и 2 SNP генов ГРС достоверно повышают вероятность ИИ в нетипичном возрасте в 5,18 раза и более ($p\le0,001$). Впервые показано, что изучаемый генетический спектр у молодых взрослых и детей, перенёсших ИИ, достоверно не отличается.

В отличие от ранее выполненных работ получена оценка возможности прогнозирования как факта дебюта, так и вариантов исходов в данной группе пациентов. Нами установлены ген-генные сочетания, которые повышают риск дебюта ИИ независимо от возраста (FGB:-455G>A + ITGA2:807C>T + ITGB3:1565T>C + PAI-1:-675 5G>4G и NOS3:786 T>C + NOS3:894 G>T), а также комбинации полиморфизмов генов, обладающие предиктивной способностью в отношении дебюта ИИ, исключительно в молодом возрасте (5 комбинаций, ОШ 2,9–14,18).

Математическая обработка данных генотипирования дала возможность прогнозировать возраст дебюта ишемического инсульта для молодых пациентов (специфичность — 89,3%), но не обладала предиктивной способностью в отношении детского возраста (чувствительность — 38,3%).

В результате проведённого математического моделирования в исследуемой группе доказано, что при высокой прогностической ценности генетической составляющей в отношении дебюта ИИ определить такой исход, как формирование инвалидности у молодых взрослых, у детей 7–17 лет, а также в объединённой группе пациентов (участники молодого и детского возраста с ИИ) в периоде отдалённых исходов через 2–11 лет, не представляется возможным.

В то же время обработка данных позволила впервые продемонстрировать значимость оценки по шкале Рэнкина (Modified Renkin Scale, mRS) как

прогностического критерия благоприятного прогноза в виде отсутствия признаков инвалидности, рецидивов, а также выживаемости у пациентов после перенесённого ИИ в молодом возрасте.

Практическая значимость

По результатам проведённого исследования продемонстрирована роль некоторых факторов риска ИИ, поиск которых не входит в действующие Порядок оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения и Клинические рекомендации по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых, утверждённые МЗ РФ; для практикующих врачей предлагается дополнить диагностический алгоритм, закреплённый вышеуказанных документах, анализом на носительство генетических полиморфизмов тромбофильного риска, а также скринингом на выявление отдельных маркеров орфанных болезней.

На основании комплексного анализа факторов риска ИИ доказано, что кроме однонуклеотидных замен в генах тромбофильного риска в нетипичном возрасте следует обращать внимание на заболевания сердечно— сосудистой системы и состояние липидного обмена.

В ходе анализа течения острого периода ИИ в нетипичном возрасте показано, что заболевание характеризуется относительно тяжёлым течением (по шкалам NIHSS и mRS, а также по уровню сознания), но не предопределяет инвалидизирующие последствия в отдалённом периоде (чувствительность — 30,5%). При этом клиническая картина ИИ в остром периоде типична, не заставляет сомневаться в диагнозе и при этом имеет относительно быстрый регресс (по шкалам NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, Шкала инсульта Национального института здоровья) и mRS положительная динамика двигательных, вестибуломозжечковых и речевых нарушений).

Оценка исходов ишемического инсульта была проведена через несколько лет от дебюта (молодые взрослые — $6,18 \pm 2,1$ года, дети — в течение $4,50 \pm 0,5$ года, в целом до 11 лет), что позволило просчитать отдалённое бремя инсульта с

точки зрения медицинских и социальных исходов, риска рецидивирования и получения такой категории, как «инвалидность», в рамках существующей системы оказания помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК).

В ходе проведённой оценки прогностической способности носительства ген-генных комбинаций тромбофильного риска показана их предиктивная роль в дебюте заболевания, но не в вариантах исходов ИИ (рецидивирование, инвалидизация, способность к самообслуживанию). Полученные данные позволяют рекомендовать такие генетические исследования для организации первичной профилактики дебюта ИИ в нетипичном возрасте и могут служить ориентиром для планирования мер реабилитации, социальной поддержки в периоде исходов.

Оценка состояния пациентов с ИИ по интегративным шкалам NIHSS и mRS в остром периоде болезни доказала высокую прогностическую значимость утраты независимости в повседневной жизни в периоде остаточных явлений (ОШ \geq 2,71 и р \leq 0,017), что может влиять на планирование дальнейшей тактики ведения таких пациентов, начиная с острого периода.

Организация специализированного консультативного приёма на амбулаторно-поликлиническом этапе показала свою целесообразность в виде возможности внедрения единого алгоритма ведения пациентов, перенёсших ИИ в нетипичном возрасте, повышения их приверженности к лечению.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ишемический инсульт в детском и молодом возрасте характеризуется типичной клинической картиной острого периода с преобладанием общемозговой симптоматики в детском возрасте, IV патогенетического варианта по TOAST у молодых. Рецидивирующее течение в 20,0% и формирование инвалидности в 26,13% случаев становится существенным медико-социальным бременем для общества.

- 2. Дебют ишемического инсульта в нетипичном возрасте сопряжён с комбинациями количественными И качественными полиморфизмов тромбофильного спектра, a также редкими болезнями. Доказано представительство ген-генных сочетаний, характерных исключительно для молодого и детского возраста, что диктует необходимость включения в стандарт диагностики молекулярно-генетического обследования и скрининга на орфанные заболевания.
- 3. Комбинации однонуклеотидных замен в генах тромбофильного риска, а также показатель комплекса интима-медиа позволяют прогнозировать возраст дебюта, выживаемость и патогенетический вариант ишемического инсульта в нетипичном возрасте, однако не обладают прогностическим значением в отношении частоты рецидивирования и неблагоприятных исходов заболевания.
- 4. На основании интегративной оценки острого периода ИИ с использованием шкал mRS и NIHSS возможно прогнозирование благоприятного исхода болезни с отсутствием инвалидности и независимости в повседневной жизни (94,4%), безрецидивного течения (96,77%), а также выживаемости пациента (99,1%), что позволяет планировать долгосрочную программу реабилитации на амбулаторном этапе.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга, а также специализированных консультативных приёмов г. Екатеринбурга.

Данные, полученные в результате исследования, алгоритмы диагностики и организация амбулаторного наблюдения за пациентами, перенёсшими ишемический инсульт в нетипичном возрасте, включены в образовательные программы для врачей в рамках последипломного обучения, в т. ч. в цикл «Генетические и фенотипические аспекты тромбозов и кровотечений в клинической медицине» ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург),

а также были опубликованы в руководстве для врачей «Избранные лекции по детской неврологии» (г. Екатеринбург, 2009 г.).

Сведения, полученные при генотипировании пациентов, перенёсших ИИ в детском возрасте, вошли в материалы монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» (г. Екатеринбург, 2013 г.).

Алгоритмы обследования и лечения детей с ишемическим инсультом включены в Федеральное руководство по детской неврологии (г. Москва, 2023 г.)

Апробация материалов диссертации

Работа представлена на международных конференциях: 25th World Congress of Neurology (г. Рим, онлайн, 2021 г.); European Heart and Rhythm Association (г. Лиссабон, Португалия, 2019 г.); European Stroke Organization Conference (ESOC, онлайн, 2020 г.; г. Милан, Италия, 2019 г.; г. Гётеборг, Швеция, 2018 г.); The 25th International Congress on Thrombosis (г. Венеция, Италия, 2018 г.); 11th World Stroke Congress (WSC, г. Монреаль, Канада, 2018 г.); International Brain Injury Association's 12th World Congress on Brain Injury (Новый Орлеан, США, 2017 г.); XXIII World Congress of Neurology (г. Киото, Япония, 2017 г.); European Pediatric Neurologic Society Congress (г. Вена, 2015 г.; г. Брюссель, 2013 г.); European Stroke Conference (г. Барселона, 2016; г. Глазго, 2015 г.; г. Ницца, 2014 г., г. Лондон, 2013 г.); International conference on PreHypertension and Cardiometabolic Syndrome (г. Барселона, 2013 г.).

Также результаты исследования были представлены на всероссийских конференциях, в том числе на І Всероссийском конгрессе с международным участием «Инсульт и цереброваскулярная патология» (г. Москва, 30–31.03.23 г.); Областной НПК (научно-практической конференции) «Реабилитация клинических рекомендациях» (г. Челябинск, 24.11.22 г.); Областной НПК «Научное обозрение: актуальные вопросы теории и практики в неврологии» (г. Курган, 13.04.2022 г.); Окружной НПК «Итоги реализации приказа МЗ от 31.07.20. №788н» (г. Сургут, 27.05.22 г.); Областной НПК «Неврология и (Γ. Екатеринбург, 16.11.22, г.); Межрегиональной НПК генетика» c

международным участием «Инсульт: междисциплинарная проблема» (онлайн, 2021 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации» (г. Челябинск, 2019 г.); Всероссийской НПК «Актуальные вопросы ангионеврологии. Междисциплинарный подход» (г. Ханты-Мансийск, 2019 г.); 3-ем международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии 2018 (ФАКТ plus, г. Москва, 2018 г.); Конгрессе неврологов Урала с международным участием «Шеферовские чтения–2017» (г. Екатеринбург, 2017 IIIРоссийском г.); международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (под эгидой НАБИ, г. Казань, 2014 г.); XX Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2013 г.); II Евразийском форуме по редким болезням (г. Москва, 2013 г.); VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология» (г. Москва, 2013 г.); 10 Всероссийском конгрессе неврологов с международным участием (г. Нижний Новгород, 2012 г.); Всероссийской НПК «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» (г. Пятигорск, 2012 г.).

