

*Ковтун О.П., Львова О.А.*

## Современный взгляд на эпидемиологию и этиологию острых нарушений мозгового кровообращения у детей грудного возраста

Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

*Kovtun O.P., Lvova O.A.*

### The contemporary view through stroke etiology and epidemiology in infants

#### Резюме

В статье обобщены современные сведения заболеваемости, летальности и риске повтора острых нарушений мозгового кровообращения, дебютирующих в грудном возрасте. Авторами показано многообразие состояний и синдромов, которые могут стать основой для формирования инсультов на ранних возрастных этапах жизни. Приводятся собственные данные по прогнозированию инсультов у детей по факторам перинатального анамнеза.

**Ключевые слова:** инсульт, дети грудного возраста

#### Summary

The problem of stroke in children becomes very acute in modern society. Some up to date information about infants' stroke epidemiology, risk factors and etiology were generalized. The researchers show the main pathogens variant in infants – cardioembolic and rare diseases. Different modifications of blood coagulation's gene polymorphism in patients with stroke and mathematic prognosis model are presented.

**The Keywords:** stroke, infants

#### Введение

Инсульт - это клинический синдром, характеризующийся внезапно возникшими жалобами, очаговым и (или) общемозговым неврологическим дефицитом в центральной нервной системе, развивающимися в результате церебральной ишемии или геморрагии, сохраняющийся более 24 часов или приводящий к смерти. Такое определение, данное специалистами EUSI (Европейской инициативной группы по инсульту), является базовым как для неврологов взрослой, так и педиатрической практики при диагностике острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Пожалуй, это единственная позиция, которая не требует уточнений или пояснений при описании эпидемиологии, этиологии и семиологии цереброваскулярных катастроф в детском возрасте. Инсульт у ребенка – это, как правило, казуистика, ставящая в недоумение персонал первичного, неотложного и амбулаторного звена, что неизбежно сказывается на своевременности диагностических и терапевтических мероприятий.

«Существует достаточно много возрастных различий в причинах, проявлениях и ответах на лечение у пациентов с инсультом, и поэтому мы должны быть осторожны, пытаясь применить наше знание инсульта у взрослых к детям с острым нарушением мозгового кро-

вообращения», - отмечают авторы «Management of Stroke in Infants and Children» - издания, выпущенного группой специалистов в 2008г. [59]. По существу, практические врачи за рубежом могут ориентироваться только на два руководства: указанное выше американское и европейское «Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation», опубликованное в 2004г. в Лондоне [34]. В этих изданиях обобщена вся существенная информация в отношении инсультов у детей, однако выводы и рекомендации носят осторожный или предположительный характер связи с немногочисленностью наблюдений, разнородностью групп детей, перенесших инсульт. В российском же педиатрическом сообществе отсутствует настороженность в отношении острых цереброваскулярных катастроф, а врачи-неврологи нередко механически переносят подходы к диагностике, терапии и профилактике инсультов у взрослых в детскую и подростковую клинику.

Наибольший интерес и в тоже время максимальное число дискуссий сосредоточено вокруг пациентов с ОНМК в возрастном диапазоне от рождения до 1 года. Известно, что инсульт может развиваться на всех без исключения этапах детства. Большинство исследователей указывают на неонатальный и подростковый периоды как

наиболее уязвимые с точки зрения риска первого эпизода ОНМК.

Так, до 40% всех детских случаев инсульта приходится на возраст до года, а среди новорожденных они развиваются у одного из 4000 живых доношенных, что приближается к показателю у взрослых на пятом десятилетии жизни [26, 46, 47, 50]. Отмечена зависимость частоты регистрации ОНМК от гестационного возраста - 28,6 случая среди родившихся до 31-й недели гестационного возраста и 24,7 на 100 тыс. новорожденных в сроке более 31-й недели [16, 26]. Заболеваемость детей до 1 года в США составляет 7,8, во Франции - около 13 случаев, в то время как в возрастном диапазоне 1 год - 18 лет она едва достигает 2-3 на 100 тыс. популяции в год [30, 35, 47, 48].

Такая же закономерность прослеживается по летальному исходу: на каждый миллион детей в возрасте до 5 лет приходится 15, а в возрасте старше 5 лет - 7 смертей от цереброваскулярных болезней ежегодно [13]. Показатели смертности от острых церебральных катастроф составляют 10% от общей смертности в неврологических отделениях. Частота летальных исходов выше среди мальчиков и детей негроидной расы, а также при геморрагическом инсульте - до 29% [3, 7, 30, 32, 44].

