

- F, Lucidi V.* et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol Med.* 2012; 117(8): 1408–18.
14. *Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Chetkina T.S., Smirnov I.E.* Ultrasonic methods of quantitative assessment of the structure of the liver parenchyma in healthy children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 1: 31–7 (in Russian).
 15. *Rath T., Menendez K.M., Kügler M., Hage L., Wenzel C., Schulz R.* et al. TIMP-1/-2 and transient elastography allow non invasive diagnosis of cystic fibrosis associated liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44(9):780–7.
 16. *Surkov A.N., Kucherenko A.G., Gerasimova N.P., Smirnov I.E., Zinovieva A.E.* The relationship of serum markers of fibrosis with changes of structural and functional state of the liver in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2010; 2: 28–31 (in Russian).
 17. *Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tutmanova E.L.* Dynamics of markers of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 3: 23–7 (in Russian).
 18. *Dvoryakovskiy I.V.* (Ed.). *Ultrasound anatomy of a healthy child.* М.: «Strom»; 2009 (in Russian).
 19. *Garcia G., Keefe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3053–5.
 20. *Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tutmanova E.L.* Features of fibrosis and cirrhosis monitoring in children with chronic liver diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2009; 2: 31–4 (in Russian).
 21. *Mayer-Hamblett N., Kloster M., Ramsey B.W., Narkewicz M.R., Saiman L., Goss C.H.* Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013; 34(2): 232–8.
 22. *Shakina L.D., Smirnov I.E.* Molecular markers hypoxic transformation of angiogenesis in the liver. *Molecular medicine.* 2012; 3: 22–8 (in Russian).

Поступила 16.10.13

Сведения об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием пульмонологии и аллергологии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ педиатрии, e-mail: oisimonova@mail.ru; **Ивлева Светлана Анатольевна**, врач отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ педиатрии, e-mail: IvlevaSV@gmail.com; **Дворяковский Игорь Вячеславович**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ педиатрии, e-mail: dvor2009@yandex.ru; **Сурков Андрей Николаевич**, канд. мед. наук, врач отд-ния восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831-005-036.11-053.2-02-07

И.Е. Смирнов, Н.Л. Нечаева, А.Г. Кучеренко, Л.М. Кузенкова

ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Представлены данные комплексного обследования 50 детей в позднем восстановительном периоде перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Установлены ведущие факторы риска формирования ишемического инсульта и закономерности изменений факторов эндотелиальной дисфункции у этих больных: существенное повышение уровней гомоцистеина и фактора Виллебранда (vWF), увеличение содержания эндотелина-1 и снижение концентраций оксида азота (NO). Эти изменения в совокупности способствуют повышению риска тромбообразования и развития ишемического инсульта у детей. Показано, что степень отклонений некоторых из этих параметров (соотношение NO/эндотелин-1 и vWF) позволяет прогнозировать вероятный долгосрочный неврологический исход перенесенного эпизода ишемии у детей.

Ключевые слова: ишемический инсульт у детей, факторы эндотелиальной дисфункции, факторы риска

I.E. Smirnov, N.L. Nechaeva, A.G. Kucherenko, L.M. Kuzenkova

RISK FACTORS AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH THE HISTORY OF THE ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented data of the comprehensive examination of 50 children in the late recovery period after the acute ischemic cerebrovascular disorder (AICD). There were established leading risk factors of the formation of AICD and the consistent pattern of the change of factors of endothelial dysfunction in these patients: a substantial elevation in the levels of homocysteine and von Willebrand factor (vWF), the increase of endothelin-1 content and the decrease of concentrations of nitric oxide. These changes as a whole contribute to the rise of the risk of thrombosis and the development of the ischemic stroke in children. The extent of variation of some of these parameters (the ratio NO/endothelin-1 and vWF) was shown to allow to predict the probable long-term neurologic outcome of experienced ischemic episode in children.

Key words: ischemic stroke in children, factors of endothelial dysfunction, risk factors

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в детском возрасте считаются редкими заболеваниями, хотя они входят в первую десятку причин смерти среди детей [1, 2]. В отличие от

инсультов у взрослых, для детей не разработаны единые стандарты лечения и принципы ведения больных с ишемическим инсультом (ИИ) [3, 4]. Это обусловлено дополнительными ограничениями этических комитетов при организации исследований, посвященных детской неврологической патологии, а также недостаточной выявляемостью инсультов у детей в острейший период [1, 5, 6]. Низкая настороженность

Для корреспонденции: **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зам. директора по науч. работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru

родителей и специалистов, нетипичность симптоматики, сложный дифференциальный диагноз приводят к тому, что диагноз ОНМК ребенку устанавливается спустя сутки даже в крупных клиниках [2, 4].

