

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
д.м.н., профессор Шамалов Н.А.
д.м.н., профессор,
академик РАН Ковтун О.П.

Екатеринбург–2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ИНСУЛЬТ В НЕТИПИЧНОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Возрастные границы и классификация ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте.....	16
1.2. Факторы риска ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте.....	18
1.2.1. Генетика инсульта у молодых людей.....	18
1.2.2. Потенциально модифицируемые факторы риска.....	22
1.2.3. Факторы риска и причины детского ишемического инсульта.....	32
1.3. Клиническая картина.....	41
1.4. Этапы диагностики ишемического инсульта у детей.....	44
1.5. Подходы к прогнозированию исходов ишемического инсульта у пациентов молодого возраста и детей.....	45
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
Глава 3. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ДЕТЕЙ.....	64
3.1. Особенности гемофильного и тромботического анамнеза у пациентов с ишемическим инсультом.....	64
3.2. Популяционные характеристики группы пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.....	65
3.3. Клиническая характеристика ишемического инсульта в остром периоде болезни.....	66
3.4. Результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.....	69

Глава 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ	МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО	
	ОБСЛЕДОВАНИЯ.....		87
4.1.	Количественные характеристики носительства		
	полиморфизмов генов тромбофильного риска.....		87
4.2.	Качественная характеристика полиморфизмов генов		
	тромбофильного риска у пациентов в нетипичном возрасте с		
	острым нарушением мозгового кровообращения.....		94
Глава 5.	ИСХОДЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ		
	МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ДЕТЕЙ. КЛИНИКО-		
	ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА.....		119
5.1.	Результаты наблюдения за пациентами молодого возраста и		
	детьми в периоде остаточных явлений после перенесённого		
	ишемического инсульта.....		119
5.2.	Характеристики пациентов молодого возраста и детей после		
	ишемического инсульта.....		122
5.3.	Подходы к назначению вторичной профилактики у		
	пациентов молодого возраста и детей с ишемическим инсультом		
		126
5.4.	Прогнозирование исходов после перенесённого		
	ишемического инсульта у молодых взрослых и детей.....		128
5.4.1.	Подходы к прогнозированию рецидивирования		
	ишемического инсульта у молодых взрослых после первого		
	эпизода.....		128
5.4.2.	Подходы к прогнозированию формирования инвалидности		
	у молодых взрослых и детей после перенесённого ишемического		
	инсульта.....		129
5.4.3	Прогнозирование исходов ишемического инсульта с		
	использованием шкал mRS и NIHSS.....		132
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		140
	ВЫВОДЫ.....		155
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		157
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		158
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инсульт относится к наиболее значимым болезням цивилизации, оказывающим существенное влияние на здоровье и качество жизни. Хотя большинство случаев инсульта диагностируется у пожилых пациентов, у значительного числа людей (около 10% всех случаев) инсульт дебютирует в нетипичном возрасте (так называемые «молодые» и «педиатрические», или «детские» инсульты) [10, 240]. 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 все чаще диагностируется артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и ожирение; констатируется курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность [240, 345]. Перечень основных причин детского инсульта несколько отличается от таковых у взрослых пациентов и включает кардиальные, экстракраниальные и внутричерепные артериопатии, тромбофилию, открытое овальное окно (ООО), а также системные заболевания. Однако этиология около 20–30% случаев инсульта у пациентов в нетипичном возрасте по-прежнему остаётся неизвестной [118, 240, 345].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что патогенез инсульта носит многофакторный характер благодаря сочетанию генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды. Результаты изучения многих генов-кандидатов остаются противоречивыми, 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 [20, 279].

В публикациях, посвящённых ишемическому инсульту (ИИ) у молодых пациентов и детей, практически нет данных о специфических особенностях клиники. В большинстве источников описывается клиническая картина у этой категории пациентов, аналогичная таковой у пациентов в типичном возрасте [10, 28, 51].

Существующая информация о долгосрочном прогнозе ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте также ограничена и противоречива. Во многих исследованиях сообщалось о благоприятном прогнозе, но преимущественно оценивался только краткосрочный прогноз, и в то же время существует мало исследований о долгосрочном функциональном восстановлении молодых людей и детей после перенесённого ишемического инсульта, а также однозначной оценки предикторов долгосрочного прогноза для таких пациентов [376, 425].

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 и 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 медико-социальные 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, перенесших ИИ в нетипичном возрасте, в условиях амбулаторно-поликлинических специализированных консультативных приемов.

Научная новизна исследования

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 риска, заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений липидного спектра.

Исследование комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий показало его роль 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 единой когорты – популяции больных с дебютом заболевания в нетипичном возрасте.

На основании проведённого исследования получены новые данные по верификации патогенетических вариантов ИИ по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [390] 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 генов-регуляторов гемостаза (ГРС) отличало популяцию больных (68,41%) от контрольной группы (2-3 SNP - 79,49%, $p \leq 0,05$ 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%, $p \leq 0,05$ соответственно). Установлено, что 4–5 SNP тромбофильного спектра и 2 SNP генов ГРС достоверно повышают вероятность ИИ в нетипичном возрасте как минимум в 5,18 раз ($p \leq 0,001$). 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 такие комбинации полиморфизмов генов, которые обладали 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 в молодом (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, прогнозировать 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) [6, 273] как прогностического критерия благоприятного прогноза в виде отсутствия признаков инвалидности, рецидивов, а также выживаемости у пациентов после ИИ в молодом возрасте.

Практическая и теоретическая значимость работы

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; для практикующих врачей предлагается дополнить диагностический алгоритм, закреплённый в 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 и mRS, положительная динамика двигательных, вестибуломозжечковых и речевых нарушений).

Оценка исходов ишемического инсульта была проведена через несколько лет от дебюта (молодые взрослые – $6,18 \pm 2,1$ лет, дети – в течение $4,50 \pm 0,5$ лет, 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 ОНМК.

В ходе проведённой оценки прогностической способности носительства генетических комбинаций тромбофильного риска показана их предиктивная роль в дебюте заболевания, но не в вариантах исходов ИИ (рецидивирования, инвалидизация, способности 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 и 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 ($OШ \geq 2,71$ и $p \leq 0,017$), что может влиять на планирование дальнейшей тактики ведения таких пациентов, начиная с острого периода.

Существует диссоциация между числом пациентов с присвоенной инвалидностью и утратившими трудоспособность. Очевидно, причины развившейся социальной дезадаптации в результате перенесённого ИИ иногда остаются нераспознанными, что диктует необходимость привлечения смежных специалистов к ведению таких пациентов.

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.

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 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.

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 организации 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» (Екатеринбург, 2013 г.).

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

Апробация работы

Работа представлена на следующих 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.; Брюссель, 2013 г.); European Stroke Conference (г. Барселона, 2016 г.; г. Глазго, 2015 г.; г. Ницца, 2014 г., г. Лондон, 2013 г.); International conference on PreHypertension and Cardiometabolic Syndrome (Барселона, 2013).

Также результаты исследования были представлены на российских конференциях, в том числе на I Всероссийском конгрессе с международным участием «Инсульт и цереброваскулярная патология» (г. Москва, 30-31.03.23 г.); Областной НПК (научно-практической конференции) «Реабилитация в 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 генетика» (г. Екатеринбург, 16.11.22, г.); Межрегиональной НПК с 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 г.); III Российском

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 форум по редким болезням (г. Москва, 2013 г.); VI-ой 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:

– произведён поиск и анализ публикаций по изучаемой теме в отечественных и зарубежных изданиях и базах данных; выполнена систематизация полученных данных;

– разработан дизайн исследования;

– организована работа по координации лечебно-диагностических отделений, отделений лабораторной диагностики, консультативных приемов;

– разработан и внедрён алгоритм лабораторной (в т. 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 повторные осмотры, обеспечена программа обследования, 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, полученные результаты проанализированы;
- написана и оформлена диссертационная работа.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 67 работ, из них 31 – в научных журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК при Министерстве образования и науки РФ, и в изданиях, приравненных к ним (статьи ВАК на русском – 19, тезисы или статьи Web of Science/Scopus – 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.

Глава 1.**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ И У ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Инсульт относится к наиболее значимым болезням цивилизации, оказывающим серьёзное влияние на здоровье и качество жизни. По данным Национального регистра инсульта [26], до трети пациентов, перенёсших инсульт, нуждаются в посторонней помощи при уходе за собой, каждый пятый не может самостоятельно ходить. Лишь 8 % выживших пациентов смогут вернуться к прежней работе.

Инсульт является одной из основных причин смерти и инвалидности, 1-месячный коэффициент смертности оценивают от 13 до 35% [150, 234, 378, 425]. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85 % всех случаев приходится на долю ишемического инсульта [13, 201].

Ишемический инсульт (ИИ) считается более распространённым (соотношение с геморрагическим составляет 5:1). Средний возраст развития инсульта - 66,7 лет (63,7 года у мужчин и 69,4 года у женщин) [26]. Показатель рецидивирования инсульта – 25,5% и этот процент остаётся практически неизменным из года в год [26]. Доля ИИ среди повторных инсультов составляет 87,5% [53].

Хотя большинство случаев инсульта диагностируется у пожилых, приблизительно 10% всех дебютов заболевания приходится на молодой возраст [240]. При этом, по общемировым данным, ишемический инсульт поражает от 1,0 до 2,0 детей на 100 000 детей в год [73, 118, 123]. Заболеваемость выше у младенцев и детей в возрасте до 5 лет и у мальчиков [118, 123]; у чернокожих и азиатских детей заболеваемость выше, чем у белых [85, 118].

Такая распространённость инсультов в нетипичном возрасте может быть частично объяснена очевидным увеличением встречаемости традиционных «сосудистых» факторов риска у молодёжи и даже у детей [28, 29, 95, 137]. В

частности, у молодых людей достаточно часто регистрируются такие известные факторы риска, как гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ишемическая болезнь сердца и ожирение. В то же время этиология по крайней мере 20–30% случаев инсульта у молодых людей и детей остаётся неуточнённой [95, 240, 253, 345].

Известно также, что в ряде случаев пациенты с инсультом в нетипичном возрасте поступают в больницу и диагностируются слишком поздно, вне «терапевтического окна», что исключает возможность проведения процедуры внутривенного тромболизиса [171, 207, 244, 252, 403]. Другой особенностью инсульта у молодых людей являются серьёзные социальные и экономические последствия, связанные как с физическим и психологическим состоянием, так и со снижением трудоспособности в активном возрасте [61]. Общеизвестно, что именно эта возрастная когорта пациентов, перенёвших инсульт, должна быть обеспечена тщательным медицинским обследованием, индивидуальными программами скрининга, таргетной вторичной профилактики. Необходим поиск стратегий организации помощи таким пациентам [22, 144, 307].

1.1 Возрастные границы и классификация ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте

В большинстве зарубежных исследований молодой инсульт определяется как первое в анамнезе острое цереброваскулярное событие у взрослых в возрасте от 18 до 50 лет [240]. Тем не менее, некоторые источники снижают максимальный возраст до 45 лет [244] или, наоборот, повышают границу до 55 лет [253, 414], а также снижают минимальный возраст до 15 лет или даже до ещё более раннего возраста [182]. В отечественных источниках традиционными возрастными рамками молодого возраста (и связанными с ним заболеваниями) являются 18 - 44 года включительно в соответствии с классификацией возрастных групп Всемирной организации здравоохранения [7].

Общепринятое определение инсульта для взрослых – острый неврологический признак или симптом, связанный с очаговым инфарктом головного мозга или кровоизлиянием — применимо и к детям [80, 283]. В педиатрической практике инсульт, возникающий в период от 28 недель беременности до 28 дней после рождения, классифицируется как перинатальный инсульт, а инсульт, возникающий в возрасте от 28 дней до 18 лет, классифицируется как детский инсульт [119, 283, 344].

Безусловно, этиологические факторы при инсульте у молодых отличается от таковых в типичном возрасте [1, 64, 240]. Тем не менее, молодые ишемические инсульты классифицируются так же, как и инсульты в традиционном возрасте, по этиологическим подтипам согласно TOAST [390]. Этими подтипами являются: I подтип – атеросклероз крупных артерий, II подтип – кардиоэмболия, III подтип – окклюзия мелких сосудов, IV подтип - инсульт другой определённой этиологии и V подтип- инсульт неопределённой этиологии, также называемый криптогенным. Известно, что инсульт IV подтипа (на фоне диссекции брахиоцефальных артерий, гематологических заболеваний, васкулитов, злокачественных новообразований, злоупотребления наркотиками, беременности/ послеродового периода, тромбофилии и др.) более распространён у молодых пациентов по сравнению со старшими возрастными группами [240, 244, 340, 345]. Доля кардиоэмболии (вследствие кардиомиопатии, нарушений ритма сердца и др.) как этиологического фактора также выше у более молодых пациентов. Напротив, атеросклероз крупных артерий встречается относительно редко у молодых людей, но его частота (и соответственно риск инсульта) ожидаемо нарастает с возрастом. В отличие от пожилых, доля молодых инсультов неуточнённого генеза в возрасте от 18 до 35 лет, превышает в некоторых исследованиях 40% [182, 340, 345]. Вместе с тем распространённость традиционных «сосудистых» факторов риска ишемического инсульта (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и др.), в настоящее время возросла и в когорте молодого инсульта [179, 243, 253, 378]. Не исключено, что именно патогенная синергия вышеописанных факторов риска способствует развитию инсульта у молодых людей.

Несмотря на очевидное этиопатогенетическое сходство данного заболевания у пациентов различного возраста, детский инсульт имеет свои особенности классификации, подходах к выявлению факторов риска, тактике на различных этапах оказания помощи. Кроме классификации по возрасту, существуют и патогенетические подтипы, также отличающиеся от принятых у взрослых пациентов. Предложено выделять тромботический, эмболический, гемодинамический, метаболический и гемореологический варианты [23].

1.2 Факторы риска ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте

1.2.1 Генетика инсульта у молодых людей

Общепризнано, что потенцирующее взаимодействие между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды способно привести к развитию инсульта. При этом генетические факторы имеют большее значение в возникновении ишемического инсульта у молодых пациентов, чем у пожилых [19, 21, 32, 95, 143], и в целом более распространены у пациентов моложе 70 лет [95]. Наследственность, по различным оценкам, имеет значение в 40 % – для атеротромботического подтипа, 32,6% – для кардиоэмболического и 16 % – для ишемического инсульта при окклюзии мелких артерий [143, 191].

Инсульт может развиваться вследствие нарушений, связанных с моногенным (менделевским и митохондриальным) наследованием: по различным данным, около 5% случаев молодого инсульта вызвано этими заболеваниями (в отличие от 1% причин инсульта у пожилых пациентов) [53, 116].

Известно более 50 моногенных заболеваний, фенотипическое проявление которых включает в т.ч. возможность развития инсульта с различной вероятностью [143]. Одно из наиболее распространённых митохондриальных заболеваний – митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes,

митохондриальная энцефалопатия, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды, MELAS). Клинические признаки MELAS включают мигрень, эпилептические припадки, когнитивные нарушения, потерю слуха и «эпизоды, подобные инсульту». Этиологию последних описывают преимущественно с вазогенным отёком [154]. Наиболее частыми идентифицированными мутациями генов при синдроме MELAS являются A3243G и T3271C в митохондриальной тРНК (Leu (UUR)) [75, 363].

Семейная гемиплегическая мигрень, которая также ассоциируется с эпизодами, сходными с инсультом, встречается у детей, подростков и молодых взрослых. Типичными клиническими проявлениями являются гемиплегическая, сенсорная, визуальная или афатическая длительная аура, но также встречаются базилярная мигрень и мозжечковая атаксия, периодически сопровождающиеся приступообразными эпизодами и утратой сознания. Примерно половина всех случаев вызвана мутациями в гене *CACNA1A*, который кодирует субъединицу α_1a потенциал-управляемых кальциевых каналов в нейронах [143].

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) является наиболее распространённой причиной наследственных церебральных заболеваний мелких сосудов и сосудистых когнитивных нарушений у молодых людей [32]. Заболевание развивается как следствие доминантных мутаций в гене *NOTCH3* [128, 214].

Болезнь Фабри- X-сцепленная врождённая лизосомальная патология с неполной пенетрантностью и переменной экспрессивностью, вызванная мутациями, приводящими к дефициту фермента галактозидазы А различной степени. Эта патология характеризуется прогрессирующим накоплением гликофинголипидов в различных тканях, включая сосудистые эндотелиальные клетки, кардиальную ткань и нейроны. Повреждение тканей, по крайней мере частично, вызвано нарушением перфузии. Клинические проявления заболевания могут включать в т. ч. инсульт в молодом и детском возрасте [193, 253, 409].

Ишемический инсульт является также одним из проявлений нескольких наследственных заболеваний соединительной ткани, в т.ч. сосудистого синдрома Элерса-Данлоса (тип IV), вызванного доминантными мутациями в гене коллагена III (COL3A1), а также синдромом Марфана на фоне аутосомно-доминантных мутаций в гене фибриллина-1 (FBN1) [191].

Преимущественно распространённая в африканских и афроамериканских популяциях, серповидно-клеточная анемия также может вызывать инсульт примерно в 11% у пациентов в возрасте 20 лет и в 24% в возрасте 45 лет [254].

В отличие от моногенной, полигенная предрасположенность к инсульту у молодых является более распространённой. Более того, в этом случае патогенез инсульта носит многофакторный характер благодаря сочетанию генетической предрасположенности с воздействием окружающей среды. РНК (рибонуклеиновая кислота) и белки, как продукты генов, связанных с повышением риска инсульта, участвуют в коагуляции / фибринолизе, экспрессии гликопротеинов тромбоцитов, регуляции работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в метаболизме гомоцистеина и липидов, процессах воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса [191]. Роль и взаимосвязь между мутациями и носительством SNP (Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидных полиморфизмов) в генах-кандидатах были исследованы с использованием подхода исследования общегеномных ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS); тем не менее, полученные результаты недостаточно убедительны и требуют дальнейшего изучения [279].

Гипергомоцистеинемия является важным независимым фактором риска развития ИИ [385]. Так, вариант гена MTHFR C677T, снижающий на 50% активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующего в метаболизме гомоцистеина и повышая его содержание в крови, достоверно связан с ранним дебютом ишемического инсульта [399]. Кроме того, некоторые исследования указывают на синергетическое взаимодействие между вариантом C677T MTHFR и нарушением липидного обмена в развитии атеротромботического инсульта [57, 399].

Варианты генов, влияющие на коагуляцию и фибринолитическую систему, были предметом ряда анализов и последующих метаанализов для изучения их связи именно с молодым инсультом. Так, SNP вариант гена протромбина G20210A связан с повышенным уровнем протромбина и коррелирует с предрасположенностью к инсульту [192]. Мутация Лейден (F5: 1691 G>A) представляет собой изменённую форму фактора V свёртывающей системы крови, приводящую к устойчивости к активированному белку C, что является условием, предрасполагающим к инсульту [337]. Достоверная связь между мутацией Лейдена и ИИ у молодых пациентов и детей была доказана в исследованиях, где случаи были отобраны на основании наличия криптогенного инсульта или набраны из подгруппы пациентов, направленных на исследование по другим причинам [337].

Липопротеинлипаза (lipoprotein lipase, LPL) является важным ферментом липидного обмена, гидролизует триглицериды из хиломикрон и ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности), и удаляя из циркуляции их остатки. Мутации липопротеинлипазы, описанные при изменении последовательности белка Ser447Ter в 9-м экзоне, Asn291Ser в 6-м экзоне и p.Asp9Asn, также способны увеличивать риск ишемического инсульта [299].

Роль в повышении риска ИИ многих других генов-кандидатов остаётся неясной, учитывая, что специфические мутации генов, с одной стороны, и SNP с другой стороны, развивают синергетические взаимосвязи, а не влияют на риски индивидуально. Основываясь на анализе частоты встречаемости SNP, было показано, что они не обязательно находятся внутри кодирующих областей генов, а могут участвовать в дизрегуляции функционально значимых аллелей, находящихся в непосредственной близости от соответствующего кодирования. Так, в проекте CHARGE, включающем 2047 пациентов с дебютом инсульта до 55-летнего возраста европейского происхождения, в анализ были взяты 324 генетических фактора риска, потенциально связанных с инсультом; этот проект выявил ограниченную способность прогнозировать предрасположенность к инсульту [313]. Напротив, другие исследования обнаружили, что специфические SNP были значительно связаны с инсультом, особенно у молодых взрослых

пациентов. Некоторые из ассоциаций, вероятно, являются определёнными для конкретных подтипов инсульта. Так, локус на 4 хромосоме 4q25 вблизи фактора транскрипции PITX2 (PITuitary homeoboX 2); так же, как и Rs1906591 и rs10033464 [227, 362], были связаны с кардиоэмболическим инсультом. Rs505922 в гене ABO, а также SNP rs11984041 в гене HDAC9 (кодирует гистондеацетилазу 9, хромосома 7p21) ассоциируются с атеросклеротическим инсультом в крупных сосудах [193,195]. Rs660599 (на локусе MMP12) также был связан с инсультом в бассейне крупной артерии [71]. При этом полиморфизмы rs12425791 и rs11833579, близкие к гену NINJ2 (кодирующему Ninjurin 2, белок, который может влиять на регенерацию нервов после их повреждения), были связаны с повышенным риском всех типов ИИ [279].

Итак, непрерывно обновляемая информация о вкладе структурных перестроек генома демонстрирует, что достоверная оценка риска предрасположенности к инсульту не может основываться исключительно на генетических факторах, а влияние их может быть модифицировано другими условиями [227].

1.2.2 Потенциально модифицируемые факторы риска

Международное исследование, включающее 32 страны в различных регионах, показало, что модифицируемые факторы риска в целом составляют до 92% атрибутивных рисков инсульта у населения в возрасте младше 55 лет [197].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых факторов риска развития инсульта прежде всего в традиционном возрасте [8, 224]: риск развития инсульта возрастает с увеличением продолжительности гипертонического периода и возраста [223, 228]. Вместе с тем АГ – один из ведущих факторов риска и для молодых инсультов. В исследовании SIFAP1 (инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри), в когорте 4467 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, наблюдалась очень высокая распространённость (46,6%) АГ среди участников исследования [253]. Обращает внимание, что АГ

наблюдалась у значительной части (29,3%) лиц в возрасте до 45 лет. В голландском исследовании FUTURE, включающем молодых пациентов, перенёсших инсульт, в возрасте от 18 до 50 лет и демонстрирующих высокую распространённость АГ (28,3%) среди всех инсультов, была зафиксирована более высокая доля именно ишемического инсульта по сравнению с геморрагическими (29,3% и 19,1% соответственно) [260]. Финское исследование, включающее 990 пациентов в возрасте от 15 до 49 лет с ИИ, выявило АГ почти в 40% всех случаев [219], при этом АГ регистрировалась также и в самой молодой подгруппе пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 35 лет (9%); в другом исследовании [244] распространённость АГ также значительно увеличивалась у пациентов в возрасте 36–45 лет (25%). Корейское исследование выявило АГ у 57 из 149 (38,3%) пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 15 до 44 лет, с преобладанием у мужчин по сравнению с женщинами (42,9 и 24,3%, соответственно) [91]. Исследование, проведённое в Северном Китае, показало, что среди 1395 пациентов, перенёсших инсульт в возрасте от 18 до 45 лет, отмечалась высокая распространённость АГ (44,4%) [241]. Анализ перекрёстных исследований выявил резкое увеличение распространённости АГ среди молодых пациентов с инсультом в возрасте старше 35 лет [240]. При этом показано, что нормализация артериального давления значительно снижает риск инсульта в течение жизни [228, 426].

Дислипидемия и, в частности, высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в сочетании со снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), являются безусловными факторами риска развития ишемического инсульта в традиционном возрасте [38, 196]. При этом дислипидемия ожидаемо связана и с более высоким риском рецидива ишемического (особенно атеротромботического) инсульта [90]. В группе молодых инсультов дислипидемия также является важным фактором риска. Высокая распространённость дислипидемии (34,9%) наблюдалась в исследовании SIFAP1 [253]. Продемонстрировано, что дислипидемия чаще встречается у мужчин, чем у женщин (39,3 против 28,5%, соответственно) и выявляется в целом у 23,7%

молодых пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 44 лет. Голландское исследование FUTURE также показало высокую распространённость дислипидемии (26,8%) среди всех молодых инсультов, с более высокой долей ишемических по сравнению с геморрагическими (26,2 против 5,9%, соответственно) [260]. Эстонское исследование молодых пациентов, перенёсших инсульт, в возрасте от 18 до 54 лет выявило высокую распространённость дислипидемии среди пациентов, впервые перенёсших инсульт (45,5%), а также среди пациентов с рецидивом инсульта (47,9%) [340]. Дислипидемия была наиболее распространённым фактором риска (52,7%) и в итальянском исследовании молодого инсульта с участием пациентов моложе 50 лет [338]. Аналогично, гиперхолестеринемия была выявлена у большей части (35%) молодых пациентов из Швейцарии с инсультом в возрасте от 16 до 45 лет и была ещё более распространена (58%) в группе от 46 до 55 лет [345]. Известно, что в настоящее время наблюдается рост зафиксированных дислипидемий и ожирения у детей и молодых людей во всем мире [139, 246], что ожидаемо вызывает настороженность в отношении этого фактора риска ИИ.

Избыточный вес (ИМТ, индекс массы тела ≥ 25 – <30 кг/м²) и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) значительно увеличивают как риск сердечно-сосудистых событий в целом, так и специфические риски инсульта, в т.ч. у молодых [268, 288]. Популяционный метаанализ с учётом возраста, пола и этнической принадлежности 1201 пациентов с инсультом в возрасте 15–49 лет и 1154 в контрольной группе продемонстрировал значительно повышенный риск развития инсульта (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,28–1,94) для лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) [295]. Эта связь, однако, оказалась ниже после учёта других значимых факторов риска, таких как курение, гипертония и сахарный диабет, которые, очевидно, взаимосвязаны синергетическими эффектами. По другим данным при исследовании 990 пациентов в возрасте от 15 до 49 лет с первым ишемическим инсультом, у 10,6–16% выявлено ожирение [268, 288]. Исследование SIFAP1 также продемонстрировало высокую распространённость ожирения в подгруппе пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 55 лет (19,5%–24,1%) [253]. В эстонском исследовании было зарегистрировано

ожирение как при первичном ИИ (9,7%), так и в случае его рецидивирования (7,3%) [340]. Кроме ИМТ, с увеличением риска инсульта было ассоциировано и повышенное соотношение талии и бёдер, что продемонстрировано в исследовании INTERSTROKE на примере 26 919 пациентов с инсультом [197]. Очевидно, с учётом резкого увеличения распространённости ожирения в молодом и детском возрасте за последние десятилетия [331], возрастает необходимость программ скрининга и профилактики у этой категории пациентов [183, 355].

Риск инсульта из-за низкого ИМТ изучен не так широко, как риск из-за высокого ИМТ, однако ряд исследований указывают на высокую значимость этого фактора риска. Так, популяционное исследование с участием 3,6 млн взрослых из Великобритании показало риски для здоровья (включая цереброваскулярные заболевания) как для людей с избыточной, так и для людей с недостаточной массой тела [89]. Анализ, включающий 491 773 взрослых в США, выявил повышенный риск развития инсульта (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,331–1,328) среди людей с недостаточным весом (ИМТ $<18,5$ кг/м²) по сравнению с лицами с нормальным весом (от 18,5 до 24,9 кг/м²) [295]. Ещё более высокий риск развития инсульта у людей с недостаточным весом был показан после поправки на возраст, пол, артериальную гипертензию, наличие диабета и гиперхолестеринемии, курение и низкую физическую активность. Оценки относительного риска оставались повышенными и среди молодого населения (в возрасте до 40 лет). Другое исследование с участием 104 928 пациентов продемонстрировало повышенный риск развития инсульта у мужчин и ещё более выраженный риск у женщин с недостаточным весом (ИМТ $<18,5$ кг/м²) [295].

Регулярная физическая активность снижает риск инсульта как в целом, так и для людей моложе 55 лет (ОШ 0,60, 95% ДИ 0,45–0,80) [197]. Напротив, низкая физическая активность и малоподвижный образ жизни относятся к факторам риска инсульта, включая инсульты у молодых (ОШ 5,8, 95% ДИ 5,1–6,7) [137]. Как сообщается в исследовании SIFAP1, низкая физическая активность (ходьба менее 1 мили в день) была определена как фактор риска у большей части молодых пациентов с инсультом как мужчин, так и женщин (46,6% и 50,4% соответственно).