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автором самостоятельно и в полном объёме выполнены поиск и анализ публикаций по изучаемой теме в отечественных и зарубежных изданиях и базах данных, систематизация полученных данных; разработан дизайн исследования; организована работа по координации лечебно-диагностических отделений, отделений лабораторной диагностики, консультативных приёмов; разработан и лабораторной (в т. внедрён алгоритм Ч. молекулярно-генетической) и инструментальной диагностики, а также наблюдения пациентов молодого возраста и детей с ИИ на госпитальном и амбулаторном этапе; разработана регистрационная карта с уникальным идентификационным номером пациента для сбора и последующей обработки сведений об анамнезе (включая анкетирование на предрасположенность к тромботическим событиям), клинических осмотров, результатов обследования и лечения, фактов рецидивирования, а также исходов ИИ; выполнен анализ результатов инструментальных и лабораторных (в т.ч. молекулярно-генетических) методов исследования пациентов с ИИ, а также результатов медико-генетического исследования группы контроля; проведены обеспечена программа обследования, повторные осмотры, выполнения рекомендаций по вторичной профилактике пациентов молодого возраста и детей с ИИ в остром периоде и в периоде отдалённых последствий ИИ; внесены в электронную базу данных сведения о семейной предрасположенности к тромботическим событиям, данные анамнеза, осмотров, результатов обследования, фактов рецидивирования ИИ и показателей исходов у пациентов, а также результаты генотипирования участников контрольной группы; проведена статистическая обработка всех полученных в процессе исследования данных, проанализированы; оформлена полученные результаты написана И диссертационная работа.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 67 работ, из них 31 — в научных журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и в изданиях, приравненных к ним (статьи на русском — 19, в международных журналах и журналах, цитирующихся в базах данных Scopus, Web of Science, — 12).

Получено 2 патента, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 216 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения с обсуждением результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, двух клинических примеров; иллюстрирована 9 рисунками, 29 таблицами и 13 формулами. Библиографический список включает 426 источников, в том числе отечественных работ — 66, зарубежных — 360.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-ФГБОУ BO «Уральский исследовательских работ государственный медицинский университет» Минздрава России в период 2011 по 2023 гг. Программа клинического исследования одобрена Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Минздрава Российской Федерации (протокол № 8 от 18 октября 2013 года).

Ведущими критериями включения в исследование для основной группы стали: молодой возраст (от 18 до 44 лет включительно); подтверждённый по клиническим данным, результатам компьютерной томографии (КТ) и/или магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга диагноз «ишемический инсульт» («Инфаркт мозга», 163.0–164.9 по МКБ–10); наличие информированного согласия пациентов или их законных представителей и (или) консилиума в случае невозможности выразить своё согласие.

Критерии невключения в основную группу: проведение дифференциальной диагностики ИИ / кровоизлияние или ИИ / другое острое поражение ЦНС; подтверждённая внутричерепная гематома или субарахноидальное кровоизлияние (САК); возраст дебюта ИИ старше 44 лет; отказ пациентов и/или их законных представителей от участия в исследовании.

Критериями включения для группы сравнения стали: возраст от 7 до 17 лет включительно; результатам подтверждённый ПО клиническим данным, компьютерной томографии и/или магнито-резонансной томографии головного мозга диагноз «ишемический инсульт» («Инфаркт мозга», I63.0–I64.9 по МКБ-10); наличие информированного согласия ИХ законных представителей (родителей).

Критерии невключения в группу сравнения: пациенты на этапе дифференциальной диагностики ИИ / кровоизлияние или ИИ / другое острое поражение ЦНС; подтверждённая внутричерепная гематома или САК; возраст дебюта инсульта младше 7 лет, отказ родителей от обследования.

Основная группа была сформирована из пациентов, поступивших в неотложном порядке в неврологические отделения МАУ ЦГКБ № 23 (в настоящий момент ГАУЗ СО ЦГКБ № 23) и ГБУЗ СО ОКБ № 1 (в настоящий момент ГАУЗ СО СОКБ № 1).

Группа сравнения была сформирована из больных, поступивших в неотложном порядке в неврологические отделения МАУ ДГКБ № 9 (в настоящий момент ГАУЗ СО ДГКБ № 9) и ГБУЗ СО ОДКБ № 1 (в настоящий момент ГАУЗ СО ОДКБ), а также направленных на консультативный приём в поликлиники этих стационаров.

Пациентам обеих групп рутинные лабораторные выполнялись И инструментальные обследования на сертифицированном оборудовании ПО общепринятой методике. Оценка показателей общего анализа крови, липидного обмена, спинномозговой жидкости, параметров ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ внутренних и пр. проводилась с учётом утверждённых внутрибольничных референсных значений.

Всем пациентам В остром периоде болезни была выполнена нейровизуализация на компьютерных томографах AQUILLION 16 на базе отделения лучевой диагностики МАУ ЦГКБ № 23, PHILIPS BRILLIANS 64 и на аппарате магнитно-резонансной томографии (MPT) General Electric HDxt Signa, в том числе в режиме ангиографии (мощность 1,5-3 Тс) на базе отделения лучевой диагностики и эндоскопии МАУ ДГКБ № 9; аппарате КТ TOSHIBA AQUILLION 32 и MPT SIEMENS Magneton Symphony (мощность 1,5 Tc) в отделении лучевой диагностики МАУ «ГКБ № 40»; аппарате КТ Somatom Emotion и MPT MAGNET ACHIEVA (мощность 1,5 Tc) в отделении лучевой и эндоскопической диагностики ГБУЗ СО ОДКБ № 1.

Молекулярно-генетическая диагностика пациентам осуществлялась на базах МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» в лаборатории ПЦР-диагностики, Медицинского центра «Уральский» ООО «Урал-Лазер» в лаборатории «Гемостаз и генетика», ООО Медико-Фармацевтического центра

«Гармония» в отделении лабораторной диагностики, ГБУЗ СО «СОКБ № 1» в иммунологической лаборатории.

Молекулярно-генетические исследования частично выполнены на средства гранта РФФИ: № проекта 13-04-96084 «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни» (2013 г.).

Нами проанализированы следующие однонуклеотидные замены: в генах системы гемостаза: F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, FGB: -455G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G (8 точек); реактивности стенки сосудов: NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T (2 точки); всего 10 полиморфизмов. Носительство SNP генов было определено у 154 молодых взрослых и 36 детей, а также у 117 участников контрольной группы.

Все этапы диагностики (выделение ДНК, полимеразную цепную реакцию, анализ продуктов) в указанных лабораториях проводили согласно стандартной методике в соответствии с инструкцией и использованием расходных материалов, оборудования и комплекта реагентов для определения генетических полиморфизмов.

Исследование выполнено как нерандомизированное, проспективное когортное с исследованием прогноза. В соответствии с поставленными задачами в работе выделено несколько этапов.

На **первом этапе** проведён анализ данных основной группы и группы сравнения. В основную группу вошли 256 пациентов, перенёсших ишемический инсульт в возрасте от 18 до 44 лет включительно. Среди наблюдавшихся пациентов мужчины составили 57,81% (n=148), женщины — 42,19% (n=108). В группу сравнения вошли 54 ребёнка, перенёсших ишемический инсульт в возрасте от 7 до 17 лет включительно, мальчики составили 61,1% (n=33), девочки — 38,90% (n=21).

Первый этап был выполнен как кросс-секционное (описательное) когортное исследование.

Второй этап научной работы включал оценку исхода ишемического инсульта в описанных когортах. До оценки состояния больных и вариантов исхода пациенты основной группы наблюдались неврологами по месту жительства и получали терапию согласно Стандарту специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга, а также Порядку диспансерного наблюдения. Дополнительно с целью наблюдения, дообследования и оценки состояния пациентов молодого возраста был организован специализированный консультативный приём на базе МАУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга. Участники группы сравнения наблюдались в рамках консультативного приёма для детей с цереброваскулярной патологией на площадках неврологического отделения ГАУЗ СО ОДКБ и МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга.

Всего получены данные при динамическом наблюдении у 246 пациентов с ИИ молодого возраста и 47 детей; к этому времени от дебюта болезни у них прошло от 2 до 11 лет; сбор катамнеза у взрослых пациентов стартовал с 2012 и финишировал в 2020 году, у детей временной интервал составил с 2015 по 2020 гг.

Второй этап был выполнен как когортное исследование прогноза. В связи с тем, что все пациенты наблюдались по стандартному алгоритму диспансерного наблюдения, в задачу нашего исследования не входил анализ этого процесса, а была поставлена цель оценить исходы заболевания в обеих группах на фоне существующих стандартов терапии и вторичной профилактики.

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

Четвёртый этап включал создание базы данных, содержащих сведения об участниках основной и контрольной групп; систематизацию и обобщение полученной информации; обработку и анализ полученных результатов; написание

научно-исследовательской работы. Всего в ходе обработки данных проанализировано 17737 единиц информации.

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

Для улучшения процессов распознавания при математической обработке данных и построения прогностических правил была использована шкала степени влияния признака по следующей балльной системе: чем больше балл, тем более сильное влияние оказывает повреждающий фактор.

Построение прогностических правил было реализовано следующим образом: в группах, в отношении которых строился прогноз, проводился отбор статически значимых признаков. Затем методом линейного дискриминантного анализа вычленялась та комбинация признаков, которая формировала решающее правило.

В результате применения этого метода мы получали типовую формулу для прогноза в виде:

ИПИ=b0+b1Var1+b2Var2+...bkVark,

где: ИПИ — интегративный прогностический индекс;

k — число признаков;

Var0, Var1, Var2,... Vark — значения признаков для конкретного больного;

b0, b1, b2,... bk — коэффициенты признаков, которые определяются путём применения метода дискриминантного анализа.

Для решения задач классификации и прогнозирования также был применён метод деревьев решений (decision trees). В данном методе учитывались как дискретные, так и непрерывные значения для переменных. Дерево было изучено разделением исходных наборов переменных на подмножества, основанные на проверке значений признаков. Это действие повторялось на каждом из

полученных подмножеств. Рекурсия завершилась тогда, когда подмножество в узле имело те же значения целевой переменной и не добавляло ценности для предсказаний.

Для оценки социального и экономического бремени ИИ у молодых пациентов был рассчитан интегральный показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years или ПГЗЖ, потерянные годы здоровой жизни) для количественной оценки потерянных лет жизни в результате преждевременного наступления смерти и инвалидности по формуле: DALY = YLL + YLD.

Показатель YLL рассчитывался как количество смертей (N), умноженное на общее число потенциальных лет жизни, потерянных в результате смерти (LL или $\Pi\Gamma$, YLL = \sum N × LL, где N — абсолютное число умерших; LL — недожитые годы.

Весовые индексы болезни рассчитывались на основе адаптированной методики GBD (Global Burden of Disease): YLD = $n \times T3 \times J3$, где n — количество случаев заболевания; T3 — степень тяжести заболевания относительно трудоспособности; J3 — средняя длительность заболевания до выздоровления или смерти.

Потери валового внутреннего продукта (ВВП) рассчитывались как произведение показателя DALY и показателя ВВП на душу населения и показывали объем потенциального ВВП, непроизведённого и недополученного вследствие преждевременной смертности и нетрудоспособности.