В последние годы большое внимание уделяется определению взаимосвязей между изменениями содержания эндотелиальных факторов и формированием тромбоза церебральных сосудов [7, 8]. В проспективных исследованиях у взрослых больных было показано, что повышение уровней фактора Виллебранда (vWF), эндотелина-1, PAI-1, гомоцистеина в крови, также как и уменьшение продукции естественного вазодилатора – оксида азота (NO), способствует развитию ИИ в относительно молодом возрасте [3, 7, 9–11].

Материалы и методы

Наблюдали 50 детей в возрасте от 10 мес до 17 лет с диагнозом: последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, из них 31 мальчик и 19 девочек. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей (29 мальчиков и 21 девочка) того же возраста без хронических соматических или неврологических заболеваний.

Всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее клинические, инструментальные и лабораторные методы. Анализ медицинской документации использовали для выявления факторов риска развития ОНМК, изменений состояния больных в остром и восстановительном периодах. Оценка неврологического статуса в позднем восстановительном периоде проводилась при поступлении больного в отделение при помощи классического неврологического осмотра, а также с использованием шкалы PSALM (Pediatric Stroke Activity Limitation Measure – шкала ограничения активности после детского инсульта) [2, 7]. На проведение исследований было получено согласие локального этического комитета и информированное согласие больных детей или их родителей.

Концентрации гомоцистеина, vWF и его антигена, эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). Концентрации NO определяли спектрофотометрическим методом с использованием тест-системы Total Nitric Oxide Assay R&D Systems (США). Все полученные данные были статистически обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что наиболее распространенными факторами риска развития ОНМК у детей были: сочетание различных патогенных воздействий (62%), отягощенная наследственность (44%), указание на удар головой при падении с небольшой высоты без клинических проявлений со-

трясения головного мозга (38%), острое респираторное заболевание в течение 2 нед до развития ОНМК (26%), артериальная гипертензия (14%), оперативное вмешательство в течение 2 нед до развития ИИ (12%), нарушения липидного обмена (12%), мигрень (10%), ожирение (8%). У 22% детей не было обнаружено ни одного фактора риска (рис. 1).

После проведения комплексного обследования больных с последствиями перенесенного нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу нами был установлен спектр этиологических факторов ИИ с применением классификации Pediatric Stroke Classification – PSC (2005). Самой многочисленной оказалась группа больных «с другой установленной этиологией», которую составили 10 детей с тромбофилией, 3 ребенка с синдромом MELAS и 1 больной с осложненной мигренью. У 10 детей (из группы «множественных вероятных причин») было выявлено сочетание структурной патологии церебральных сосудов, свертывающей системы и нарушений соединительной ткани, которые в совокупности могли быть причиной развития ОНМК. В 28% случаев причина развития ИИ не была установлена, как и в большей части исследований детского инсульта, где причина трети инсультов остается невыясненной [2, 4, 5, 9].

Более половины (64%) всех случаев ИИ у детей располагались в бассейне средней мозговой артерии (СМА), 24% – в вертебробазиллярном бассейне (ВББ), в 8% – в области задней мозговой артерии, у 4% пациентов был диагностирован лакунарный инсульт.

В клинической картине острого периода ИИ у 92% детей была выявлена сочетанная неврологическая симптоматика, проявлявшаяся центральными гемипарезами (70%) и центральными тетрапарезами (16%), общемозговой симптоматикой (54%), на-