С другой стороны, работа, которая требует нахождения в положении стоя, а также с относительно более высокой интенсивной физической активностью, значительно увеличивает риск ТИА и инсульта [253].

Сахарный диабет (СД) в анамнезе преимущественно повышает риск ишемического и в меньшей степени геморрагического инсульта в общей популяции [197]. СД был также диагностирован у 5,9% молодых пациентов с инсультом с более высокой частотой (7,2%) ишемического инсульта [260]. Исследование SIFAP1 показало более высокую распространённость СД у пациентов, перенёсших инсульт, по сравнению с контрольной группой (10,1 против 4,3% соответственно) [253]. Относительно низкая распространённость СД была выявлена у молодых пациентов с инсультом в возрасте от 16 до 45 лет, однако, согласно швейцарскому исследованию, с увеличением распространённости в более старших группах (в возрасте от 46 до 55 лет, 2,5 против 13% соответственно) [345]. Значительно более высокая распространённость СД наблюдалась при повторных инсультах по сравнению с впервые развившимися в эстонском исследовании (18,8 против 9,7% соответственно) [340]. Среди 1395 молодых людей в возрасте от 18 до 45 лет, исследованных в Северном Китае, СД был диагностирован у 13,8% [241]. Кроме того, в странах с высоким уровнем дохода распространённость СД среди молодых пациентов с инсультом является относительно низкой: значительно большее количество таких пациентов продемонстрировано для Африки с низкими доходами в исследовании SIREN [379]. Таким образом, СД представляет собой значительную медико-социальную проблему [160], включая повышенные риски инсульта на протяжении всей жизни [222, 243, 331].

Курение сигарет является безусловным общепризнанным фактором риска инсульта; в т. ч. описана сильная корреляция между дозой и риском инсульта [197]. Кроме того, курение сигарет демонстрирует синергетический эффект с такими факторами, как АГ, неблагоприятная социально-экономическая ситуация и уровень образования пациентов [132].

В молодых популяциях курение также является важным фактором риска: существенно более высокий риск инсульта среди активных курильщиков по

сравнению с теми, кто никогда не курил, наблюдался в популяционном исследовании случай-контроль, посвящённом риску ишемического инсульта у мужчин в возрасте от 15 до 49 лет [375]. В частности, зависимость доза-ответ между курением и риском инсульта была зафиксирована в диапазоне от 1,46 ОШ для курящих менее 11 сигарет по сравнению с 5,66 ОШ для курящих более 40 сигарет в день. Аналогично для женщин в популяционном исследовании случай-контроль с участием 466 пациентов с инсультом и 604 здоровых людей в возрасте от 15 до 49 лет был зарегистрирован значительно более высокий риск развития инсульта у курящих по сравнению с никогда не курившими [372]. Самый высокий риск инсульта был продемонстрирован для тех, кто курил 40 и более сигарет в день. Анализ перекрёстных исследований позволил сделать вывод, что распространённость курения превышает 50% среди мужчин и 40% среди женщин в самой молодой подгруппе пациентов в возрасте от 18 до 24 лет. Высокая распространённость курения (44,6%) наблюдалась среди 990 молодых людей в возрасте от 15 до 49 лет с ишемическим инсультом в исследовании, проведённом в Финляндии [219]. В швейцарском исследовании отмечалась высокая распространённость курения среди обеих возрастных подгрупп молодых пациентов, перенёсших инсульт, а именно в возрасте 16–45 и 46–55 лет (41 против 45%, соответственно) [345]. Здесь доля курильщиков была схожей между первыми эпизодами и повторными ИИ у молодых пациентов, что указывает на низкую эффективность отказа от курения в качестве вторичной профилактической меры (34,7 против 28,1% соответственно, $p = 0,202$). Таким образом, курение сигарет представляет собой одну из наиболее подходящих целей среди модифицируемых факторов риска для первичной профилактики инсульта молодых людей [12, 375].

Все вышеприведённые модифицируемые факторы риска послужили основой для создания самой используемой методики определения оценка риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – шкалы SCORE. Однако известно, что она валидизирована для применения только у лиц старше 40 лет [30].

Низкое потребление алкоголя неоднократно ассоциировались с более низким риском ишемических, а также геморрагических инсультов [155, 245, 270]. У-

образная связь риска между употреблением алкоголя и заболеваемостью / смертностью от инсульта была выявлена в большом метаанализе, включающем 27 проспективных исследований 1 425 513 человек [77]. Соответственно, высокое (более 60 г алкоголя в день и более) употребление алкоголя явно связано с повышенным риском инсульта, что продемонстрировано рядом исследований [77, 155, 197, 270, 391]. В частности, регулярное чрезмерное употребление алкоголя связано с риском возникновения острых нарушений ритма сердца, повышением АД, активирует гиперкоагуляцию, что индивидуально и синергически предрасполагает к ишемическому инсульту [391]. Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает риск возникновения инсультов также у молодых: по результатам исследования INTERSTROKE, включавшего молодых людей в возрасте до 55 лет, такой риск доказан для чрезмерного употребления алкоголя по сравнению с низким или отсутствием употребления алкоголя (ОШ 2,20; 99% ДИ 1,49–3,23) [197]. Исследование SIFAP1 показало, что большинство мужчин (63,1%) и большая часть женщин (36,9%) среди молодых пациентов, перенёсших инсульт, регулярно употребляли алкоголь, особенно в самой молодой подгруппе пациентов в возрасте от 18 до 24 лет [253]. Высокий риск инсульта вследствие чрезмерного употребления алкоголя был выявлен у большей части пациентов (33,0%), а также больше был выражен у мужчин по сравнению с женщинами (41,9 и 20,1% соответственно). Эстонское исследование показало, что чрезмерное употребление алкоголя было распространённым риском среди первых в анамнезе (17,5%), а также повторных молодых инсультов (13,5%) [340]. Высокая распространённость потребления алкоголя (41,6%) была выявлена среди 1395 молодых пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 45 лет, которые были изучены в Северном Китае [241]. Таким образом, чрезмерное употребление алкоголя представляет собой важный модифицируемый фактор риска развития инсульта [185].

Злоупотребление наркотиками представляет собой глобальную социальную проблему [208, 414]. Регулярное потребление запрещённых наркотиков ассоциировано с более высоким риском инсульта, что доказано для кокаина, экстази, метамфетаминов и каннабиса. Сообщается о незаконном употреблении

наркотиков у 12% молодых пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 45 лет [414], при этом в самой молодой подгруппе (в возрасте от 18 до 35 лет) распространённость была ещё выше (18%). Существенно повышенный риск ИИ и ТИА отмечается у молодых потребителей каннабиса [106, 107]. Считается, что потребление каннабиса приводит к множественному спазму внутричерепных сосудов, тесно связанному с риском развития инсульта. Кроме того, продемонстрировано значительное повышение риска инсульта и ТИА, особенно для пациентов, использующих каннабис еженедельно или чаще [106, 107]. Злоупотребление кокаином также связано с повышенным риском ишемических (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,48–2,79) и геморрагических (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,74–3,11) инсультов у молодых пациентов; злоупотребление же метамфетамином связано, главным образом, с риском геморрагического инсульта у молодых [126, 180, 249]. В целом, распространённость употребления запрещённых наркотиков в качестве признанного фактора риска среди молодых пациентов с инсультом неуклонно растёт [414], при этом значительно повышает риск развития инсульта даже случайное (эпизодическое) злоупотребление наркотиками [107].

Наличие в анамнезе мигрени, в частности с аурой, связано с повышенным риском как ишемического, так и геморрагического инсульта (ОШ 2,26 и ОШ 1,94, соответственно) [115, 271]. Связанные с мигренью риски инсульта выше у женщин (ОШ 2,08, 95% ДИ 1,13–3,84), чем у мужчин (ОШ 1,37, 95% ДИ 0,89–2,11) [248, 271]. Женщины в возрасте до 45 лет, страдающие мигренью с аурой, курящие, использующие оральную контрацепцию, особенно предрасположены к развитию инсульта [271]. Кроме того, в исследовании SIFAP1 эпизоды мигрени в течение всей жизни были отмечены у 18,8% мужчин и 37,8% женщин с инсультом; наибольшая распространённость наблюдалась именно в подгруппе пациентов в возрасте от 25 до 34 лет [137]. Аналогично, в другом исследовании сообщалось о мигрени в анамнезе у 17% молодых пациентов с инсультом в возрасте от 15 до 49 лет [271]. При этом более высокая встречаемость мигрени наблюдалась у пациентов без других зафиксированных факторов риска инсульта по сравнению с пациентами, у которых был хотя бы один дополнительный фактор риска инсульта

(23,6 против 16%). Мигрень с аурой в анамнезе была продемонстрирована как более распространённая, особенно в подгруппе очень молодых пациентов с инсультом в возрасте до 35 лет [111]. Таким образом, молодые люди, особенно женщины, страдающие мигренью с аурой, подвергаются повышенному риску инсульта, который, кроме того, усиливается курением и использованием гормональной контрацепции.

Гормональные контрацептивы для защиты молодых женщин от нежелательной беременности широко используются в качестве пероральных, трансдермальных или вагинальных препаратов, содержащих либо комбинированный эстроген и прогестерон (комбинированные оральные контрацептивы – КОК), либо только прогестерон. Показано, что КОК демонстрируют протромбогенный эффект, значительно увеличивающий риск сердечно-сосудистых заболеваний [329, 389]. Соответственно, использование КОК связано и с повышенным риском развития инсульта у молодых женщин. Большой метаанализ, включающий 24 независимых исследования среди молодых женщин репродуктивного возраста (от 18 до 50 лет), продемонстрировал повышенный риск ишемического инсульта (объединённый ОШ 1,7, 95% ДИ 1,5–1,9) среди пользователей КОК по сравнению с не пользователями [134]. Таким образом, риск инсульта не был связан с препаратами на основе прогестерона. Напротив, дозозависимый риск инсульта был чётко продемонстрирован для пользователей противозачаточных средств на основе эстрогена с наибольшим риском для таблеток, содержащих ≥ 50 мкг эстрогена. Использование КОК связано с повышенным риском развития ишемических (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,2–2,8), но не геморрагических инсультов [218]. Риск инсульта постоянно повышен также для КОК второго и третьего поколений, а также для оральных гормональных контрацептивов [407]. Хотя для контрацептивов на основе прогестерона повышение риска пока не продемонстрировано, но количество публикаций по этому вопросу ограничено, и требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить их потенциальную безопасность в отношении риска инсульта [329]. Таким образом, использование гормональных контрацептивов, как правило,

увеличивает риск инсульта, который в дальнейшем усиливается синергетическим воздействием других факторов риска, таких как курение, мигрень в анамнезе и т. д.

Беременность и послеродовой период связаны с повышенным риском развития инсульта с преобладанием геморрагического инсульта [359]. Исследование, в котором участвовало более 2 миллионов женщин в Англии в возрасте от 15 до 49 лет, чётко показало в девять раз более высокую частоту инсульта в перинатальный период (за 2 дня до и 1 день после родов) и в три раза большую частоту в раннем послеродовом периоде (до 6 недель после родов) по сравнению с небеременными женщинами [230]. Следует отметить, что наибольший риск развития инсульта во время родов и в раннем послеродовом периоде был выявлен среди самой молодой подгруппы беременных женщин в возрасте от 15 до 24 лет (ОШ 11,9, 95% ДИ 5,5–25,6).

Риск ишемического инсульта среди женщин в возрасте от 18 до 50 лет значительно увеличивается за счёт многократной (3 и более) потери беременности (ОШ 3,51, 95% ДИ 1,08–11,35) и мертворождения (ОШ 2,06, 95% ДИ 0,81–5,23), которые действуют как независимый фактор риска [319]. Дальнейший риск рождения недоношенного ребёнка был связан с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта в более позднем возрасте, даже после поправки на социально-экономические факторы, курение и осложнения, связанные с беременностью. Кроме того, риск инсульта значительно возрастает при определённых патологиях, связанных с беременностью, таких как артериальная гипертензия, вызванная беременностью, гестационный сахарный диабет и преэклампсия [319, 321].

Психосоциальный стресс является ещё одним изменяемым фактором риска инсульта: исследование INTERSTROKE «случай-контроль», в котором участвовали 32 страны, продемонстрировало повышенный риск развития инсульта (ОШ 2,20, 95% ДИ 1,78–2,72) на фоне психосоциального стресса [197]. При этом самый высокий риск развития инсульта наблюдался в Китае (ОШ 5,79, 95% ДИ 3,39–9,87), а самый низкий - в Западной Европе, Северной Америке и Австралии (ОШ 1,19, 95% ДИ 0,72–1,96). Кроме того, психосоциальный стресс

демонстрируется как более значимый риск инсульта для молодых людей в возрасте до 55 лет по сравнению со старшими (ОШ 2,36 против ОШ 2,06 соответственно) [197]. Другое исследование также продемонстрировало высокую распространённость психосоциального стресса (57,2%) среди молодых пациентов с инсультом (возраст ≤ 55 лет) [163]. Мета-анализ перекрёстного исследования показал, что неблагоприятные психологические факторы повышают риск развития инсульта на 39% (объединённое ОШ 1,39, 95% ДИ 1,27–1,51) [392].

1.2.3 Факторы риска и причины детского ишемического инсульта

Перечень основных причин детского инсульта несколько отличается от таковых у взрослых пациентов и традиционно включает несколько категорий: кардиальные (в т. ч. открытое овальное окно (ООО)), экстракраниальные и интракраниальные артериопатии, тромбофилия и системные причины, такие как системная красная волчанка. Опубликовано несколько вариантов классификации подтипов инсульта [83, 118, 317, 408]. Во многих случаях патогенез является многофакторным, и поэтому определение причины инсульта должно включать систематическую оценку всех потенциальных причин.

Атеросклероз, как правило, не является причиной инсульта у детей и подростков, хотя в настоящее время ясно, что атеросклеротический процесс, который приводит к инульту во взрослом возрасте, может начаться в детстве и что дислипидемия, как правило, более распространена среди детей с ишемическим инсультом, чем у других детей [176]. Однако дети и подростки с инсультом могут иметь повышенный риск повторных инсультов, связанный с этими процессами, в более позднем возрасте.

Кардиоэмболический инсульт составляет около трети всех инсультов у детей и может развиваться в результате врождённого или приобретённого порока сердца, а также на фоне различных кардиохирургических манипуляций [384]. По данным трёхлетней проспективной оценки детей с сердечными заболеваниями, 0,13% из них (132 на 100 000 детей в год) ежегодно переносят инсульт [135]. Более широкое

использование вспомогательных механических устройств сердца и улучшение выживаемости пациентов с врождёнными пороками сердца ежегодно увеличивают эту заболеваемость. Распространённость инсульта у пациентов с эндокардитом и кардиомиопатией составляет от 5% до 10% [250, 404], тогда как дети с врождёнными пороками сердца имеют в 19 раз повышенный риск инсульта по сравнению с общей популяцией [135]. Имеется ограниченное количество публикаций о риске повторного инсульта после первоначального события, тем не менее, по данным Канадского регистра детского ишемического инсульта имеется 27% риск повторного инсульта в возрасте 10 лет у детей с врождёнными пороками сердца, несмотря на активное использование антикоагулянтов [82].

Патогенез инсульта у детей с заболеваниями сердца, как правило, тромбоэмболический, хотя определённую роль могут играть сопутствующие аномалии сосудов головы и шеи. В случаях врождённого порока сердца и наличия вспомогательных желудочковых устройств тромб может возникать из-за стаза или парадоксальной венозной эмболии. Роль аритмии в детском инсульте и образовании тромбов менее чётко определена, хотя есть данные [238] о повышенном риске нарушениях сердечного ритма и инсульта у взрослых с врождённым заболеванием межпредсердной перегородки в анамнезе. Этот факт повышает вероятность того, что аритмия возможно является недооценённой причиной детского инсульта, особенно у лиц с доброкачественными врождёнными пороками сердца в анамнезе. Точно так же роль ООС в детском инсульте остаётся неопределённой. Хотя в нескольких небольших исследованиях получены данные, что ООС с шунтом справа налево более распространено у детей с криптогенным инсультом, чем у здоровых детей [72], неясно, когда ООС при детском инсульте является патогенным, особенно с учётом того, что срок нормального физиологического закрытия ООС варьируется. Однако выявление ООС при инсульте у детей может иметь важное значение, поскольку все больше данных свидетельствует о том, что взрослые с более крупными ООС и криптогенным инсультом могут получить пользу от закрытия ООС [258]. Шкала риска парадоксальной эмболии объединяет клинические предикторы повторного

инсульта или ТИА у взрослых с криптогенным инсультом и ООС: более молодой возраст, наличие инфаркта кортикальной локализации и отсутствие факторов риска атеросклероза. Эта оценка предназначена для стратификации вероятности того, что взрослый ИИ был связан с ООС [79].

Экстракраниальные артериопатии обычно вызываются диссекцией (расслоением) краниоцервикальных артерий (Cranio-cervical Arterial Dissection, CCAD). Во многих случаях расслоение может привести к формированию псевдоаневризмы, что вызвано снижением целостности стенки сосуда и аневризматической дилатацией поражённой артерии. Факторы риска CCAD у детей включают мужской пол, травмы головы и шеи и заболевания соединительной ткани [119,]. CCAD составляет 7,5% причин детского инсульта и, когда процесс локализован в вертебрально-базиллярном бассейне, он, вероятно, связан с высокой частотой повторного инсульта [231]. Важным моментом является выявление системной патологии с поражением соединительной ткани у детей с инсультом и диссекцией. Хотя у взрослых с CCAD известные заболевания соединительной ткани или диссекции в семейном анамнезе встречаются довольно редко, в <1% случаев, выявление заболеваний соединительной ткани у детей представляется важным для скрининга сопутствующих сосудистых аномалий и рассмотрения вопроса о необходимости назначения медикаментозной терапии [167].

Внутричерепные артериопатии могут служить причиной до 45% всех детских инсультов [118]. Классификация этих артериопатий менялась за последние десятилетия [167]: согласно IPSS (International Pediatric Stroke Study, Международное исследование педиатрического инсульта) термин FCA (Focal Cerebral Arteriopathy of childhood, очаговая церебральная артериопатия детского возраста) используется для определения «унифокального и одностороннего стеноза/аномалии крупных внутричерепных артерий каротидного бассейна (дистальных отделов внутренней сонной артерии и/или её проксимальных ветвей)». Кроме того, выделяется тип FCA-d («dissection», рассечение)- к ней относится «внутричерепная артериальная диссекция в каротидном бассейне, как правило, при травме», тогда как тип «FCA-i» («inflammatory», воспалительный)

относится к «очаговой церебральной ангиопатии, которая предположительно является воспалительной» (т. е. считается, что она представляет собой очаговый васкулит) [124]. Хотя большинство FCA не прогрессируют более 6–12 месяцев [394], они имеют высокую частоту рецидивов в течение 1 года, которая колеблется от 19% до 25%, в зависимости от основного патогенеза [346]. Прогрессирующее заболевание дистального отдела СМА/проксимального отдела внутренней сонной артерии, называемое мойя-мойя, если оно связано с коллатеральями, имеет ещё более высокий риск рецидива в течение 1 года, составляющий 35% [346]. Поражение сосудов при болезни мойя-мойя чаще всего двустороннее, но может быть и односторонним, особенно на ранних стадиях заболевания. Имеются данные, что у пациентов с FCA-i инфекционный или параинфекционный процесс приводит к локализованному воспалению сосудов со вторичным тромбообразованием и инсульту. В частности, предшествующая вирусная инфекция ветряной оспы является известной причиной FCA-i, называемой постварицеллезной артериопатией [117, 282]. Также известны более редкие предшествующие неспецифические заболевания, являющиеся известными факторами риска FCA-i, что может привести к разработке новых методов лечения в будущем [216, 317]. Обратимый синдром церебральной вазоконстрикции является редкой причиной внутричерепной артериопатии у детей, он отличается от FCA-i тем, что обычно является двусторонним и мультифокальным, как у взрослых, и часто сопровождается головными болями [328]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что «усиление» сосудистой стенки при визуализации в состоянии предсказать, у каких пациентов с FCA-i с большей вероятностью будет прогрессировать заболевание [312]. Кроме того, визуализация сосудистой стенки может помочь диагностировать случаи FCA-d при выявлении интрамурального тромба или синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции при выявлении патогномоничных признаков [198].

Болезнь мойя-мойя связана с $\approx 6\text{--}10\%$ всех инсультов и ТИА у детей [130, 411, 412]. Первоначальная диагностика этой патологии должна состоять из клинической оценки, включая скрининг конкретных групп населения с повышенным риском

мойя-мойя; рентгенографические исследования, МРТ; и, если выявлена мойя-мойя, обсуждение скрининга членов семьи с визуализацией и генетическим тестированием [164, 346, 374, 412]. Хотя большинство случаев педиатрической мойя-мойя являются идиопатическими, существуют определённые популяционные закономерности. В частности, азиатское происхождение является фактором повышенного риска для мойя-мойя: обнаружено, что до 56% пациентов азиатского происхождения с мойя-мойя имеют специфическую мутацию *RNF213* [281, 348]. Напротив, только от 3,6% до 29% неазиатских пациентов с мойя-мойя имели мутации *RNF213* [348]. Белые пациенты с мойя-мойя в Соединённых Штатах имеют более высокий уровень аутоиммунных заболеваний, включая сахарный диабет 1 типа (8,5% по сравнению с 0,4% в общей популяции) и заболевания щитовидной железы (17% по сравнению с 8%) [275, 277, 308, 323, 324].

Если болезнь мойя-мойя идентифицируется на МРТ, то следует настоятельно рассмотреть вопрос о DSA (digital subtraction angiograph, цифровая субтракционная ангиография), поскольку этот метод имеет повышенную диагностическую чувствительность для мойя-мойя по сравнению с МРТ и даёт данные, необходимые для предоперационного планирования [275, 277, 324]. Риск ангиографии, как правило, низкий, с частотой осложнений не более 1% в клиниках с большим объёмом проводимых исследований [308, 323]. Открытым остаётся вопрос о необходимости дообследования родственников ребёнка с установленным диагнозом мойя-мойя. Начальный скрининг обычно состоит в проведении МРТ и МРА (магнитно-резонансная ангиография) с целью выявления определяющих рентгенографических характеристик мойя-мойя [157, 203, 232]. Учитывая низкий уровень вовлечения семьи (3,4%) в большой серии исследований в Северной Америке, визуализация интактных членов семьи, как правило, рекомендована для родственников первой степени родства пациентов, у которых есть другие родственники первой или второй степени родства с документально подтверждённым диагнозом [232]. При отсутствии специфических симптомов рекомендуется отложить визуализацию до возраста, в котором ребёнок может переносить МРТ без анестезии. Также есть данные, что ранее нормальное

сканирование может позже показать чёткую (и клинически симптоматическую) мойя-мойя, что позволяет предположить, что последующее наблюдение может быть полезным [80].

Генетическое тестирование и консультирование также показано членам семей с диагнозом мойя-мойя, особенно в связи с тем, что существует высокая пенетрантность фенотипа с большинством мутаций, а в случае выявления возможно хирургическое лечение. В Северной Америке лишь незначительное меньшинство случаев мойя-мойя у детей (<5%), по-видимому, имеет чёткие генетические ассоциации, если только дети не имеют азиатского происхождения (у которых мутации *RNF213* наблюдаются в 30–50%) [232, 274, 281, 323]. Присутствие *RNF213* мутации с мойя-мойя имеет заметное значение для семейного скрининга, поскольку данные свидетельствуют о том, что семейная пенетрантность составляет около 23%, и, если человек является носителем мутации, вероятность проявления артериопатии составляет почти 50% [281, 347]. Другие мутации встречаются реже, но могут быть обнаружены по специфическим клиническим или рентгенологическим фенотипам [274, 281, 323, 324].

Наличие тромбофилий, приводящих к гиперкоагуляции в результате наследственных или приобретённых состояний, достоверно повышают вероятность ИИ у детей. Некоторые из этих состояний были непосредственно связаны с дебютом ИИ [229, 337], но степень их вклада остаётся спорной из-за вариабельности тестов в исследованиях [304]. Вероятно, эти состояния могут действовать как триггеры для развития ИИ в присутствии других факторов (например, болезней сердца). Наследственные факторы, статистически связанные с первым случаем ИИ, включают повышенный уровень белков (липопротеина [a]), сниженный уровень ингибиторов свёртывания крови (протеин С и антитромбин) или генные мутации, приводящие либо к неспособности ингибировать белок во время гемостаза (мутация гена протромбина *PTG20210* и мутация гена фактора V *G1691A*) или повышение уровня гомоцистеина в результате полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T* [337]. Приобретённые состояния включают наличие аномальных белков (антитела к фосфолипидам, включая

волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину или антитела к гликопротеину Ib) [337]. Из них повышенный уровень липопротеина, мутация гена фактора V, *PTG20210*, протеина C и полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы (которые приводят к повышению уровня гомоцистеина) независимо друг от друга увеличивают риск ИИ [78]. Гомозиготная мутация гена фактора V имеет гораздо более высокий риск тромбоза, чем популяционный вариант, такой как гетерозиготная. В одноцентровом продольном исследовании была продемонстрирована связь между повторным инсультом и дефицитом протеина C и/или липопротеина (a) [304].

Тестирование на наличие тромбофилий может дополнительно характеризовать патогенез ИИ и позволяет определить связь с повторным инсультом. Без достаточно серьёзного исследования для выявления влияния генетической тромбофилии на риск рецидива при педиатрическом ИИ определённые рекомендации по оценке остаются сложными [337]. Тем не менее, лабораторные исследования в некоторых случаях могут служить руководством для долгосрочного ведения пациента.

Повышенный уровень гомоцистеина связан с венозным тромбозом и сосудистыми заболеваниями в подростковом и взрослом возрасте. Использование фолиевой кислоты может снизить уровень гомоцистеина и риск осложнений [57]. Повышенный уровень липопротеина(a) также связан с сосудистыми заболеваниями и, хотя доказанного специфического лечения не существует, изменение диеты и образа жизни может снизить уровень риска.

Если антифосфолипидные антитела оцениваются сразу после инсульта, тест следует повторить через 12 недель после первого положительного теста, чтобы проверить достоверность, потому что уровни обычно выше при остром инсульте. Если их присутствие подтвердится, у этих детей может быть повышен риск тромбоза [349]. Кроме того, может потребоваться повторение тестирования, когда ребёнок станет старше, чтобы убедиться, что уровни белков достигли взрослого уровня.

Системные причины детского ИИ менее распространены, чем другие причины. Как правило, они включают воспалительные и/или генетические/метаболические синдромы.

Воспалительные причины детского инсульта имеют некоторое сходство с внутричерепными артериопатиями FCA-i. Детский первичный ангиит (васкулит) центральной нервной системы (Childhood primary angiitis of the central nervous system, cPACNS) имеет ангиографическую картину, сходную с FCA-i, и, когда он монофазный, может быть просто другим термином для того же заболевания. У детей с диагнозом прогрессирующий cPACNS (но не с ИИ) с большей вероятностью будут фиксироваться цефалгии и нейрокогнитивные изменения, а также эмоциональные нарушения [236]. Первоначальные маркеры воспаления, определяемые в сыворотке крови могут быть аномальными у некоторых пациентов с cPACNS и предсказывать повторные события [236]. Наличие маркеров воспаления в сыворотке крови (например, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов) в течение 1 месяца после инсульта указывает на возможное прогрессирующее воспалительное заболевание, такое как cPACNS, системная красная волчанка, дефицит аденозиндезаминазы 2 или узелковый полиартериит.

Другие специфические синдромы, которые следует учитывать при ИИ у детей, включают синдром АСТА 2, мутации COL4A1 и синдром PHACE (порок развития задней черепной ямки (posterior fossa), гемангиомы лицевой области (hemangioma), артериальные аномалии (arterial lesions), сердечные аномалии (cardiac abnormalities), аномалии глаз (eye abnormalities)). Митохондриальные заболевания могут вызывать инсультоподобные эпизоды, которые можно отличить от ИИ тем, что их рентгенологические поражения не распространяются на артерии.