Интересна продолжающаяся дискуссия на тему морфологических изменений в церебральных структурах у младенцев с перинатальной патологией ЦНС (перивентрикулярные ишемия и лейкомаляция, внутрижелудочковые и субарахноидальное кровоизлияния). В настоящее время в научном сообществе так и не сложилось единого мнения, могут ли они считаться эквивалентами ишемических или геморрагических инфарктов (по аналогии со взрослыми пациентами). В рамках обсуждения этой проблемы предложен новый подход в классификации ОНМК у детей (до этого принципиально не отличавшейся от принятой во взрослой неврологической практике). В настоящее время выделяют: фетальный - до рождения ребенка; перинатальный - при развитии заболевания между 28-й неделей гестационного возраста и 1-м месяцем жизни; детский инсульт - в возрасте от 1 месяца до 18 лет [16, 17, 41].

Соотношение встречаемости ишемического (ИИ) или геморрагического типов ОНМК в неврологической практике у детей остается невыясненным. По всей видимости, преобладание типа инсульта в каждом исследовании обусловлено профилем специализации и оказания помощи в лечебно-профилактическом учреждении. Так, заболеваемость детским геморрагическим инсультом в возрасте от 1 месяца до 18 лет варьирует 1,5 до 5,1, ишемическим - от 0,6 до 7,9 случая на 100 тыс. населения в год. При этом показатель у новорожденных существенно выше: 6,7 и 17,8 на 100 тыс. населения в год для геморрагических и ишемических типов соответственно [17, 25, 26, 42].

Общепринятой в ангионеврологии считается закономерность, согласно которой нарастание количества этиологических факторов обратно пропорционально возрасту пациента. В отличие от взрослых, у которых основными причинами инсультов являются артериальная ги-

пертензия и атеросклероз церебральных сосудов, этиология ОНМК у детей отличается существенным разнообразием.

В иностранной литературе приводится довольно полный перечень болезней и синдромов, которые сопряжены с риском церебральной ишемии в детском, подростковом и молодом возрастах. Эта систематизация обычно базируется на патогенетическом принципе (по аналогии со взрослыми пациентами выделяют атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический и лакунарный варианты ИИ), а также другие, нетипичные для пожилого возраста состояния, нозологические единицы и синдромы, которые могут привести к нарушению адекватной церебральной перфузии. Мультифакториальность и разнообразие этиологии подразумевает широкий круг специалистов, которые должны иметь «инсультную» историюженность в своей повседневной практике.

Представленность и значимость факторов риска ОНМК у детей существенно отличаются по возрастным периодам [16]. Основными этиологическими факторами у новорожденных считают перинатальную черепно-мозговую травму и травму шейного отдела позвоночника с экстравазальной компрессией позвоночных артерий, затем следует серповидно-клеточная анемия [17, 36, 37].

Геморрагический вариант ОНМК у новорожденных и грудных ассоциирован со стремительными родами, низкой массой тела при рождении, разрывом артериальных аневризм. ИИ развивается в этом возрасте на фоне нейронинфекции, врожденных пороков сердца, экстравазальной компрессией позвоночной артерии, дефицита протеина С и S, гипергомоцистеинемии, обезвоживания, гиперкоагуляции на фоне мутации V фактора (мутации Лейдена).

**Болезни сердца** (врожденные и приобретенные) являются одним из наиболее значимых факторов риска и составляют примерно 20%-30% среди причин ишемических инсультов детского возраста [44]. В патогенезе кардиоэмболического варианта ИИ имеет значение сочетание эмболий из левых отделов сердца (или парадоксальная эмболия при сбросе крови справа налево) и декомпенсации сердечной деятельности [1, 4, 11, 13, 19, 20]. Также клинически «молчащие» ишемические очаги в мозговой ткани зафиксированы у 20% новорожденных с пороками сердца на дооперативном и у 17,4% на послеоперативном этапе, что соответствует как картине кардиоэмболического, так и гемодинамического вариантов ИИ [55].

В тоже время, нарушения ритма сердца (по аналогии со взрослыми больными) полагают крайне редкой причиной инсультов в грудном возрасте, которую все же стоит иметь в виду у дошкольников и школьников при наличии гипертиреоза, ревматических пороков сердца, после оперативных вмешательств и в структуре синдрома Кирнса-Сейра.