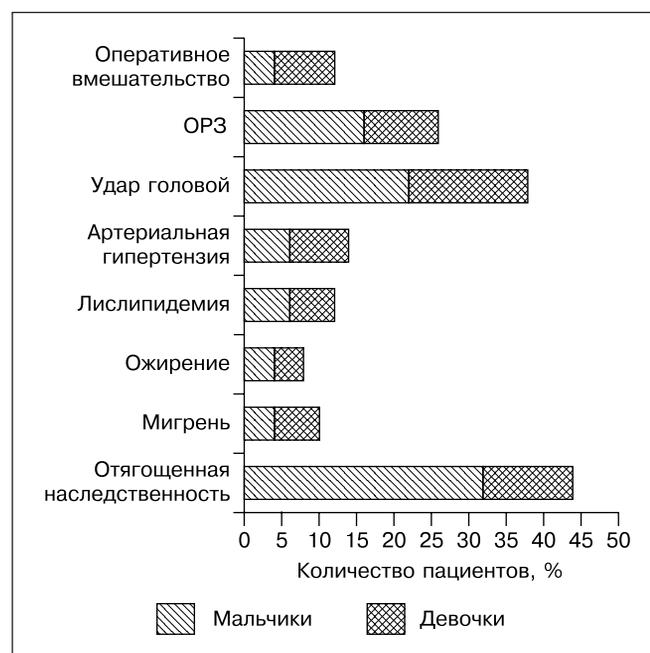


Рис. 1. Гендерное распределение факторов риска развития ишемического инсульта у детей.

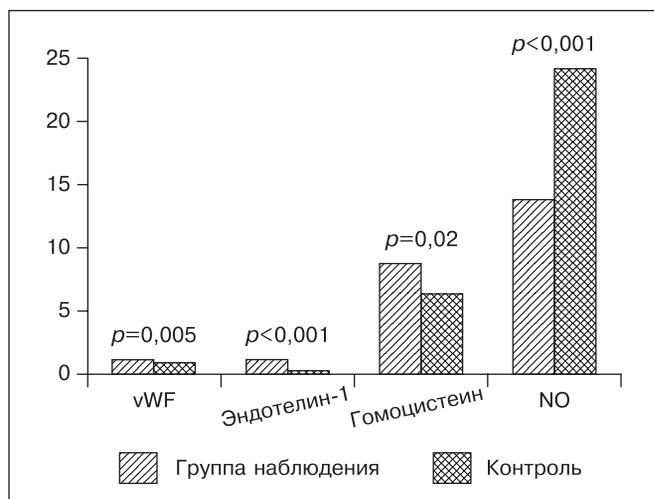


Рис. 2. Изменения уровней маркеров эндотелиальной дисфункции у детей, перенесших ОНМК, в позднем восстановительном периоде.

рушением функций черепных нервов (ЧН) (70%), чувствительными расстройствами (46%), частичной или полной афазией (38%) и нарушениями функций тазовых органов (8%). Преобладание тех или иных симптомов зависело в первую очередь от пораженного сосудистого бассейна [11, 12]. Так, у больных с локализацией ИИ в бассейне СМА (32 ребенка) в 91% случаев наблюдался центральный гемипарез, который сочетался, как правило, с гемигипестезией (62%), афазией (41%), поражением лицевого и/или глазодвигательных нервов (59%). У детей с локализацией ИИ в ВББ (12 пациентов) в остром периоде заболевания преобладала общемозговая симптоматика (92%) и нарушение функций ЧН, как правило, в виде псевдобульбарного синдрома (также у 92%). Двигательные нарушения были представлены центральными гемипарезами у 33% и центральными тетрапарезами у 42% больных.

Важно отметить, что восстановление неврологических функций происходило несимметрично. У детей с ИИ в бассейне СМА самым стойким синдромом был центральный гемипарез, сохранявшийся у 23 (72%) пациентов. Наилучшим было восстановление нарушений речи – с 41 до 6% и расстройства чувствительности – с 62 до 25% [13].

При локализации инсульта в ВББ двигательные нарушения также были весьма стойкими: центральный гемипарез сохранялся у 33% пациентов, центральный тетрапарез – у 25% детей. Нарушения черепной иннервации отмечались в восстановительном периоде ИИ в ВББ у подавляющего большинства детей в виде псевдобульбарного синдрома (33%) и/или дизартрии (50%).