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

Первое положение, выносимое на защиту. Ишемический инсульт в детском и молодом возрасте характеризуется типичной клинической картиной острого периода с преобладанием общемозговой симптоматики в детском возрасте, IV патогенетического варианта по TOAST у молодых. Рецидивирующее течение в 20,0% и формирование инвалидности в 26,13% случаев становится существенным медико-социальным бременем для общества.

В первые дни пребывания в стационаре у пациентов обеих групп в клинической картине болезни регистрировалась как общемозговая, так и очаговая симптоматика. В структуре очаговой симптоматики на первое место в обеих группах вышли парезы и параличи конечностей центрального характера (77,73% и 62,96%; $p \ge 0.05$), а также речевые расстройства (39,77% и 46,81%; $p \ge 0.05$). В целом презентация неврологической симптоматики в обеих группах была фактически идентичной, однако В детском возрасте дебют болезни характеризовался достоверно более высокой частотой развития судорожного синдрома (18,51% vs 3,51%), изменения уровня сознания (50% vs 6,25%) и необходимости в проведении ИВЛ (12,96% vs 1,5%).

Клиническая картина в группе молодых взрослых характеризовалась относительно тяжёлым состоянием в остром периоде — 8 и более баллов по шкале NIHSS, зарегистрированным у 89 (34,75%) из них. По шкале mRS 3 и более баллов набрали в остром периоде 191 (74,6%) пациент основной группы. В динамике острого периода наблюдался относительно быстрый регресс неврологических нарушений: 8 и более баллов по шкале NIHSS — 33 человека (16,4%; р≤0,05) при сравнении с картиной острого периода; и уменьшение количества тяжёлых пациентов: 3 и более баллов по шкале mRS — 81 больной (31,63%; р≤0,01) при сравнении с острым периодом.

При поступлении в неотложном порядке очаг инфаркта по данным нейровизуализации обнаружен всего у 73 (28,51%) взрослых и у 6 (16,67%) детей (p>0,05).

Оценка результатов общего анализа крови, гемостазиограммы и доступных биохимических параметров в острейшем периоде болезни также не выявила достоверных различий в качественных и количественных характеристиках между исследуемыми группами.

Основным отклонением в биохимических показателях, встречающихся в обеих группах, были те или иные дислипидемические нарушения (45,70% и 47,10% в двух исследуемых группах; p>0,05).

Изменения работы сердца по результатам ЭКГ были выявлены в высоком проценте случаев в обеих группах: у молодых взрослых n=81 (31,64%), а у детей в 2 раза чаще — n=33 (61,11%) (р <0,05). Нарушения ритма были представлены бради- или тахиаритмией, относительно чаще в группе сравнения: 5,85% (n=15) у молодых взрослых и 42,59% (n=23) у детей (р <0,05). Признаки фибрилляции предсердий зафиксированы в единичных случаях 5,85% (n=15) у молодых взрослых пациентов.

В результате анализа данных анамнеза и клинической картины, результатов преобладающие обследования пациентов обеих групп МЫ получили патогенетические варианты инсульта согласно критериям TOAST в основной группе — это IV тип, а ведущим этиологическим фактором выступила тромбофилия 65,38% (n=85). детерминированная педиатрической популяции также преобладал тромботический патогенетический вариант ИИ — 62,96% (n=34). Однако следует отметить, что в группе сравнения мы наблюдали детей с сочетанием от двух до семи значимых патологических факторов, и зачастую определить только один ведущий патогенетический механизм было невозможно.

Сравнительный анализ анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных характеристик острого периода течения ишемического инсульта не позволил найти существенных различий в исследуемых группах. Складывается впечатление о сопоставимости и относительной однородности оцениваемой популяции пациентов по вышеописанным характеристикам.

Среди 246 пациентов основной группы с известным катамнезом на момент развития ишемического инсульта 146 (59,35%) работали, 69 (28,05%) не работали и 31 (12,60%) человек был учащимся.

После инсульта лист нетрудоспособности был оформлен 131 (89,73%) пациенту.

Пациенты находились на листе нетрудоспособности от 18 до 179 дней, в среднем 73,85 дня. В течение первого года после дебюта инсульта к труду

вернулись 84 (57, 53%) пациента (при этом, по крайней мере, 12 пациентов — не по своей прежней специальности), возобновили учёбу 19 (61,29%) пациентов.

Инвалидность присвоена 23,43% (n=60) и 38,80% (n=21) пациентам основной и группы сравнения соответственно (p>0,05). При этом степень инвалидности в основной группе распределилась следующим образом: І группа присвоена 11 (18,33%), II — 23 (38,33%) и III — 26 (43,33%) пациентам, из них на работу вышли только 8 (30,77%) пациентов.

В то же время наблюдалась значительная диссоциация между стойкой нетрудоспособностью и наличием группы инвалидности. Нетрудоспособными признавались в т. ч. пациенты, работавшие до дебюта заболевания, с формально хорошим восстановлением самообслуживания по шкале mRS, однако не приступившие к трудовой деятельности после перенесённого ИИ.

В целом стойкая потеря трудоспособности была зафиксирована у 106 (43,09%) пациентов основной группы, именно эта цифра послужила основой вычисления лет утраченной трудоспособности и других показателей бремени инсульта.

Частота рецидивирования у наших пациентов зафиксирована на уровне 18,36% (n=47) и 27,77% (n=15) для взрослых и детей соответственно; p>0,05. При этом из всех повторных эпизодов в основной группе зафиксировано 35 повторных ИИ (74,47%), из них в трех случаях инсульты повторялись дважды, а у двоих пациентов — трижды, у 14 пациентов повторные ИИ явились причиной летального исхода; транзиторные ишемические атаки наблюдались у 9 пациентов (17,15%). Геморрагические инсульты развились у троих пациентов (6,38%), у двоих на фоне приёма антикоагулянтов, у одного — на фоне антиагрегантной терапии; двое пациентов скончались. Другие острые ишемические события были зафиксированы у 14 пациентов основной группы, из них у 9 пациентов это был инфаркт миокарда.

Следует отметить, что летальных исходов (балл 6 по шкале mRS) за период пребывания пациентов в стационаре зафиксировано не было. В то же время каждый десятый пациент скончался в течение оцениваемого периода катамнеза.

Всего за время наблюдения скончалось 23 (8,98%) пациента основной группы и 1 (1,85%) ребёнок.

Причинами смерти в основной группе в 14 (60,86%) случаях явился повторный ИИ, в 2 (8,69%) случаях — геморрагический инсульт (у одного из этих пациентов геморрагический инсульт развился на фоне болезни Фабри), 2 (8,69%) пациента скончались в результате инфаркта миокарда. В 5 (21,73%) случаях причинами смерти послужили другие причины (онкологические заболевания, кровотечение из внутренних органов, сахарный диабет).

Мы оценили социальное бремя инсульта в группе молодых пациентов. С этой целью использовали показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years) для количественной оценки потерянных лет жизни в результате преждевременного наступления смерти и инвалидности, а также рассчитали экономические потери, исходя из официальных значений ВВП на даты потери трудоспособности.

С учётом показателей DALY социальное бремя ИИ в группе пациентов молодого возраста представлено 3022,29 потерянными годами здоровой жизни, а также потенциально недополученным ВВП в размере 1 843 955 645,82 рублей с учётом показателей 2020 года.

Второе положение, выносимое на защиту. Дебют ишемического инсульта в нетипичном возрасте сопряжён с количественными и качественными комбинациями полиморфизмов тромбофильного спектра, а также с редкими болезнями. Доказано представительство ген-генных сочетаний, характерных исключительно для молодого и детского возраста, что диктует необходимость включения в стандарт диагностики молекулярно-генетического обследования и скрининга на орфанные заболевания.

Одной из задач нашего исследования была оценка вклада носительства генетических полиморфизмов тромбофильной направленности при ишемическом инсульте у пациентов в нетипичном возрасте как фактора риска, определяющего предрасположенность к сосудистым событиям и патогенетический вариант болезни.

Нами проведена верификация некоторых полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофильными состояниями: с помощью молекулярногенетического метода определены 8 полиморфизмов генов-регуляторов 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) у 154 (60,16%) молодых взрослых и 36 (66,67%) детей, а также с изменением реактивности стенки сосудов (NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T) у 36 (14,06%) молодых взрослых и 22 (39,29%) детей.

Проведённый количественный анализ показал, что по носительству числа SNP (от ноля до восьми и в среднем) пациенты основной и группы сравнения были сопоставимы (все оцениваемыми показатели р>0,05). В сравнении с группой контроля нами зарегистрированы достоверные отличия по среднему числу однонуклеотидных замен во всех группах оцениваемых генов.

Наиболее часто встречалось носительство 3–5 SNP генов-регуляторов гемостаза в обеих популяциях больных: на них приходится 68,84% и 66,67% у взрослых и детей с ИИ соответственно, тогда как в контрольной группе пик носительства — это 2–3 SNP (79,49%). По генам ГРС число однонуклеотидных замен у больных (n=58) в полтора раза больше, чем в группе контроля (n=65): 66 и 36; $1,14 \pm 0,10$ против $0,65 \pm 0,08$ (p $\leq 0,05$) соответственно.

Таким образом, по численным характеристикам группы больных и контроля имеют существенные отличия: с увеличением числа SNP растёт их встречаемость в популяции больных по сравнению с контрольной группой.

Оценить влияние суммы полиморфизмов генов-кандидатов на вероятность развития ишемического инсульта представляется возможным при расчёте показателя отношения шансов (ОШ).