Синдром АСТА2 является аутосомно-доминантным синдромом, который, как правило, проявляется нейровизуализационной картиной, включающей подкорковые инфаркты белого вещества и двусторонние изменения внутренних сонных артерий, аневризмы и другие аномалии внутричерепных сосудов. Последствия мутации в основном вторичны по отношению к дисфункции гладкой мускулатуры и включают врожденный открытый артериальный проток,

врождённое расширение зрачков со сниженной зрачковой реакцией, расширение дуги аорты, лёгочную гипертензию, гипотонический мочевой пузырь и мальротацию кишечника [70, 97, 145, 194].

COL4A1 представляет собой белок, кодируемый геном COL4A1 на хромосоме 13. Он экспрессируется во многих тканях и типах клеток и влияет на ангиогенез. Мутации в гене связаны с заболеваниями головного мозга, мышц, почек, глаз и сердечно-сосудистой системы [120].

Синдром PHACE также проявляется сосудистыми аномалиями, но они часто менее патологические. Дети с этим нарушением при рождении имеют сегментарную младенческую гемангиому на голове/скальпе, обычно >5 см, или множественные гемангиомы. Другие важные критерии для диагностики включают артериальные аномалии экстра- или интракраниальных артерий, аномалии задней черепной ямки, аномалии дуги аорты, аномалии заднего сегмента глаза и аномалии средней линии грудной клетки или живота. Точный диагноз синдрома PHACE основывается на истории детской гемангиомы лица и двух дополнительных основных критериях. Пациенты с синдромом PHACE также подвержены высокому риску развития других системных осложнений, таких как эндокринопатии [97, 194].

Характеристики митохондриальных инсультов отличаются от характеристик тромботических событий: прежде всего тем, что их локализация не соответствует классическим сосудистым бассейнам [74, 165, 309, 353, 381]. Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды) обычно проявляется у ранее здорового ребёнка с мигренозными головными болями и рвотой в анамнезе. Дети с MELAS часто низкого роста и имеют судороги в анамнезе. Поражения преимущественно затылочные и могут иметь парадоксально повышенный коэффициент диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях [236, 353]. Лактоацидоз, повышенный уровень белка в спинномозговой жидкости и «рваные» красные волокна при биопсии мышц являются типичными признаками заболевания, хотя диагноз должен быть подтверждён генетическим секвенированием. Нарушения спектра POLG1 следует подозревать у детей с инсультом и аналогичными данными

МРТ, у которых в анамнезе имеется энцефалопатия, эпилептический статус или преморбидная задержка развития [74, 161, 309, 381].

1.3 Клиническая картина

В публикациях, посвящённых ишемическому инсульту у молодых пациентов, практически нет данных о клинических особенностях такого инсульта. В большинстве источников описывается клиническая картина у этой категории пациентов аналогичная таковой у пациентов пожилого возраста. Упоминается очаговая симптоматика в виде гемипареза и лицевой асимметрии, различные виды нарушения речи, зрительные нарушения и атаксия. Частота страдания различных сосудистых бассейнов, сторонность поражения и выраженность симптоматики также не описываются, как зависимые от возрастного аспекта [2, 16, 25, 27, 28, 51]. С другой стороны, имеются подробные описания клинических характеристик тех подтипов ИИ, которые традиционно ассоциируются именно с молодым возрастом (прежде всего инсульты, связанные с диссекциями и васкулитами).

ИИ, обусловленный диссекцией, как правило развивается у молодых (в российской популяции в среднем возрасте 37 лет) людей на фоне относительного здоровья, хотя часто после провоцирующих факторов (травмы, нагрузка на шейный отдел позвоночника). Важный отличительный симптом такого инсульта (кроме неспецифической очаговой симптоматики)- предшествующая боль в голове и шее, в проекции повреждённой артерии [15, 25, 27, 28].

Клинические проявления ИИ на фоне васкулитов гетерогенны, характерными признаками считаются преимущественное одностороннее поражение внутренней сонной артерии (ВСА) а также однофазное непрогрессирующее течение. Как правило, ИИ развивается на фоне полного здоровья, однако в трети случаев инсульту предшествуют ТИА [28].

Хотя симптоматика острого инсульта у детей в целом аналогична таковой у взрослых (в т. ч. у молодых взрослых), однако имеет большее количество возрастных особенностей [11, 28, 50, 52]. Наиболее распространённые симптомы включают

гемипарез и лицевую асимметрию в 67–90%, речевые нарушения в 20–50%, нарушение зрения в 10–15% и атаксию в 8–10%. Также у детей описывается общемозговая симптоматика, такая как головная боль в 20–50% случаев и изменение психического состояния в 17–38%. Судороги в дебюте инсульта чаще развиваются у детей, чем у взрослых, от 15% до 25%, особенно в возрасте до 6 лет [70, 85, 118, 123, 124].

ИИ в результате сердечной патологии встречается чаще у детей младшего возраста, от полугода до 3 лет [83, 108, 382]. У этих детей судороги наблюдаются в 40 % случаев, гемипарезы — в 36–75 %. В целом, кардиоэмболический инсульт у детей чаще проявляется резким началом в отличие от относительно постепенного или «флюктуирующего» дебюта у детей с инсультом на фоне артериопатии [272].

Дети с артериопатиями типа мойя-мойя в свою очередь отличаются высоким риском развития ТИА и бессимптомного инфаркта. В 7-летнем наблюдении 54 детей с артериопатией мойя-мойя ТИА развились у 70%, а острый ИИ – у 48% [272]. ТИА часто были множественными и повторялись в течение длительного периода времени. Симптомы преимущественно включали гемипарез или гемисенсорный дефицит (72%), головную боль (52%) и эпилептические припадки (10%). Нейровизуализация выявила признаки предшествующего бессимптомного инфаркта в 52%. В другой когорте из 60 детей с мойя-мойя, у которых изначально была ТИА, у 55 детей (92%) были повторные ТИА, а у 14 (23%) развился ишемический инфаркт [411].

Другой клинический вариант – ИИ в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ). Средний возраст детей с инсультом в ВББ от 7 до 8 лет, преимущественно мальчики (по различным данным, до 77%), и в большинстве случаев ранее были здоровыми детьми [103, 151]. Описанные симптомы включают очаговые нарушения, связанные с нарушением кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ), в 70–100% случаев: гемипарез, атаксия, дизартрия, зрительные и/или глазодвигательные нарушения. Общемозговые симптомы, такие как головная боль, рвота и изменение психического статуса возникают в 60–70% случаев. Наиболее частой причиной ИИ в ВББ (25–50%) является диссекция

позвоночной артерии (ПА), преимущественно у мальчиков, чаще (так же, как и у молодых взрослых) на фоне предшествующей травмы головы и/или шеи.

Наиболее частым осложнением со стороны центральной нервной системы у детей с гемоглобиновой $\alpha\alpha$ и с гемоглобиновой $\alpha\beta$ талассемией является бессимптомный инфаркт, возникающий у 33% детей с нормальными показателями TCD (transverse cerebellar diameter, поперечный диаметр мозжечка) в возрасте до 15 лет. Бессимптомные инфаркты определяются как инфарктоподобные поражения на МРТ размером не менее 3 мм в 1 измерении и видимые в 2 плоскостях на T2-взвешенных изображениях и отсутствием неврологической симптоматики, относящейся к поражению [138]. Важность педиатрического неврологического осмотра подчёркивается тем фактом, что в условиях клинического исследования 7% детей, классифицированных гематологами как имеющие немой инфаркт, после неврологического осмотра были идентифицированы как перенёсшие инсульт [138]. При объединённом анализе 10 исследований у детей с гемоглобинопатиями с немymi инфарктами и без них разница в IQ составила 5 баллов [294].

Многочисленные исследования, изучающие время до постановки диагноза «ишемический инсульт» у детей, направлены на определение стратегий для улучшения доступа к экстренной терапии у этой категории пациентов [272, 301, 303]. Среднее время от появления симптомов до обращения родителей за медицинской помощью сильно варьирует и колеблется от 1,7 до 21 часа, среднее время неровизуализационного подтверждения диагноза составляет от 15 до 24 часов. Задержки ожидаемо чаще фиксировались по вечерам и выходным [301]. Специалисты неотложной помощи правильно диагностируют инсульт примерно у 60% детей, давая в 40% случаев неверный первоначальный диагноз [264]. При этом подавляющее большинство (60–90%) детей, поступающих в неотложные отделения с острым неврологическим синдромом или мозговым приступом, имеют какое-либо состояние, отличное от инсульта. Среди диагнозов, имитирующих инсульт, наиболее распространены мигрень с аурой, паралич Белла и судороги, особенно с параличом Тодда. Другие имитаторы инсульта включают опухоль головного мозга, энцефалит, демиелинизирующие заболевания, черепно-мозговую

травму, эпидуральный абсцесс, интоксикацию, метаболические нарушения и психогенные расстройства [264, 303]. Клинические диагностические стратегии и инструменты, используемые у взрослых для диагностики инсульта, имеют ограниченную полезность у детей с чувствительностью 60% [264, 305].

1.4 Этапы диагностики ишемического инсульта у детей

Базовая («первичная») оценка основана на скрининге наиболее частых причин инсульта у детей и направлена на выявление причин, которые могут привести к немедленному или отсроченному повторному инульту. Это включает оценку структуры и функции сердца, рентгенографический скрининг интра- и экстракраниальных сосудов головного мозга, тестирование на тромбофилию и анализ сыворотки крови на маркеры воспаления. У детей с инсультом МРТ с диффузионно-взвешенной визуализацией является предпочтительным методом диагностики, поскольку существует много имитаций детского ИИ, включая гемиплегическую мигрень, паралич Тодда и психогенные причины [153]. В консенсусе IPSS (International Pediatric Simulation Society, Международное общество педиатрического симуляционного обучения) приводится описание предлагаемых последовательностей для МРТ и МРА при остром инсульте [300]. После подтверждения диагноза большинству детей следует провести дополнительное обследование, включающее трансторакальную эхокардиографию, ЭКГ, МРА головы и шеи, исследования на тромбофилию и воспалительный скрининг. В некоторых случаях известного патогенеза, таких как травматическая диссекция или мойя-мойя, все эти исследования могут быть неоправданными. Однако важно признать, что детский ИИ часто связан с множественными факторами риска, такими как ООС или сердечные заболевания и церебральная артериопатия [238, 326].

Детям с неуточнённым или рецидивирующим инсультом необходимо провести дальнейшее обследование («вторичная оценка»). В случаях артериопатии или признаков воспалительного заболевания следует рассмотреть возможность

проведения люмбальной пункции, ревматологического скрининга и DSA. Пациенты с нарушениями кровотока в вертебрально-базиллярном бассейне и гипермобильностью шейного отдела могут быть кандидатами на проведение спондилографии (для исключения нестабильности шейного отдела позвоночника) или на генетический скрининг для выявления заболевания соединительной ткани. Недиагностированные метаболические, генетические или ревматологические синдромы всегда следует учитывать у детей с необъяснимым рецидивирующим ИИ [18, 118, 317].

1.5 Подходы к прогнозированию исходов ишемического инсульта у пациентов молодого возраста и детей

Кумулятивная частота рецидивов ишемического инсульта у молодых пациентов в течение 5 лет достигает 15%, однако риск повторного инсульта заметно ниже по сравнению с пациентами более старшего возраста, у которых этот риск составляет почти 30% [241]. Частота рецидивов в первый год может достигать 5%, но снижается с течением времени до 2% через 20 лет после инсульта [241, 425]. Риск рецидивирования выше у больных с атеротромботическим инсультом (до 5% в год), по сравнению с инсультом на фоне других васкулопатий (до 2%) [241]. Также факторами риска рецидива являются: возраст старше 35 лет, другие «сосудистые» факторы (особенно сахарный диабет), транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Повторные инсульты существенно ухудшают прогноз, до 20% пациентов умирают в результате рецидива, а до 40% выживших имеют тяжёлую зависимость в повседневной жизни [418, 425]. С относительно более низким риском рецидива ассоциировались инсульты, связанные с мигренью и диссекцией экстракраниальной артерии, а также криптогенные инсульты [241, 418, 425].

По данным различных исследований, кумулятивная частота рецидивов инсульта у детей составляет почти 7% через 1 месяц и 12% через 1 год, при этом большинство детей получали антитромботическую терапию [425].

Как правило, новорождённые имеют низкий риск рецидива ИИ (за исключением случаев пациентов с врождённым пороком сердца), однако риск рецидива ИИ у детей старшего возраста значителен: более чем у 1 из 10 детей развивается повторный инсульт в ближайший год после первого инсульта [346]. Самым сильным фактором риска повторного инсульта является наличие артериопатии, что приводит к 5-кратному увеличению рецидивов несмотря на антитромботическую терапию [346]. Дети с инсультом в ВББ имеют повышенную частоту рецидивов по сравнению с детьми с инсультом в каротидном бассейне [231].

Как и при инсульте у взрослых, антитромботические препараты являются основой профилактики инсульта [34]. В конце прошлого века, когда дети с ИИ систематически не получали антитромботическую терапию, частота рецидивов ИИ или ТИА составляла от 30% до 50%. Как антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота (АСК)), так и антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин или варфарин) относительно безопасны в остром периоде ИИ [350], хотя относительные противопоказания к антикоагулянтной терапии включают очень большой объем инфаркта или тяжёлый геморрагический диатез. Антитромбоцитарная терапия, наиболее часто используемая у детей с ИИ, – это АСК. Наиболее часто используемыми антикоагулянтами являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) и антагонисты витамина К. Прямые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) были одобрены для первичной профилактики инсульта у взрослых, вызванного фибрилляцией предсердий [31, 205], и в настоящее время изучаются у детей с венозным тромбозом. Нет исследований с использованием этих препаратов при ИИ у детей. У большинства других детей антитромботическая терапия также включает АСК [82] в дозе от 3 до 5 мг/кг/сут. Продолжительность терапии АСК зависит от основного заболевания и сохраняющегося риска повторного инсульта. Большинству детей лечение проводят в течение 2 лет, чтобы покрыть временное окно, когда происходит подавляющее большинство повторных инсультов [346]. Ни в одном клиническом исследовании не оценивали, какие препараты лучше – антитромбоцитарные или антикоагулянтные, однако отсутствие

анти тромботической терапии связано с 1,5–2-кратным увеличением риска повторного инсульта [176].

Резистентность пациентов к АСК широко обсуждается [159, 269, 302]. АСК с кишечнорастворимой оболочкой, в отличие от препарата с немедленным высвобождением, может демонстрировать замедление и снижения всасывания препарата [159, 176, 302]. Несоблюдение пациентом режима лечения и лекарственные взаимодействия между АСК и нестероидными противовоспалительными препаратами, вероятно, являются причиной многих сообщений о резистентности [269, 302]. Пациенты с сахарным диабетом и тромбоцитемией имеют более быстрое восстановление циклооксигеназы-1 и таким пациентам АСК назначается два раза в сутки [39, 99, 159, 176, 302, 362, 415, 416].

Роль и лечение ООС для профилактики инсульта остаются спорными в педиатрической практике. Несколько клинических испытаний закрытия ООС у отдельных взрослых пациентов с криптогенным инсультом свидетельствуют о преимуществах с точки зрения снижения риска повторного инсульта [129].

Рандомизированное контролируемое исследование [420], односторонние контролируемые исследования [168, 367] и объединённый анализ нескольких многоцентровых и одноцентровых исследований [220] продемонстрировали, что гемотрансфузионная терапия у детей с СКА является предпочтительной терапией для вторичной профилактики инсульта по сравнению с терапией гидроксимочевинной или отсутствием специфической терапии.

Единственным доказанным методом профилактики и лечения немых инфарктов у детей с гемоглобиновой SS или S β талассемией является регулярное переливание крови с целью поддержания процентного содержания гемоглобина S <30% [138]. В отличие от вторичной профилактики инсультов, для которой терапия гидроксимочевинной имеет некоторую эффективность в снижении частоты рецидивов инсульта, подобных исследований у детей с гемоглобиновой SS или S β талассемией и бессимптомными инфарктами не проводилось [138]. Хотя церебральная васкулопатия, определяемая с помощью МРА, считается фактором риска инсульта, у детей с немymi инфарктами и нормальными показателями TCD

васкулопатия, определяемая с помощью МРА, имеет низкую распространённость (<5%), и не было продемонстрировано, что она предсказывает будущий рецидив инфаркта [168]. Однако известно, что синдром повышенной вязкости крови часто является ятрогенным осложнением простой гемотрансфузионной терапии [303].

Другие менее известные методы лечения повторного инсульта включают хирургическую реваскуляризацию [169, 336] и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [101, 174].

По данным Национального регистра, инсульт – преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения). 31% пациентов, перенёсших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе. По количеству лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (показатель DALY) в мире инсульт является второй по частоте причиной (после онкологических заболеваний) [9, 33, 422].

Информация о долгосрочном прогнозе ишемического инсульта у лиц молодого возраста ограничена и противоречива. Преимущественно сообщается о благоприятном прогнозе, однако в большинстве исследований оценивался только краткосрочный прогноз; наблюдения функционального восстановления молодых людей после ишемического инсульта в отдалённой перспективе по-прежнему малочисленны. Как правило, в публикациях описывается относительно хорошее функциональное восстановление у молодых пациентов после ишемического инсульта: большинство из них остаются независимыми и не менее половины возвращаются к работе [111, 127, 154, 166, 177, 237, 316, 321, 339, 425]. Также были выявлены отдельные прогностические факторы функционального восстановления, смертности и рецидивирования. В опубликованных обзорах средний срок наблюдения после начального эпизода составляет от 1 до 16 лет [3, 332, 386, 425]. В целом прогноз ишемического инсульта у молодых пациентов значительно более благоприятен, чем у пожилых, с меньшей летальностью и рецидивами и лучшим функциональным восстановлением [28, 234, 386], но по сравнению с общей популяцией того же возраста долгосрочный прогноз по этим показателям значительно

хуже [219]. Общий риск смерти на протяжении длительного наблюдения после ишемического инсульта у молодых пациентов относительно невысок: по различным данным, кумулятивный риск смерти достигает 2% в 1 месяц, до 5% на 1 год, до 10% на 5 лет, и 12% за 10 лет [188, 343, 413]. При этом уровень смертности выше в первый год и снижается в среднем на 1% каждый последующий год [67, 425]. Соответственно, чем длительней происходит последующее наблюдение, тем ниже средний уровень смертности. Тем не менее, кумулятивный риск смертности за 10 лет у лиц молодого возраста с ишемическим инсультом почти в 10 раз выше, чем в общей популяции того же возраста [177]. С другой стороны, по сравнению с пожилыми пациентами смертность молодых людей от ишемического инсульта значительно ниже (пятилетняя выживаемость в группах около 90% против 40% соответственно). Основными причинами смерти после ишемического инсульта являются рецидивы инсульта (20–30%) и другие сердечно-сосудистые события (20%–50%), злокачественные новообразования (15–35%) и различные инфекции (10%) [177, 332]. Кроме того, в качестве причин смертности рассматриваются возраст старше 35 лет, мужской пол, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, в частности артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, атеросклероза крупных сосудов, курения, а также тяжёлый неврологический дефицит в дебюте заболевания [109, 154, 177, 180]. Большинство из этих факторов ассоциированы с т. н. «сосудистым» профилем риска, характерным для пожилых и мужчин, у которых преждевременный атеросклероз гораздо более распространён и хуже прогноз [5, 8, 256]. Также с плохим прогнозом ассоциируются ишемические инсульты атеротромботического и кардиоэмболического подтипов. С другой стороны, лакунарный инфаркт, неатеросклеротическая васкулопатия, неопределённая / неизвестная этиология ишемического инсульта определяли лучший прогноз и более низкую смертность [256, 332]. К другим факторам, претендующим на роль «протективных» (снижающих риск долгосрочной смертности) относятся регулярный приём антикоагулянтов пациентами с потенциальными источниками кардиогенной эмболии, а также пациентами, склонных к гиперкоагуляции; инсульт вследствие диссекции экстракраниальных артерий, инсульт, связанный с мигренью; гипохолестеринемия. Следует отметить, что

протективная роль гипополипидемической терапии была доказана как в молодом [177, 425], так и в пожилом возрасте [361].

Прогноз хорошего функционального восстановления у молодых людей с ишемическим инсультом относительно благоприятный, по крайней мере по сравнению с пожилыми людьми. По различным данным, в отдалённом периоде до 90% молодых пациентов являются независимыми в повседневной жизни и до 95% способны ходить без посторонней помощи [177, 425], в отличие от пожилых пациентов, в 35–40% утрачивающих независимость после перенесённого инсульта [125, 425]. В целом благоприятными факторами для функционального восстановления считаются: возраст до 35 лет, отсутствие тяжёлых нарушений жизнедеятельности в острейшем периоде, «мигренозный» инсульт и/или инсульт, связанный с приёмом оральных контрацептивов [177, 425].

Ишемический инсульт у молодых пациентов обуславливает ограничения в качестве жизни и профессиональном статусе [141, 177, 332]. По данным различных источников, от 50% до 70% молодых людей после перенесённого ишемического инсульта возвращаются к работе, причём период времени составляет от нескольких дней после инсульта до 40 месяцев, в среднем 8 месяцев. Однако около 25% из них нуждаются в смене условий работы, поэтому к своей предыдущей деятельности возвращаются менее половины пациентов [154, 177, 210, 332]. С более высокой вероятностью возвращения к работе ассоциировались инсульты неустановленной этиологии, отсутствие ишемического очага по данным нейровизуализации при поступлении и неатеросклеротическая васкулопатия [177].

Хотя более ранние исследования предполагают 20% смертность после инсульта у детей [14, 199], более современные исследования показывают, что смертность немного ниже. Популяционная ретроспективная когорта из США, включавшая 123 ребёнка с ишемическим инсультом из 2,3 млн детей, показала, что общая смертность на момент выписки из больницы составила 4% [316]. Точно так же в Канадском педиатрическом регистре инсульта смертность от инсульта составила 5% при медиане наблюдения 2,9 года [176]. Исход после выписки из стационара имелся у 484 из 701 ребёнка с ИИ (69%). Нормальный неврологический

исход был документирован в 30%. Хотя 70% имели неврологический дефицит, степень дефицита у 36% пациентов была расценена как лёгкая, 23% – умеренная и 10% – тяжёлая. В британском исследовании [119] 94 ребёнка с ИИ 10% умерли. Через год после инсульта 50% из 78 выживших имели показатель исхода педиатрического инсульта <1 . Оценка исхода педиатрического инсульта, равная 1, указывала на наличие умеренного функционального нарушения в 1 домене (двигательные, языковые, когнитивные или поведенческие), поэтому оценка исхода педиатрического инсульта <1 является отличной. У 95 швейцарских детей с ИИ отдалённые результаты оценивались в среднем в 6,9 года [240]. К этому моменту умерло 14%. Как сообщалось в других исследованиях, примерно в половине случаев пациенты умерли от основного системного заболевания, а не от самого инсульта. У выживших нормальный исход был обнаружен у 27% детей, а у 28% были лёгкие нарушения [259].

Когнитивные нарушения после ИИ были измерены в небольшой популяции детей с ИИ. В одном из крупнейших исследований на сегодняшний день у канадских детей, перенёвших полушарный ИИ после перинатального периода ($n=99$), оценивали интеллект с помощью соответствующих возрасту шкал Векслера в среднем через 3 года после инсульта. Показатели общего интеллекта, вербальных способностей, оперативной памяти и скорости обработки информации у детей, перенёвших инсульт, были значительно ниже, чем в контрольной выборке. Дети с повреждением коры и подкорки головного мозга показали худшие результаты, чем дети с повреждением только коры или подкорки. Отмечались трудности с вниманием, импульсивность и различные нарушения исполнительной функции [131, 186].

Качество жизни, связанное со здоровьем, значительно ниже опубликованных норм для детей того же возраста после ИИ в детстве по всем параметрам (физическое, эмоциональное, социальное, школьное и когнитивное функционирование) [32, 35, 136, 291, 292]. Когнитивный/поведенческий дефицит и низкий вербальный IQ отрицательно сказывались на качестве жизни, особенно среди детей старшего возраста и девочек; однако неврологический исход и социально-экономический статус семьи не изменились.

Предикторами неблагоприятного неврологического исхода являются размер инфаркта [234], комбинированное корковое и подкорковое поражение [149], локализация инфаркта в базальных ганглиях и задней ножке внутренней капсулы [343], множественные инфаркты и гипергликемия в остром периоде [370]. Показана связь между гипертензией и 12-месячной смертностью, но не неврологическим исходом у выживших после инсульта в детском возрасте. Более низкая психосоциальная и когнитивная функция была связана как с размером инфаркта, так и с более старшим возрастом начала инсульта у детей [376, 377].

Несколько исследований показали, что эпилептические приступы в остром периоде ИИ предсказывают неблагоприятный исход [316, 318, 356, 392]. Функциональный статус через 1 год после инсульта сильно влияет на долгосрочный исход. Признаки тревоги или депрессии присутствовали у 9 из 26 выживших в детском возрасте ИИ (35%). Небольшие исследования подтверждают, что невнимательность, снижение социальной компетентности и эмоциональные трудности [377] присутствуют у многих детей, но надёжные оценки в небольших одноцентровых исследованиях затруднительны.

Вопрос о том, какие вмешательства улучшают результаты в подострый и хронический постинсультный период остаётся открытым. Очевидно, что ранняя оценка вероятности формирования инвалидности является ключом к предотвращению курабельных осложнений и планированию реабилитации, в которой должна участвовать многопрофильная команда. Канадские практические рекомендации по реабилитации после инсульта впервые включают раздел о педиатрическом инсульте в 2015 г [105]. Показано, что по мере роста, развития и дополнительных физических и когнитивных потребностей могут возникать новые дефициты и новые потребности в реабилитации [247]. За детьми с инсультом требуется длительное наблюдение. Имеются данные о пользе ограничительной терапии [333, 352], бимануальной терапии [98, 333], повторной транскраниальной магнитной стимуляции контрлатерального полушария [240, 410], использования ботулинического токсина типа А [102].

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ в ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, профессор, д.м.н. Ковтун О.П.) в период с 2011 по 2023 гг.

Исследование выполнено в несколько этапов.

На **первом этапе** (кросс-секционное, описательное, когортное исследование) были сформированы две группы: основная и группа сравнения, проведён анализ сведений в этих группах, который включал анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные характеристики ишемического инсульта в остром периоде.

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).

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).

Критерии включения в исследование основной группы: молодой возраст (от 18 до 44 лет включительно); клинический диагноз «Ишемический инсульт» (МКБ-10: «Инфаркт мозга», I63.0-I64.9), подтверждённый по результатам компьютерной томографии головного мозга и/или магнитно-резонансной томографии; информированное согласие пациентов или их законных представителей (в группе сравнения) или консилиума в случае невозможности выразить 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.

В группу сравнения были включены 54 ребёнка, с подтверждённым ишемическим инсультом, дебют ИИ в возрасте от 7 до 17 лет, мальчики – 61,1% (n=33), девочки – 38,90% (n=21).

В группу сравнения вошли пациенты, которые в неотложном порядке были госпитализированы в МАУ ДГКБ № 9 (в настоящий момент ГАУЗ СО ДГКБ № 9) и ГБУЗ СО ОДКБ № 1 (в настоящий момент ГАУЗ СО ОДКБ).

Критерии включения группы сравнения: возраст детей от 7 до 17 лет включительно; клинический диагноз «Ишемический инсульт» (МКБ-10: «Инфаркт мозга», I63.0-I64.9), подтверждённый данными компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга; заполненное информированное согласие родителей/ законных представителей ребёнка.

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

На данном этапе исследования нами проанализированы: данные анамнеза болезни, анамнеза жизни и семейного анамнеза, наличие сопутствующей патологии, клиническая картина, а также данные лабораторных и инструментальных исследований в остром периоде ИИ (при поступлении в стационар). Сбор данных проводился при личном контакте с пациентами, а также был получен из медицинской документации (истории болезни форма № 003у, медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, форма 025/у [36].

Всем пациентам основной группы, перенёвшим инсульт до 2012 года, проведены диагностические и лечебные процедуры в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным с ОНМК № 389 от 06.07.2009 года [45]. Пациентам в составе основной группы, перенёвшим инсульт после 2012 года, помощь оказывалась в соответствии с Порядком оказания помощи больным с

ОНМК № 928 от 15.11.2012 года [55], а также на основании стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга [58, 59].