Проведенные нами исследования показали, что у детей, перенесших ОНМК, отмечаются существенные изменения содержания основных маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови – значимое повышение концентраций vWF, гомоцистеина, эндотелина-1 и уменьшение уровней NO по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Учитывая ключевую роль vWF в формировании

тромбов, можно полагать, что повышенное его содержание в крови обуславливает усиленную агрегацию тромбоцитов, поскольку vWF как гликопротеин плазмы крови играет важную роль в гемостазе. vWF связывает субэндотелиальный коллагеновый матрикс и тромбоцитарный рецептор GPIb-IX-V и таким образом обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда. Кроме того, vWF является носителем фактора свертывания крови VIII, стабилизирует его структуру и доставляет к месту повреждения [14, 15]. Повышение уровней vWF может быть связано с неправильным функционированием гена, кодирующего vWF или обусловлено первичным нарушением функции эндотелия и избыточным выбросом vWF гранулами эндотелиоцитов [16, 17]. В результате действия этих причин, приводящих к повышенной продукции vWF, усиливается агрегация тромбоцитов, что способствует повышенному тромбообразованию [15, 18]. По нашим данным, уровень vWF в крови у больных, перенесших ИИ, оказался значительно увеличенным по сравнению с уровнем у детей референтной группы, что свидетельствует о нарушении антикоагулянтных свойств эндотелия у этих больных и увеличении тромбоцитарной активности при ОНМК. При этом была установлена тесная положительная корреляция ($r=0,63$; $p<0,001$) между показателями содержания vWF в крови и степенью функционального дефицита (по шкале PSALM) у детей, перенесших ОНМК, что указывает на важную роль данного фактора не только в развитии ИИ вследствие тромбоза, но и в происходящих после острого эпизода ишемии процессах восстановления кровотока и функциональной активности пораженных участков нервной ткани. Подобные наблюдения были описаны у взрослых больных, однако подтверждения этому у детей, перенесших ОНМК, до настоящего исследования получено не было [13, 18, 19]. Таким образом, установленные нами закономерности позволяют рассматривать повышенный уровень vWF в крови как фактор риска развития ИИ, а также как маркер неблагоприятного функционального восстановления больных после перенесенного ОНМК.

Другой значимой закономерностью у детей с последствиями перенесенного нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу является повышение содержания эндотелина-1 в крови более чем в 4 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), что является свидетельством повышенной вазоконстрикторной активности у больных с ОНМК (см. рис. 2). При этом у больных с последствиями перенесенного ОНМК по ишемическому типу было установлено уменьшение концентраций NO в крови в 2 раза по сравнению с уровнем у детей референтной группы ($p<0,001$). NO является основным вазодилататором и снижение его содержания может быть причиной недостаточной регуляции микроциркуляции мозга и тонуса церебральных сосудов [9, 20, 21]. Выраженное повышение содержания эндотелина-1 в крови на фоне значимого уменьшения эндотелиальной продукции NO, которое мы наблюдали у обследованных больных, сопровождалось существенным снижением соотношения концентраций NO/

эндотелин-1 ($p < 0,001$), что указывает на преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией у больных, перенесших ОНМК, обуславливающей возникновение вазоспазма и замедление кровотока [22, 23].

При этом была выявлена умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,48$; $p < 0,001$) между показателями соотношения концентрации NO/эндотелин-1 и баллами оценочной шкалы PSALM, что указывает на прогностическую значимость этого соотношения для процессов восстановления неврологических функций у детей. Полученные нами данные согласуются с исследованиями, в которых было выявлено повышение уровней эндотелина-1 и снижение содержания NO в крови у взрослых больных в остром и восстановительном периодах ИИ, а также показана тенденция к более выраженному изменению этих показателей при неблагоприятном неврологическом исходе ОНМК [22, 24, 25].

Учитывая выявленные независимые корреляции оценки по шкале PSALM от показателей vWF и NO/эндотелин-1, нами был проведен линейный регрессионный анализ для установления связи между показателями шкалы PSALM, уровнями vWF и соотношениями концентраций NO/эндотелин-1 у детей, перенесших ОНМК по ишемическому типу. По данным анализа получено уравнение регрессии, позволившее сформулировать математическую модель прогнозирования исходов перенесенного ОНМК по ишемическому типу у детей по установленным концентрациям маркеров эндотелиальной дисфункции в крови:

$$Y = 0,7 + 10,94 \cdot X_1 - 0,4 \cdot X_2,$$

где Y – прогнозируемая оценка ограничения активности после детского инсульта по шкале PSALM, X_1 – содержание vWF в крови (Ед/мл), X_2 – значение соотношения NO/эндотелин. Использование указанного уравнения регрессии в клинических условиях у обследованных больных показало адекватность предложенной модели, т.е. ее соответствие фактическим данным с уровнем значимости $p < 0,05$ [13].