Наряду с поражением сердца в последнее время все больше внимания уделяется **гиперкоагуляционным состояниям** [4, 12, 14, 37-40, 47]. Общим механизмом развития ишемии мозговой ткани при этих заболеваниях становится внутрисосудистое тромбообразование и эм-

боли. Полагают, что в именно врожденные нарушения коагуляции (первичные и вторичные гематогенные тромбофилии) на ранних этапах жизни являются наиболее значимыми по частоте встречаемости, достигая показателя 50% среди всех возможных причин ишемических инсультов детского возраста [14, 23, 37, 55].

Наибольшее же число работ в этой области посвящено исследованию полиморфизма генов системы гемостаза. В последнее десятилетие обнаружено большое количество таких мутаций, а в качестве наиболее клинически значимых можно считать определение полиморфизмов F5: G1691A (мутация Лейден), F2: G20210A, PAI-1: -675 5G/4G и FGB: G-455A. В тоже время, взаимосвязь генетические обусловленной тромбофилии и инсультов у пациентов всех возрастных периодов изучена не до конца и существенно отличается в разных популяциях [39, 45, 53]. Имеются исследования опровергающие связь однонуклеотидных мутаций, тромбофилии и ОНМК, дебютирующих в неонатальном периоде [49].

Наиболее изученным стал аллельный вариант фактора Va (F5: 1691 G>A, Лейден мутация), который зафиксирован у 18% европейских и 20,2% американских детей, перенесших ИИ [51, 52, 61]. По данным российского исследования он представлен у 6,5% новорожденных [8]. В случае гомозиготного носительства мутации F5: 1691 AA риск тромбозов возрастает на порядок по сравнению с гетерозиготным (в 50-80 раз и 5-10 раз, соответственно), и еще больше повышается при мультигенных тромбофилиях, когда помимо аномалии Лейдена у больного фиксируют другие генетические дефекты в системе гемостаза [5, 10, 51, 52].

В эксперименте подтверждено, что нуклеотидная замена в гене фактора II (F2: 20210G>A) увеличивает синтез протромбина [29]. У большинства гомозигот и гетерозигот никогда не развивается тромбоз, однако периодические тромбоэмболии встречаются достоверно чаще в течении более чем 7-летнего наблюдения: у 18% гетерозиготных по G20210A новорожденных с ишемическими инсультами по сравнению с 5% пациентов без мутации гена в контрольной группе [52, 61]. Другие, меньшие по масштабу исследования, показали частоту встречаемости мутации гена протромбина у пациентов с ИИ как сопоставимую с популяционной [23, 49].

В контексте полиморфизма генов и болезней обмена нельзя не упомянуть о *гипергомоцистеинемии*, при которой отмечена прямая связь между уровнем гомоцистеина и риском развития ОНМК [28, 52, 53, 59]. В настоящее время изучены варианты аллелей, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и цереброваскулярными нарушениями – это MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, MTRR 66A>G, MTR 2756 A>G. Российские исследователи показали, что все пациенты в возрасте 5 месяцев – 15 лет с ишемическим инсультом и гипергомоцистеинемией оказались носителями гетеро/гомозиготных полиморфизмов MTHFR и/или MTRR, MTR [3, 8, 9, 10]. Зарубежные данные отличаются несущественно: гомозиготный вариант по полиморфизму гена MTHFR 677C>T встречался в 2 раза чаще среди детей с инсультом. Также вы-

делена группа риска по полу - вероятность T-аллели гена MTHFR в популяции больных мальчиков достоверно преобладает ( $p<0,019$ ) [26, 60]. Как и в случае с мутациями генов системы гемостаза, сочетание нескольких вариантов генов сопровождается прогрессирующим нарастанием и уровня гомоцистеина в крови, и увеличивает риск ишемического инсульта в 3,39 раза [23, 56]. Мнение исследователей проблемы ОНМК в детском возрасте единодушно: определение уровня гомоцистеина, состояния генов фолатного цикла должны стать неотъемлемым компонентом диагностического комплекса в этой группе больных, особенно у мальчиков (класс II, уровень рекомендации B) [59].