Кроме того, из-за отсутствия на момент включения в исследование пациентов в остром периоде заболевания общепринятых отечественных клинических рекомендаций по ИИ, мы учитывали в своей работе действующие Европейские рекомендации по инсульту [204].

Анкета протокола «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [56] была заполнена с участниками исследования и обобщала сведения о семейной предрасположенности к кровоизлияниям и тромбозам любой локализации, включая ОНМК. Всего были проанкетированы 310 пациентов и/или их родственников из основной и группы сравнения.

Лабораторный и инструментальный этапы обследования пациентов из основной группы и группы сравнения включали:

1. Сбор рутинных лабораторных и инструментальных данных (показатели общего и биохимического анализа крови, в т.ч. состояния липидного обмена, параметров ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ внутренних органов и пр.). Все процедуры проводились на сертифицированном оборудовании по общепринятым протоколам с учётом утверждённых внутрибольничных референсных значений.

2. Параметры системы свёртывания крови оценивали в острейшем периоде инсульта при поступлении в стационар у участников обеих групп на аппаратах SYSMEX-560 (Япония), ACL 7000 и ХРОНОЛОГ (США) в лабораторных отделениях МАУ ЦГКБ № 23, ГБУЗ СО «СОКБ № 1», ГБУЗ СО ОДКБ № 1 и МАУ ДГКБ № 9.

3. Ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных сосудов проводилось на аппаратах Sono Scape S8 и Minndray 8 (Китай), эмболодетекцию проводили с использованием Sonara с порогом 4 Дб (Nicolet, США) в МАУ ЦГКБ № 23 и Companion с порогом 6 Дб (Nicolet, США) в АНО «Клинический Институт Мозга» (в настоящий момент ООО «Клиника Института Мозга»), сроки

исследования - в течение от первых суток и до второй недели после поступления пациента в стационар.

4. Нейровизуализация проводилась участникам обеих групп в остром периоде болезни. Аппаратура по базам: МАУ ЦГКБ № 23 (отделение лучевой диагностики): компьютерный томограф AQUILLION 16; ГБУЗ СО ОДКБ № 1 (отделение лучевой и эндоскопической диагностики): компьютерный томограф Somatom Emotion и аппарат MPT MAGNET ACHIEVA (мощность 1,5 Тс); МАУ «ГКБ № 40» (отделение лучевой диагностики): компьютерный томограф TOSHIBA AQUILLION 32 и аппарат MPT SIEMENS Magnetom Symphony (мощность 1,5 Тс); МАУ ДГКБ № 9 (отделение лучевой диагностики и эндоскопии): компьютерный томограф PHILIPS BRILLIANS 64 и магнитно-резонансный томограф General Electric HDxt Signa (мощность 1,5-3 Тс).

5. ЭЭГ исследование проводили при наличии показаний с использованием аппаратуры Энцефалан, Мицар-ЭЭГ-0,3/35-201, Мицар-ЭЭГ-0,5/70-201, срок исследования - в течение первой недели после дебюта заболевания.

6. Определение однонуклеотидных замен в генах, которые ассоциированы с риском тромбофилии (single nucleotide polymorphism, SNP). Идентификацию носительства аллельных вариантов генов проводили после подтверждения диагноза ишемического инсульта.

Всего носительство SNP генов было определено у 154 молодых взрослых и 36 детей, в зависимости от доступности методики на момент исследования на базах: Иммунологической лаборатории ГБУЗ СО «СОКБ № 1» (заведующая к.м.н. Партылова Е.А.), МЦ «Уральский» (заведующая лабораторией «Гемостаз и генетика» Бубенщикова М.А.); МЦ «Гармония» (заведующая отделением лабораторной диагностики д.м.н., доцент Ворошилина Е.С.); МБУ ЕКДЦ (руководитель лаборатории ПЦР-диагностики Абрамова Т.С.). Было проанализировано 10 однонуклеотидных замен: в генах регулирующих гемостаз: 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 (всего 8 точек); в генах

регулирующих тонус стенки сосудов: NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T (всего 2 точки).

Для поиска полиморфизмов в генах использовались пакеты реактивов «КардиоГенетика Тромбофилия» и «КардиоГенетика Гипертония» («НПО ДНК-Технология», Россия) по стандартной методике. Использовалась методика полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в препаратах ДНК основной группы и группы сравнения, а также участников контрольной группы.

Часть исследований носительства полиморфизмов генов были профинансированы в рамках гранта РФФИ: № 13–04–96084 «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни».

7. Оценка активности фермента α -галактозидазы или LysoGb3 в пятнах сухой крови (DBS), а также подтверждающее генотипирование у пациентов при подозрении на болезнь Фабри были выполнены в Hamburg University Medical Centre (Metabolic Laboratory Гамбург, Германия) и в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (г. Москва).

8. По показаниям ряду пациентов с ИИ было проведено секвенирование генов A3243G, NOTCH3 и G13513A на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ РАН (г. Москва).

Второй этап научной работы включал оценку исхода ишемического инсульта в оцениваемых когортах. Пациенты основной группы наблюдались неврологами по месту жительства и получали терапию согласно стандарту, а также Порядку диспансерного наблюдения (Приказ Минздрава РФ от 21.12.2012 N 1344Н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения») [47]. С целью наблюдения, дообследования и оценки состояния пациентов молодого возраста был организован специализированный консультативный приём на базе МАУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга (приказ Управления здравоохранения города Екатеринбурга № 115/46/35 от 25.08.2016 г.). 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 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 год.

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. Вместе с тем, в рамках амбулаторных приёмов оценивалась комплаентность пациентов (родителей – в группе сравнения), осуществлялся контроль за выполнением рекомендаций, а также назначалось дополнительное обследование при необходимости.

Во время этого этапа нами были проанализированы частоту рецидивов сосудистых событий и летальных исходов, динамику соматического и неврологического статуса участников основной группы и группы сравнения на основании опроса и осмотра пациентов, оценки по шкале mRS (молодые взрослые) [273, 422]; проведён анализ медицинской документации (амбулаторные карты форма 025/у-04), наличие инвалидности (в соответствии с приказом от 29 сентября 2014 г. № 664н), оценка данных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также данных ЕМИАС (медицинская информационная система), включая сведения о занятости пациентов основной группы.

На **третьем этапе** исследования была сформирована группа контроля, в которую вошли 117 здоровых участников от 7 до 45 лет обоих полов, не имевших в анамнезе тромботических событий любой локализации, а также бесплодия и репродуктивных потерь. У всех участников группы получены образцы крови для проведения генетического анализа, все они были проанкетированы по анкете «Генетические факторы риска тромбоза...» [56].

Группа была набрана методом копи-пар, поиск «подходящих» участников проходил в педиатрических и неврологических отделениях и на приёмах в поликлинике МАУ ЦГКБ № 23, ГБУЗ СО ОДКБ № 1, МАУ ДГКБ № 9, МЦ «Гармония».

Дизайн третьего этапа: одномоментное аналитическое кросс-секционное (описательное) когортное исследование.

В образцах крови участников контрольной группы проведён поиск однонуклеотидных замен генов, регулирующих гемостаз и регулирующих тонус стенки сосудов в указанных выше лабораторных центрах.

Таблица 1 содержит информацию об объёме информации, полученной у пациентов и включённых в анализ при обработке данных.

Таблица 1 – Количество единиц информации, включённых в анализ

Исследование	Количество единиц информации			Всего 427
	Группы			
	Основная (n = 256)	Сравнения (n = 54)	Контроль (n = 117)	
Инструментальные обследования				
КТ и/или МРТ головного мозга	256	68	0	324
УЗДГ, включая режим микроэмболодетекции	256	54	0	310
ЭЭГ	13	54	0	67
ЭКГ, включая суточное мониторирование	256	54	0	310
ЭхоКГ	256	54	0	310
Лабораторные методики				
Общий анализ крови (x 3)	669	141	0	364
Оценка гемостаза (x 3)	768	162		930
Состояние липидного обмена	929	92	0	1021
Уровень глюкозы	256	54	0	310
Анализ ликвора	0	11	0	11
Уровень лактата	256	54	0	810
Активность α – галактозидазы	256	54	0	310
Антифофолипид-скрин	256	54	0	310

Продолжение таблицы 1

	Молекулярно-генетическое обследование				
Гены-регуляторы гемостаза	FGB: -455G>A	462	108	351	921
	F2: 20210G>A	462	108	351	921
	F5: 1691G>A	462	108	351	921
	F7: 10976G>A	462	108	351	921
	F13: 103 G>T	462	108	351	921
	ITGA2: 807C>T	462	108	351	921
	ITGB3: 1565 T>C	462	108	351	921
	PAI-1: -675 5G>4G	462	108	351	921
Гены-регуляторы сосудистой стенки	NOS3 786: T>C	108	66	195	369
	NOS3: 894 G>T	108	66	195	369
Показатели потерянных лет здоровой жизни		129	0	0	129
Оценка экономических потерь		129	0	0	129
Единиц исследования, итого 13751					

Четвёртый этап состоял из наполнения базы данных, в которую были включены все сведения как о пациентах с ИИ из основной группы и группы сравнения, так и результаты исследования контрольной группы. Были последовательно обобщены и систематизированы полученные результаты, на основании которых была написана научно-исследовательская работа.

Все полученные данные были проанализированы с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ STATISTICA 10.0 и SPSS 16. При наличии распределения, отличающегося от нормального, данные представлялись в виде медианы значений и межквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для сопоставлений групп по качественным и количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей качественных признаков применялся критерий хи-квадрат. Анализ связи двух признаков осуществлялся с

помощью непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Принятый уровень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы составлял не менее 95%. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

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. Так за «3» было принято условно тяжёлое или максимально выраженное патологическое воздействие; за «2» – условно средней степени тяжести; благополучное или нейтральное влияние оценивали в «1» балл.

Например, при включении в анализ сведений о носительстве полиморфизмов в генах свёртывающей системе крови в 3 балла оценивали патологический гомозиготный вариант гена; в 2 балла его гетерозиготное состояние и в 1 балл – носительство дикого аллельного варианта гена.

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.

Типовая формула прогноза выглядела следующим образом:

$$\text{ИПИ} = b_0 + b_1 \text{Var}_1 + b_2 \text{Var}_2 + \dots + b_k \text{Var}_k, \quad (1)$$

где ИПИ – интегративный прогностический индекс;

k – число признаков;

$\text{Var}_0, \text{Var}_1, \text{Var}_2, \dots, \text{Var}_k$ – значения признаков для конкретного больного;

$b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ – коэффициенты признаков, полученные путём дискриминантного анализа.

В каждом прогностическом правиле были получены свои данные для $\text{Var}_0, \text{Var}_1, \text{Var}_2, \dots, \text{Var}_k$ для подстановки, которые могли быть использованы для конкретного пациента с диагностированным ИИ или без него.

Итоговая сумма в указанной формуле принимала значение $ИПИ < 0$, тогда больного относили к одной группе, если $ИПИ > 0$, то к другой.

Нами также выполнен расчёт вероятности ошибочной классификации – так называемой надёжности прогноза, по результатам которой вероятный больной из одной группы мог попасть в другую и наоборот.

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. Первый узел дерева являлся узлом проверки, т. е. условием. При положительном ответе на вопрос осуществлялся переход к левой части дерева, называемой левой ветвью, при отрицательном – к правой части дерева. Таким образом, внутренний узел дерева стал узлом проверки определённого условия. Затем шёл следующий вопрос и т. д., пока не был достигнут конечный узел дерева (узел решения).

С учётом поставленных задач исследования нами была проведена оценка социального бремени и экономических потерь инсульта в основной группе.

Были рассчитаны показатели: интегральный показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years или ПГЗЖ, потерянные годы здоровой жизни) [1] – для количественной оценки потерянных лет жизни в результате преждевременного наступления смерти и инвалидности. DALY представляет собой сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти (YLL – Years of Life Lost или ПГЖ – потерянные годы жизни), и лет нетрудоспособности (YLD – Years Lived with Disability или ГУТ – годы утраченной трудоспособности). Один DALY эквивалентен потере одного года здоровой жизни.

Принятая формула для вычисления этого показателя:

$$DALY = YLL + YLD. \quad (2)$$

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

Потенциальные годы жизни устанавливались индивидуально для каждого умершего пациента с учётом его года рождения и ожидаемой продолжительности жизни в год смерти [48, 422].

Расчёт показателя YLD проводился с учётом отдалённого (более 2-х лет) исхода ИИ, когда восстановление утраченной трудоспособности представлялось маловероятным. Весовые индексы болезни рассчитывались на основе адаптированной методики GBD (Global Burden of Disease) [413, 422]:

$$YLD = n \times TЗ \times ДЗ, \quad (3)$$

где n — количество случаев заболевания;

TЗ — степень тяжести заболевания относительно трудоспособности;

ДЗ — средняя длительность заболевания до выздоровления или смерти.

Однако в нашем случае за ДЗ также принимались годы ожидаемой продолжительности жизни, а TЗ у этой группы пациентов всегда принималось равным 1 (учитывая стойкую нетрудоспособность в отдалённой перспективе).

Потери 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 [42].

Глава 3.

**АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ДЕТЕЙ**

**3.1 Особенности гемофильного и тромботического анамнеза
у пациентов с ишемическим инсультом**

256 пациентов в основной и 54 в группе сравнения были опрошены с помощью анкеты протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [56]. Результаты наследственной предрасположенности к событиям ишемического и/или геморрагического спектра представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сведения о предрасположенности к геморрагическим и/или тромботическим событиям у пациентов до дебюта инсульта

Показатель	Взрослые, n=256		Дети, n=54	
	n	%	n	%
Кровоточивость у родственников*	4	1,56	7	12,69
Тромбофлебит в анамнезе	2	0,78	0	0
ТЭЛА	0	0	0	0
Тромбоз сосудов сетчатки	3	1,17	0	0
Артериальный тромбоз в/к и н/к	0	0	0	0
Тромбозы: при онкозаболеваниях*	1	0,39	3	5,5
при занятиях спортом	0	0	0	0
на фоне приёма контрацептивов	3	1,17	0	0
во время беременности	0	0	НП	НП
При лечении гепарином	0	0	НП	НП
Геморрагический анамнез	5	1,95	1	1,85

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников основной и группы сравнения; НП – не применимо; в/к – верхние конечности; н/к – нижние конечности.

Таким образом, дополнительное анкетирование показало как отсутствие существенных отличий между исследуемыми группами в целом, так и то, что предрасположенности к тромботическим событиям в анамнезе у молодых пациентов и детей практически не было.

3.2 Популяционные характеристики группы пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

В основной группе (256 пациентов в возрасте 18–44 лет) и в группе сравнения (54 ребёнка в возрасте 7–17 лет) была проведена оценка возрастных и половых особенностей, данных анамнеза и клинической картины, частоты рецидивов тромботических состояний и ИИ, а также летальных исходов.

При оценке распределения больных по полу получено достоверное различие только в основной группе: мужчины составили 57,81% (n=148), женщины – 42,19% (n=108), $p < 0,05$. В группе сравнения достоверного преобладания по полу не получено: мальчики – 61,1% (n=33), девочки – 38,9% (n=21), $p > 0,05$.

Средний возраст ИИ в основной группе составил $35,87 \pm 0,47$ лет, в группе сравнения – $11,34 \pm 0,42$ лет.

Частота рецидивирования у наших пациентов зафиксирована на уровне 18,36% (n=47) и 27,77% (n=15) для основной и группы сравнения соответственно, $p > 0,05$.

Исход перенесённого ОНМК в основной группе оценивался по шкале Рэнкина (Modified Renkin Scale, mRS), а также по наличию инвалидности у выживших пациентов (в обеих группах).

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: I группа присвоена 11 (18,33%), II – 23 (38,33%) и III – 26 (43,33%) пациентам. Статус инвалида в обеих группах пациентов не обязательно был определён в связи с неврологическим заболеванием: у троих молодых взрослых пациентов причиной присвоения группы

инвалидности явился сахарный диабет, у одной пациентки – психическое расстройство, ещё у двоих пациентов – патология сердечно-сосудистой системы. В группе сравнения двоим детям категория инвалидность была присвоена в связи с болезнью Мойя-Мойя, одному ребёнку по поводу хронической почечной недостаточности, одному – по прооперированному врождённому пороку сердца.

Летальность за время наблюдения составила 8,98% (n=23) и 1,85% (n=1) для основной и группы сравнения соответственно (p>0,05).

Таким образом, ишемические инсульты в молодом и детском возрасте характеризуются достаточно высоким уровнем рецидивирования, при относительно невысоком риске инвалидизации и летальности.

3.3 Клиническая характеристика ишемического инсульта в остром периоде болезни

В основной группе молодого инсульта дебют неврологической симптоматики состоялся на фоне видимого благополучия (95,70%, n=245). В то же время у 24,07% (n=13) пациентов группы сравнения зафиксированы инфекционно-воспалительные проявления (транзиторное повышение температуры тела, катаральные явления и т.д.) или факт травматизации (падение, удар по голове без очевидных признаков черепно-мозговой травмы) непосредственно перед или накануне манифестации симптомов ИИ.

Как правило, в первые дни госпитализации у пациентов обеих групп регистрировалась как общемозговая, так и очаговая неврологическая симптоматика. Менингеальные симптомы не были найдены ни у кого из участников основной группы и группы сравнения.

Очаговая симптоматика была представлена прежде всего парезами и параличами конечностей. Сведения о симптомах и синдромах поражения нервной системы, выявленные при оценке неврологического статуса пациентов в первые дни болезни представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Ведущие неврологические симптомы у пациентов с ИИ при поступлении в стационар

Симптоматика	Основная группа		Группа сравнения	
	п	%	п	%
Головная боль	100	39,06	22	40,74
Снижение уровня сознания*	16	6,25	27	50
Вестибуло-мозжечковый синдром	110	42,96	20	37,03
Центральный паралич, парез	199	77,73	34	62,96
Судорожный синдром*	9	3,51	10	18,51
Афазии, дизартрии	103	39,77	22	46,81

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников основной группы сравнения.

Обращает внимание, что в группе сравнения достоверно чаще регистрировалась общемозговая симптоматика (изменение уровня сознания и судорожный синдром) в дебюте заболевания при относительно сопоставимой частоте очаговых проявлений.

У участников обеих групп было отмечено преобладание правосторонних парезов: 119 (59,80%) для право- и 80 (40,20%) для левосторонних гемипарезов в основной группе; 21 (61,76%) и 11 (32,35%) соответственно право- и лево для детей из группы сравнения; тетрапарез был выявлен только у 2 детей с ИИ (5,88%).

С целью оценки тяжести инсульта, выраженности и динамики неврологической (очаговой) симптоматики, пациенты основной группы были проанализированы по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale) [286], модифицированной шкале Рэнкина (Modified Renkin Scale, mRS) (Таблица 4 и 5).

Таблица 4 – Результаты оценки тяжести и клинической картины инсульта при поступлении и при выписке (n=241)

Баллы по NIHSS	0-7	8-15	16 и более
Число пациентов при поступлении	152 (59,37%)	61 (23,82%)	28 (10,93%)
Число пациентов при выписке	199 (77,73%)*	32 (12,50%)	10 (3,90%)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников в динамике пребывания в стационаре.

Таблица 5 – Динамика состояния пациентов в основной группе при поступлении и при выписке (n=248)

Балл по mRS	0	1	2	3	4	5	6
При поступлении	3 (1,17%)	10 (3,90%)	44 (17,18%)	96 (37,50%)	59 (23,04%)	36 (14,06%)	0
При выписке	10 (3,90%)	100 (40,32%)*	57 (22,26%)	50 (19,53%)*	24 (9,37%)	7 (2,73%)	0

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников в динамике пребывания в стационаре.

Оценка по шкале mRS проводилась только в основной группе, т. к. на момент проведения исследования эта шкала не применялась рутинно в детской практике. Хорошим восстановлением считалось достижение пациентом уровня 2-х баллов и ниже по шкале mRS, очень хорошим - уровня одного балла и ниже. Кроме того, оценивалась динамика восстановления (уменьшение балла по шкале mRS на 2 балла и более).

Хорошее восстановление продемонстрировали в основной группе 154 (60,15%) пациента, при этом значительную динамику восстановления (больше, чем 2 балла по шкале mRS) – 147 (57,42%) из них.

Обращает внимание относительно быстрая положительная динамика состояния пациентов в основной группе в остром периоде инсульта: число тех, у

кого значение по шкалам mRS и NIHSS соответствовало лёгкой степени тяжести инсульта достоверно увеличилось к выписке из стационара.

В основной группе через отделение интенсивной терапии или РАО прошло 100% пациентов (n=256), однако подобная маршрутизация преимущественно определялась существующими с 2012 года Порядками оказания помощи пациентам с ОНМК (Приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. n 928н об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения) [55].

Из всех пациентов, прошедших через РАО, ИВЛ проводилась 1,5% (n=4). В группе детского инсульта через отделение интенсивной терапии или РАО был проведён каждый третий пациент, у 12,96% (n=7) появилась необходимость в проведении ИВЛ. Таким образом, риск необходимости протезирования дыхательных функций при инсульте в детском возрасте достоверно выше (ОШ = 9,38, 95% CI: 2,57–34,20, КФ = 0,0006).

В целом, в остром периоде ишемический инсульт у пациентов как в молодом, так и в детском возрасте характеризовался относительно тяжёлым состоянием, типичной клинической картиной с преобладанием очаговой неврологической симптоматики. Стоит отметить, что в детском возрасте дебют болезни характеризовался достоверно более высоким риском развития судорожного синдрома, изменения уровня сознания и необходимости в ИВЛ.

3.4 Результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов в острейшем и остром периодах ишемического инсульта

Содержание, а также временные рамки проведённых лабораторных и инструментальных методов имели различия у пациентов основной группы и группы сравнения. Данные, доступные к сопоставлению, представлены в таблицах 6–11.

В обеих группах визуализация при поступлении проведена у 100% пациентов. Очаг инфаркта обнаружен у 73 из 256 молодых взрослых (28,51%) и у 6 (16,67%) детей ($p>0,05$).

В соответствие с презентацией клинических симптомов и по результатам лучевой диагностики в основной группе были верифицированы следующие бассейны ишемических инфарктов: внутренняя сонная артерия 55,08% ($n=141$), вертебрально-базиллярный бассейн – 26,17% ($n=67$). В 18,25% случаев ($n=48$) выявлялось сочетанное поражение. В группе сравнения внутренняя сонная артерия как бассейн локализации ИИ зарегистрирован у 68,52% ($n=37$), вертебрально-базиллярный бассейн – у 24,07% ($n=13$), сочетанное поражение – у 7,41% ($n=4$) детей.

Кроме очагов инфарктов, при нейровизуализации у наших пациентов были выявлены и следующие «находки» (Таблица 6).

Таблица 6 – Данные нейровизуализации в группах (кроме сведений о фокусах инфарктов)

Результаты	Основная группа	Группа сравнения
Врождённые цереброваскулярные аномалии	5	13
Гипоплазия церебральных артерий	2	7
Стенозирование внутричерепных артерий	2	4
Нейровизуализационные признаки болезни Мойя-Мойя	0	2
Фибромышечная дисплазия	0	3
Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий	2	0
Артериовенозные и кавернозные мальформации	2	2
Кисты	1	3
Всего:	14 (5,47%)	34 (62,96%) *

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников основной группы и группы сравнения.

Обращает внимание значительное преобладание врождённых и приобретённых патологических изменений цереброваскулярного русла у детей с ИИ.

Всем пациентам во время пребывания в стационаре были проведены ультразвуковые обследования сосудистого русла: экстракраниальное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальная доплерография (включающая эмбологенный мониторинг), а также эхокардиография. В 98 случаях (38,28%) в основной группе были выявлены стенозы брахиоцефальных артерий различной степени выраженности, сравнительная характеристика стенозов представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты ультразвукового обследования брахиоцефальных сосудов в основной группе

Стеноз меньше 50%	Стеноз 50–70%	Стеноз более 70%
59 (23,04%)	17 (6,64%)	19 (7,42%)

В группе сравнения экстракраниальные стенозы не выявлены.

Оценивая факторы риска в обеих группах, стоит обратить внимание, что имеющие гемодинамическое значение стенозы в основной группе пациентов с ИИ, а также аномалии цереброваскулярного русла у детей (Таблицы 6, 7) встречаются достаточно часто и закономерно учитывались при верификации патогенетического варианта ИИ.

Кроме того, в основной группе по данным экстракраниальной доплерографии было возможно оценить следующие показатели состояния сосудистой стенки: комплекс интима-медиа (КИМ) сонной артерии: $0,89 \pm 0,02$ мм, индекс резистентности (RI, resistance/resistive index): $0,53 \pm 0,006$ и индекс пульсации (PI, Pulsatility Index): $0,88 \pm 0,01$.

Известно, что характеристики, в т. ч. динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии является ранним маркером атеросклероза, а также напрямую

связано 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, увеличение толщины КИМ сонной артерии на 0,1 мм значительно увеличивает риск инсульта на 18% с учётом поправок на возраст [4, 315]. Однако в связи с отсутствием утверждённого протокола оценки этих показателей различные источники по-разному трактуют нормальные значения, особенно в молодом возрасте [315]. 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 (Рисунок 1).

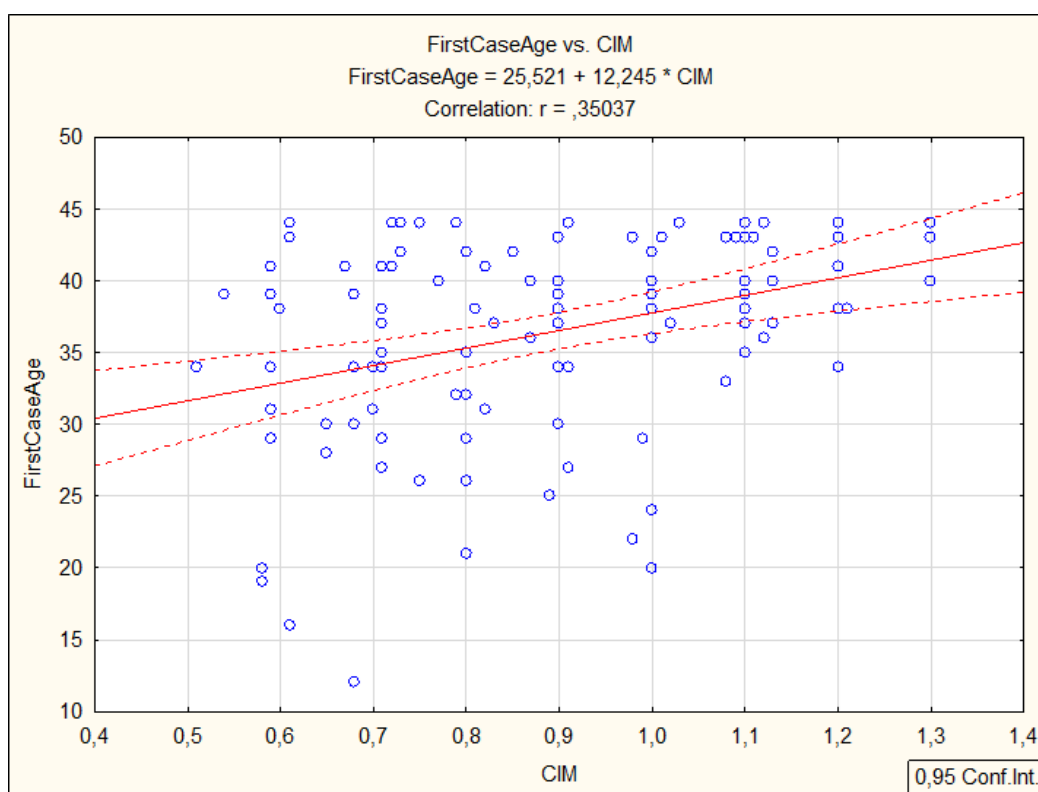


Рисунок 1 – Графическое состояние прогностической модели возраста первого эпизода ИИ на основании значения КИМ

По имеющимся данным, с помощью линейной регрессии была получена следующая формула:

$$\text{Возраст дебюта ИИ, годы} = 25,52 + (12,24 \times \text{КИМ, мм}) \quad (4)$$

Эмбологенный синдром по данным ТК УЗДГ в остром периоде зарегистрирован практически у каждого четвертого пациента: в 27,70% (n=41) в основной группе и у 25,93% (n=14) обследованных детей (p>0,05).