Результаты при объединении групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Расчёт вероятности формирования ишемического инсульта в нетипичном возрасте в зависимости от числа однонуклеотидных замен

Ген-генное сочетание	Контроль	Дети + взрослые, n=190						
	n=117		•					
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ, 95%		ΚФ	χ^2	
0 SNР в генах ГРГ	3	1	0,20	0,02	2,05	0,976	2,338	
1 SNP в генах ГРГ	13	12	0,54	0,23	1,25	0,954	2,226	
2 SNР в генах ГРГ	51	39	0,33	0,20	0,56	0,999	18,588	
3 SNР в генах ГРГ	42	45	0,55	0,33	0,93	0,992	5,319	
4 SNР в генах ГРГ	6	59	8,33	3,40	20,39	0,000	29,159	
5 SNP в генах ГРГ	1	26	18,39	2,36	143,21	0,000	14,859	
6 SNР в генах ГРГ	1	8	5,10	0,60	43,10	0,084	2,866	
	n=65				n=58			
0 SNP в генах ГРС	29	12	0,32	0,14	0,73	0,003	7,895	
1 SNP в генах ГРС	30	26	0,95	0,46	1,96	0,629	0,022	
2 SNР в генах ГРС	6	20	5,18	1,87 14,35		0,001	11,724	
	n=65				n=51			
Суммарно 4 SNP в	21	12	0,64	0,28	1,50	0,894	1,082	
обоих пакетах генов	21	12 0,04	0,04	0,28	1,50	0,894	1,002	
Суммарно 5 SNP в	18	12	0,80	0,34	1,90	0,764	0,258	
обоих пакетах генов	10						0,230	
Суммарно 6 SNP в	5	12	3,69	1,18	11,56	0,017	5,731	
обоих пакетах генов	3	12	3,07	1,10	11,50	0,017	3,731	
Суммарно 7 SNP в	4	4	1,30	0,30	5,63	0,500	0,127	
обоих пакетах генов	7		1,50	0,50	3,03	0,500	0,127	
Суммарно 8 SNP в	1	0	_	_	_	1,000	0,791	
обоих пакетах генов	1	U			_	1,000	0,771	
Суммарно 9 SNP в	1	0		_	_	1,000	0,791	
обоих пакетах генов	1	U	_				0,791	
Суммарно 10 SNP в	0	0	_	_	_	1,000	_	
обоих пакетах генов	U						·	

Примечание: ОШ — отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ в нетипичном возрасте с группой контроля; ДИ — диапазон доверительного интервала, КФ — критерий Фишера; SNP — однонуклеотидные замены; ГРГ — гены тромбофильного спектра; ГРС — гены регуляторов тонуса сосудов; χ^2 — критерий хи— квадрат Пирсона.

Таблица 2 — Расчёт вероятности ишемического инсульта в нетипичном возрасте в зависимости от носительства полиморфизмов генов-регуляторов гемостаза

SNP	Состояние	Контроль,	Взрослые+дети, n=190					
	гена	n=117	Абс.	ОШ	ДИ	, 95%	ΚФ	
FGB: – 455	GG	84	103	0,47	0,28	0,77	0,999	
	GA	29	74	1,94	1,15	3,26	0,007	
	AA	4	13	2,07	0,64	6,68	0,155	
	GA+AA	33	87	2,15	1,30	3,56	0,002	
F2: 20210	GG	114	178	0,39	0,10	1,45	0,966	
	GA	3	12	2,56	0,69	9,52	0,111	
	AA	0	0	_	_	_	1,000	
	GA+AA	3	12	2,56	0,69	9,52	0,111	
F5: 1691	GG	115	178	0,26	0,05	1,21	0,990	
	GA	2	12	3,88	0,83	18,19	0,050	
	AA	0	0	_	_	_	1,000	
	GA+AA	2	12	3,88	0,83	18,19	0,050	
F7: 10976	GG	108	92	0,08	0,04	0,17	1,000	
	GA	8	28	2,35	1,02	5,45	0,026	
	AA	1	70	67,67	8,88	515,74	0,000	
	GA+AA	9	98	12,78	6,02	27,12	0,000	
F13: 103	GG	76	103	0,64	0,39	1,04	0,976	
	GT	39	73	1,25	0,76	2,04	0,219	
	TT	2	14	4,57	0,99	21,14	0,023	
	GT+TT	41	87	1,57	0,96	2,54	0,410	
ITGA2: 807	CC	52	56	0,52	0,32	0,85	0,997	
	CT	50	109	1,80	1,12	2,90	0,009	
	TT	15	25	1,03	0,51	2,07	0,540	
	CT+TT	65	134	1,91	1,17	3,12	0,006	
ITGB3: 1565	TT	85	127	0,76	0,45	1,27	0,885	
	TC	30	62	1,40	0,83	2,37	0,121	
	CC	2	1	0,30	0,03	3,56	0,946	
	TC+CC	32	63	1,32	0,79	2,21	0,173	
PAI- 1: -675	5G5G	24	44	1,17	0,66	2,07	0,347	
	5G4G	59	80	0,71	0,45	1,15	0,938	
	4G4G	34	66	1,30	0,78	2,16	0,183	
	5G4G+4G4G	93	146	0,86	0,48	1,52	0,752	
Применание: ОШ — отношение шансов при сравнении показателей и								

Примечание: ОШ — отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ и в контрольной группе; ДИ — диапазон доверительного интервала, КФ — критерий Фишера; SNP — однонуклеотидные замены.

Таблица 3 — Расчёт вероятности развития ишемического инсульта в зависимости от носительства полиморфизмов генов регуляторов стенки сосудов

SNP	Состояние	Контроль,	Взрослые+дети, n=36+22=58					
	гена	n=65	Абс.	ОШ	ДИ, 95%		КФ	
NOS3: 786	TT	38	15	0,25	0,11	0,54	0,999	
	TC	17	14	0,90	0,39	2,07	0,678	
	CC	10	29	5,50	2,32	13,07	0,000	
	TC+CC	27	43	4,03	1,84	8,83	0,000	
NOS3: 894	GG	50	35	0,46	0,21	1,01	0,986	
	GT	12	19	2,15	0,92	5,03	0,053	
	TT	3	4	1,53	0,32	7,37	0,436	
	GT+TT	15	23	2,19	0,99	4,86	0,037	

Примечание: ОШ — отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ и в контрольной группе; ДИ — диапазон доверительного интервала, КФ — критерий Фишера; SNP — однонуклеотидные замены.

Таким образом, при оценке вклада носительства отдельных полиморфизмов генов как фактора риска дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте нами отмечено, что появление в генотипе даже гетерозиготного аллельного варианта гена повышает шанс ИИ в 1,8 и более раза (тенденция отмечена по 7 из 10 оцениваемых генов). Нами установлено, что все участвующие в гемостазиологическом каскаде компоненты — факторы свёртывания, состояние сосудистой стенки, тромбоцитов по данным генетического анализа — были скомпрометированы.

Среди пациентов с ишемическим инсультом в нетипичном возрасте частота регистрации дикого генотипа была существенно ниже, чем в контрольной популяции (за исключением генов факторов II и V). Таким образом, гены F2: 20210 и F5: 1691, уровень которых в популяции больных с тромбозами в нетипичном возрасте достигает в Европе 20%, в популяции наших пациентов, как правило, имели дикий фенотип и регистрировались с частотой, сопоставимой с контрольной группой (Таблица 2).

Носительство 4 и 5 тромбофильных полиморфизма, или однонуклеотидные замены в генах обеих NO-синтаз достоверно повышало риск дебюта ИИ в

нетипичном возрасте (ОШ>2,36; $p \le 0,001$). В случае находки 6 из 10 SNP из обоих пакетов такой риск становится очевидным (ОШ=1,18; p = 0,017).

Анализ частоты встречаемости ген-генных комбинаций и их роли в качестве фактора риска ИИ в нетипичном возрасте начались с оценки сочетаний, включавших мутации F2: 20210G>A и F5: 1691G>A, роль которых как факторов риска тромбоза любой локализации в молодом возрасте не оспаривается. Такие комбинации нами были зафиксированы в 17 случаях: 12 пришлись на исследуемую популяцию больных, 5 — на контрольную группу. В обеих группах они входили в комбинацию с однонуклеотидными заменами в других генах регуляторов системы гемостаза, регуляторов стенки сосудов. комбинация, встречающаяся в популяции больных, не повторилась в контрольной группе, расчёт отношения шансов не имел смысла (в связи с невозможностью деления ноль). По-видимому, каждый случай болезни случай на бессимптомного носительства, каждая комбинация с участием F2: 20210G>A и F5: 1691G>A уникальны, и только сочетание с другими модифицирующими факторами риска приводит к реализации болезни в виде тромбоза (в нашем случае — ишемического инсульта). Не исключено, что участники контрольной группы, которые не сформировали тромбозы в молодом и детском возрасте, являются носителями набора «протективных» факторов.

Далее мы оценили влияние всех возможных комбинаций полиморфизмов генов на вероятность развития ИИ в нетипичном возрасте, рассчитав показатель отношения шансов (ОШ) (Таблица 4).

Показано, что большинство комбинаций, в которых присутствуют однонуклеотидные замены в генах фибриногена, рецепторов тромбоцитов и PAI-1 достоверно повышают шанс на дебют ишемического инсульта в нетипичном возрасте как минимум в 2,52 раза. Кроме того, комбинация носительства полиморфизмов генов ГРС в любом возрасте также повышает шанс на тромботическое событие в среднем в 3,28 раза. Были обнаружены такие сочетания из трех SNP генов ГРГ, например FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675

5G>4G, а также двух однонуклеотидных замен в генах ГРС, которые показали достоверное повышение возможности ИИ в нетипичном возрасте.

Таблица 4 — Расчёт вероятности ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте в зависимости от носительства ген-генных комбинаций (для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль	Взрослые+дети, n=190				
	n=117					
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	ΚФ
FGB:-455G>A+F13:103G>T	9	33	2,52	1,14	5,57	0,011
+PAI-1:-675 5G>4G*	5	24	3,24	1,18	8,92	0,010
FGB:-455G>A+ITGB3:1565	11	52	3,63	1,78	7,40	0,000
T>C+PAI-1:-675 5G>4G*						
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T	3	17	3,73	1,04	13,37	0,021
+PAI-1:-675 5G>4G*	n=65	n=36+22=58				
FGB:-455G>A	6	20	5,18	1,87	14,35	0,001
+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C	n=65	n=29+22=51				
+PAI-1:-675 5G>4G*	2	12	9,69	1,99	47,10	0,001

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

Таким образом, полученные нами ранее данные о количественном влиянии мутаций на риск дебюта ИИ были дополнены: выявлялись отдельные сочетания из трех SNP тромбофильного спектра или двух однонуклеотидных замен в генах ГРС, также достоверно повышающие вероятность развития ИИ в нетипичном возрасте.

Как показано в таблице 3, именно комбинации, в которых в обязательном порядке присутствуют однонуклеотидные замены в генах фибриногена, рецепторов тромбоцитов и PAI-1 достоверно повышают шанс на дебют ишемического инсульта в нетипичном возрасте как минимум в 3,24 раза.