Таким образом, предложена модель прогнозирования долгосрочного функционального исхода у детей, перенесших нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, на основе исследований содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в крови.

Значение другого фактора риска развития ИИ – гомоцистеина ранее было показано как у взрослых, так и у детей [2, 26, 27]. Была выявлена связь уровня гомоцистеина в крови с наличием мутации в гене метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) и установлено повышение риска развития ИИ у пациентов с этой мутацией [28].

Анализ содержания гомоцистеина в крови у наблюдавшихся нами больных также показал его повышение относительно контрольной группы ($p = 0,02$), что наряду с повышением уровня vWF и снижением значения соотношения NO/эндотелин-1 позволяет рассматривать его как фактор риска развития ИИ [13, 20, 23]. При этом необходимо отметить, что уровень гомоцистеина зависел от полиморфизмов гена МТНФР, так как фермент, кодируемый данным геном, является важнейшим звеном метаболизма гомоцистеина [28]. Нами также было установлено, что

у детей с гетерозиготной мутацией в локусе 677 гена МТНФР средний уровень гомоцистеина составил 10,8 мкмоль/л, тогда как при наличии гомозиготной мутации в этом гене содержание гомоцистеина повышалось в среднем до 28,5 мкмоль/л, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [29, 30]. Всем наблюдавшимся больным с выявленным повышением содержания гомоцистеина в крови нами были назначены препараты фолиевой кислоты в возрастной дозировке для уменьшения повреждающих эффектов гомоцистеина на сосудистый эндотелий [31].

Помимо собственно тромбообразующих факторов развитию ИИ у обследованных нами больных могут способствовать изменения активности тромболитической системы. Было показано, что повышенный уровень PAI-1 увеличивает риск развития ИИ у взрослых больных [29]. PAI-1 является основным ингибитором фибринолиза, и его повышенное содержание может приводить к недостаточному лизису сгустков фибрина [32]. Однако в нашем исследовании обнаружено значимое снижение содержания PAI-1 в крови у пациентов с ИИ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,017$), что, возможно, отражает компенсаторное снижение PAI-1 в ответ на повышенную активность системы тромбообразования у больных, перенесших ОНМК [13, 17, 23]. При этом концентрации PAI-1 не зависели от наличия или отсутствия мутаций в гене этого белка, что свидетельствует о значении отрицательных обратных связей в системе фибринолиза по сравнению со взаимоотношениями генотип-фенотип ($p > 0,05$).

Таким образом, комплексное обследование детей в позднем восстановительном периоде перенесенного ОНМК по ишемическому типу свидетельствует о существенных повреждениях сосудистого эндотелия (увеличение концентраций гомоцистеина), повышении вязкости крови (повышение уровней vWF), замедлении кровотока и нарушении микроциркуляции (повышение содержания эндотелина-1 и снижение уровня NO), индуцирующих апоптоз нейронов и способствующих формированию ишемического повреждения мозга [13, 23, 33]. Эти изменения в совокупности способствуют повышению риска тромбообразования и развития ИИ, а степень отклонений некоторых из этих параметров (соотношение NO/эндотелин-1 и vWF) позволяет прогнозировать вероятный долгосрочный неврологический исход перенесенного эпизода ишемии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kittner S.J., Adams R.J.* Stroke in children and young adults. *Curr. Opin. Neurol.* 1996; 9(1): 53–6.
2. *Steinlin M.* A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics.* 2012; 43(1):1–9.
3. *Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVéber G., Nelson K.B.* Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002; 109(1): 116–23.
4. *George M.G., Tong X., Kuklina E.V., Labarthe D.R.* Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann. Neurol.* 2011; 70(5): 713–21.
5. *Bigi S., Fischer U., Wehrli E., Mattle H.P., Boltshauser E., Bürki S.* et al. Acute ischemic stroke in children versus young adults. *Ann. Neurol.* 2011; 70(2): 245–54.
6. *Евтушенко С.К.* Инсульты у детей. Современная педиатрия. 2010; 3(31):175–82.
7. *Pavlakis S.G., Levinson K.* Arterial ischemic stroke: common risk