В острейшем периоде инсульта всем пациентам провели: общий анализ крови (ОАК) (Таблица 8), биохимический анализ крови с оценкой состояния фракций липидов (Таблица 9). Отклонение от референсных значений проводилось при сопоставлении с возрастными и локальными внутрибольничными нормативами.

Таблица 8 – Изменения в формуле крови в острейшем периоде инсульта

Показатели	Основная группа n=223	Группа сравнения n=47
Анемия, % (абс.)	16,5% (37)	10,6% (5)
Гемоглобин, г/л	137,65±0,16	133,19±0,35
Гемоглобин повышен	12,1% (27)	23,4% (11)
Гемоглобин в случае анемии, г/л	102,42±0,39	86,2±0,91*
Лейкоцитоз, % (абс.)	29,6% (66)	31,9% (15)
Лейкопения, % (абс.)	4,0 % (9)	0% (0)
Уровень тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	242,08±0,16	312,91±0,35*
Тромбоцитоз, % (абс.)	4,0% (9)	26,7% (12)
Снижение уровня тромбоцитов, % (абс.)	13,5% (30)	0% (0)
СОЭ	14,05±0,16	10,27±0,36*
Ускорение СОЭ, % (абс.)	33,5 % (73)	27,3% (12)

Примечание: * – p <0,05 при сравнении данных у участников основной группы и группы сравнения.

Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта в общем анализе крови у трети больных были оценены как квазивоспалительные, такие отклонения фиксировались в обеих группах на сопоставимом уровне.

Таблица 9 – Показатели биохимического анализа крови

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,45±0,09	4,85±0,36*
Гликемия в случае повышения, ммоль/л	7,54±0,37	6,68±1,22
Гипергликемия, % (n)	18,6% (41) n=220	7,00% (3) * n=43
Гипогликемия, % (n)	1,8% (4)	0 (0)
Дислипидемия, % (n)	45,7% (84) n=184	47,1% (8) n=17

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников основной группы и группы сравнения.

Таким образом, основным отклонением, встречающимся в обеих группах, были те или иные дислипидемические нарушения, при этом гипергликемия в остром периоде достоверно чаще встречалась в основной группе ($p=0,04$).

Данные, полученные в ходе оценки липидного спектра у пациентов, а также соотнесение этих данных с показателями УЗИ брахиоцефальных сосудов, внесли вклад в идентификацию фактора риска ИИ в нетипичном возрасте (Таблица 10).

Оценка отклонений в показателях липидного обмена проводилась при сопоставлении с референсными значениями в локальных лабораториях.

В обеих группах наблюдается существенное нарушение липидного обмена, в основном за счёт дисбаланса уровня общего холестерина и его фракций, при этом показатели выраженности дислипидемии основной группы более существенны, чем в группе сравнения.

Выявленные нами отклонения в виде гиперлипидемии и дислипопротеинемии показали значимость оценки липидного обмена для установления факторов риска ИИ в молодом возрасте. При этом связи между повышенным весом у пациентов основной группы и дислипидемией не прослеживалось: повышенный индекс массы тела выявлен лишь у 5 пациентов основной группы.

Таблица 10 – Состояние липидных фракций у пациентов с ИИ в остром периоде болезни

	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Основная группа, средние значения						
М±m, ммоль/л	1,86±0,18	4,76±0,17	1,25±0,18	2,94±0,18	0,84±0,18	3,29±0,18
n	180	197	185	185	182	184
Основная группа, данные у пациентов с дислипидемией						
М±m, ммоль/л	3,46±0,35	6,12±0,33	0,91±0,37	4,35±0,46	1,60±0,36	4,53±0,26
n (%)	46 (25,56)	53 (26,90)	40 (21,62)	25 (13,51)	42 (23,08)	84 (45,65)
	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Группа сравнения, средние значения						
М±m, ммоль/л	1,38±0,58	4,24±0,41	1,05±0,55	2,42±0,56	0,63±0,66	3,06±0,55
n	15	33	17	16	11	17
Группа сравнения, данные у пациентов с дислипидемией						
	ТГ	ХС	ВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
М±m, ммоль/л	2,65±1,01	5,91±0,79	0,74±0,91	3,56*	1,17*	4,02±0,75
n (%)	4 (26,67)	7 (21,21)	5 (29,41)	2 (12,50)	2 (18,18)	8 (47,06)
КМ	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание: ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, КА – индекс атерогенности, * – расчёт невозможен; КМ – коэффициент Манна-Уитни при сравнении показателей дислипидемии между группами пациентов.

Нами проанализированы следующие данные коагулограммы у пациентов: МНО (ПТИ), АЧТВ, отклонения в уровне фибриногена (Таблица 11) в острейшем периоде болезни.

С учётом того, что многие гемостазиологические тесты, зависят от калибровки по реактивам, а также от типа прибора, расчёт средних значений не имеет клинического значения. Мы использовали при оценке отклонения «выше» или «ниже» от локальных лабораторных нормативов.

Таблица 11– Данные, полученные из гемостазиограмм в остром периоде ИИ в основной группе больных и в группе сравнения

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
Протромбиновый индекс, %	92,10±0,1		94,55±1,83	
МНО снижено/ПТИ повышен	16	6,25	1	1,85
МНО повышено/ПТИ понижен	22	8,59	8	14,81
АЧТВ, сек	29,61±0,36		30,40±1,21	
АЧТВ удлинено	34	13,28	9	16,67
АЧТВ укорочено	5	1,95	2	3,70
Фибриноген повышен	30	11,71	13	24,07*
Фибриноген понижен	37	14,45	3	5,55

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных у участников основной и группы сравнения.

Как показано в таблице 11, состояния напряженного гемостаза в основной группе не зафиксировано, в то время как участники группы сравнения были более склонны к дисбалансу.

Скрининг на наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) был отрицательным у пациентов обеих групп.

Скрининги на болезнь Фабри и MELAS, проведённые пациентам из обеих групп, позволили выявить одного молодого взрослого пациента с болезнью Фабри и 5 детей с синдромом MELAS.

Детальное описание генетически детерминированной тромбофилии в обеих исследованных группах представлено в главе 4.

11 детям был выполнен анализ спинномозговой жидкости, изменений не обнаружено. Взрослым пациентам люмбальная пункция не проводилась.

Всем участникам обеих групп была проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы. По данным ЭКГ и/или холтеровского мониторирования были выявлены изменения работы сердца у молодых взрослых: $n=81$ (31,64%), у детей $n=33$ (61,11%) ($p < 0,005$). Нарушения ритма относительно чаще были отмечены в группе сравнения и представлены: фибрилляцией предсердий, бради- или тахикардией 5,85% ($n=15$) у молодых взрослых и 42,59% ($n=23$) у детей ($p < 0,005$), при этом признаки фибрилляции предсердий зафиксированы только в основной группе 5,85% ($n=15$).

Показатели УЗИ сердца существенно различались по группам. Так, у молодых взрослых были выявлены признаки органических (в т.ч. приобретённых) изменений, в частности признаки снижения фракции выброса, $n=23$ (8,98%), открытое овальное окно $n=21$ (1,71%), признаки гипертрофии левого желудочка $n=40$ (15,62%), пролапс митрального клапана ($n=34$; 13,28%), в то время как у детей выявлялись малые аномалии развития сердца (МАРС): 42,59% ($n=23$), пороки встречались в 7,47% случаев ($n=4$). Следует заметить, что не у всех пациентов с признаками гипертрофии левого желудочка имелась артериальная гипертензия. Всего у 13 пациентов основной группы был выставлен диагноз гипертоническая болезнь и потребовалась коррекция артериального давления гипотензивными препаратами.

Очевидно, что нарушения сердечного ритма и структурные изменения сердца потенциально способны реализоваться в виде кардиоэмболического (в основной группе) или гемодинамического (в группе сравнения) вариантов ИИ. Полагают, что именно эти феномены как источники скрытой эмболии следует искать и исключать также в случае ИИ неясной этиологии. Вместе с тем, наличие кардиальных источников даже среднего риска эмболии, при отсутствии других явных причин ИИ интерпретировалось нами как критерий кардиоэмболического инсульта.

В результате анализа анамнеза и клинической картины, данных обследования пациентов обеих групп, мы получили возможность определить патогенетические варианты ишемических инсультов, в том числе у взрослых согласно критериям TOAST.

Таблица 12 – Патогенетические варианты инсульта согласно критериям TOAST в основной группе (n=256)

Группа	I	II	III	IV	V
18-44 лет	39	56	1	130	30
%	15,23	21,88	0,39	50,78	11,72

Таблица 13 – Уточнённые патогенетические варианты ишемического инсульта, отнесённые к IV типу по TOAST

Этиология	n	%
Тромбофилия	85	65,38
Мигрень	11	8,46
Пороки строения церебральных сосудов	9	6,92
Диссекция	2	1,53
Васкулит на фоне различной системной патологии	11	8,46
Оперативное вмешательство на сердце, сосудах	4	3,07
Травма прецеребральных сосудов	2	1,53
Другие внешние факторы	2	1,53
Анапластический синдром	2	1,53
Гипергомоцистеинемия	1	0,76
Фабри	1	0,76
Всего	130	100

Таблица 14 – Патогенетические варианты ишемического инсульта у детей

Патогенетические варианты	ИИ, n=54	
	n	%
Тромботический (или гемореологический)	34	62,96
Гемодинамический	12	22,22
Кардиоэмболический	8	14,81
Метаболический	6	11,11

Как видно из таблицы 14, именно тромботический патогенетический вариант ИИ доминирует в обеих группах. Следует уточнить, что принятая классификация инсультов по патогенетическим вариантам существенно отличается во взрослом и детском возрасте. В частности, в классификации TOAST при невозможности выбора между имеющимися патогенетическими факторами ИИ относится к V подтипу, а в используемой нами классификации ишемических инсультов у детей [23, 62] не имеется возможности выделения подтипа инсульта с сочетанием патогенетических факторов.

Так, в группе сравнения мы наблюдали 11 больных с сочетанием от двух до восьми значимых патологических факторов, при этом выбрать какой из них достоверно ведущий, не представлялось возможным. Например, у одного из наших пациентов была выявлена следующая комбинация факторов риска, способных реализоваться как ИИ: эмбологенный синдром на фоне нарушения сердечного ритма и врождённого порока сердца, синдром MELAS, а также тромбоцитопатия, гипергомоцистеинемия и дислипидемия (т. е. сочетание как минимум семи значимых факторов риска). У другого пациента группы сравнения обнаружили полную атриовентрикулярную блокада на фоне оперированного врождённого порока сердца, дефицит антитромбина III и плазминогена, протеина C, а также зафиксирован тромбоз вен нижних конечностей, гипергомоцистеинемия, дислипидемия (сочетание восьми значимых факторов риска развития ИИ в нетипичном возрасте).

Для иллюстрации необходимости дополнительного диагностического поиска у пациентов с ИИ в молодом возрасте и повышенной настороженности на редкие (орфанные) болезни, приводим клинический пример.

Клинический пример 1

Пациент X в возрасте 44 лет доставлен родственниками в неврологическое отделение МАУ ЦГКБ № 23 (город Екатеринбург) 07 мая 2015 года с жалобами на внезапно развившуюся головную боль, преимущественно в затылочной области, нарушение речи, нарушение глотания по типу дисфагии, неустойчивость при ходьбе, головокружение.

После дообследования в приёмном покое в экстренном порядке пациент госпитализирован в палату интенсивной терапии неврологического отделения.

Из анамнеза известно: с 8–9-летнего возраста без видимой причины развились болезненность и жжение в дистальных отделах рук и ног, усиливающиеся при повышении температуры тела, контакте с горячими предметами. В возрасте 15 лет стали появляться ангиокератомы в области губ, крестца и поясницы.

Обследовался у невролога, ревматолога, педиатра, были исключены заболевания соединительной ткани, костно-мышечной и нервной системы.

В 2012 году (в возрасте 41 года) появились отеки на ногах. Был диагностирован гломерулонефрит, стало повышаться АД. Лечение было нерегулярным, без эффекта. В течение последнего года значительное повышение АД, нарастание почечной недостаточности, ухудшение общего самочувствия. В марте – апреле 2015 года повторно фиксировались эпизоды речевых нарушений в виде нечёткости речи, трудности подбора слов. Такие эпизоды продолжались в течение нескольких минут и были полностью обратимыми. В этот же период усилились головные боли, головокружение. Повторно обращался в приёмный покой и на консультативный приём в МАУ ЦГКБ № 23, с подозрением на ТИА в вертебрально-базиллярном бассейне предлагалась госпитализация в неврологическое отделение, от госпитализации отказывался. Пациент был

направлен на ферментную диагностику с подозрением на болезнь накопления (болезнь Фабри).

Анамнез жизни. Профессия – электрик, в настоящее время не работает. Инвалид 2 группы, живёт с отцом. Наследственность: дядя по отцовской линии лечился с диагнозом «полинейропатия». Вредные привычки – табакокурение.

Перенесённые заболевания: ИБС: стенокардия, инфаркт миокарда в 2013 году (в возрасте 42 лет), симптоматическая артериальная гипертензия с максимальным подъёмом АД до 200/105 мм рт. ст., привычное АД 140/90 мм рт. ст. Хронический бронхит. Хроническая почечная недостаточность (27.04.15 наложена фистула для проведения диализа).

Данные объективного обследования при поступлении: состояние средней тяжести, пастозность лица и голеней. Кожные покровы обычной окраски, ангиокератомы в области губ (Рисунок 2), позвоночника, крестца.

Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 78 в минуту, пульс симметричный, АД на правой руке 150/100 мм рт. ст.; на левой руке 160/100 мм рт. ст.

При исследовании системы органов дыхания, пищеварительной системы и органов брюшной полости, мочевыделительной системы отклонений не выявлено.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, ориентирован правильно. Речевые нарушения в виде дизартрии. Черепные нервы: зрачки симметричны, фотореакции живые, поля зрения в норме, движения глазных яблок в полном объёме, конвергенция ослаблена, косоглазия, нистагма не выявлено, корнеальные рефлексы – сохранены. Лицевая мускулатура симметрична, рефлексы орального автоматизма не выявлены. Фонация, артикуляция: дизартрия выраженная, глотание и глоточный рефлекс снижены. Язык по средней линии. Мышечная сила в полном объёме, мышечный тонус диффузно снижен. Рефлексы верхних и нижних конечностей симметричны, оживлены. Брюшные рефлексы живые, D=S. Патологические рефлексы не выявлены. В позе Ромберга пошатывание. Чувствительность поверхностная и глубокая, в проксимальных и дистальных отделах в руках и ногах сохранена, D=S. Менингеальные симптомы не

выявлены. Ограничения движений в позвоночнике, пальпация паравертебральных точек и перкуссия позвоночника в проекции остистых отростков безболезненна. Мышечного напряжения, симптомов натяжения нет. Тазовые функции сохранены, высшая нервная деятельность не нарушена.

Результаты обследования: ОАК – отклонения соответствуют анемии средней степени тяжести, биохимия крови – отклонения соответствуют хронической почечной недостаточности ПБ.

КТ головного мозга при поступлении: генерализированная атрофия вещества головного мозга 1–2 ст.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС – 72 в минуту. Перегрузка левого предсердия. Рубцовые изменения в миокарде нижнебоковой стенки левого желудочка.

УЗИ брахиоцефальных сосудов: атеросклеротическая макроангиопатия.

УЗИ сердца: гипертрофия и перегрузка миокарда левого желудочка. Диффузные изменения в миокарде. Возможны рубцовые изменения в миокарде нижнебоковой стенки левого желудочка.

Консультация окулиста: пресбиопия, ангиопатия сетчатки обеих глаз.

Осмотр терапевта: Хроническая почечная недостаточность ПБ как исход мембранозной нефропатии. Симптоматическая артериальная гипертензия III ст, риск 4, НК II. Вторичная хроническая анемия средней степени тяжести.

За время пребывания в стационаре был получен результат уровня ферментов: активность α -галактозидазы 0,3 нМ/мг/час (норма 26,2–93,8 нМ/мг/час). По результатам скрининга была заподозрена болезнь Фабри и методом молекулярно-генетического исследования идентифицирована мутация с.612G>C (p.Trp204Cys) в 4 экзоне гена GLA – подтверждена болезнь Фабри.

По результатам МРТ головного мозга 12.05.15 отмечены выраженная сосудистая энцефалопатия, микроангиопатия, множественные лакунарные инфаркты разной давности. Ранний подострый инфаркт в левой подкорковой области. Генерализованная церебральная атрофия 1 степени (Рисунок 3).

С учётом полученных данных был сформулирован окончательный диагноз: Болезнь Фабри. X-сцепленный рецессивный тип наследования с поражением

сердца (клапанного аппарата, гипертрофическая кардиомиопатия), кожи (ангиокератомы), почек (хроническая почечная недостаточность II Б), центральной нервной системы (ишемический инсульт от 07.05.15 в левой подкорковой области, с выраженным псевдобульбарным синдромом; множественные лакунарные инфаркты головного мозга в различных сосудистых бассейнах).

Симптоматическая артериальная гипертензия III ст, риск 4, НК II. Вторичная хроническая анемия средней степени тяжести. Пресбиопия, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Пациенту проводилась инфузионная, анти тромботическая (гепарин, ацетилсалициловая кислота), нейрометаболическая терапия, физическая и логопедическая терапия согласно стандарту оказания помощи больным с ОНМК. Пациент выписан домой со значительным регрессом симптоматики. При выписке была рекомендована анти тромботическая, гипотензивная терапия, а также начат сбор документов для получения фермент-заместительной терапии.

Через 1 месяц пациент в неотложном порядке был госпитализирован для проведения гемодиализа. Однако через несколько часов после поступления состояние пациента резко ухудшилось, уровень сознания снизился до комы, переведён на ИВЛ, лечение проводилось в отделении анестезиологии и реанимации. Проведена МРТ головного мозга (Рисунок 4) и выявлена внутримозговая гематома в области ствола головного мозга. Скончался 25.06.2015.

Таким образом, несмотря на наличие «красных флагов» болезни Фабри с детства и во взрослом возрасте (acroпарестезии, ангиокератомы, частые болевые кризы, почечная недостаточность неизвестной этиологии), на протяжении 36 лет у пациента не была заподозрена болезнь накопления. Только после возникновения повторных ТИА у молодого пациента был заподозрен истинный диагноз и выявлена причина полиорганного поражения. Задержка диагностики завершилась драматично – пациент не успел получить первую фермент-заместительную терапию несмотря на верифицированную болезнь Фабри.



Рисунок 2 – Ангиокератомы у пациента X

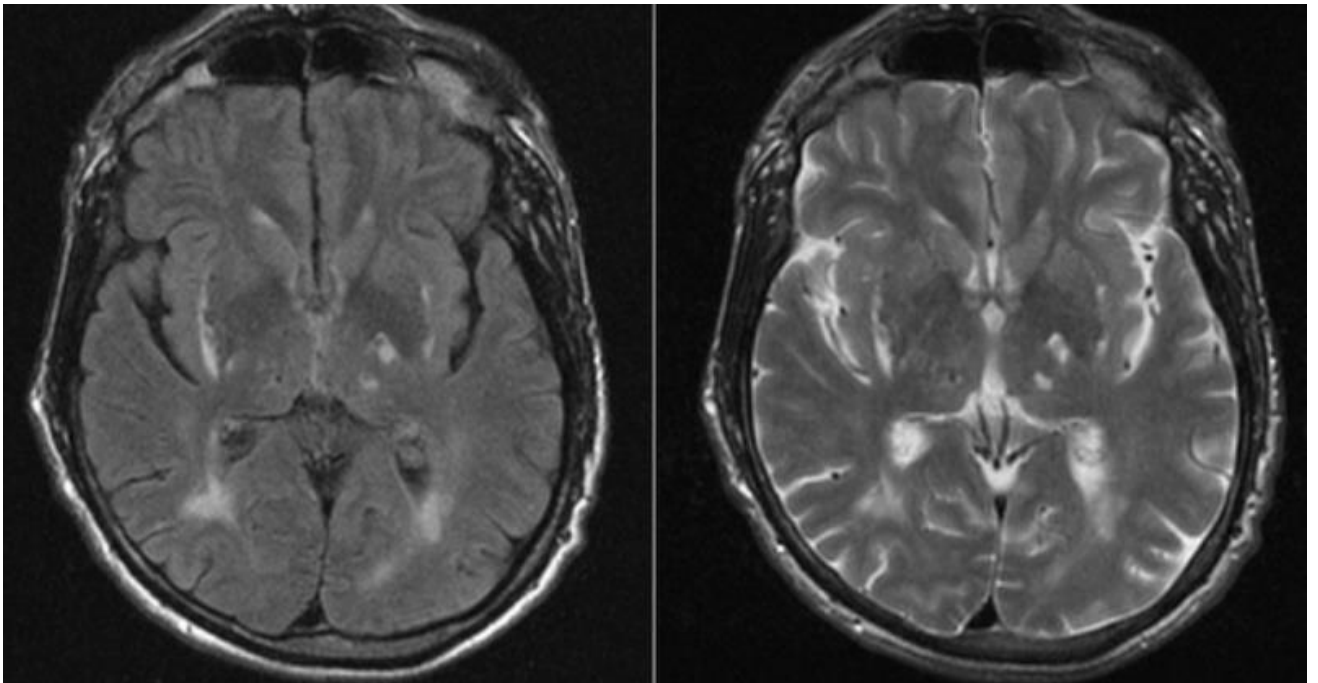


Рисунок 3 – МРТ головного мозга от 12.05.15 пациента X

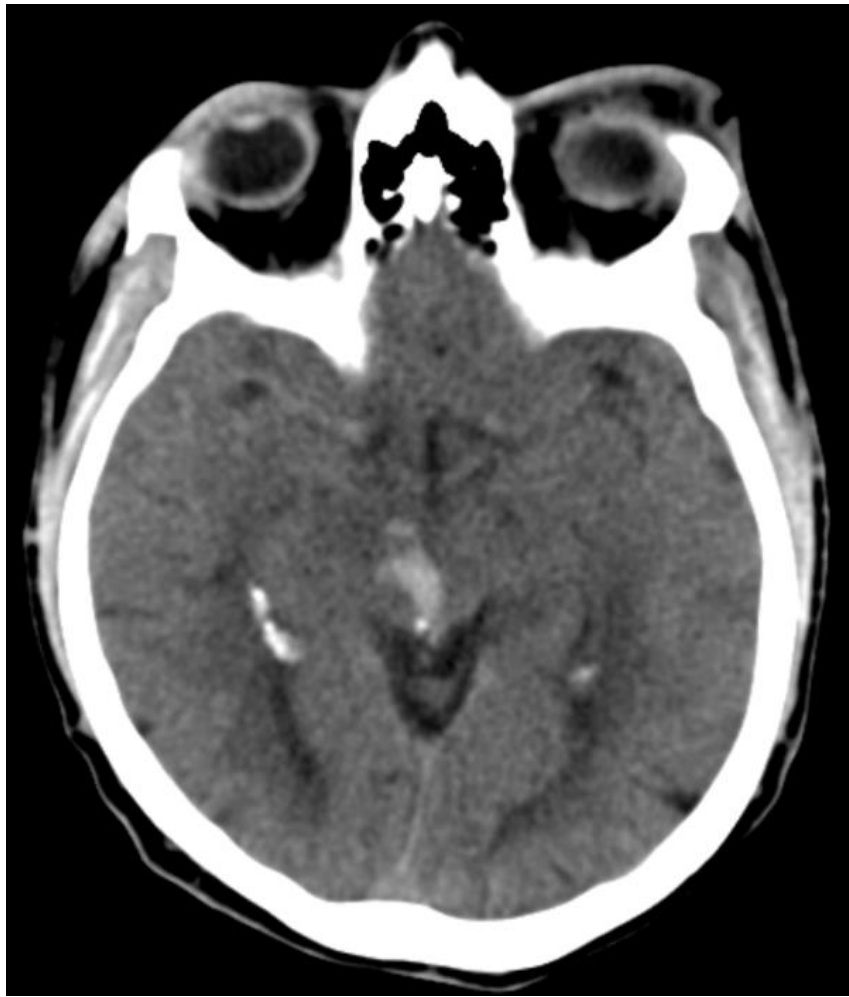


Рисунок 4 – МРТ головного мозга 25.06.2015

Резюме

Итак, нами были оценены показатели большой группы пациентов с дебютом ишемического инсульта в нетипичном для заболевания молодом и детском возрасте. Установлено достоверное преобладание пациентов мужского пола; высокая частота рецидивирования при относительно невысоком риске инвалидизации после заболевания и низком показателе летальности.

При поступлении в стационар более половины пациентов в молодом возрасте имели балл по шкале NIHSS менее 7 баллов, в клинической картине доминировала очаговая неврологическая симптоматика. Снижение уровня сознания и судорожный синдром встречался у единичных пациентов, технологии

протезирования жизненно важных функций требовались крайне редко. Каждый пятый больной при поступлении имел низкий балл по шкале MRS (n=57, 22,98%).

Стоит отметить, что в детском возрасте дебют болезни характеризовался достоверно более высоким риском развития судорожного синдрома, изменения уровня сознания и необходимости в ИВЛ, а также наличием сопутствующей врождённой сердечной патологии.

При сборе анамнеза, а также по данным общего анализа крови и коагулограммы не удалось выявить значимых признаков тромбофильной предрасположенности в этой группе. В то же время детальная оценка факторов риска позволила уточнить патогенетический вариант инсульта в этом возрасте. Отмечалась высокая представленность дислипидемий, что, безусловно, может расцениваться как отдельный и потенциально прогрессирующий фактор риска ишемического инсульта у молодых пациентов уже в начальных стадиях стенозирования брахиоцефальных сосудов. При этом отмечалось значимое изменение характеристик состояния сосудистой стенки даже при отсутствии сформировавшегося стеноза, а также показана его роль как индикатора возраста первого эпизода ИИ.

Неожиданным фактом явился относительно большой процент приобретённых органических изменений сердца у молодых пациентов, каждый пятый пациент (n=56, 22,5%) имел кардиоэмболический подтип инсульта. В то же время у половины взрослых пациентов (n=119, 46,48%) установлены патогенетические факторы, которые позволили их отнести к IV подтипу по TOAST, нехарактерному для пожилых пациентов.

Целенаправленный поиск на орфанные заболевания позволил выявить пациента с болезнью Фабри в группе молодых пациентов, а также двоих пациентов с болезнью мойя-мойя и пятерых пациентов с синдромом MELAS у детей с ИИ.

ГЛАВА 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Тромбофильная предрасположенность обсуждается как один из ведущих факторов риска дебюта ИИ в нетипичном возрасте. Её косвенные признаки нами были выявлены в обеих группах пациентов с ИИ (Таблицы 8, 11).

В ходе выполнения исследования у 154 молодых взрослых и 36 детей с ИИ удалось идентифицировать варианты полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофильной предрасположенностью, а также у 36 молодых взрослых и 22 детей с ИИ были оценены аллельные варианты генов регулирующих тонус стенки сосудов.

Образцы крови для верификации носительства однонуклеотидных замен в генах были получены у пациентов обеих групп после подтверждения диагноза ишемического инсульта.

Нами изучены следующие аллельные варианты генов свертывающей системы крови: 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 (всего 8 точек); и 2 варианта полиморфизмов в генах, ответственных за регуляцию реактивности стенки сосудов: NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T.

4.1 Количественные характеристики носительства полиморфизмов генов тромбофильного риска

Частота встречаемости аллельных вариантов в генах пациентов с ИИ представлена в таблице 15.

Согласно данным таблицы 15, по показателям суммарного числа SNP (от нуля до восьми) в основной и в группе сравнения получены сопоставимые данные (все оцениваемые показатели $p > 0,05$). По показателям носительства числа SNP в среднем клинические группы (дети и молодые взрослые с ИИ) достоверно отличались от группы контроля.