Нами проанализированы комбинации, содержащие однонуклеотидные замены в генах обоих оцениваемых пакетов. Несмотря на относительно малое

число случаев во всех когортах выявлена их высокая прогностическая ценность $(O \coprod \ge 9,69; p \le 0,001)$.

Целенаправленный поиск на орфанные заболевания позволил выявить пациента с болезнью Фабри, 2-х пациентов — с болезнью мойа-мойа и 5 пациентов — с синдромом MELAS в исследуемой группе, что привело к уточнению патогенетического варианта инсульта и определило направление таргетной терапии.

Третье положение, выносимое на защиту. Комбинации однонуклеотидных замен в генах тромбофильного риска, а также показатель комплекса интима-медиа позволяют прогнозировать возраст дебюта, выживаемость и патогенетический вариант ишемического инсульта в нетипичном возрасте, однако не обладают прогностическим значением в отношении частоты рецидивирования и неблагоприятных исходов заболевания.

Нами была предпринята попытка прогнозирования возраста дебюта ИИ в зависимости от вариантов носительства оцениваемых генов. Данный результат был получен следующим путём: для улучшения процессов распознавания, с точки зрения математической обработки данных, нами введена градация по принципу дифференцированной балльной оценки (чем выше балл, тем большее влияние оказывает повреждающий фактор): за 0 принимали дикий аллельный вариант гена; за 1 — его гетерозиготное состояние; за 2 — патологический гомозиготный вариант гена. В прогностическую модель были введены все оцениваемые гены (10 точек), после математической обработки значимыми оказались гены F7: 10976 G>A и ITGB3: 1565 T>C. По имеющимся данным с помощью логистической регрессии был сформирован интегративный прогностический индекс (ИПИ, Z) по формуле:

$$Z=b_0+b4Var4+b6Var6$$
, где: $b0-0,977$; $b4-1,269$; $b6-0,981$; $Var4-$ состояние гена F7: 10976 G>A; $Var6-$ состояние гена ITGB3: 1565 T>C.

Прогноз развития инсульта в молодом или детском возрасте определяется полученной после вычисления суммой: если рассчитанный результат меньше нуля, то ИИ прогнозируется у ребёнка в возрасте 7–17 лет; больше нуля — ИИ в молодом возрасте.

Математическая обработка данных генотипирования дала возможность прогнозировать возраст дебюта ишемического инсульта в молодом возрасте (специфичность — 89,3%), но не обладала предиктивной способностью в отношении детского возраста (чувствительность — 38,3%).

Также нами было проверено утверждение, что носительство 1–2 тромбофильных полиморфизмов может быть протективным. В контрольной группе такое число однонуклеотидных замен встречалось достоверно чаще, а вероятность отсутствия ИИ в молодом возрасте возрастала в три раза (ОШ=3,44, ДИ 2,04–5,8, КФ 0,001); такая же тенденция была зафиксирована у детей (ОШ=2,74, ДИ 1,22–6,19, КФ 0,006).

Мы оценили возможность прогнозирования рецидивирования ишемических инсультов в молодом возрасте, используя результаты генотипирования. В анализ взяты все аллельные состояния оцениваемых генов и всевозможные ген-генные сочетания. Математический анализ продемонстрировал, что в популяции больных молодого возраста прогнозировать показатель рецидивирования ИИ на базе результатов генотипирования невозможно. Также это невозможно при укрупнении исследуемой когорты (объединение данных основной и группы сравнения).

Для уточнения прогноза, включающего летальный исход (балл по шкале mRS 6), анализ был проведён с уточнением параметров состояния сосудистой стенки (КИМ, RI, PI), а также пола, возраста и носительства тромбофильных полиморфизмов. Отбор прогностически значимых признаков, достоверно отличающихся у пациентов в нетипичном возрасте, должен был прогнозировать исход по шкале mRS 0–6 балла после окончания восстановительного периода болезни.

По имеющимся данным с помощью линейной регрессии была сформирована следующая формула:

mRS, балл =
$$b_0 + b1Var1 + b2Var2 + b3Var3 + b4Var4 + b5Var5$$
,

где: b0 — 6,3; b1 — 0,15; Var1 — возраст первого эпизода, годы; b2 — 1,44; Var2 — пол (мужской 1, женский – 0); b3 — 1,1; Var3 — F13: 103 G>T (состояние гена); b4 — 0,92; Var4 — ITGA2: 807C>T (состояние гена); b5 — 1,68; Var5 — ITGB3: 1565 T>C (состояние гена).

Графическое состояние прогностической модели представлено на рисунке 1.

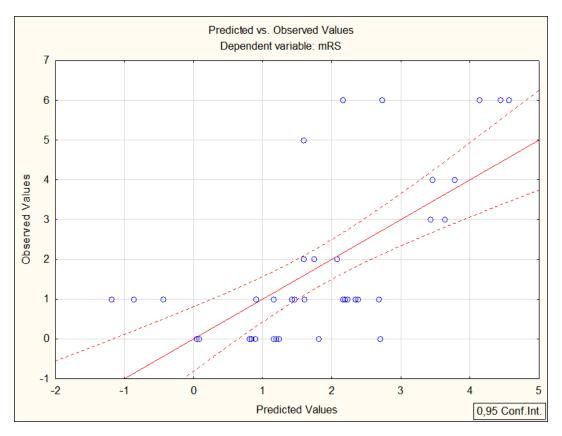


Рисунок 1 — Прогноз исхода ИИ на основании пола, возраста и генетической составляющей

Известно, что характеристики, в т. ч. оценка толщины комплекса интимамедиа сонной артерии, являются ранним маркером атеросклероза, а также напрямую связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В ряде исследований показано, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии увеличивается с возрастом. По данным метаанализа восьми исследований,

проведённого в 2007 году, увеличение толщины КИМ сонной артерии на 0,1 мм значимо увеличивает риск инсульта на 18% с учётом поправок на возраст. Однако в связи с отсутствием утверждённого протокола оценки этих показателей различные источники по-разному трактуют нормальные значения, особенно в молодом возрасте. В то же время анализ большинства литературных источников позволяет считать нормативным значение менее 0,7 мм.

В исследованной нами возрастной группе данные, очевидно, превышают это значение. В связи с этим некоторые характеристики сосудистой стенки (например, КИМ) могут служить условными индикаторами степени сосудистого риска и в целом биологического возраста у молодых пациентов.

Нами был проведён поиск возможности прогнозирования возраста первого эпизода ИИ в зависимости от показателя КИМ.

По имеющимся данным с помощью линейной регрессии была получена следующая формула: Возраст дебюта ИИ, годы = $25,52 + (12,24 \times \text{КИМ, мм})$.

Графическое состояние прогностической модели представлено на рисунке 2.

Также перед нами стояла задача прогнозирования инвалидности по комбинации доступных анамнестических и клинико-лабораторных данных. На первом этапе мы провели такую оценку с учётом выявленных комбинаций полиморфизмов генов тромбофильного риска, которые уже показали свои предиктивные свойства. В анализ взяты все аллельные состояния всех оцениваемых генов и всевозможные ген-генные сочетания.

Всего проанализировано 154 генотипа молодых взрослых и 36 детей как сформировавших инвалидность, так и не имеющих такого статуса на период остаточных явлений (два и более года после факта ишемического инсульта).

В результате проведённого математического моделирования в группе молодых взрослых и детей, а также в объединённой группе пациентов не выявлено возможностей прогнозирования такой категории, как формирование инвалидности, базируясь на исходной генетической составляющей.

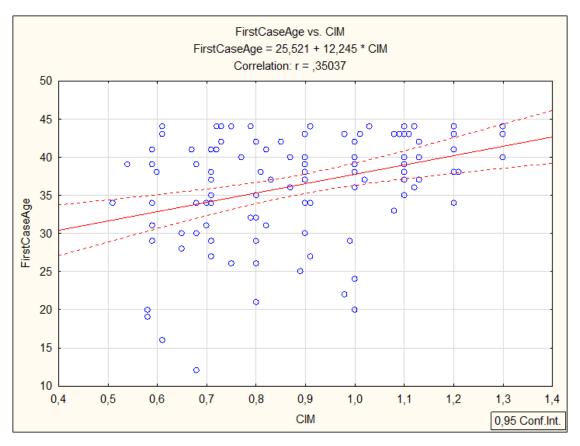


Рисунок 2 — Графическое состояние прогностической модели возраста первого эпизода ИИ (FirstCaseAge) на основании значения КИМ (CIM)

Четвертое положение, выносимое на защиту. На основании интегративной оценки острого периода ИИ с использованием шкал mRS и NIHSS возможно прогнозирование благоприятного исхода болезни с отсутствием инвалидности и независимости в повседневной жизни (94,4%), безрецидивного течения (96,77%) а также выживаемости пациента (99,1%), что позволяет планировать долгосрочную программу реабилитации на амбулаторном этапе.

Нами была сформулирована задача прогнозирования инвалидности по комбинации доступных анамнестических и клинико-лабораторных данных в оцениваемых популяциях больных. Всего в анализ были взяты 14 параметров, характеризующих анамнез, клинику и лабораторные данные острого периода инсульта. Попытка построить прогноз с учётом факторов течения острого периода, пола и возраста молодых взрослых оказалась успешной по параметру отсутствия инвалидности (специфичность оказалась существенной — 94,4%), при этом прогнозирование такого параметра, как инвалидность, оказалось

невозможным (чувствительность метода составила 33,9%). Решающими факторами для построения правила прогноза стали балл по шкале mRS и NIHSS в остром периоде болезни.

Увеличив выборку путём объединения популяции взрослых и детей, мы пришли к аналогичному результату: специфичность осталась также высокой — 91,4%, чувствительность низкой — 30,5%, а решающими факторами стали возраст пациента на момент дебюта ИИ и отклонение уровня фибриногена от референсных значений (по принципу норма – выше – ниже).

Также нами проведён математический анализ связи балла по шкале MRS в остром периоде заболевания и различных аспектов прогноза отдалённого периода ишемического инсульта. Полученные результаты показали высокую прогностическую ценность данного подхода.

Так, если у пациента в остром периоде ИИ одновременно выявлялось сочетание 3 и более баллов при оценке по шкале mRS и 8 и более баллов по шкале NIHSS, то иметь исход в виде формирования инвалидности резко повышался (ОШ=17,5; ДИ 95% 1,67–182,93; p=0,017).