- factors in newborns and children. *Stroke*. 2009; 40 (3, Suppl.): 79–81.
8. *Eleftheriou D., Ganesan V., Hong Y., Klein N.J., Brogan P.A.* Endothelial injury in childhood stroke with cerebral arteriopathy: a cross-sectional study. *Neurology*. 2012; 79(21): 2089–96.
 9. *Смирнов И.Е., Зайниддинова Р.С., Нечаева Н.Л., Шакина Л.Д.* Нарушения мозгового кровообращения у детей раннего возраста: биомаркеры повреждений. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 6: 30–8.
 10. *Шакина Л.Д., Смирнов И.Е.* Нарушения церебрального ангио-барьерной генеза у детей с последствиями гипоксической перинатальной энцефалопатии. *Молекулярная медицина*. 2011; 6: 3–14.
 11. *Edvinsson L.I.H., Povlsen G.K.* Vascular plasticity in cerebrovascular disorders. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31(7): 1554–71.
 12. *Manara R., Sartori S., Nosadini M., Baracchini C., Citton V., Toldo I.* et al. Secondary parenchymal and vascular changes after middle cerebral artery stroke in children. *Neuroradiology*. 2013; 55(10): 1259–66.
 13. *Нечаева Н.Л.* Клиническое значение эндотелиальных факторов и мутаций в генах свертывающей системы крови в восстановительном периоде ишемического инсульта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013.
 14. *Zadro R., Herak D.C.* Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22(3): 298–310.
 15. *Kenet G., Lüttkhoff L.K., Albisetti M.* et al. 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*. 2010; 121(16): 1838–47.
 16. *Chen Y., Mccarron R.M., Bembry J.* Nitric oxide modulates endothelin I-induced Ca⁺ mobilization and cytoskeletal F-actin filaments in human cerebrovascular endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19: 133–8.
 17. *Blum A., Vaispapir V., Keinan-Boker L., Soboh S., Yehuda H., Tamir S.* Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke. *J. Vasc. Interv. Neurol.* 2012; 5(1): 33–9.
 18. *Lavallée P.C., Labreuche J., Faïlle D., Huisse M.G., Nicaise-Roland P., Dehoux M.* et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in Patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36(2): 131–8.
 19. *Franks Z.G., Campbell R.A., Weyrich A.S., Rondina M.T.* Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1207: 11–7.
 20. *Terpolilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N.* Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32(7): 1332–46.
 21. *Зайниддинова Р.С., Смирнов И.Е., Иванов В.А.* Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2011; 2: 23–9.
 22. *Sapira V., Cojocararu I.M., Liliós G., Grigorian M., Cojocararu M.* Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2010; 48(4): 329–32.
 23. *Faraco G., Moraga A., Moore J., Anrather J., Pickel V.M., Iadecola C.* Circulating endothelin-1 alters critical mechanisms regulating cerebral microcirculation. *Hypertension*. 2013; 62(4): 759–66.
 24. *Andresen J., Shafi N.I., Bryan R.M.* et al. Endothelial influences on cerebrovascular tone regulation of the cerebral circulation endothelial influences on cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 318–27.
 25. *Lampl Y., Fleminger G., Gilad R., Galron R., Sarova-Pinhas I., Sokolovsky M.* Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic Stroke. *stroke*. 1997; 28(10): 1951–5.
 26. *Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V.* Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(4): 402–5.
 27. *Martinelli L., Battaglioli T., Pedotti P., Cattaneo M., Mannucci P.M.* Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102(4): 1363–6.
 28. *Joachim E., Goldenberg N.A., Bernard T.J., Armstrong-Wells J., Stabler S.* MancoThe Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism. *Thromb Res.* 2013; 132(2): 170–4.
 29. *Akar N., Akar E., Yilmaz E., Deda G.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish children with cerebral infarct and effect on factor V 1691 A mutation. *J. Child Neurol.* 2001; 16(4): 294–5.
 30. *Пинелус В.Г., Громыко О.Е., Аверьянова Н.С., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Глоба О.В., Нечаева Н.Л., Кузенкова Л.М., Яцык Г.В., Евдокимова А.Н., Асанов А.Ю.* Полиморфизм генов тромбофилии у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В кн.: Баранов В.С., ред. *Пренатальная диагностика и генетический паспорт – основа профилактической медицины в век нанотехнологий*. Новосибирск: «НСК Регион»; 2012: 92.
 31. *Студеникин В.М., Турсунжаева С.Ш., Нечаева Н.Л., Боровик Т.Э., Кузенкова Л.М., Шелковский В.И., Пак Л.А., Звонкова Н.Г.* Инсульты у детей и возможности нейродиетологии. *Справочник педиатра*. 2012; 4: 4–17.
 32. *Долгов В.В., Свириг П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Трида-Х; 2005. 227 с.
 33. *Смирнов И.Е., Ровенская Ю.В., Зайниддинова Р.С., Кучеренко А.Г.* Динамика факторов апоптоза при перинатальных поражениях центральной нервной системы у детей первого года жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2011; 6: 4–8.