В целом, следует заметить, что наличие мутаций в генах, контролирующих свертывание крови, не является абсолютным фатальным (за исключением некоторых вариантов гомозиготного носительства), а генотипирование не входит ни в один стандарт диагностики и лечения цереброваскулярной патологии. Тем не менее, носительство таких полиморфизмов, повышает риск развития тромботических эпизодов, в том числе и инсульта, в среднем в 3 – 7 раз [2, 7, 8, 14, 35, 37]. В клинической практике стоит обращать внимание на количество выявленных мутаций (в популяции здоровых людей их число не превышает 1-2 в системе гемостаза), варианты ген-генов сочетаний и их фенотипические проявления в гемостазиограмме. По данным института Неврологии РАМН носительство более двух неблагоприятных аллелей в генах факторов гемостаза усиливает суммарный риск развития того или иного тромботического эпизода в молодом возрасте [5, 6, 10, 14].

В последние годы внимание специалистов привлекает вопрос взаимосвязи детского инсульта и иммунодефицитных состояний, обусловленных *инфекционными заболеваниями*, как правило, вирусной природы. Так, по данным Askalan et al (2001 г.) при неустановленной этиологии инсульта незадолго до сосудистой катастрофы дети переболели ветряной оспой в 3 раза чаще, чем в популяции. Также вероятность инсульта в первые четыре месяца после ветряной оспы очень высока и остается существенной в течение одного года [58].

Значимость инфекционного процесса, в качестве разрешающего фактора, на фоне которого разворачивается острая цереброваскулярная катастрофа, велика как у новорожденных (до 17,6% среди всех причин), так и у пациентов более старшего возраста (до 40,7%) [55]. Кроме того, исследование под руководством Ganesan V. (2006г.) показало, что риск повторного инсульта у детей с ранее выявленным иммунодефицитом возрастает в 20,9 раз и напрямую коррелирует с уровнем лейкоцитов в острый период болезни. Последнее позволяет предположить, что хроническая инфекция вносит свой вклад в развитие повторных случаев церебрального инфаркта у детей также как у взрослых [35].

Одним из осложнений инфекционного процесса может стать васкулит (васкулопатия). Независимо от причины (воспаление, нарушение функции эндотелия, недостаточность соединительной ткани) формируется поврежде-

ние стенки сосудов, тромбообразование, окклюзия просвета сосуда и, в финале, церебральная ишемия. В дальнейшем возможна эмболия из места расслоения, а также геморрагическая трансформация ишемического очага [43, 44]. Кроме того, при тяжелых соматических заболеваниях, помимо васкулита возможны геморрагические осложнения вследствие коагулопатии потребления [21, 22].

Артериальную диссекцию, как и другие неинфекционные васкулопатии, ранее считали редкой патологией в детском возрасте в связи с трудностями идентификации. Однако сейчас место этой патологии сосудов головы и шеи определено – она встречается у 7,5% больных с ИИ [24, 33, 59]. Спонтанная диссекция встречается, как правило, как результат перинатальной и приобретенной травмы, а также у лиц с количественным или качественным дефектом коллагена [24]. Группа мезодермальных дисплазий (MASS-фенотип) характеризуется сочетанием повышенной эластичности и растяжимости тканей, малыми аномалиями развития, в том числе сердечнососудистой системы (пролапс митрального клапана, множественные дополнительные хорды и др.), хрупкостью и дилатированностью сосудов, тромбоцитопенией, аномалиями структуры коллагена и субэндотелия. Таким образом, множественные дефекты строения соединительной ткани могут стать причиной как ишемического инсульта тромботического и кардиоэмболического типов, так и кровоизлияния [1, 4, 13].

У детей с инсультами нельзя не учитывать патологического течения *перинатального периода*. Перинатальное неблагополучие в анамнезе встречается у каждого четвертого пациента с ИИ и более ассоциировано с неонатальным и фетальным инсультом, нежели с более старшей возрастной группой ( $p < 0,001$ ) [55, 56]. Полагают, что в основе перинатального инсульта лежит нарушение фетоплацентарного кровообращения, обусловленного соматической патологией матери и осложненным течением беременности. Именно эти состояния приводят к недостаточному кровоснабжению церебральных структур, что заканчивается формированием инфарктов у плода и новорожденного [7, 16, 55, 56]. По мнению некоторых специалистов, исключительная ранимость внечерепной части позвоночных артерий в интранатальный период становится площадкой, на которой в старшем возрасте становится возможным развитие неполноценной церебральной гемодинамики за счет стеноза и тромбоза [9, 10, 15]. Кроме того, перинатально сформированная резидуальная церебральная патология может выступить в качестве базы, облегчающей реализацию ишемии для других провоцирующие факторов.