Таблица 15 – Количество SNP в изучаемых группах

Количество SNP у одного человека, абс.	Взрослые, n=154		Дети, n=36		Контроль, n=117	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гены регуляторы гемостаза						
0	1	0,65	0	0	3	2,56
1	7	4,55	5	13,89	13	11,11
2	33	21,43	6	16,67	51	43,59
3	35	22,73	10	27,78	42	35,90
4	48	31,17*	11	30,56 [#]	6	5,13
5	23	14,94*	3	8,33 [#]	1	0,85
6	7	4,55*	1	2,78	1	0,85
7	0	0,00	0	0	0	0,00
8	0	0,00	0	0	0	0,00
M±m	3,42 ± 0,10*		3,11 ± 0,21 [#]		2,36 ± 0,09	
Гены реактивности стенки сосудов						
	взрослые, n=36		n=22		n=65	
0	7	19,44	5	22,73	29	24,79
1	16	44,44	10	45,45	30	46,15
2	13	36,11*	7	31,82 [#]	6	9,23
M±m	1,17 ± 0,12*		1,09 ± 0,16 [#]		0,65 ± 0,08	

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников основной и контрольной групп; [#] – $p \leq 0,05$ при сравнении данных участников группы сравнения и контрольной групп.

Суммарно общее число однонуклеотидных замен по генам регуляторам гемостаза (ГРГ) у пациентов с ИИ (n=190) в два раза больше, чем в группе контроля (n=117): 639 против 279, $3,36 \pm 0,09$ против $2,36 \pm 0,09$ ($p \leq 0,05$) однонуклеотидных замен у участников основной группы и группы контроля соответственно. При оценке генов, регулирующих реактивность стенки сосудов (ГРС), сумма SNP у пациентов с ИИ (n=58) в полтора раза выше, 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 при сравнении пациентов и группы контроля.

Нами была зафиксирована тенденция к увеличению встречаемости бóльшего числа однонуклеотидных замен именно среди популяции больных (Таблица 16; Рисунок 5).

Таблица 16 – Количество SNP у пациентов с ИИ (объединенные данные) и в контроле

Количество SNP у одного человека, абс.	Всего пациентов дети+взрослые, n=190 (1)		Отношение (1)/(2)	Контроль, n=117 (2)	
	абс.	%		абс.	%
Гены регуляторы гемостаза					
0	1	0,53	0,21	3	2,56
1	12	6,32	0,57	13	11,11
2	39	20,53	0,47	51	43,59
3	45	23,68	0,66	42	35,90
4	59	31,05	6,05	6	5,13
5	26	13,68	16,09	1	0,85
6	8	4,21	4,95	1	0,85
7	0	0	-	0	0
8	0	0	-	0	0
Гены реактивности стенки сосудов					
Количество полиморфных генов у одного человека, абс.	Всего пациентов дети+взрослые, n=58 (1)		Отношение (1)/(2)	Контроль, n=65 (2)	
	абс.	%		абс.	%
0	12	20,69	0,83	29	24,79
1	26	44,83	0,97	30	46,15
2	20	34,48	3,74	6	9,23

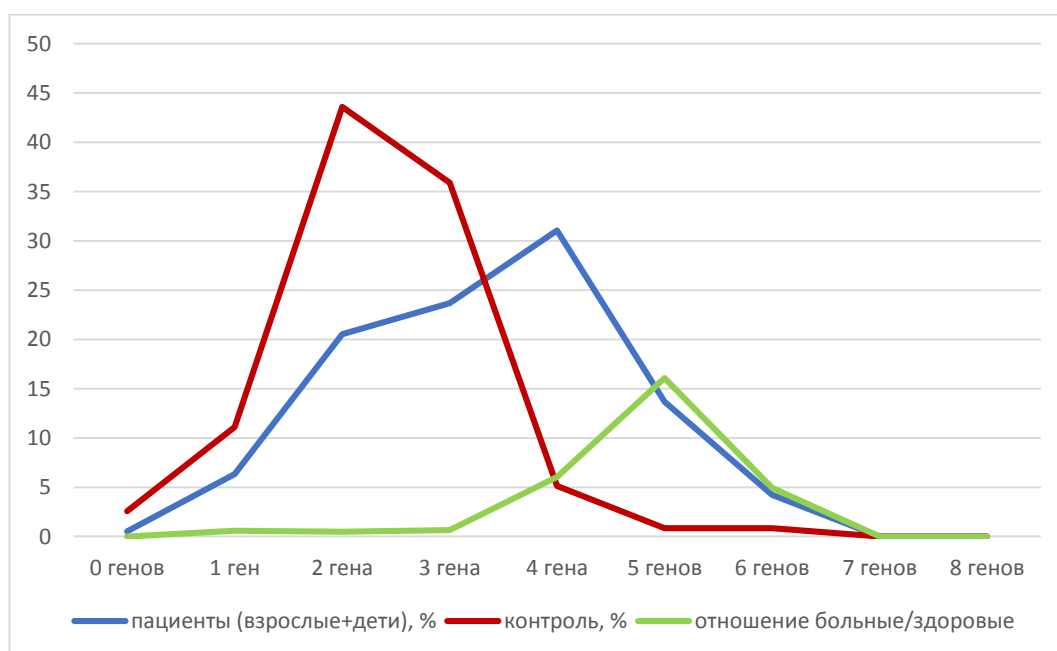


Рисунок 5 – Количество SNP тромбофильного спектра у детей и взрослых с перенесённым ИИ и в контроле

Таким образом, по сравнению с контрольной группой чем выше суммарное количество SNP, тем выше их встречаемость в популяции больных.

С помощью расчета отношения шансов (ОШ) возможно оценить риск дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте в зависимости от численных характеристик полиморфизмов (Таблицы 17-17**).

Таблица 17 – Расчёт вероятности дебюта ишемического инсульта у молодых взрослых в зависимости от численных параметров полиморфизмов генов

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	Молодые взрослые, n=154					
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ, 95%		КФ	χ^2
0 SNP в генах ГРГ	3	1	0,25	0,02	2,53	0,854	1,676
1 SNP в генах ГРГ	13	7	0,38	0,14	1,01	0,564	4,193
2 SNP в генах ГРГ	51	33	0,35	0,21	0,61	0,098	15,267
3 SNP в генах ГРГ	42	35	0,53	0,30	0,91	0,994	5,670
4 SNP в генах ГРГ	6	48	8,38	3,38	20,76	0,000	28,257
5 SNP в генах ГРГ	1	23	20,37	2,60	159,6	0,000	16,330
6 SNP в генах ГРГ	1	7	5,52	0,64	47,54	0,000	3,161
7 SNP в генах ГРГ	0	0	1	-	-	-	-
8 SNP в генах ГРГ	0	0	1	-	-	-	-
	n=65	Молодые взрослые, n=36					
0 SNP в генах ГРС	29	7	0,30	0,11	0,80	0,007	6,399
1 SNP в генах ГРС	30	16	0,93	0,40	2,15	0,645	0,027
2 SNP в генах ГРС	6	13	5,56	1,84	16,74	0,001	10,961
	n=65	Молодые взрослые, n=29					
Суммарно 4 SNP по обоим пакетам генов	21	7	0,67	0,24	1,84	0,852	0,640

Продолжение таблицы 17

Суммарно 5 SNP по обоим пакетам генов	18	8	0,99	0,37	2,70	0,597	0,000
Суммарно 6 SNP по обоим пакетам генов	5	8	4,57	1,31	15,92	0,014	6,660
Суммарно 7 SNP по обоим пакетам генов	4	2	1,13	0,19	6,78	0,604	0,019
Суммарно 8 SNP по обоим пакетам генов	1	0	-	-	-	1,000	-
Суммарно 9 SNP по обоим пакетам генов	1	0	-	-	-	1,000	-
Суммарно 10 SNP по обоим пакетам генов	0	0	-	-	-	1,000	-

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у взрослых с ИИ и в контрольной группе; ДИ – диапазон доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP – однонуклеотидные замены; ГРГ – гены регуляторы гемостаза; ГРС – гены регуляторов тонуса сосудов; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона.

Таблица 17* – Расчёт вероятности дебюта ишемического инсульта у детей в зависимости от численных параметров полиморфизмов генов

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	дети, n=36					
		Абс.	Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	χ^2
0 SNP в генах ГРГ	3	0	-	-	-	-	-
1 SNP в генах ГРГ	13	5	1,29	0,42	3,99	0,20036	0,205
2 SNP в генах ГРГ	51	6	0,26	0,10	0,68	0,00183	8,537
3 SNP в генах ГРГ	42	10	0,69	0,30	1,59	0,865	0,809

Продолжение таблицы 17*

4 SNP в генах ГРГ	6	11	8,14	2,69	24,64	0,000	18,022
5 SNP в генах ГРГ	1	3	10,55	1,01	109,79	0,041	6,048
6 SNP в генах ГРГ	1	1	3,31	0,19	57,56	0,416	0,789
7 SNP в генах ГРГ	0	0	1	-	-	-	-
8 SNP в генах ГРГ	0	0	1	-	-	-	-
	n=65	дети, n=22					
0 SNP в генах ГРС	29	5	0,49	0,17	1,41	0,075	1,891
1 SNP в генах ГРС	30	10	0,97	0,36	2,62	0,618	0,003
2 SNP в генах ГРС	6	7	4,59	1,31	16,08	0,017	6,598
	n=65	дети, n=22					
Суммарно 4 SNP в обоих пакетах генов	21	5	0,62	0,20	1,94	0,869	0,720
Суммарно 5 SNP в обоих пакетах генов	18	4	0,58	0,17	2,00	0,881	0,787
Суммарно 6 SNP в обоих пакетах генов	5	4	2,67	0,63	11,31	0,160	1,950
Суммарно 7 SNP в обоих пакетах генов	4	2	1,53	0,25	9,29	0,477	0,221
Суммарно 8 SNP в обоих пакетах генов	1	0	-	-	-	1,000	0,342
Суммарно 9 SNP в обоих пакетах генов	1	0	-	-	-	1,000	0,342
Суммарно 10 SNP в обоих пакетах генов	0	0	-	-	-	1,000	-

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у детей с ИИ и в контрольной группе; ДИ – диапазон доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP – однонуклеотидные замены; ГРГ – гены тромбофильного риска; ГРС – гены регуляторов стенки сосудов; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона.

Таблица 17** – Расчёт вероятности дебюта ишемического инсульта нетипичном возрасте в зависимости от числа полиморфизмов генов

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	Дети+взрослые, n=190					
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ, 95%		КФ	χ^2
0 SNP 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 SNP в генах ГРГ	51	39	0,33	0,20	0,56	0,999	18,588
3 SNP в генах ГРГ	42	45	0,55	0,33	0,93	0,992	5,319
4 SNP 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 SNP 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 SNP в генах ГРС	6	20	5,18	1,87	14,35	0,001	11,724
	n=65	n=51					
Суммарно 4 SNP в обоих пакетах генов	21	12	0,64	0,28	1,50	0,894	1,082
Суммарно 5 SNP в обоих пакетах генов	18	12	0,80	0,34	1,90	0,764	0,258
Суммарно 6 SNP в обоих пакетах генов	5	12	3,69	1,18	11,56	0,017	5,731
Суммарно 7 SNP в обоих пакетах генов	4	4	1,30	0,30	5,63	0,500	0,127
Суммарно 8 SNP в обоих пакетах генов	1	0	-	-	-	1,000	0,791
Суммарно 9 SNP в обоих пакетах генов	1	0	-	-	-	1,000	0,791
Суммарно 10 SNP в обоих пакетах генов	0	0	-	-	-	1,000	-

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 регуляторы гемостаза; ГРС – гены регуляторов стенки сосудов; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона.

В таблицах 17-17** продемонстрировано, что носительство 4 и 5 тромбофильных полиморфизма или однонуклеотидные замены в генах обеих NO-синтаз достоверно повышало риск дебюта ИИ в нетипичном возрасте (ОШ>5,18, $p \leq 0,001$). В случае находки 6 из 10 SNP из обоих пакетов такой риск становится максимальным (ОШ=3,7, $p < 0,017$). Таким образом, результаты количественного анализа, которые были представлены выше, получили подтверждение.

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 выросло 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).

Таким образом, на основании проведённых расчётов показано, что при наличии критического количества тех или иных SNP, ассоциированных с тромбофильным риском, достоверно повышается вероятность развития ИИ. Учитывая, что подобная тенденция была выявлена и описана нами в предыдущих исследованиях на других популяциях пациентов [41, 213, 395], следующим этапом мы оценили вклад отдельных полиморфизмов.

4.2 Качественная характеристика полиморфизмов генов тромбофильного риска у пациентов в нетипичном возрасте с острым нарушением мозгового кровообращения

На следующем этапе исследования был проведён анализ встречаемости однонуклеотидных замен в генах тромбофильного риска оцениваемых генов и их вклад в риск дебюта ИИ в нетипичном возрасте в обеих группах (Таблицы 18–19; Рисунки 6, 7), а также в комбинациях (Таблица 6).

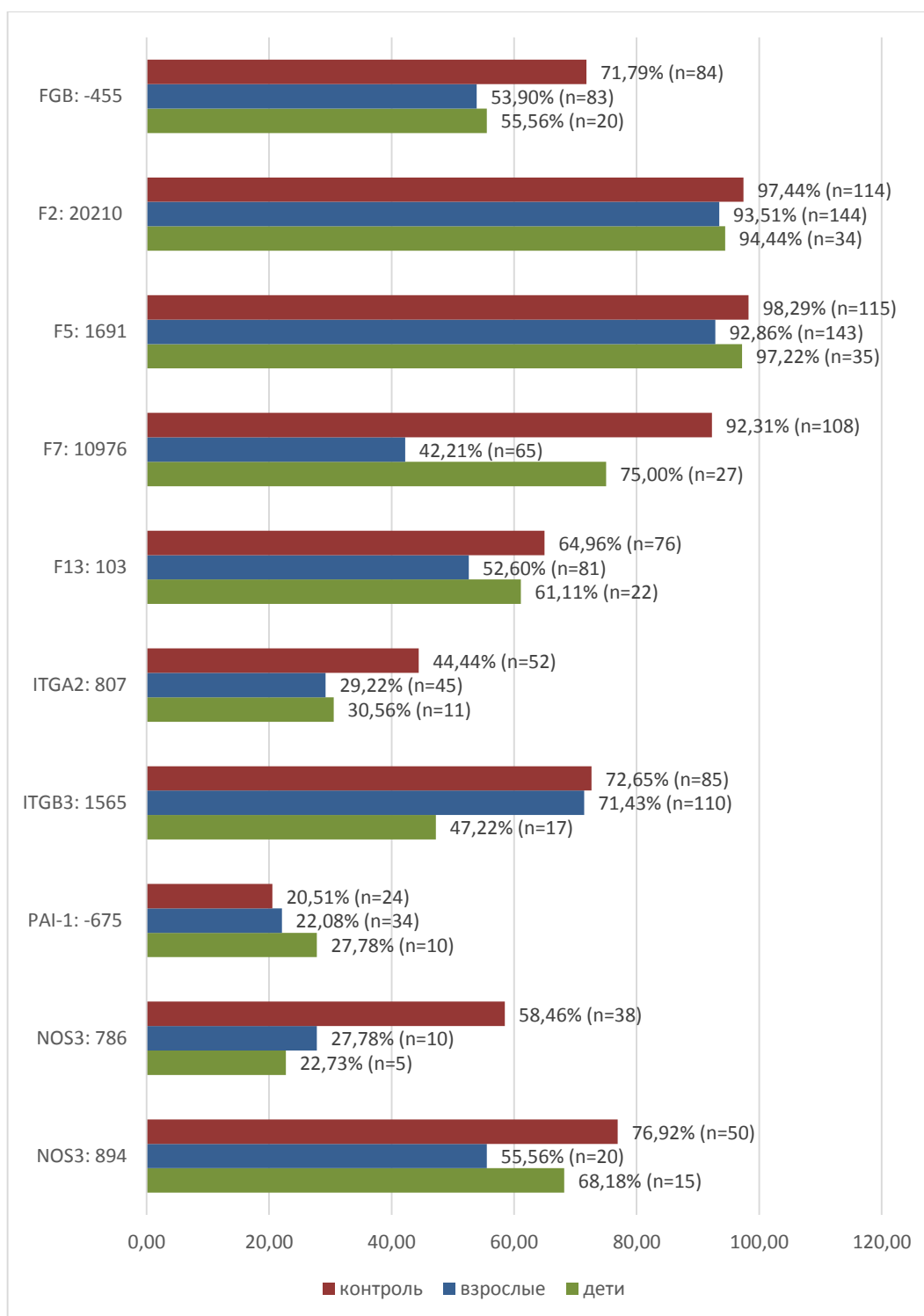


Рисунок 6 – Распространённость «диких» аллельных вариантов генов в оцениваемых группах

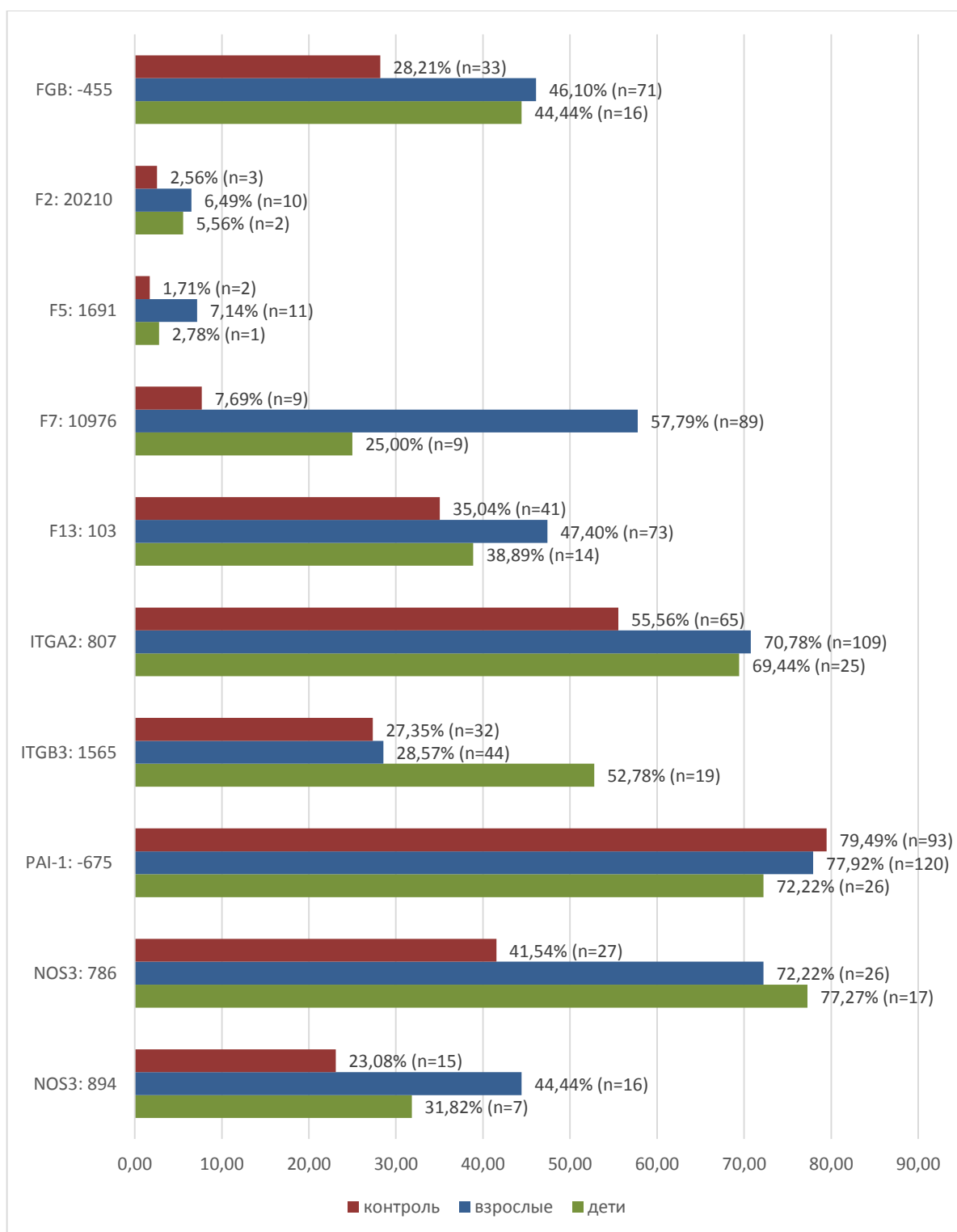


Рисунок 7 – Распространённость SNP (гетеро- и гомозиготные варианты) в группах

Среди пациентов с ишемическим инсультом как во взрослой, так и в детской группах 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 группой контроля (табл. 18, рисунок 6 и 7).

С помощью расчета отношения шансов (ОШ) возможно оценить риск дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте в зависимости от представленности у пациента тех или иных аллельных вариантов, эти данные представлены в таблицах 18–18**, 19–19**.

Таблица 18 – Расчёт вероятности дебюта ишемического инсульта у молодых взрослых в зависимости от аллельных состояний генов регуляторов гемостаза

SNP	Состояние гена	Контроль, n=117	взрослые, n=154				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
FGB: -455	GG	84	83	0,46	0,27	0,77	0,999
	GA	29	61	1,99	1,16	3,42	0,007
	AA	4	10	1,96	0,59	6,58	0,198
	GA+AA	33	71	2,18	1,29	3,67	0,002
F2: 20210	GG	114	144	0,38	0,10	1,45	0,967
	GA	3	10	2,64	0,69	10,08	0,111
	AA	0	0	-	-	-	-
	GA+AA	3	10	2,64	0,69	10,08	0,111
F5: 1691	GG	115	143	0,23	0,05	1,07	0,994
	GA	2	11	4,42	0,93	21,00	0,033
	AA	0	0	-	-	-	-
	GA+AA	2	11	4,42	0,93	21,00	0,033
F7: 10976	GG	108	65	0,06	0,03	0,13	1,000
	GA	8	19	1,92	0,79	4,63	0,097
	AA	1	70	96,67	12,6	739,36	0,000
	GA+AA	9	89	16,43	7,63	35,37	0,000
F13: 103	GG	76	81	0,60	0,36	0,99	0,985
	GT	39	64	1,42	0,85	2,37	0,105
	TT	2	9	3,57	0,73	17,38	0,078
	GT+TT	41	73	1,67	1,01	2,77	0,027

Продолжение таблицы 18

ITGA2: 807	CC	52	45	0,52	0,31	0,86	0,997
	CT	50	87	1,74	1,06	2,86	0,017
	TT	15	22	1,13	0,55	2,33	0,435
	CT+TT	65	109	1,94	1,16	3,24	0,007
ITGB3: 1565	TT	85	110	0,94	0,54	1,63	0,639
	TC	30	43	1,12	0,64	1,96	0,391
	CC	2	1	0,38	0,03	4,41	0,921
	TC+CC	32	44	1,06	0,61	1,84	0,467
PAI-1: -675	5G5G	24	34	1,10	0,60	2,00	0,437
	5G4G	59	65	0,72	0,44	1,18	0,929
	4G4G	34	55	1,36	0,80	2,30	0,153
	5G4G+4G4G	93	120	0,91	0,50	1,66	0,676

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у участников основной и контрольной групп; ДИ – диапазон доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP – однонуклеотидные замены.

Таблица 19 – Расчет риска ишемического инсульта у молодых взрослых в зависимости от аллельных состояний генов регуляторов стенки сосудов

SNP	Состояние гена	Контроль, n=65	взрослые, n=36				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
NOS3: 786	TT	38	10	0,27	0,11	0,67	0,999
	TC	17	10	1,09	0,43	2,76	0,519
	CC	10	16	4,40	1,68	11,50	0,002
	TC+CC	27	26	3,66	1,49	8,99	0,003
NOS3: 894	GG	50	20	0,38	0,15	0,92	0,993
	GT	12	13	2,50	0,97	6,41	0,043
	TT	3	3	1,88	0,35	10,17	0,364
	GT+TT	15	16	2,67	1,09	6,51	0,023

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у участников основной и контрольной групп; ДИ – диапазон доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP – однонуклеотидные замены.

При оценке вклада носительства отдельных тромбофильных полиморфизмов в качестве фактора риска дебюта ишемического инсульта в молодом возрасте отмечено, что появление в генотипе ДАЖЕ гетерозиготного аллельного варианта гена повышает такой риск в 1,67 и более раза (тенденция отмечена по 7 из 10 оцениваемых генов). При этом сомнительным выглядит повышение риска при носительстве полиморфизмов генов V и VII факторов в связи с малым количеством данных (несмотря на продемонстрированную достоверность). Связь данных полиморфизмов с развитием ишемического инсульта в молодом возрасте должна быть достоверно установлена на больших выборках.

Таблица 18* – Расчет риска развития ишемического инсульта у детей в зависимости от аллельных состояний генов регуляторов гемостаза

SNP	Состояние гена	Контроль, n=117	дети, n=36				
			Абс	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
FGB: -455	GG	84	20	0,49	0,22	1,08	0,977
	GA	29	13	1,72	0,76	3,88	0,133
	AA	4	3	2,57	0,53	12,44	0,210
	GA+AA	33	16	2,04	0,93	4,47	0,054
F2: 20210	GG	114	34	0,45	0,07	2,89	0,915
	GA	3	2	2,24	0,35	14,46	0,336
	AA	0	0	-	-	-	1,000
	GA+AA	3	2	2,24	0,35	14,46	0,336
F5: 1691	GG	115	35	0,61	0,05	7,27	0,862
	GA	2	1	1,64	0,14	19,61	0,556
	AA	0	0	-	-	-	1,000
	GA+AA	2	1	1,64	0,14	19,61	0,556
F7: 10976	GG	108	27	0,25	0,09	0,70	0,998
	GA	8	9	4,54	1,57	13,14	0,005
	AA	1	0	0	-	-	1,000
	GA+AA	9	9	4,00	1,42	11,28	0,009
F13: 103	GG	76	22	0,85	0,39	1,86	0,734
	GT	39	9	0,67	0,28	1,58	0,876
	TT	2	5	9,27	1,66	51,87	0,008
	GT+TT	41	14	1,18	0,54	2,59	0,409

Продолжение таблицы 18*

ITGA2: 807	CC	52	11	0,55	0,24	1,24	0,955
	CT	50	22	2,11	0,97	4,59	0,041
	TT	15	3	0,62	0,16	2,33	0,849
	CT+TT	65	25	1,82	0,81	4,10	0,098
ITGB3: 1565	TT	85	17	0,34	0,15	0,74	0,999
	TC	30	19	3,24	1,47	7,15	0,003
	CC	2	0	-	-	-	1,000
	TC+CC	32	19	2,97	1,35	6,52	0,005
PAI-1: -675	5G5G	24	10	1,49	0,62	3,57	0,242
	5G4G	59	15	0,70	0,32	1,52	0,867
	4G4G	34	11	1,07	0,47	2,46	0,509
	5G4G+4G4G	93	26	0,67	0,28	1,61	0,873

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

Таблица 19* – Расчет риска ишемического инсульта у детей в зависимости от аллельных состояний генов регуляторов стенки сосудов

SNP	Состояние гена	Контроль, n=65	дети, n=22				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
NOS3: 786	TT	38	5	0,21	0,07	0,65	0,999
	TC	17	4	0,63	0,18	2,17	0,852
	CC	10	13	7,94	2,63	24,03	0,000
	TC+CC	27	17	4,79	1,54	14,89	0,004
NOS3: 894	GG	50	15	0,64	0,22	1,91	0,864
	GT	12	6	1,66	0,52	5,24	0,276
	TT	3	1	0,98	0,09	10,46	0,696
	GT+TT	15	7	1,56	0,52	4,62	0,292

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

Таким образом, в детской популяции в возрасте старше 7 лет носительство даже отдельных аллельных вариантов генов, хотя бы гетерозиготном варианте,

повышает риск ИИ в 2,11 и более раза (тенденция отмечена по 5 из 10 генов). При этом носительство гомозиготного варианта гена XIII фактора повышает риск дебюта ишемического инсульта в детстве в 9,27 раза.