Прогностическое значение оценки по шкалам mRS и NIHSS по отдельности также имело прогностическое значение на наличие категории «инвалидность» в исходе: ОШ=2,66; ДИ 95% 1,13–4,32; p=0,0089 — для шкалы mRS и ОШ=5,76; ДИ 95% 1,12–8,07; p=0,0000 — для шкалы NIHSS.

Далее мы оценили прогностическую значимость шкалы mRS в динамике заболевания. Было показано, что наличие 3 и более баллов по шкале mRS в остром периоде повышает шанс на сохранение высокого балла (3 и более) в периоде отдалённых последствий (ОШ=2,71; ДИ 95% 1,95–3,95; p=0,0000).

Такой же прогностической ценностью высоких баллов по шкале mRS в исходе (3 и более баллов) обладал показатель 8 и более баллов по шкале NIHSS в остром периоде (ОШ=4,83; ДИ 95% 1,97–6,37; p=0,0000).

Нами также предпринята попытка прогнозирования исхода ишемического инсульта в молодом возрасте по шкале mRS с учётом 14 параметров, характеризующих анамнез, клинику и лабораторные данные острого периода

инсульта у молодых взрослых. Попытка оказалась успешной по параметру специфичности (95,2%), однако чувствительность прогностического правила была низкой (45,8%). При этом решающее значение для всех переменных, взятых в анализ, имела оценка по шкале mRS в остром периоде.

Нами выполнена оценка возможности прогнозирования летального исхода (n=23) или его отсутствия по доступным сведениям анамнеза и клинико-лабораторным данным течения острого периода болезни и носительству полиморфизмов генов-кандидатов тромбофильного риска.

Использование математического метода линейного дискриминантного анализа позволяет выявить ту совокупность признаков, которая характеризует каждый вариант исхода инсульта (летальный или его отсутствие) и получить решающее правило (ИПИ — интегративный прогностический индекс). Если в результате подстановки данных конкретного больного в решающее правило получается значение ИПИ меньше 0, то больного относят к группе выживших после ИИ, если ИПИ больше 0 — то к группе летального исхода.

Всего в анализ были взяты 14 параметров, характеризующих анамнез, клинику и лабораторные данные острого периода инсульта: пол, возраст, показатель по шкале mRS в остром периоде при поступлении, показатель по шкале NIHSS, наличие фокуса инфаркта по результатам КТ (MPT) в остром периоде, вовлечённый сосудистый бассейн, данные УЗИ брахиоцефальных артерий (процент стеноза), латерализация клинической симптоматики в остром периоде, уровень глюкозы, фибриногена, тромбоцитов в остром периоде, значимые изменения на ЭКГ, патогенетический тип инсульта, согласно критериям ТОАST, и факт курения. Также в поиск прогностически значимых признаков были включены все оцениваемые гены (10 точек) по вышеописанному принципу: за 0 принимали дикий аллельный вариант гена; за 1 — его гетерозиготное состояние; за 2 — патологический гомозиготный вариант гена. По результатам математической обработки значимыми оказались балл по шкале NIHSS в остром периоде ИИ и состояние гена F13: 103 G>T.

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

$$Z = b_0 + b18Var18 + b8Var8$$

где: b0 — 5,444193; b18 — 1,56365; b8 — 0,1747949; Var18 — состояние гена F13: 103 G>T; Var8 — балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар в остром периоде.

Математическая обработка данных острого периода дала возможность прогнозировать такой параметр, как выживаемость молодых взрослых в периоде остаточных явлений ИИ (специфичность оказалась 99,1%), при этом, ориентируясь на чувствительность метода (составила 11,1%), достоверно прогнозировать летальный исход при ИИ в этом возрасте не представляется возможным.

ВЫВОДЫ

- 1. Факторами высокого риска раннего дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте являются сочетание носительства полиморфизмов генов тромбофильного спектра (65,38–62,96%), заболеваний сердечно-сосудистой системы (31,64–61,11%) и дислипидемии (45–47,10%), что определяет патогенетический вариант болезни независимо от возраста.
- 2. Острый период ишемического инсульта в нетипичном возрасте характеризуется тяжестью состояния (по шкалам NIHSS и mRS, с угнетением уровня сознания, а также судорог у детей), преобладанием двигательных, вестибуломозжечковых и речевых нарушений. К периоду остаточных явлений неврологический дефицит был представлен преимущественно двигательными нарушениями, регистрация которых достоверно сократилась по сравнению с острым периодом независимо от возраста дебюта ИИ.
- 3. В каждом изучаемом возрастном периоде выявлены 7–8 однонуклеотидных замен тромбофильного риска, повышающих вероятность

развития ишемического инсульта; наиболее высокорисковым для дебюта независимо от возраста является носительство NOS3: 786 CC (ОШ≥4,4; p≤0,002).

- 4. Комбинации однонуклеотидных замен в генах фибриногена и/или рецепторов тромбоцитов (ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C) и/или PAI-1 достоверно повышают шанс раннего дебюта ишемического инсульта 3,15 возрасте В И более раза; комбинация нетипичном носительства полиморфизмов генов NO-синтаз в любом возрасте также повышает шанс на тромботическое событие в 4,59 и более раза.
- 5. В остром периоде ИИ у молодых пациентов оценка по интегративным шкалам NIHSS и mRS позволяет прогнозировать благоприятные исходы в периоде остаточных явлений в виде выживаемости, отсутствия инвалидности, высокого уровня самообслуживания (специфичность 79,0−99,1%), а также неблагоприятных исходов в виде утраты независимости в повседневной жизни (ОШ≥2,71 и р≤0,017) и формирования инвалидности (ОШ≥2,66 и р≤0,0089).
- 6. Носительство 4–5 полиморфизмов генов тромбофильного спектра и 2 SNP генов регулятора тонуса сосудов достоверно повышает риск заболевания независимо от возраста по сравнению с контрольной группой (ОШ≥4,59; р≤0,05) однако не обладает предиктивной способностью риска развития инвалидности, низкой степени самообслуживания и рецидивирования в отдаленном периоде болезни.
- 7. Ишемический инсульт, дебютирующий в детском и молодом возрасте, является серьёзной медико-социальной проблемой и проявляется значительным бременем для общества, представленным годами потерянных лет здоровой жизни, инвалидизирующими последствиями и недополученным ВВП.
- 8. Организация консультативного приёма на амбулаторно-поликлиническом этапе доказала свою целесообразность в виде обеспечения доступности специализированной помощи и повышения приверженности к терапии при динамическом наблюдении пациентов, перенёсших ИИ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. На всех этапах оказания помощи пациентам с ИИ для максимально ранней диагностики, определения патогенетических вариантов заболевания и возможности назначения патогенетической терапии необходимо повышать информированность профильных специалистов, особенно педиатрического профиля. С этой целью дополнить программу последипломного обучения профильных специалистов.
- комплекс обследования пациентов В нетипичном возрасте ишемическим инсультом следует включить молекулярно-генетическое наиболее обследование (как минимум, ПО часто регистрируемым однонуклеотидным неблагоприятным прогностически заменам), целенаправленный поиск орфанных заболеваний независимо от наличия других факторов риска и патогенетического варианта болезни.
- 3. Рекомендуется использовать прогностические правила с целью выделения групп риска по различным исходам ишемического инсульта в нетипичном возрасте, позволяющие прогнозировать неблагоприятные исходы для возможной коррекции мероприятий в восстановительном периоде.
- 4. Представленный в работе терапевтический подход к сопровождению пациентов рекомендуется для применения в практической деятельности врачейневрологов, педиатров, неонатологов, реабилитологов как для планирования вторичной профилактики тромботических событий, так и для разработки персонифицированного подхода к больным, перенёсшим ишемический инсульт в нетипичном возрасте.
- 5. Учитывая сходство в клинической картине, лабораторных показателях и прогнозе пациентов нетипичного возраста, следует придерживаться единого организационного и терапевтического алгоритма у молодых взрослых пациентов и детей старше 7 лет, что требует организации специализированного консультативного приёма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВВП – валовой внутренний продукт ГРГ – гены регуляторы гемостаза

ГРС – гены регуляторы сосудистой стенки

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИИ – ишемический инсульт

ИПИ – интегративный прогностический индекс

КА – индекс атерогенности КИМ – комплекс интима-медиа КТ – компьютерная томография

КФ – критерий Фишера

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

MPA — магнитно-резонансная ангиография
 MPT — магнитно-резонансная томография
 MCЭ — медико-социальная экспертиза

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

OP — относительный риск ОШ — отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАО – отделение реанимационно-анестезиологическое

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФФИ – Российский фонд фундаментальных исследований

САК – субарахноидальное кровоизлияние: СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТК УЗДГ — транскраниальная ультразвуковая допплерография

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

ХС – холестерин

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография Эхо-КГ – эхо-кардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

CADASIL – Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and

Leukoencephalopathy

DALY — Disability— Adjusted Life Years (или ПГЗЖ — потерянные годы здоровой жизни)

MELAS – Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes

mRS — Modified Renkin Scale, шкала Рэнкина

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

(Шкала инсульта национального института здоровья)

PI – Pulsatility Index (индекс пульсации)

RI – resistance/resistive index (индекс резистентности)

SNP – single nucleotide polymorphism

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment:

YLD — Years Lived with Disability или ГУТ — годы утраченной трудоспособности:

YLL – Years of Life Lost или ПГЖ – потерянные годы жизни:

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Пинчук, Е.А. Анализ ситуации по цереброваскулярной патологии в Екатеринбурге за 2001— 2002 гг. / Пинчук Е.А., Гусев В.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 9. С. 121.
- 2. Гусев, В.В. Клинико-этиологические особенности формирования, подходы к диагностике, лечению и профилактике ОНМК у детей (литературный обзор) / **В.В. Гусев,** О.А. Львова // Инсульт: мультидисциплинарная проблема: сборник лекций и тезисов по материалам межрегиональной научно— практической конференции. Челябинск, 2008. С. 38—44.
- 3. Гусев, В.В. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / **В.В. Гусев,** Д.В. Попов, Д.А. Чегодаев // Инсульт: мультидисциплинарная проблема: сборник лекций и тезисов по материалам межрегиональной научно— практической конференции. Челябинск, 2008. С. 32 37.
- 4. Острые нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте: клиникоэпидемиологические особенности течения и факторы риска / О.А. Львова, А.В. Сулимов, М.Н. Лушина, **В.В. Гусев** // Материалы научно— практической конференции, посвященной 85— летию СМП им. В.Ф. Капиноса. — Екатеринбург, 2008. — С. 161—164.
- 5. Применение Омарона у пациентов с постинсультными когнитивными расстройствами / В.А. Парфенов, Г.Р. Белавина, Н.В. Вахнина, В.В. Гусев, Я.И. Левин, С.П. Маркин, Ю.А. Старчина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 6. С. 41–44.
- 6. Гусев, В.В. Диагностика и лечение инсульта у детей / **В.В. Гусев,** О.А. Львова, М.Н. Лушина // глава в кн. «Избранные лекции по неврологии детского возраста» под. ред. д.м.н., проф. О.П. Ковтун, к.м.н. доц. О.А. Львовой. Екатеринбург: УГМА, 2009. С. 435 462.
- 7. Львова, О.А. Апоптоз: молекулярная биология и его роль в патологии нервной системы (литературный обзор) / О.А. Львова, **В.В. Гусев,** Д.А. Чегодаев// Нейрохирургия и неврология детского возраста, 2009. вып. 3–4. С. 87 99.
- 8. Гусев, В.В. Болезни обмена как редкая причина ишемического инсульта у молодых пациентов и детей / **В.В. Гусев**, О.А. Львова, Р.А. Салеев // Вестник первой областной клинической больницы. -2010. выпуск XXII, № 2. С. 39–42.
- 9. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы / О.А. Львова, А.Е. Орлова, **В.В. Гусев**, О.П. Ковтун, Д.А. Чегодаев // Системная интеграция в здравоохранении. -2010. -№ 4 (10). -C. 20–35.

- 10. Гусев, В.В. Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей / **В.В. Гусев,** О.А. Львова // Системная интеграция в здравоохранении. -2010. -№ 4 (10). -C. 51–59.
- 11. Львова, О.А. К вопросу об эпидемиологии и факторах риска цереброваскулярной патологии в детском и молодом возрасте / О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун // Вестник Уральской медицинской академической науки. №3 (31). 2010. С. 21–23.
- 12. Факторы риска и клинические особенности ишемического инсульта у лиц молодого возраста // **В.В. Гусев**, О.А. Львова, А.А. Чарушникова, М.С. Межирицкая, Е.В. Пономарева, Т.А. Попова, М.Ю. Новосёлова, И.В. Козлова // Материалы конференции, посвященной 60-летию МУ ЦГКБ № 23. г. Екатеринбург: Изд-во ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, 2011. С. 71—76.
- 13. Балуева, Т.В. Болевые синдромы у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения /Т.В. Балуева, **В.В. Гусев**// Материалы конференции, посвященной 60− летию МУ ЦГКБ № 23. г. Екатеринбург: Изд-во ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, 2011. С. 80- 82. (всего 126 с.).
- 14. Львова, О.А. Полиморфизм генов гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей и молодых пациентов / О.А. Львова, **В.В. Гусев,** Д.А. Чегодаев // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: Материалы I заочной Международной научнопрактической конференции 31 марта 2011 г. М.: «Буки-Веди», 2011. С. 164–166.
- 15. Фактор риска ишемических инсультов у детей и пациентов молодого возраста / О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев, Д.А. Чегодаев // Российский педиатрический журнал. 2011. № 5. С. 39 45.
- 16. Ишемический инсульт в молодом возрасте и у детей: особенности факторов риска и этиологии / О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев, А.А. Чарушникова, М.С. Межирицкая // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2011. № 4. С. 32–38.
- 17. Аллельные варианты генов гемокоагуляции у пациентов с ишемическим типом инсультов / О.А. Львова, **В.В. Гусев**, А.А. Костромина, А.Н. Решетова, Е.Е. Курицына // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: Материалы III Международной научнопрактической конференции 31 марта 2012 г. Екатеринбург: Буки-Веди, 2012. С. 153 156.
- 18. Балуева, Т.В. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта / Т.В. Балуева, **В.В. Гусев**, О.А. Львова // Русский медицинский журнал, выпуск «Заболевания костно-мышечной системы». 2013. № 21. С. 1044–1045.
- 19. Структура генетически детерминированных тромбофилий у детей с ишемическим инсультом / О.А. Львова, **В.В. Гусев,** Е.С. Ворошилина, М.Ю. Абилова, А.Н. Решетова, А.А. Костромина, Е.Е. Курицына // Материалы VI-ой Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. С. 215 216.
- 20. Клинический случай асептического тромбоза венозных мозговых синусов у ребенка 11 лет / О.А. Львова, В.В. Гусев, Е.А. Орлова, А.М. Самцова // Тромбоз, гемостаз и реология. -2013. №1 (53). C. 68 74.

- 21. Genes' condition in infants with congenital heart diseases and ischemic stroke / O. Lvova, O. Samarina, O. Kovtun, K. Kazantsev, A. Nesterova, **V. Gusev,** M. Lezhnina // Cardiology in the Young. 2013. vol. 23 (suppl 1). S 98.
- 22. Львова, О.А. Болезнь Мойя-Мойя единственная и достаточная причина для острого нарушения мозгового кровообращения? / О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013. № 1. С. 50 56.
- 23. Hemostasis genes' condition in young slavic patients with ischemic stroke / V.V. Gusev, O.A. Lvova, A.M. Alasheev, A.A. Charushnikova, A.V. Mamonova, S.A. Savin, M.Y. Abilova // Cerebrovascular Disease. 2013. vol. 35 (suppl 3). P. 459.
- 24. Genes' condition in infants with the operated congenital heart diseases and ischemic stroke / O. Lvova, A. Nesterova, **V. Gusev**, E. Voroshilina, E. Partyulova // European Journal of Paediatric Neurology. 2013. Volume 17, Supplement 1. P. S145.
- 25. The role of thrombophilic and procoagulant genes' polymorphisms in children's stroke with moyamoya disease / O.A. Lvova, **V.V. Gusev**, A.E. Tsoriev, A.A. Golovaneva // European Journal of Paediatric Neurology. 2013. Volume 17, Supplement 1. P. S145–S146.
- 26. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор артериальных ишемических инсультов у детей раннего возраста / О.А. Львова, **В.В. Гусев,** Н.Н. Кузнецов, Е.С. Ворошилина, Е.А. Партылова, Д.А. Баранов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 9. С. 13–20.
- 27. Эпидемиология и этиология острых нарушений мозгового кровообращения у детей грудного возраста / О.А. Львова, Н.Н. Кузнецов, **В.В. Гусев,** Вольхина С.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. − 2013. − № 2. − С. 50−55.
- 28. Детский ишемический инсульт: вклад полиморфизма генов фолатного цикла и гипергомоцистеннемии / О.А. Львова, Гусев В.В., Ковтун О.П., Гаврилов И.В., Решетова А.Н., Степанова А.Э., Ворошилина Е.С. // Сибирский медицинский журнал. − 2013. − № 3, том $28. C.\ 34 40$.
- 29. Балуева, Т.В. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта / Т.В. Балуева, **В.В. Гусев**, О.А. Львова // Русский медицинский журнал. 2013. Выпуск «Заболевания костно-мышечной системы», № 21. С. 1044 1045.
- 30. К вопросу о динамике двигательных нарушений у больных в острейшем и остром периоде инсульта / **В.В. Гусев**, О.А. Львова, Т.В. Балуева, Н.Н. Ломакина, Н.Б. Шахмаева, О.С. Сырцова // Актуальные аспекты организации и качества медицинской помощи на догоспитальном этапе в условиях работы в системе ОМС: Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию станции скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса. Екатеринбург, 2013. С. 348 352.
- 31. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла / О.А. Львова, Д.А. Баранов, **В.В. Гусев**, О.В. Самарина, Д.А. Чегодаев // Глава 2 в монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» под редакцией Ковтун О.П. Екатеринбург: Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013. С. 29 63.
- 32. Генетическая тромбофилия как междисциплинарная проблема / Н.Н. Кузнецов, А.Ю. Бражников, Д.А. Баранов, О.А. Львова, **В.В. Гусев**, А.В. Спирин, А.Н. Плаксина, Е.А. Партылова // Глава 3. в монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» под редакцией Ковтун О.П. Екатеринбург: Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013. С. 64 199.

- 33. Inherited thrombophilia as a risk factor for transient ischemic attack in children / O.A. Lvova, **V.V. Gusev**, M.Y. Lukashchuk, E.A. Orlova // Cerebrovascular Disease, 2014. Vol. 37, Suppl. 1. P. 674 675.
- 34. Львова, О.А. Эпидемиологическая характеристика острых нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте (первый опыт создания регистра) / О.А. Львова, **В.В. Гусев** // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Том 114, № 8. С. 384–385.
- 35. Постинсультный болевой синдром: к вопросу об эффективности локальных инъекций НПВС / Т.В. Балуева, **В.В. Гусев**, В.А. Широков, О.А. Львова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2014. Том 114, № 8. С. 103-104.
- 36. Львова, О.А. Место дезагрегантов в системе вторичной профилактики ишемического инсульта у детей и молодых больных / О.А. Львова, В.В. Гусев // Фарматека. -2014. -№ 13. C. 26 30.
- 37. Gusev, V. Dyslipidemia as the possible risk factor for arterial ischemic stroke in young / V. Gusev, O. Lvova, M. Votty // International Journal of Stroke. -2015. Vol. 10 (Suppl. 2). P. 246.
- 38. The diagnostic value of thrombophilic genes' polymorphisms in children with transient ischemic attack / O. Lvova, **V. Gusev**, E. Orlova, M. Lukashchuk // European Journal of Paediatric Neurology. 2015. Volume 19, Supplement 1. P. S43.
- 39. Клинико-лабораторная характеристика исходов и критерии прогноза инвалидности у детей, перенесших геморрагический инсульт / О.А. Львова, **В.В. Гусев,** А.Н. Тырсин, А.Ю. Бражников, Л.В. Шалькевич // Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. $\mathbb{N}2(62)$. С. 37 44.
- 40. Клинико-лабораторная характеристика транзиторных ишемических атак, дебютирующих в детском и молодом возрасте / Е.А. Орлова, О.А. Львова, **В.В. Гусев**, К.И. Черешнев, И.В. Гаврилов, М.Ю. Лукащук, И.И. Астрюхина, О.И. Кензина, Е.И. Кузнецов // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2015. выпуск 4 (31). С. 56 59.
- 41. Анализ помесячной заболеваемости церебральным инсультом в 2015 году (на примере микрорайона Эльмаш Г. Екатеринбурга) / Г.А. Осинкин, **В.В. Гусев**, В.А. Широков, Т.В. Балуева // III Конгресс неврологов Урала : Материалы межрегиональной научнопрактической конференции, Екатеринбург, 01–03 декабря 2016 года. Екатеринбург: Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, 2016. С. 59 61.
- 42. Транзиторные ишемические атаки, дебютирующие в детском и молодом возрасте: факторы риска и подходы к терапии / О.А. Львова, Е.А. Орлова, И.В. Гаврилов, В.В. Гусев, Е.А. Партылова, К.И. Черешнев, М.Ю. Лукащук, И.И. Астрюхина, О.И. Кензина // Уральский медицинский журнал. 2016. № 4(137). С. 35 40.
- 43. Предикторы формирования эпилепсии у перенесших ишемический инсульт детей / О.А. Львова, Л.В. Шалькевич, А.Н. Дронь, М.Ю. Лукащук, Е.А. Орлова, В.В. Гусев, Е.В. Сулейманова, А.В. Сулимов, А.И. Кудлач // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116(8). С. 4 8.
- 44. Lvova, O. The possible role of thrombophilic single nucleotide polymorphisms as a risk factor for acute ischemic stroke in toddlers / O. Lvova, D. Baranov, **V. Gusev** // European Stroke Journal. May 2016. 1 (1 suppl). P. 171.