Нами совместно с кафедрой вычислительной техники ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в 2010 году предложена математическая модель прогнозирования риска развития инсульта у детей на основе сведений из перинатального анамнеза методом дискриминантного анализа. Было обработано 67 историй болезни детей с инсультом от 2 месяцев до 14 лет. Группа сравнения состояла из 30 детей без инсульта в таком

же возрасте. Сформирована таблица, в которой каждому признаку из карты был присвоен числовой код, определяющий его значимость (например, инфекционная патология у матери во время беременности: да – 3, нет – 1, неизвестно – 2). Для построения модели выборка разделена на группы А – пациенты с верифицированным ишемическим, В – подтвержденным геморрагическим инсультом, С – смешанным инсультом и D – без инсульта. Входные данные обрабатывались с помощью пакета программ Statgraphics Centurion XV. На основании параметров, характеризующих силу дискриминации объектов, координаты центроидов групп, коэффициентов линейных дискриминантных функций и показателей существенности, проведенного деления, выработано решающее правило. Полученные результаты положены в основу прогнозирования развития типов инсульта у детей. Точность классификации на основе клинических и анамнестических данных ишемического инсульта составила – 97,5%; геморрагического – 100% и смешанного – 100%. Дети без инсульта классифицируются с точностью 100%.

Итак, совокупность факторов риска из семейного анамнеза и состояние здоровья матери, перинатального периода жизни ребенка являются базовыми и определяющими для прогнозирования ОНМК в детском возрасте. Конечно же, использовать полученную модель для формирования групп риска по ОНМК в детском возрасте теоретически можно. Но показатели первичной заболеваемости цереброваскулярной патологией исчезающе малы (2-3 на 100 тысяч детского населения в год), а отягощение по перинатальному анамнезу встречается практически у каждого ребенка, обратившегося на прием педиатра и невролога. Проведенная работа вновь акцентирует роль ante-, intra- и перинатальных факторов в генезе ОНМК и может быть реализована на практике для проведения дифференциальной диагностики в клинически неясных случаях на этапе специализированной помощи.

Вариативность причин ОНМК у детей значительно затрудняет диагностический поиск. В острейшем и остром периодах болезни рекомендуют сосредоточить усилия на определении типа (ишемический – геморрагический) и патогенетического варианта мозгового инсульта. Поиск ведется вокруг наиболее частых заболеваний, терапии которых можно начать незамедлительно (кардиопатология, врожденные нарушения гемокоагуляции, врожденная и приобретенная патология церебральных сосудов). В дальнейшем, следует последовательно и этапно стремиться верифицировать более редкие причины ОНМК [3, 15].

Несмотря на тщательную организацию диагностического процесса в клиниках за рубежом, известно, что около 20% ишемических и 10 – 15% геморрагических инсультов остаются этиологически неясными [3, 27, 34, 44, 59]. В России же, как показывают немногочисленные публикации, этот показатель достигает 65-70% в острейшем и остром периодах. Несмотря на очевидную затратность диагностики по времени и лабораторно-инструментальному сопровождению, проводить его необходимо. Установление точной этиологии церебральной сосудистой катастрофы определяет направление медика-

ментозной коррекции, систему мер профилактики и прогноз на рецидивирование ОНМК.

Вероятность повторного инсульта в популяции больных составляет около 20%, при этом у детей с одним доказанным фактором риска он находится в пределах 8%, при сочетании двух и более - неуклонно нарастает и доходит до 42% [10, 40, 44, 54]. Ganesan V. и его коллеги показали, что после первого ОНМК, произошедшего в возрасте от 21 дня до 19 лет, через пять лет только 59% пациентов не имели повторного инсульта. По данным мультивариационного анализа, проведенного в этом исследовании, риск рецидива инсульта возрастал при низкой массе тела при рождении и генетической предрасположенности к тромбозам - в 3,26 раз. Вероятность повторного ОНМК максимальна при болезни Мойя-Мойя, всех вариантах васкулитов, гомозиготном состоянии по гену MTHFR 1298, а также у детей с повышенным уровнем гомоцистеина в крови, с антифосфолипидными антителами и лимфопенией [5, 10, 27, 35, 47, 54].