REFERENCES

1. *Kittner S.J., Adams R.J.* Stroke in children and young adults. *Curr. Opin. Neurol.* 1996; 9(1): 53–6.
2. *Steinlin M.* A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics*. 2012; 43(1): 1–9.
3. *Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G., Nelson K.B.* Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002; 109(1): 116–23.
4. *George M.G., Tong X., Kuklina E.V., Labarthe D.R.* Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann. Neurol.* 2011; 70(5): 713–21.
5. *Bigi S., Fischer U., Wehrli E., Mattle H.P., Boltshauser E., Bärki S.* et al. Acute ischemic stroke in children versus young adults. *Ann. Neurol.* 2011; 70(2): 245–54.
6. *Evtushenko S.K.* Strokes in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2010; 3(31): 175–82 (in Russian).
7. *Pavakis S.G., Levinson K.* Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children. *Stroke*. 2009; 40 (3, Suppl.): 79–81.
8. *Eleftheriou D., Ganesan V., Hong Y., Klein N.J., Brogan P.A.* Endothelial injury in childhood stroke with cerebral arteriopathy: a cross-sectional study. *Neurology*. 2012; 79(21): 2089–96.
9. *Смирнов И.Е., Зайниддинова Р.С., Нечаева Н.Л., Шакина Л.Д.* Cerebrovascular disorders in infants: biomarkers of damage. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 6: 30–8 (in Russian).
10. *Шакина Л.Д., Смирнов И.Е.* Violations of cerebral angiobariyero-neurogenesis of children with consequences of perinatal hypoxic encephalopathy. *Molecular medicine*. 2011; 6: 3–14 (in Russian).
11. *Edvinsson L.I.H., Povlsen G.K.* Vascular plasticity in cerebrovascular disorders. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31(7): 1554–71.
12. *Manara R., Sartori S., Nosadini M., Baracchini C., Citton V., Toldo I.* et al. Secondary parenchymal and vascular changes after middle cerebral artery stroke in children. *Neuroradiology*. 2013; 55(10): 1259–66.
13. *Nechaeva N.L.* The clinical significance of endothelial factors and mutations in the genes of the blood coagulation system in the rehabilitation period of ischemic strokes in children. *Avtoref. dis. kand. med. nauk. M.*; 2013, 26.
14. *Zadro R., Herak D.C.* Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22(3): 298–310.
15. *Kenet G., Lüttkhoff L.K., Albisetti M.* et al. 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*. 2010; 121(16): 1838–47.
16. *Chen Y., Mccarron R.M., Bembry J.* Nitric oxide modulates endothelin I-induced Ca⁺ mobilization and cytoskeletal F-actin filaments in human cerebrovascular endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19: 133–8.
17. *Blum A., Vaispapir V., Keinan-Boker L., Soboh S., Yehuda H., Tamir S.* Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke. *J. Vasc. Neurol.* 2012; 5(1): 33–9.
18. *Lavallée P.C., Labreuche J., Faïlle D., Huisse M.G., Nicaise-Roland P., Dehoux M.* et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic

- cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36(2): 131–8.
19. **Franks Z.G., Campbell R.A., Andrew S., Weyrich A.S., Rondina M.T.** Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1207: 11–7.
 20. **Terpotilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N.** Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32(7): 1332–46.
 21. **Zainiddinova R.S., Smirnov I.E., Ivanov V.A.** Perinatal and hypoxic brain injuries in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 2: 23–9 (in Russian).
 22. **Sapira V., Cojocar I.M., Lilio G., Grigorian M., Cojocar M.** Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Rom. J. Intern. Med.* 2010; 48(4): 329–32.
 23. **Faraco G., Moraga A., Moore J., Anrather J., Pickel V.M., Iadecola C.** Circulating endothelin-1 alters critical mechanisms regulating cerebral microcirculation. *Hypertension.* 2013; 62(4): 759–66.
 24. **Andresen J., Shafi N.I., Bryan R.M.** et al. Endothelial influences on cerebrovascular tone regulation of the cerebral circulation endothelial influences on cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 318–27.
 25. **Lampl Y., Fleminger G., Gilad R., Galron R., Sarova-Pinhas I., Sokolovsky M.** Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke. *Stroke.* 1997; 28(10): 1951–5.
 26. **Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V.** Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(4): 402–5.
 27. **Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P., Cattaneo M., Mannucci P.M.** Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood.* 2003; 102(4): 1363–6.
 28. **Joachim E., Goldenberg N.A., Bernard T.J., Armstrong-Wells J., Stabler S., Manco-Johnson M.J.** The Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism. *Thromb. Res.* 2013; 132(2): 170–4.
 29. **Akar N., Akar E., Yilmaz E., Deda G.** Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish children with cerebral infarct and effect on factor V 1691 A mutation. *J. Child. Neurol.* 2001; 16(4): 294–5.
 30. **Pinelis V.G., Gromyko O.E., Averianova N.S., Zhurkova N.S., Kondakova O.B., Nechaeva N.L., Kuzenkova L.M., Evdokimova A.N., Asanov A.Yu.** Polymorphism of genes of thrombophilia in children with acute violations of cerebral circulation. In: Baranov V.S., ed. *Prenatal diagnosis and genetic passport as the basis for preventive medicine in the era of nanotechnology.* Novosibirsk: NSK Region. 2012. 92 (in Russian).
 31. **Studenikin V.M., Tutsunchuzhaeva S.Sh., Nechaeva N.L., Borovik T.E., Kuzenkova L.M., Shelkovskiy V.I., Pak L.A., Zvonkova N.G.** Strokes in children and possibilities neurodietology. *Spravochnik pediatria.* 2012; 4: 4–17 (in Russian).
 32. **Dolgov V.V., Svirin P.V.** Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis. Moscow-Tver: Triada. 2005; 227 (in Russian).
 33. **Smirnov I.E., Rovenskaya Yu.V., Zayniddinova R.S., Kucherenko A.G.** Time course of changes in apoptotic factors in perinatal lesions of the central nervous system in babies in the first year of life. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 6: 4–8 (in Russian).

Поступила 01.11.13

Сведения об авторах:

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по науч. работе НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Нечаева Надежда Леонидовна**, канд. мед. наук, сотр. отд-ния психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН; **Кузенкова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.832-004.2-053.2-085.373:578.245]-074

Л.А. Пак, И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, Л.М. Кузенкова, Б.И. Бурсагова, Н.Н. Шатилова

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДУКЦИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНА-В

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные анализа изменений сывороточных уровней матриксных металлопротеиназ и цитокинов у 47 детей с ремиттирующим рассеянным склерозом, получавших лечение препаратом ИНФ- β_{1a} (генфаксон) и не получавших препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Установлено, что применение такой терапии сопровождалось существенным уменьшением содержания матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 (более чем в 2 раза) и нормализацией содержания тканевого ингибитора ТИМП-1, что способствовало уменьшению активности болезни и обеспечивало эффективность лечения. Предлагается использовать определение уровней ММП-9 в качестве биомаркера эффективности лечения РРС у детей.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дети, матриксные металлопротеиназы, цитокины, фактор некроза опухолей α , трансформирующий фактор роста β_1 , препараты интерфероны β_{1a} , генфаксон

L. A. Pak, I. E. Smirnov, A. G. Kucherenko, L. M. Kuzenkova, B. I. Bursagova, N. N. Shatilova

CHANGES IN PRODUCTION OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND CYTOKINES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN WITH INTERFERON BETA DRUGS

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented the data of analysis of changes in serum levels of matrix metalloproteinases and cytokines in 47 children with MS treated with Interferon beta-1a preparations (GENFAXON) and those who not received drugs altering the course of multiple sclerosis. The use of such therapy was established to be accompanied by a pronounce decrease in the MMP-9 content (more than 2-fold), and the normalization of the content of TIMP-1, that contributed to the reduction of disease activity and provide an effective treatment. It is suggested to use the evaluation of the levels of MMP-9 as a biomarker of efficacy of treatment for MS in children.

Key words: multiple sclerosis, children, matrix metalloproteinases (MMPs), cytokines, tumor necrosis factor α (TNF α), transforming growth factor β_1 , interferon β_{1a} drugs, Genfaxon