- 45. Thrombophilic genes' combinations as the risk factors for paediatric transient ischemic attack / O. Lvova, V. Gusev, E. Orlova, M. Lukashuk // European Stroke Journal. May 2016. 1 (1 suppl). P. 171 172.
- 46. Epilepsy risk prognosis in children with arterial ischemic stroke / O. Lvova, M. Lukashchuk, L. Shalkevich, V. Gusev, A. Dron, A. Sulimov, E. Orlova// European Stroke Journal. May 2016. 1 (1 suppl). P. 148.
- 47. Gusev, V. Clinical case of Fabry disease: detection following the stroke / V. Gusev, O. Lvova, A. Tsoriev // European Stroke Journal. May 2016. 1 (1 suppl) P. 148–150.
- 48. Балуева, Т.В. Постинсультный болевой синдром: распространенность, факторы риска // Т.В. Балуева, В.А. Широков, В.В. Гусев // Уральский медицинский журнал. -2016. N
 div 10(143). C.5 8.
- 49. Influence of meteorological conditions on the incidence and mortality from cerebral stroke in the industrial center/ G. Osinkin, V. Shirokov, O. Starodubceva, V. Gusev, O. Lvova // Cerebrovascular Disease. 2017. vol. 43 (suppl 1). P. 21.
- 50. Evaluation of Aspirin Effectiveness and Safety in Children with Arterial Ischemic Stroke / O.A. Lvova, V.V. Gusev, A.N. Dron, N.N. Kuznetsov, A.U. Bragnikov, E. Kazakova, R.I. Suleymanova // Cerebrovascular Disease. 2017. vol. 43 (suppl 1). P. 96.
- 51. The Role Of The Procoagulant And Prothrombotic Genes In Predicting Of Disability After Arterial Ischemic Stroke In Children / O.A. Lvova, A.P. Sergeev, V.V. Gusev, A.N. Dron' // Cerebrovascular Disease. 2017. vol. 43 (suppl 1). P. 97.
- 52. Stroke- Related Seizures and EEG Data in Acute Period of Arterial Ischemic Stroke Can Predict Post- Stroke Epilepsy in Children / O. Lvova, A. Dron, L. Shalkevich, V. Gusev // Cerebrovascular Disease. 2017. vol. 43 (suppl 1). P. 97.
- 53. Arterial Ischemic Stroke In Children: Whether or Not Procoagulant And Prothrombotic Genes Are Able to Predict the Outcome? / O.A. Lvova, A.P. Sergeev, V.V. Gusev, A.N. Dron', S.U. Kiselev // Brain Injury. 2017. vol. 31 (выпуск 6– 7). Р. 1000 1001.
- 54. Гусев, В.В. Опыт использования препарата Релатокс в комплексной терапии спастичности руки после инсульта / В.В. Гусев, О.А. Львова, Т.В. Балуева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. №9(3). С. 59 61.
- 55. Балуева, Т.В. Лечение пациента с двумя последовательными эпизодами артериальной эмболии (клиническое наблюдение) / Т.В. Балуева, В.В. Гусев, И.Р. Улицкий // Уральский медицинский журнал. 2017. № 10(154). С. 8—12.
- 56. Mirror Therapy In Complex Rehabilitation Of The Function Of The Upper Extremity In The Early Recovery Period Of Ischemic Stroke / N.A. Kurenkova, A.D. Shukaylova, A.E. Bakeeva, D.V. Popov, V.V. Gusev, O.A. Lvova // Journal of the Neurological Sciences. 2017. Vol. 381. P. 603.
- 57. Балуева, Т.В. Оценка эффективности комплексного лечения постинсультного болевого синдрома / Т.В. Балуева, В.В. Гусев, В.А. Широков // Российский журнал боли. 2018. №2 (56). С.199 200.
- 58. Кривенко Н.В., Куплин А.А., **Гусев В.В.** Эффективное здравоохранение как фактор обеспечения социально— демографической безопасности региона. Пространственные исследования на Дальнем Востоке России: проблемы, результаты, перспективы : материалы международной научно— практической конференции (5 декабря 2017 г., Хабаровск): сб. ст. / под ред. П.А. Минакира; Российская академия наук, Дальневосточное отделение, Институт экономических исследований. Хабаровск : ИЭИ ДВО РАН, 2018. С. 48 53.

- 59. Аспирин как препарат вторичной профилактики ишемического инсульта у детей: современные подходы к оценке эффективности и безопасности / О.А. Львова, Н.Н. Кузнецов, А.Н. Дронь, **В.В. Гусев,** А.Ю. Бражников, Е.С. Казакова, Р.И. Сулейманова // Сборник тезисов 3— го международного Форума АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии, 22— 24 марта 2018, Москва М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 2018. С. 88—89.
- 60. Клинический случай семейной тромбофилии с развитием ишемических инсультов у молодой женщины и ребенка / В.В. Гусев, О.П. Ковтун, О.А. Львова, М.А. Ахкямова // Уральский медицинский журнал. − 2019. − № 13(181). − С. 28 − 31.
- 61. Распространенность и сравнительные характеристики болевого синдрома в плечевом суставе в постинсультном периоде у пациентов различных возрастных групп / Т.В. Балуева, В.В. Гусев, В.А. Широков // Уральский медицинский журнал. − 2019. − № 13(181). − С. 8 − 10.
- 62. Atrial fibrillation and outcomes in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolysis / V.G. Grachev, V.V. Gusev, E.D. Galeeva, T.S. Tsypushkina, V.D. Strepetova, O.G. Smolenskaya // EP Europace. Vol. 21, Issue Supplement_2, March 2019. P.ii532–ii719.
- 63. Эффективность и безопасность тромболитической терапии ишемического инсульта в зависимости от наличия фибрилляции предсердий / В.Г. Грачев, В.В. Гусев, С.С. Веденская [и др.] // Актуальные вопросы заболеваний внутренних органов : Материалы конференции, посвященной 85-летию кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Екатеринбург, 16 марта 2021 года. Екатеринбург: Общество с ограниченной ответственностью "ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ", 2021. С. 27 31.
- 64. Гусев, В.В. Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / В.В. Гусев, О.А. Львова, Н.А. Шамалов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2021. № 20(6). 3044.
- 65. Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста / В.В. Гусев, О.П. Ковтун, О.А. Львова и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2022. − № 14(3). С. 12 − 18.
- 66. Роль курения как фактора риска инсультов в молодом возрасте / В.В. Гусев, Д.А. Медведева, О.А. Львова, Н.А. Шамалов, О.П. Ковтун // Клиницист, 2022. № 16(1). К653.
- 67. Щедеркина И.О., Зыков В.П., Гузева В.И., Львова О.А., **Гусев В.В.** Инсульты у детей / В кн. Федеральное руководство по детской неврологии, Изд. 2 дополненное и переработанное. Москва, 2023 С. 379 435.

Интеллектуальная собственность

- 1. Способ прогнозирования инвалидности у детей с ишемическим инсультом патент № 2624385 / О. А. Львова, В. В. Гусев, А. Н. Тырсин, Л. В. Шалькевич // Изобретения. Полезные модели: Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности. 2017. № 19. Дата публикации 03.07.17 http://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/BULLETIN/IZPM/2017/07/10/INDEX_RU.HTM (решение о выдаче патента 18.04.2017).
- 2. Способ дифференцированного прогнозирования ишемического и геморрагического инсульта у ребенка с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения: пат. ВУ №

- 21232 / Шалькевич Л.В., Львова О.А., Тырсин А.Н., Гусев В.В.; Опубл. 30.08.2017. (приоритетная справка 30.08.2016).
- 3. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022682882 Программа генерирования значимых комбинаций полиморфизмов генов. Авторы: Сергеев А.П., Косаченко А.И., Буторова А.С., Павлова С.В., Львова О.А., Гусев В.В. (дата регистрации 29 ноября 2022 г.).
- 4. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022682731 Программная реализация проверки статистических гипотез с помощью точного критерия Фишера. Авторы: Сергеев А. П., Буторова А.С., Косаченко А.И., Гусев В.В., Львова О.А. (дата регистрации 25 ноября 2022 г.).
- 5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620753 База данных результатов обследования пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения на носительство генетических полиморфизмов тромбофильного спектра. Авторы: Гусев В. В., Львова О.А., Буторова А.С., Сергеев А.П., Сергеева М.В. (дата регистрации 01 марта 2023 г.).

Научное издание

Гусев Вадим Венальевич

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В НЕТИПИЧНОМ ВОЗРАСТЕ: ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОГНОЗА И ФОРМИРОВАНИЯ ИСХОДОВ

3.1.24. — Неврология

3.1.21. — Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.03 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 19.03.2024 г.

Подписано в печать 19.03.2024 г. Формат $60 \times 84\ 1/16$. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.