Таблица 18** – Расчёт риска ишемического инсульта в нетипичном возрасте в зависимости от носительства полиморфизмов генов регуляторов гемостаза

SNP	Состояние гена	Контроль, n=117	Взрослые+дети, n=190				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
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

Продолжение таблицы 18**

ITGB3: 1565	ТТ	85	127	0,76	0,45	1,27	0,885
	ТС	30	62	1,40	0,83	2,37	0,121
	СС	2	1	0,30	0,03	3,56	0,946
	ТС+СС	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

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 19** – Расчет риска развития ишемического инсульта в нетипичном возрасте в зависимости от носительства полиморфизмов генов регуляторов стенки сосудов

SNP	Состояние гена	Контроль, n=65	Взрослые+дети, n=36+22=58				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
NOS3: 786	ТТ	38	15	0,25	0,11	0,54	0,999
	ТС	17	14	0,90	0,39	2,07	0,678
	СС	10	29	5,50	2,32	13,07	0,000
	ТС+СС	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
	ТТ	3	4	1,53	0,32	7,37	0,436
	GT+ТТ	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.

Оценка вклада носительства отдельных аллельных состояний генов тромбофильного риска показала, что носительство даже гетерозиготного варианта гена может увеличить риск дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте как минимум в 1,8 раз (в 7 из 10 оцениваемых генов найдено достоверное и значимое повышение ОШ). А некоторые полиморфизмы генов в гомозиготном состоянии способны увеличить такой риск ишемического инсульта в 4,57 и более раз ($p < 0,023$).

Нами отмечено, что все участвующие в гемостазиологическом каскаде компоненты – факторы свёртывания, состояние сосудистой стенки, состояние тромбоцитов, по данным генетического анализа были «скомпроментированы».

Нами проведена оценка возможной корреляционной связи носительства аллельных вариантов генов и клинических признаков ишемического инсульта в остром периоде. Корреляционные пары образованы между всеми оцениваемыми аллельными вариантами генов и сведениями о течении болезни, включая данные клинико-лабораторных и молекулярно-генетических показателей, а также ответами из анкет «Всероссийского регистра...» – 2374 пары. Анализ показал, что всего 2% пар такую связь обнаружили, из них 8 пар – средней силы, 13 – слабой и 19 – очень слабой силы.

Интерес также представляет поиск таких ген-генных комбинаций, которые достоверно повлияли бы на риск дебюта ИИ в нетипичном возрасте. С учётом проведённой ранее работы, в изучаемой популяции пациентов и контрольной группе, необходимо просчитать все возможные комбинации из 4 и 5 однонуклеотидных замен пакета генов регуляторов гемостаза, 2 из генов регуляторов сосудистой стенки, а также 6 из 10 исследуемых генов. Предварительный подсчёт всех вероятных комбинаций учитывал возможность как гетеро-, так и в гомозиготного носительства генов, а также тот факт, что в каждой комбинации может присутствовать любой из гетеро- и гомозиготных аллельных вариантов.

$$\text{Количество комбинаций} = \frac{2^k \times n \times (n - 1) \times \dots \times (n - k + 1)}{k!} \quad (5)$$

где n – количество генов в пакете или группе;

k – число мутаций в комбинации.

Предварительный расчёт показал, что в случае комбинации 4 аллельных вариантов в пакете из 8 генов регуляторов гемостаза число вариантов комбинаций достигает 1120, в случае 6 SNP из всего пакета генов – 5376 и т. д.

В данное исследование включено 190 пациентов с дебютом ишемического инсульта в нетипичном возрасте и 117 членов группы контроля и подавляющее большинство теоретически предсказанных ген-генных сочетаний даже не будут обнаружены в обеих изучаемых группах.

Поэтому был выбран вариант анализа тех ген-генных комбинаций, которые уже были исследованы ранее опубликованы в нашей стране и за рубежом [41, 84, 213, 293, 395].

Анализ риска дебюта ИИ в нетипичном возрасте с учётом носительства сочетаний аллельных вариантов тромбофильных генов начался с полиморфизмов в генах F2: 20210G>A и F5: 1691G>A. Выявлено 17 вариантов ген-генных комбинаций: 12 - в популяции больных, 5 – в контрольной группе. Все найденные комбинации были уникальны – те, которые регистрировались в популяции больных, не повторилась в контрольной группе, расчёт отношения шансов был невозможен (формула подразумевает деление на ноль).

Мы предполагаем, что комбинации генов, включающие тромбофильные аллельные варианты F2: 20210G>A и F5: 1691G>A, могут иметь клиническое значение только в сочетании с другими модифицирующими факторами риска.

Далее мы проанализировали риск носительства комбинаций полиморфизмов генов внутри группы генов регуляторов системы гемостаза и регуляторов состояния стенки сосудов по отдельности, а затем вместе (без участия F2: 20210G>A и F5: 1691G>A). Результаты представлены в таблицах 20–20**.

Таблица 20 – Расчёт риска ишемического инсульта у молодых взрослых пациентов с учетом комбинаций аллельных вариантов генов (приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	Взрослые, n=154				
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	КФ
FGB:-455G>A+F13:103G>T +PAI-1:-675 5G>4G*	9	30	2,90	1,30	6,49	0,008
FGB:-455G>A+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	5	19	3,15	1,12	8,89	0,029
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T +PAI-1:-675 5G>4G*	11	45	3,98	1,93	8,22	0,000
FGB:-455G>A +ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	3	12	3,21	0,86	11,96	0,052
FGB:-455G>A+F13:103G>T + F7:-10976G>A+ITGA2:807C>T	4	15	3,05	0,96	9,66	0,035
	n=65	n=36				
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	6	13	5,56	1,84	16,74	0,001
	n=65	n=29				
FGB:-455G>A +ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G +NOS3:786 T>C*	2	9	14,18	2,73	73,48	0,000

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у взрослых пациентов с ИИ с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал, КФ – критерий Фишера, * – учитывались как гетеро-, так и гомозиготные аллельные варианты.

Таблица 20* – Расчёт риска ишемического инсульта у детей с учетом комбинаций аллельных вариантов генов (приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	дети, n=36				
		Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	КФ
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	12	10	3,37	1,29	8,81	0,012
FGB:-455G>A +ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	3	5	6,13	1,35	27,90	0,018
	n=65	n=22				
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	6	7	4,59	1,31	16,08	0,017
	n=65	n=22				
Были проанализированы все возможные комбинации, достоверных различий не получено						

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у детей с ИИ с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал, КФ – критерий Фишера, * – учитывались как гетеро-, так и гомозиготные аллельные варианты.

Таблица 20** – Расчёт риска ишемического инсульта у пациентов нетипичном возрасте с учетом комбинаций аллельных вариантов генов (приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	Взрослые+дети, n=190				
		Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	КФ
FGB:-455G>A+F13:103G>T +PAI-1:-675 5G>4G*	9	33	2,52	1,14	5,57	0,011
FGB:-455G>A+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	5	24	3,24	1,18	8,92	0,010
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T +PAI-1:-675 5G>4G*	11	52	3,63	1,78	7,40	0,000

Продолжение таблицы 20**

FGB:-455G>A +ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	3	17	3,73	1,04	13,37	0,021
	n=65	n=36+22=58				
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	6	20	5,18	1,87	14,35	0,001
	n=65	n=29+22=51				
FGB:-455G>A +ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G +NOS3:786 T>C*	2	12	9,69	1,99	47,10	0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов у всех пациентов с ИИ при сравнении с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал, КФ – критерий Фишера, * – учитывались как гетеро-, так и гомозиготные аллельные варианты.

Как показано в таблицах 20–20**, если пациент является носителем SNP в генах всех звеньев каскада гемостаза (фибриногена, рецепторов тромбоцитов и PAI-1), риск дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте возрастает в 3,24 и более раза. Кроме того, комбинация носительства полиморфизмов генов ГРС в любом возрасте также повышает шанс на тромботическое событие как минимум, в 4,59 раза.

Таким образом, полученные нами ранее данные о количественном влиянии мутаций на риск дебюта ИИ в нетипичном возрасте были дополнены: отдельные сочетания из трех SNP тромбофильного спектра и двух в генах регуляторов тонуса сосудов могут достоверно повышать риск развития ИИ в нетипичном возрасте.

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 (ОШ \geq 9,69 при $p \leq 0,001$, таблицы 20–20**).

Нами проведён расчёт возможности прогнозирования возраста дебюта ишемического инсульта в зависимости от вариантов носительства оцениваемых генов. Для улучшения процессов распознавания введена градация: в 3 балла

оценивали патологический гомозиготный вариант гена; в 2 балла его гетерозиготное состояние и в 1 балл – носительство дикого аллельного варианта 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. В результате с помощью логистической регрессии, был сформирован интегративный прогностический индекс (ИПИ, Z) по формуле:

$$Z = b_0 + b_4Var4 + b_6Var6, \quad (6)$$

где $b_0 = 0,977$;

$b_4 = 1,269$;

$b_6 = -0,981$;

Var4 – состояние гена F7: 10976 G>A;

Var6 – состояние гена ITGB3: 1565 T>C.

Прогноз дебюта ишемического инсульта в молодом или детском возрасте определяется 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%).

Для демонстрации значимости носительства полиморфизмов тромбофильного риска приводим клинический пример семьи с ИИ в нетипичном возрасте.

Клинический пример 2

Женщина, 28 лет, поступила в приёмный покой районной больницы г. Самары после внезапно развившейся слабости в левых конечностях.

Из анамнеза: считала себя здоровой, наследственность не отягощена. Замужем, детей нет. Приблизительно за 4 часа до поступления на фоне

относительного благополучия развился левосторонний гемипарез до 2 баллов в руке, до 3 баллов в ноге, асимметрия лица, речевые нарушения по типу дизартрии. Госпитализирована в неврологическое отделение. По результатам проведённой КТ головного мозга на 2-е сутки после поступления в стационар-патологии головного мозга не выявлено. Проведённые общий анализ крови и мочи, а также ЭКГ также патологии не выявили; данных о других проведённых клинических исследованиях не сохранилось. В стационаре проводилась лекарственная терапия (в т. ч. антиагрегантная – пентоксифиллин в виде внутривенных инфузий в дозе 200 мг в разведении физиологическим раствором), а также нейропротективные препараты; массаж и лечебная физкультура. На фоне лечения значительный регресс симптоматики, к моменту выписки через 18 дней сохранялся лёгкий (на уровне 4 баллов в руке и ноге) левосторонний гемипарез, лёгкая асимметрия носогубных складок слева.

Диагноз при выписке: Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с исходом в умеренно выраженный левосторонний гемипарез. После выписки из стационара была продолжена терапия амбулаторно, в т. ч. нейропротективные препараты, физическая терапия, через 2, 5 месяца практически полный регресс симптоматики, жалоб пациентка не предъявляла, была выписана к труду.

После возвращения на работу у врача не наблюдалась, какую-либо специфическую профилактику инсульта не проводила.

По данным анамнеза (в т. ч. по данным заполненной впоследствии анкеты Всероссийского регистра тромбозов) у ближайших родственников тромботических событий не фиксировалось. После переезда в Екатеринбург, в 2008 году в связи с периодически возникающими головными болями была назначена МРТ головного мозга.

По данным МРТ головного мозга от 03.2008: Исход лакунарного инфаркта в подкорковой области справа. Единичные очаги лейкоэнцефалопатии сосудистого генеза. Фронтальная кортикальная церебральная атрофия 1 степени.

В возрасте 45 лет у пациентки дважды были зафиксированы повторные транзиторные ишемические атаки в вертебрально-базиллярном бассейне с выраженными вестибуло-мозжечковыми нарушениями и явлениями дизартрии. В обоих случаях симптоматика регрессировала в течение нескольких часов, однако оба раза лечение проводилось в стационаре, при выписке – возвращение к труду.

Данные обследования (в течение повторных госпитализаций 2010 года и на этапе амбулаторного наблюдения).

Эхо-КГ (14.07.2010): митральная регургитация 1 ст, трикуспидальная регургитация 1ст., аномальная хорда левого желудочка.

КТ головного мозга с в/в введением контрастного вещества от 28.10.2010: Гипоплазия позвоночной артерии справа. Начальные проявления атеросклероза интракраниальных артерий.

АТ к кардиолипину (01.11.2010) не обнаружены, волчаночный антикоагулянт не обнаружен.

ТК УЗДГ в режиме эмбологенного мониторинга (12.11.2010): с порогом 6 Дб: зарегистрирован 1 эмбологенный сигнал (6 Дб).

Консультация кардиолога (12.11.2010): гипертоническая болезнь 2 ст, АГ 3, риск 4.

После обеих госпитализаций назначалась терапия на амбулаторный этап, в т. ч. приём АСК, гипотензивных препаратов, однако эти рекомендации пациентка также не выполняла.

С 2013 года по настоящее время находится наблюдением невролога МАУ ЦГКБ № 23 (в настоящее время ГАУЗ СО ЦГКБ № 23), эпизодов нарушения мозгового кровообращения не фиксировалось. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не определяется.

С 2013 года пациентка принимает АСК 75 мг в сутки. Гипотензивные препараты (лозартан) принимает нерегулярно.

В возрасте 34 года пациентка родила ребёнка (первая беременность, первичное бесплодие, находилась на сохранении в I триместре беременности). Отцу ребёнка 32 года, здоров. Течение беременности на фоне: нефроптоза справа,

16 недель – тромбоцитопения, 29 недель – угроза преждевременных родов, 38 недель – гестоз. Роды первые, срочные, плановое кесарево сечение. Вес ребёнка при рождении 3250 г, длина 50 см, выписан на 7 сутки домой с диагнозом: гипоксия. Наблюдался неврологом на 1 году жизни с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) смешанного генеза, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Показатели нервно-психического развития: сидит с 6 месяцев, ходит с 9 месяцев, говорит с 1,5 лет. Посещает школу с 7 лет, успеваемость хорошая. Прививки по возрасту. Перенёс ветряную оспу в 2012 г., ОРВИ болеет редко. Состоит на диспансерном учёте у следующих специалистов: гастроэнтеролог – хронический гастродуоденит, уролог – опущение почек, кардиоревматолог (июнь 2010 г.) – вегето-сосудистая дистония (ВСД), функциональная кардиопатия, дополнительная хорда левого желудочка. Операций, гемотрансфузий не было.

В возрасте 13 лет у ребёнка зафиксирован эпизод, сопровождавшийся лишними движениями мимической мускулатуры слева и заведение головы влево, обратились к неврологу, после курса неспецифической нейрометаболической терапии, проведённой амбулаторно, симптоматика регрессировала.

Через несколько месяцев 31.08.12 на фоне видимого благополучия у ребёнка вновь развились гиперкинезы в левых конечностях. Лечение стационарное в МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Отмечается большое количество гиперкинезов, преимущественно в левой половине тела и конечностях, сдержать их мальчику удаётся с трудом.

Соматический статус без особенностей.

Неврологический статус: Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Окружность головы – 54 см. Наклон головы влево. ЧМН: обоняние сохранено, глазные щели $D \geq S$, зрачки $D=S$, склеры инъецированы. Лицо асимметричное – сглажена правая носогубная складка. Мягкое небо подвижное. Дисфагии, дисфонии нет, артикуляция сохранена, девиации языка нет.

Двигательная сфера: объем движений полный, пробы на скрытые парезы выполняет, D=S. Тонус с верхних и нижних конечностей снижен, без убедительной разницы. Сухожильные рефлексy живые, D=S. Патологических рефлексов нет, D=S. Брюшные рефлексy сохранены, D=S. Координаторные пробы выполняет неловко из-за гиперкинезов, при пальценосовой пробе появляются червеобразные движения в левой кисти. Нет чёткой разницы мышечного тонуса слева и справа. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов в норме.

Предварительный диагноз: Гиперкинетический синдром. Дифференциальная диагностика: хорей?

Обследование в неврологическом стационаре.

Лабораторные исследования: ОАК, ОАМ – результаты в пределах нормы.

Б/х крови: ASLO – 78, CRP – 0,1, лактат – 1.77 ммоль/л, ЛПВП 1,11 ммоль/л, триглицериды – 0,95 ммоль/л, ЛПНП – 2,08 ммоль/л, КА = 2,26.

ТЭГ от 5.09.12 – свёртывающий потенциал крови в норме.

ТЭГ от 15.09.12 – время образования кровяного сгустка снижено.

Тромбоциты – 166×10^9 , МНО – 1,0.

ТЭГ от 20.09.12.

Тромбоциты 160×10^9 , МНО – 0,9, время образования кровяного сгустка в цельной крови в норме, снижена ретракция кровяного сгустка. Умеренная тромбоцитопения.

ТЭГ от 24.09.12.

Тромбоциты 147×10^9 , МНО – 1,39.

Слабая гипокоагуляция, снижена активность комплемента, ПТИ. Небольшая тромбоцитопения.

Гомоцистеин – 12,4 мкмоль/л.

Инструментальные исследования.

ЭЭГ: умеренные изменения с признаками лёгкой дисфункции каудальных срединно – стволых структур. Истинной эпилепсии нет.

КТ головного мозга (от 4.09.12): очаг ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии.

МРТ головного мозга (от 5.09.12): очаг ишемии в бассейне средней мозговой артерии справа. Не исключается тромб в средней мозговой артерии справа.

ЭКГ: Вегетативная дисфункция синусового узла (эпизоды миграции водителя ритма, предсердного ритма), синусовая аритмия с ЧСС 81-100 ударов в минуту (с тенденцией к тахикардии). Ортопроба: синусовая тахикардия с ЧСС 130–136 ударов в минуту.

Ультразвуковая транскраниальная доплерография 3.09.12: скоростные и спектральные характеристики кровотока в парных артериях симметричны, соответствуют возрастным параметрам. Ультразвуковое исследование сердца (07.09.12): дополнительная хорда левого желудочка (апикальная). Трикуспидальная регургитация 1 степени. Проплапс митрального клапана 1 степени с регургитацией 1 степени.

Транскраниальная доплерография (от 12.09.12): при проведении доплерографии в режиме мониторинга по эмбологенной программе (с порогом 6 dB) за 5 минут по правой СМА зарегистрировано 5 эмбологенных сигналов (6–10 dB), по левой СМА и по ОА эмбологенных сигналов не зарегистрировано. Справа по СМА регистрируется повышение средней скорости кровотока до 250 см/с, асимметрия составляет 60%.

Консультации смежных специалистов.

Осмотр детского кардиоревматолога (от 4.09.12): область сердца не изменена. Убедительных данных за хорею нет.

Осмотр окулиста: VOD – 0,7 VOS – 0,8 миопия 1 степени обоих глаз.

С учётом данных обследования, клиники, анамнеза поставлен диагноз: Острое нарушение мозгового кровообращения – ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии справа, кардиоэмболический вариант, гиперкинетический синдром на фоне наследственной тромбофилии высокого риска, эмбологенного синдрома, аритмии и малых аномалий развития сердца.

Лечение в стационаре: в/в капельно пентоксифиллин на физ. р-ре № 5, в/м витамин В6, циннаризин, пантокальцин, кортексин, конвулекс. Варфарин по 1/3 таблетки в сутки.

На фоне лечения при выписке жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Полный регресс очаговой симптоматики, «лишние» движения не рецидивировали.

Рекомендовано после выписки: наблюдение невролога и кардиолога. Фолибер 1 таблетка 1 раз в день 1 месяц с дальнейшим контролем гомоцистеина. Варфарин продолжить по 1/3 таблетки 1 раз в день, далее 2 дня по 1 таблетке, контроль МНО через 7–10 дней (2,0–2,5). Продукты группы В. Консультация гематолога. Осмотр 1 раз в 4 месяца.

Лаборатория генетики 19.02.13: АТ к фосфолипидам – 1,7 ед/мл, АТ к b2-GP1 – 0,9 ед/мл, АТ – к протромбину – 6,4 ед/мл, АТ к аннексину 5–1, 4 ед/мл. Результаты в пределах нормы.

Данные генетического обследования ребёнка и мамы представлены в таблице 21.

12.06.13: при транскраниальной доплерографии в режиме мониторинга по СМА с 2-х сторон за 10 мин. эмболов не зарегистрировано.

Результат исследования гомоцистеина в динамике: 23.11.12 – 7,87 мкмоль/л; 18.02.13 – 7,18 мкмоль/л; 9.10.13 – 4,73 мкмоль/л.

Результаты исследования системы гемостаза в динамике с изменением дозы варфарина.

23.11.12. Умеренная гипокоагуляция крови, прокоагулянтная функция тромбоцитов в пределах нормы. Умеренная активация фибринолиза. Варфарин 2 дня по 1 таблетке в день, 1 день по 1,25 таблетки в день.

11.01.13. Функциональная активность тромбоцитов с АДФ снижена. Активность протеина С, антитромбина III в норме. Незначительная гипокоагуляция, структурная. Угнетён фибринолиз. Паракоагуляционный тест отрицательный, варфарин 2 дня по 1 таблетке, 3 день 1+1/3 таблетки.

29.01.13. Умеренно увеличено значение МНО (1,67), гипокоагуляция, структурная. Угнетён фибринолиз. Паракоагуляционный тест отрицательный.

12.03.13. Структурная гипокоагуляция, протеолиз I ст., умеренно увеличено МНО (ПВ/МНО – 18,6/1,48).

13.05.13. МНО – 1,53. Протромбиновая активность – 47,7%.

Учитывая динамику показателей коагулограммы, а также отсутствие чётких рекомендаций по ведению пациентов после инсульта в детском возрасте, после консультации гемостазиолога принято решение варфарин отменить. Назначена АСК 37, 5 мг в сутки – 7 дней, далее по 75 мг в сутки.

11.06.13. Хронометрическая изокоагуляция, структурные показатели коагуляции сохранены, фибринолиз не активирован. Данных за гиперкоагуляцию нет. ASPItest – 17 (норма 75-120U), COLtest – 25 (норма 43-90U), ADPtest – 40 (норма 38-85U), TRAPtest – 53 (норма 69-117U).

9.10.13. Хронометрическая изокоагуляция, прокоагуляционные свойства тромбоцитов умеренно угнетены на фоне приёма антитромбоцитарных препаратов, структурные показатели коагуляции соответственно снижены. Фибринолиз не активирован. ASPItest - 12 (норма 75-120U), COLtest – 18 (норма 43-90U).

30.05.14. Хронометрическая изокоагуляция, структурные показатели ТЭГ сдвинуты к нижней границе нормы на фоне приёма аспирина. Фибринолиз не активирован. Снижение агрегационной способности тромбоцитов на фоне антитромботической терапии.

Согласно утверждённому алгоритму, с 2015 года прекращён приём антитромботической терапии, наблюдался детским неврологом, после достижения 18-летнего возраста перешёл под диспансерное наблюдение неврологом МАУ ЦГКБ № 23. Повторных эпизодов ОНМК не зафиксировано.

1 раз в 6 месяцев повторно проводится лабораторная диагностика, включающая общий анализ крови, развёрнутую коагулограмму, уровень гомоцистеина, а также транскраниальная доплерография. Последний визит состоялся около 2-х месяцев назад. Все показатели в пределах возрастной нормы, эмболы при проведении доплерографии в режиме эмбологенного мониторинга (СМА с 2-х сторон, порог 4 Дб, экспозиция до 15 минут) не зарегистрированы.

Неврологический статус без особенностей, очаговой симптоматики не выявляется.

Таблица 21 – Носительство полиморфизмов генов тромбофильного спектра ребёнка С. и его матери

Генетический полиморфизм	Норма	Мать	Ребёнок
F2: 20210 G>A	GG	GG	GA
F5: 1691 G>A	GG	GG	GG
F7: 10976 G>A	GG	GG	GG
F13: G>T (Val34Leu)	GG	GT	TT
FGB: -455 G>A	GG	GA	GG
ITGA2: 807 C>T	CC	CT	CT
ITGB3: 1565 T>C	TT	TT	TT
PAI-1: -675 5G>4G	5G5G	4G4G	4G4G
MTHFR: 677 C>T	CC	CT	CT
MTHFR: 1298 A>C	AA	AA	AA
MTR: 2756 A>G	AA	AA	AA
MTRR: 66 A>G	AA	GG	GA

Таким образом, у ребёнка и у матери выявлено по 6 полиморфизмов генов тромбофильного спектра, при этом у каждого из них оказались «вовлечены» в тромбофильный процесс все три звена гемостаза. Кроме того, у ребёнка выявлена мутация F2: 20210 G>A, которая обуславливает высокий риск тромбозов в молодом и детском возрасте.

Мать ребёнка перенесла ИИ в нетипичном возрасте, вариант носительства генов-кандидатов тромбофильного спектра в период ИИ и в дальнейшем не был учтён, причины его и повторных ТИА не были установлены. Тестирование матери было проведено только в связи с дебютом ИИ у её ребёнка.

Итак, своевременно проведённое генетическое исследование у матери могло бы стать поводом для направленного тестирования ребёнка и, возможно, стало бы основанием для разработки мер первичной профилактики.

Безусловные проблемы в курации детей, перенёсших ИИ, возникают из-за отсутствия регламентирующих документов, однозначно трактующих показания к назначению антитромботической терапии.

Вместе с тем важно отметить отсутствие алгоритма «трансфера» пациентов, перенёсших ИИ в детском возрасте во взрослую практику, что также создаёт определённые сложности с назначением терапии для вторичной профилактики.

Резюме

Таким образом, нами выявлены принципиально различающиеся признаки изучаемых генотипов пациентов с дебютом ИИ в нетипичном возрасте и участников контрольной группы.

Генетическая «обременённость» пациентов с дебютом ишемического инсульта в молодом и детском возрасте существенно выше, чем в контрольной популяции.

Некоторые аллельные варианты изучаемых генов как в гомо-, так и в гетерозиготном при сравнении со здоровой популяцией существенно влияют на шанс дебюта ИИ в нетипичном возрасте.

Кроме того, перед нами стояла задача выделить определённые SNP, доминирующие в детском или молодом возрасте. Нами зафиксированы достаточно сопоставимые результаты в возрастных группах пациентов (4 и 5 SNP достоверно влияли на риск возникновения ИИ в группах молодых взрослых и детей соответственно). В то же время конкретные комбинации полиморфизмов генов, влияющих на шанс развития ИИ в детском возрасте, встречались в 2 раза реже, чем у молодых взрослых (3 и 7 комбинаций соответственно).

Носительство «фатальных» SNP в генах F2: 20210G> A и F5: 1691G>A хоть и встречалось чаще в клинической популяции (особенно у молодых взрослых), однако не оказывало достоверного влияния на риск заболеваемости ИИ (Таблица 18). Также все комбинации с участием полиморфизмов генов второго и пятого факторов коагуляции были уникальные и не повторялись в изучаемых группах.

В ходе исследования были найдены такие комбинации аллельных вариантов генов, которые существенно увеличивают риск ИИ у пациентов в нетипичном возрасте (ОШ 2,52-9,69, $p < 0,01$) (Таблицы 20–20**).

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%).

Несмотря на то, что пути фенотипической реализации изучаемых полиморфизмов генов известны, в реальной клинической практике не всегда удастся найти их прямые гемостазиологические и биохимические маркеры. Однако нельзя не учитывать ген-модифицирующую роль этих факторов риска при выборе стратегий лечения и вторичной профилактики ИИ с дебютом в нетипичном возрасте.

Глава 5.**ИСХОДЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ДЕТЕЙ.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ****5.1 Результаты наблюдения за пациентами молодого возраста и детьми
в периоде остаточных явлений после перенесённого ишемического инсульта**

В периоде остаточных явлений, через 2 года – 11 лет, под динамическим наблюдением находились 246 больных из основной группы и 47 пациентов из группы сравнения. В среднем срок катамнеза составил для взрослых пациентов $6,18 \pm 2,1$ лет, для детей – $4,50 \pm 0,5$ лет.

С целью оценки состояния здоровья и неврологических последствий у пациентов, перенёвших ИИ в молодом возрасте, был организован специализированный консультативный приём на базе МАУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга. Пациенты группы сравнения наблюдались нами в рамках существующего специализированного приёма на базе консультативной поликлиники ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга.

На этом этапе были оценены данные неврологического осмотра, анализ сведений из медицинской документации, в том числе о наличии инвалидности (справки, подтверждающей факт установления, выписки из акта освидетельствования гражданина, признанного инвалидом, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы), а также на данных РМИС (Региональной медицинской информационной системы).

Клинические синдромы и симптомы, варианты исходов болезни приведены в таблицах 22, 23 и 24.