## Заключение

Таким образом, актуальность изучения проблемы острых нарушений мозгового кровообращения у детей,

несмотря на редкость этой патологии, обусловлена беспрецедентно высоким для педиатрии уровнем смертности и значительной склонностью к рецидивирующему течению заболевания. Спектр и удельный вес нозологий, которые способны осложниться инсультом, в детском возрасте весьма широк и заметно меняется от перинатального к подростковому периоду. Необходимо формировать «инсультную настороженность» в педиатрическом звене специалистов и вести кропотливую работу по созданию групп риска на основании анамнестических сведений, тщательного обследования пациентов и субклинических проявлений болезни. ■

*Львова О. А., к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Ковтун О.П., д.м.н., профессор кафедры неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Львова О.А., 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел.: +7 (343) 372 32 59, факс +7 (343) 371 64 00, e-mail: olvova@bk.ru*

## Литература:

1. Бабия В.Г., Атаманчук И.Н., Давиденко Г.М. и соавт. Множественные аномально расположенные хорды на верхушке левого желудочка — этиологический и патогенетический факторы ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Лекарства справа 2004; 5-6: 62-4.
2. Гусина А.А. Генетический полиморфизм глукотриптеринных рецепторов тромбоцитов как фактор риска как фактор риска тромбообразования. Кардиология в Беларуси 2009; 3: 17-24.
3. Диагностика и лечение инсульта у детей. Учебное пособие. Издание второе, дополненное и переработанное. Авторский коллектив: В.П.Зыков, И.Б. Комарова, М.Ю. Чучья и др. М.: РМАПО; 2008.
4. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Перепеченко Ю.М., Москаленко М.А. Инсульты у детей и их причины. Журнал неврологии и психиатрии 2003; 103 (Приложение №8 «Инсульт»): 30-5.
5. Зорилова И.В., Суслина З.А., Илларионов С.Н. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофилических факторов. Медицинская генетика 2005; 4: 190.
6. Зорилова И.В., Суслина З.А., Илларионов С.Н., Кистенев Б.А. Мутация P1173L в гене метионинсинтетазы (MTR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 33 – 5.
7. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте. Лечебное дело 2009; 2: 12 – 20.
8. Зыков В.П., Комарова И.Б., Васильев С.А., и др. Значимость тромбофилии при ишемическом инсульте у детей [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.childneuro.narod.ru/Balttrombophyl.htm> (дата обращения 28.05.2011).
9. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте: роль антифосфолипидных антител. Ангиология и сосудистая хирургия 2004; 10(4): 8-12.
10. Калашникова Л.А., Коваленко Т.Ф. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте и мутации в генах фактора V (мутация Лейдена), протромбина и 5, 10 метилентетрагидрофолатредуктазы (МТТФР). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2003; 9 (Приложение «Инсульт»): 116.
11. Ким А.В., Джебуладзе Д.Н., Семеновская М.Л. Клапанная патология сердца и ишемический инсульт. Неврологический журнал 2004; 6: 11-5.
12. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния: Клиническая фармакология и терапия 2003; 12: 74 – 9.
13. Кривоустов С.П., Воловцев А.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.pediatricmif-ua.com/archive/issue-922/article-961/print.html> (дата обращения 30.05.2011).
14. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей. Под редакцией Момота А.П. Барнаул; 2009.
15. Роач Е.С., Биллер Дж. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых. Новости медицины и фармации 2008; 260: 7-23.
16. Шнайдер Н.А. Детский инсульт. - Режим доступа: <http://www.myscaner.ru/text/cat/strok9.htm> (дата обращения 01.06.2011).
17. Abram H., Knepper L., Warty V., Painter M. Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke. J Child Neurol 1996; 11: 276-82.
18. Adams H.P. Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Circulation 2007; 115(20): 478-534.
19. Agnetti A., Carano N., Sani E. et al. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale. Neuropediatrics 2006; 37: 53-6.
20. Bartz P.J., Cetta F., Cabalka A.K. et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect

- and patent foramen ovale device closure. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 615-8.
21. Benseler S.M., deVeber G., Hawkins C. et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2159-67.
  22. Benseler S.M., Silverman E., Aviv R.I. et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291-7.
  23. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol* 2003; 73: 81-6.
  24. Brandt T., Grönd-Ginsbach C. Spontaneous cervical artery dissection: from risk factors toward pathogenesis. *Stroke* 2002; 33(3): 657-8.
  25. Broderick J., Talbot G.T., Prenger E. et al. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intra-cerebral hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; 8: 250-5.
  26. Cardo E., Monros E., Colome C. et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol* 2000; 15: 295-8.
  27. Carlin T., Chanmugam A. Stroke in children. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2002; 20 (3): 213-7.
  28. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemostasis* 1999; 81: 165 - 76.
  29. Danckwardt S., Hentze M.W., Kulozik A.E. 3' end mRNA processing: molecular mechanisms and implications for health and disease. *EMBO J* 2008; 27: 482-98.
  30. deVeber G., Adams M., Andrew M. et al. Canadian pediatric ischemic stroke registry (analysis III). *Can J Neurol Sci* 1995; 22(Suppl): 21 - 4.
  31. deVeber G., MacGregor D., Curtis R. et al. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316-24.
  32. Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology* 2002; 59: 34 - 9.
  33. Fullerton H.J., Johnston S.C., Smith W.S. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001; 57: 1261-73.
  34. Ganesan V., Chong K., Evans J., et al. (The Pediatric Stroke Working Group) «Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation». Режим доступа: [http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke\\_guidelines.pdf](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf) (дата обращения 24.05.2011).
  35. Ganesan V., Prengler M., McShane M. et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/new.asp?id=21826> (дата обращения 24.05.2011).
  36. Johnson C.J., Kittner S.J., McCarter R.J. et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26: 46-51.
  37. Kenet G., Lytkhoff L.K., Albisetti M., Bernard T. 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: 1838-47.
  38. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283-8.
  39. Kirkham F.J. Is there a genetic basis for pediatric stroke? *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(6): 547-58.
  40. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K. et al. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307.
  41. Kittner S. Stroke in the young: coming of age. *Neurology* 2002; 59: 6-7.
  42. Kramarow E., Lentzner H., Rooks R. et al. Health and Aging Chartbook. National Center for Health Statistics (USA): Hyattsville; 1999.
  43. Kurihara T. Headache, Neck Pain, and Stroke as Characteristic Manifestations of the Cerebral Artery Dissection. The Japanese Society of Internal Medicine 2007; 4: 257 - 8.
  44. Launthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54: 371-8.
  45. Liu Y., Pan J., Wang S., Li X. et al. beta-fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients. *Chin Med J* 2002; 115: 214-6.
  46. Lynch J.K. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004 Mar; 4(2): 129-38.
  47. 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: 234-42.
  48. MacGregor D., Curtis R., Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316-24.
  49. Miller Steven P., Yvonne W. Wu, Janet Lee et al. Candidate Gene Polymorphisms Do Not Differ Between Newborns With Stroke and Normal Controls. *Stroke* 2006; 37: 2678.
  50. Nelson K. Perinatal ischemic stroke. Режим доступа: <http://www.medicineinfomsk.ru/emd1119g.htm> (дата обращения 02.06.2011).
  51. Nowak-Güttl U., Kosch A., Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487037> (дата обращения 02.06.2011).
  52. Nowak-Güttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylene tetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood. *Blood* 1999; 94(11): 3678-82.
  53. Ok Joon Kim, Sun Pyo Hong, Jung Yong Ahn et al. Influence of Combined Methionine Synthase (MTR 2756A > G) and Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR 677C > T) Polymorphisms to Plasma Homocysteine Levels in Korean Patients with Ischemic Stroke. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628129/> (дата обращения 31.05.2011).
  54. Pavlakis S.G., Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children. *Stroke* 2009; 40: 79-81.
  55. Rotta N.T., Ranzan J. et al. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 60: 959-63.
  56. Scher M.S., Wiznitzer M., Bangert B.A. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol* 2002; 29: 693-724.
  57. Serbire G., Tabarki B., Saunders D.E. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-89.
  58. Tiah A.L., Phelan E., McMenamin J., Webb D. Childhood Stroke Following Varicella Infection. *Irish Med J* 2004; 97 (4): 235-7.
  59. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young». *Stroke* 2008; 39: 2644-91.
  60. Zak I., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. et al. The T Allele of the 677C>T Polymorphism of Methylene tetrahydrofolate Reductase Gene is Associated With an Increased Risk of Ischemic Stroke in Polish Children. *J Child Neurol* 2009; 24 (10): 1262-126.
  61. Zenz W., Body Z., Plotho J., Streif W. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843168> (дата обращения 02.06.2011).