Таблица 22 – Частота синдромов поражения нервной системы у пациентов молодого возраста и детей в периоде остаточных явлений (2–11 лет от дебюта ишемического инсульта)

Показатель	Молодые взрослые, n=214		Дети, n=47		Коэффициент Манна-Уитни
	n	%	n	%	
Синдром двигательных нарушений в виде центральных параличей, парезов	100	46,95	15	31,91	p < 0,05
Вестибуло- мозжечковый синдром	61	28,50	16	34,04	p > 0,05
Судорожный синдром, симптоматическая эпилепсия	6	2,80	3	6,38	p > 0,05
Поражение черепных нервов	35	16,36	15	31,91	p > 0,05
Речевые нарушения (афазии, дизартрии)	63	29,44	4	8,51	p < 0,05
Синдром когнитивных и/или поведенческих нарушений	22	10,28	9	19,15	p > 0,05
Синдром гемоликвородинамических нарушений	4	1,87	3	6,38	p > 0,05

Таблица 23 – Неврологический статус у взрослых пациентов с ишемическим инсультом в динамике наблюдения

Симптоматика	Острый период, n=256		Период остаточных явлений, n=214		Коэффициент Манна-Уитни
	n	%	n	%	
Вестибуло-мозжечковый синдром	110	42,96	61	28,50	p > 0,05
Судорожный синдром	9	3,51	6	2,80	p > 0,05
Синдром двигательных нарушений в виде центральных параличей, парезов	199	77,73	100	46,95	p < 0,05
Речевые нарушения (афазии, дизартрии)	103	39,77	63	29,44	p > 0,05

Таблица 24 – Неврологический статус у пациентов детского возраста с ишемическим инсультом в динамике наблюдения

Симптоматика	Острый период, n=54		Период остаточных явлений, n=47		Коэффициент Манна-Уитни
	n	%	n	%	
Вестибуло-мозжечковый синдром	20	37,03	16	34,04	p>0,05
Судорожный синдром	10	18,51	3	6,38	p>0,05
Синдром двигательных нарушений в виде центральных параличей, парезов (очаговая)	34	62,96	15	31,91	p<0,05
Речевые нарушения (афазии, дизартрии)	103	39,77	4	8,51	p<0,05

По данным таблиц 22–24 прослеживается, что двигательные, вестибуло-мозжечковые и речевые нарушения определяли степень тяжести неврологического дефицита пациентов. Обращает внимание, что к периоду остаточных явлений каждый второй пациент имел признаки центрального пареза и паралича различной степени выраженности, а каждый третий молодой взрослый имел проявления атаксии и/или различные варианты речевых нарушений. Следует отметить, что в целом неврологическая симптоматика отличалась относительной торпидностью и достоверная положительная динамика получена только по регрессу двигательных нарушений. Иная картина наблюдалась в группе сравнения: к периоду остаточных явлений двигательные нарушения встречались так же часто, как и проявления атаксии- у каждого третьего пациента, а речевые нарушения - в единичных случаях. Нами отмечено, что среди пациентов детского возраста регресс симптоматики был более заметен по двигательным и речевым нарушениям, при этом представленность вестибуло-мозжечкового синдрома осталась на прежнем уровне по сравнению с острым периодом.

В целом, сравнивая клиническую симптоматику в периоде остаточных явлений в обеих группах, обращает внимание достоверно большая представленность двигательных и речевых нарушений во взрослой группе при сравнимом уровне представленности поражения вестибуло-мозжечковых структур.

5.2 Характеристики пациентов молодого возраста и детей после ишемического инсульта

Универсальным критерием оценки динамики восстановления после инсульта служит балл по шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS). Нами проведён анализ результатов восстановления после ишемического инсульта в отдалённом периоде (от 2 до 11 лет) с использованием этого диагностического инструмента (Таблица 25). На момент проведения исследования и сбора данных катамнеза шкала MRS не была валидизирована в детском возрасте, поэтому обобщены данные только в группе молодых взрослых.

Таблица 25 – Динамика состояния пациентов основной группы в остром и отдалённом периодах по результатам оценки по шкале MRS

Балл по шкале MRS	0	1	2	3	4	5	6
Основная группа при поступлении (n=248)	3 (1,17%)	10 (3,90%)	44 (17,18%)	96 (37,50%)	59 (23,04%)	36 (14,06%)	0
Основная группа в исходе (n=246)	61 (24,77%)*	82 (33,33%)*	44 (17,89%)	20 (8,13%)*	13 (5,28%)*	3 (1,22%)*	23 (9,35%)*

Примечание: *p < 0,05 при сравнении пациентов в динамике.

При этом подавляющее большинство из выживших пациентов ($n=187$, 77,59%) могли быть охарактеризованы в периоде остаточных явлений как имеющие достаточно высокую степень независимости в повседневной жизни, самообслуживания и минимальные ограничения вследствие перенесённого заболевания (0–2 по шкале MRS).

Нами зафиксирована очевидная положительная динамика состояния молодых взрослых пациентов: в периоде остаточных явлений по данным шкалы mRS сократилось число пациентов, имевших в остром периоде 3–5 баллов в 5,3 раза (191 vs 36).

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

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

Пациенты находились на листе нетрудоспособности от 18 до 179 дней, в среднем 73,85 дней. 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), вернулись к учёбе 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: I 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. Несмотря на то, что категория «инвалидность» достаточно универсальна и может служить критерием тяжёлого исхода заболевания, она не всегда была присвоена пациентам по причине тяжести неврологического дефицита: у троих молодых взрослых пациентов причиной присвоения группы инвалидности явился сахарный диабет, у одной пациентки – психические расстройства, ещё у двоих пациентов – патология сердечно-сосудистой системы. В группе сравнения два пациента имели подтверждённую болезнь Мойя-Мойя, у одного ребёнка инвалидность была обусловлена

прооперированным врождённым пороком сердца и у одного – в связи с хронической почечной недостаточностью.

В то же время наблюдалась значительная диссоциация между стойкой нетрудоспособностью и наличием группы инвалидности. Нетрудоспособными признавались в т. ч. пациенты с формально хорошим восстановлением самообслуживания по шкале mRS, ранее работавшие, однако не приступившие к работе 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 составила 18,36% (n=47) и 27,77% (n=15) для основной и группы сравнения 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. В группе сравнения в 47% (n=7) случаев развились повторные ИИ, в 53% (n=8) фиксировались ТИА.

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).

Нами была предпринята попытка оценить социальное бремя инсульта в группе молодых пациентов. С этой целью мы 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.

Расчёт показателя YLD проводился с учётом отдалённого (более 2-х лет) исхода ИИ, когда восстановление утраченной трудоспособности представлялось маловероятным.

Потери 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.

Таблица 26 – Показатели количественной оценки потерянных лет жизни и экономического ущерба

YLL, лет	YLD, лет	DALY, лет	Потери ВВП, руб
587,47	2434,82	3022,29	1 843 955 645,82

Таким образом, 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.

5.3 Подходы к назначению вторичной профилактики у пациентов молодого возраста и детей с ишемическим инсультом

В течение всего периода наблюдения пациенты обеих групп получали (при отсутствии противопоказаний) медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики. Коррекция выявленных факторов риска ИИ у молодых пациентов проводилась согласно существовавшим на период наблюдения нормативным документам [55, 59, 62]. Гиполипидемическая терапия назначалась исходя из патогенетического варианта инсульта и показателей липидного спектра. В остром периоде ИИ терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) была назначена 79 пациентам основной группы. В группе сравнения с острого периода гиполипидемическая терапия не назначалась. К периоду остаточных явлений терапию статинами получали 48 пациентов в основной группе и 2 пациента в группе сравнения. Следует отметить, что у подавляющего большинства прекративших (по разным мотивам) терапию статинами в основной группе при повторных лабораторных исследованиях в рамках диспансерного наблюдения показатели липидного спектра отличались от целевых незначимо.

Гипотензивную терапию получали пациенты при наличии артериальной гипертензии, при выписке из стационара эти препараты были назначены 13 пациентам основной группы, в течение периода наблюдения коррекция артериального давления потребовалась дополнительно ещё 7 пациентам.

Молодым взрослым пациентам антитромботическая терапия назначалась в остром периоде по общепринятым методикам, согласно стандарту и с учётом клинических рекомендаций. Антиагрегантные препараты и оральные антикоагулянты молодым взрослым назначались согласно инструкции.

Принципы назначения антитромботической терапии в качестве вторичной профилактики ИИ, правомочные для взрослых больных, не всегда могут быть распространены на популяцию пациентов детского возраста. У детей мы придерживались алгоритма, изложенного в Федеральном руководстве по детской

неврологии: дезагреганты и антикоагулянты назначали ежедневно, сроком на два-три года при условии достижения целевых лабораторных значений.

Выбор препарата определялся патогенетическим типом ИИ, сочетанием факторов риска рецидива, а также с учётом действующих на момент исследования рекомендаций.

Нами проводился мониторинг эффективности и безопасности препаратов этой группы, разработанный и апробированный в предыдущих исследованиях [35, 82].

Всем пациентам детского возраста при отсутствии противопоказаний, была инициирована терапия: АСК – 2 мг/кг/сутки, клопидогрель – 1мг/кг/сутки с последующим повышением дозы при необходимости до 5 мг/кг/сутки и 2 мг/кг/сутки для АСК и клопидогреля соответственно. Профиль безопасности и эффективности оценивался по показателям агрегации тромбоцитов и считался достигнутым при снижении агрегатограммы ниже 30 U.

Варфарин также титровался по массе тела ребёнка в дозе 0,05–0,2 мг/кг/сутки; профиль безопасности отслеживали по уровню МНО, с достижением показателей 2,0–2,5 без и 2,5–3,5 с искусственными клапанами сердца.

Если происходили повторные тромбозы и тромбоемболии любой локализации, фиксировались явления непереносимости или нежелательные явления, признаки резистентности к антиагрегантам или антикоагулянтам, то мы проводили изменение дозирования, решался вопрос о смене препарата или комбинированной антитромботической терапии. В двух случаях у молодых взрослых пациентов с ИИ потребовался пересмотр антиагрегантной терапии в связи с выявленной в рутинном порядке нечувствительностью к АСК.

Самостоятельная отмена препаратов вторичной профилактики была отмечена только в единичных случаях, а в целом, приверженность терапии и комплаенс у пациентов молодого возраста, а также родителей детей могла быть охарактеризована как достаточно высокая.

5.4 Прогнозирование исходов после перенесённого ишемического инсульта у молодых взрослых и детей

5.4.1 Подходы к прогнозированию рецидивирования ишемического инсульта у молодых взрослых после первого эпизода

Мы оценили возможность прогнозирования рецидивов ишемических инсультов в молодом возрасте на базе результатов 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 ишемического инсульта на базе результатов генотипирования невозможно. Также это невозможно при укрупнении исследуемой когорты (объединение данных основной и группы сравнения).

В то же время задача по прогнозированию повторных эпизодов ИИ/ТИА в молодом возрасте, безусловно, важна. С целью её решения нами проведён отбор прогностически значимых признаков, достоверно отличающихся у пациентов молодого возраста, имевших повторные эпизоды ИИ/ТИА после перенесённого первого ИИ. Всего в анализ были взяты 14 параметров, характеризующих возраст первого эпизода ИИ, пол больного, показатель по шкале MRS в остром периоде при поступлении, данные оцениваемых генов регуляторов гемостаза (8 генов), показатели состояния сосудистой стенки (КИМ, RI, PI). Статистический анализ повторно продемонстрировал, что в популяции больных молодого возраста, опираясь на данные генотипирования и других зависимых переменных, прогнозировать показатель рецидивирования ишемического инсульта также невозможно.

Повторные попытки прогнозирования показателя с учётом факторов: пол, возраст, показатели состояния сосудистой стенки (КИМ, RI, PI), а также изолированно по показателям КИМ, RI, PI, были также безуспешны.

В то же время во всех описанных выше прогностических моделях, единственным фактором, который позволял достоверно предсказывать возможность рецидива, оставался балл по шкале mRS. Так, нами показано, что снижение на каждый балл по шкале mRS в остром периоде уменьшало риск рецидива ИИ в дальнейшем в 2,53 раза (95% ДИ 1,25–5,11, $p \leq 0,011$, специфичность 96,77%), но не обладало предсказательной способностью на увеличение риска рецидива (чувствительность 50,0%).

5.4.2 Подходы к прогнозированию формирования инвалидности у молодых взрослых и детей после перенесённого ишемического инсульта

Общепринятое в настоящее время понятие «бремени инсульта для общества» опирается преимущественно на наличие инвалидности [196], хотя не существует прямой связи между выраженностью неврологического дефицита и наличием категории инвалидность. Весь перечень лечебных и социальных мероприятий, их финансирование со стороны государства имеет целью снижение этого бремени и ориентируется в первую очередь на показатель инвалидности.

Поводом для присвоения инвалидности пациентам после ИИ, является их неспособность к самообслуживанию и общению, самостоятельному передвижению и активной интеграции в общество.

Считают, что риск неврологического дефицита и инвалидности, обусловленной этим дефицитом, остаётся плохо прогнозируемым состоянием, а предиктивные факторы инвалидности остаются неизвестными.

Таким образом, перед нами стояла задача прогнозирования инвалидности с учётом доступных данных течения острого периода болезни, медицинского анамнеза и лабораторных сведений.

На первом этапе мы провели такую оценку с учётом выявленных комбинаций полиморфизмов генов тромбофильного риска, которые уже показали свою прогностическую способность (см. Таблица 20, гл. 4). В анализ были включены все возможные ген-генные сочетания всех оцениваемых генов во всех аллельных

состояниях. Всего проанализированы 154 генотипа молодых взрослых и 36 детей, у которых был известен статус инвалидности на период остаточных явлений (два и более года после ИИ).

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.

На следующем этапе мы оценили возможность прогнозирования инвалидности или её отсутствия по данным анамнеза и клинико-лабораторным показателям острого периода ИИ.

Всего проанализировано 14 параметров, включающих сведения об анамнезе, клиническим и лабораторным сведениям ИИ в остром периоде: пол, возраст, показатель по шкале mRS в остром периоде при поступлении, показатель по шкале NIHSS, наличие фокуса инфаркта по результатам КТ (МРТ) 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 TOAST и факт курения.

Был получен интегративный прогностический индекс (ИПИ, Z) по формуле:

$$Z = b_0 + b_7Var7 + b_8Var8, \quad (7)$$

где $b_0 - 3,488881$;

$b_7 - 0,5727652$;

$b_8 - 0,07390234$;

Var7 – балл по шкале mRS при поступлении в стационар в остром периоде;

Var8 – балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар в остром периоде.

Если в результате подстановки данных конкретного больного в решающем правиле получается значение ИПИ меньше 0, то больного относят к группе без инвалидности, если ИПИ больше 0 – то к группе, сформировавшей инвалидность.

Математическая обработка данных острого периода дала возможность прогнозировать такой параметр, как отсутствие инвалидности у молодых взрослых в периоде остаточных явлений ИИ (специфичность оказалась 94,4%), при этом, ориентируясь на чувствительность метода (составила 33,9%) достоверно прогнозировать наличие инвалидности при ИИ не представляется возможным.

С целью увеличения выборки и рассмотрения возможности прогнозирования инвалидности, мы объединили популяции пациентов основной группы и групп сравнения, и включив в анализ доступные к оценке в обеих популяциях следующие показатели: пол, возраст, наличие фокуса инфаркта по результатам КТ (МРТ) в остром периоде, вовлечённый сосудистый бассейн, латерализация клинической симптоматики в остром периоде, уровень глюкозы, фибриногена, тромбоцитов в остром периоде, значимые изменения на ЭКГ.

Был получен интегративный прогностический индекс по формуле:

$$Z = b_0 + b_2Var2 + b_9Var9, \quad (8)$$

где $b_0 - 0,1917969$;

$b_2 - 0,03594664$;

$b_9 - 0,6219691$;

$Var2$ – возраст первого эпизода ИИ, количество лет;

$Var9$ – показатель фибриногена при поступлении в стационар в остром периоде (по принципу 0 – ниже существующей лабораторной нормы, 1 – в пределах референсных значений; 2 – выше существующей лабораторной нормы).

Использование математического метода линейного дискриминантного анализа по выше приведённой методике дала возможность прогнозировать такой параметр, как отсутствие инвалидности у пациентов в нетипичном возрасте в периоде остаточных явлений ИИ (специфичность оказалась – 89,6%), при этом чувствительность метода оставалась низкой 37,3%, что свидетельствует о невозможности достоверно прогнозировать наличие инвалидности при ИИ.

5.4.3 Прогнозирование исходов ишемического инсульта с использованием шкал mRS и NIHSS

Оценка состояния пациента по шкале mRS является наиболее универсальным и общепризнанным показателем, позволяющим интегративно характеризовать динамику состояния на любом этапе после ОНМК, включая период остаточных явлений.

Нами проведён математический анализ связи балла по шкале mRS в остром периоде заболевания с различными аспектами прогноза отдалённого периода ишемического инсульта. Это было продемонстрировано в вышеописанной попытке возможности прогнозирования инвалидности/её отсутствия, по доступным сведениям, анамнеза, течению острого периода ИИ и клинико-лабораторным данным.

Регистрация у пациента в остром периоде сочетания 3 и более баллов по шкале mRS и одновременно 8 и более баллов по шкале NIHSS имело высокий прогностический потенциал на неблагоприятный исход ИИ, оцениваемый по шкале mRS в 3 и более баллов (ОШ=17,5; ДИ 95% 1,67–182,93; $p=0,017$).

При оценке риска инвалидности в исходе ишемического инсульта у пациентов молодого возраста, основываясь только на показатели 3 и более шкалы mRS в остром периоде болезни, также было продемонстрировано его прогностическое значение (ОШ=2,66; ДИ 95% 1,13–4,32; $p=0,0089$).

При этом другой традиционный показатель оценки тяжести инсульта - NIHSS в изолированном виде также имел достоверное влияние на шанс сформировать инвалидность в исходе заболевания (ОШ=5,76; ДИ 95% 1,12–8,07 $p=0,0000$).

Известно, что степень утраты трудоспособности и самостоятельности в повседневной жизни, оцениваемые по шкале mRS, не всегда строго коррелируют с наличием и степенью инвалидности. В связи с этим мы решили оценить 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 течения острого периода болезни. В анализ вошли 14 параметров: пол, возраст, показатель по шкале mRS в остром периоде при поступлении, показатель по шкале NIHSS, наличие фокуса инфаркта по результатам КТ (МРТ) 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 TOAST и факт курения.

Целью прогноза был показатель по шкале mRS 0–2 балла против 3–5 баллов в периоде исходов.

Если в результате решающего правила значение ИПИ меньше 0, то больного относят к первой группе (mRS 0–2 балла), если ИПИ больше 0 – то к группе, сформировавшей mRS 3–5 баллов.

Была получена следующая формула ИПИ:

$$Z = b_0 + b_3 \text{Var}3, \quad (9)$$

где b_0 – 4,765466;

b_3 – 1,023786;

$\text{Var}3$ – балл по шкале mRS при поступлении в стационар в остром периоде.

Математическая обработка данных острого периода не показала значимость для прогноза параметров острого периода, взятых в анализ, кроме балла по шкале mRS в остром периоде. Возможность прогнозировать такой параметр, как хорошее восстановление и высокий уровень самообслуживания (mRS 0–2 балла) у молодых

взрослых в периоде остаточных явлений ИИ (специфичность – 95,2%), при невозможности достоверно предсказывать более тяжёлые варианты исходов по шкале mRS (3–5 баллов) чувствительность метода составила 45,8%.

Аналогичный 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 баллов после окончания восстановительного периода болезни.

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

$$\text{mRS, балл} = b_0 + b_1\text{Var1} + b_2\text{Var2} + b_3\text{Var3} + b_4\text{Var4} + b_5\text{Var5}, \quad (10)$$

где b_0 – 6,3;

b_1 – 0,15;

Var1 – возраст первого эпизода, годы;

b_2 – 1,44;

Var2 – пол (мужской 1, женский – 0);

b_3 – 1,1;

Var3 – F13: 103 G>T (состояние гена);

b_4 – 0,92;

Var4 – ITGA2: 807C>T (состояние гена);

b_5 – 1,68;

Var5 – ITGB3: 1565 T>C (состояние гена).

Графическое состояние прогностической модели представлено на рисунке 8.

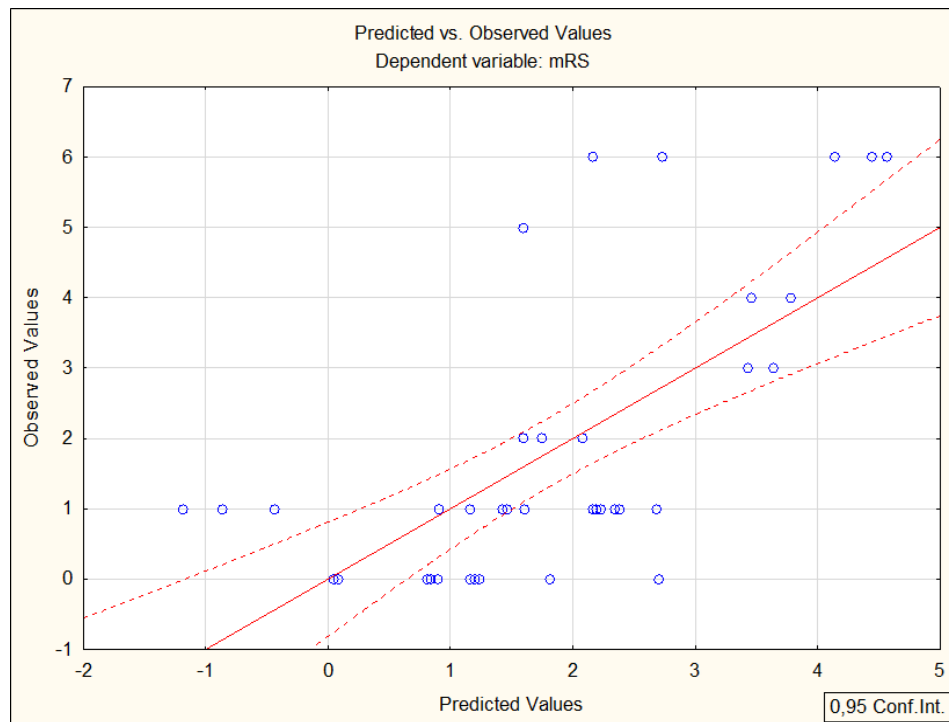


Рисунок 8 — Прогноз исхода ИИ на основании пола, возраста и генетической составляющей

Нами также проведена попытка прогнозирования очень хорошего (так называемого excellent) исхода ишемического инсульта в молодом возрасте по шкале mRS (0–1 балл) по параметрам шкал mRS и NIHSS в остром периоде ИИ.

Если в результате решающего правила значение ИПИ меньше 0, то больного относят к группе очень хорошего исхода (mRS 0–1 балла), если ИПИ больше 0 – то к группе, сформировавшей mRS 2 и более баллов в периоде исходов.

Интегративный прогностический индекс (ИПИ, Z) рассчитывался по формуле:

$$Z = b_0 + b_3 \text{Var}_3, \quad (11)$$

где b_0 – 3,688542;

b_3 – 1,011257;

Var_3 – балл по шкале mRS при поступлении в стационар в остром периоде.

Возможность прогнозировать такой параметр, как очень хорошее (excellent) восстановление и высокий уровень самообслуживания (mRS 0–1 балла) у молодых взрослых в периоде остаточных явлений ИИ продемонстрировало специфичность

– 79,0%, при невозможности достоверно предсказывать более тяжёлые варианты исходов по шкале mRS (более 2 баллов) – чувствительность метода составила 62,1%.

Второй вариант прогностического правила, учитывающий оба интегративных индекса, показал сходные результаты:

$$Z = b_0 + b_3Var3 + b_8Var8, \quad (12)$$

где $b_0 - 3,129286$;

$b_3 0,5767037$;

$b_8 - 0,1168231$;

Var3 – балл по шкале mRS при поступлении в стационар в остром периоде;

Var8 – балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар в остром периоде.

Возможность прогнозировать такой параметр, как очень хорошее (excellent) восстановление и высокий уровень самообслуживания (mRS 0-1 балла) у молодых взрослых в периоде остаточных явлений ИИ на базе данных шкал mRS и NIHSS в остром периоде продемонстрировало специфичность 85,7,0%, при невозможности достоверно предсказывать более тяжёлые варианты исходов по шкале mRS (более 2 баллов) чувствительность метода составила 54,5%.

С целью уточнения роли различных показателей состояния пациента с ИИ в остром периоде и возможности прогнозирования вариантов исходов с их использованием в отдалённом периоде нами был применён метод деревьев решений (decision trees). В данном методе учитывались как дискретные, так и непрерывные значения для переменных, обозначающих факторы острого периода ИИ.

Всего в анализ данным методом машинного обучения были взяты 14 параметров, характеризующих анамнез, клинику и лабораторные данные острого периода инсульта. Попытка построить прогноз с помощью дерева решений также показала прогностическую ценность интегративных оценок состояния пациентов по шкалам mRS и NIHSS в остром периоде болезни (Рисунок 9).

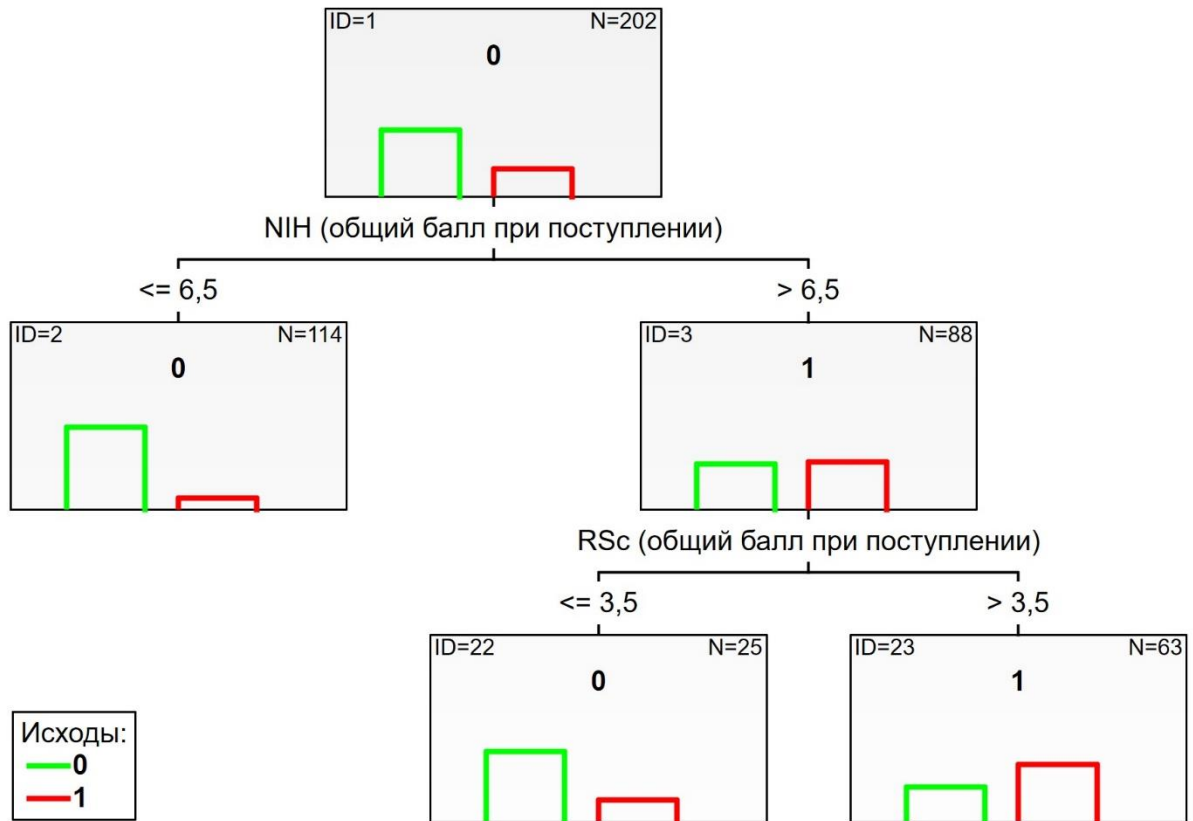


Рисунок 9 – Дерево решений для прогнозирования отсутствия инвалидности в отдалённом периоде ИИ у молодых пациентов, где N – число пациентов, ID – уникальный идентификатор узла дерева, NIH – балл по шкале NIHSS, RSc – балл по шкале mRS у пациентов в остром периоде

Показано, что первой границей принятия решения стало значение показателя по шкале NIHSS равное 6,5 баллов. Показатель NIHSS выше 6,5 баллов стал условием к переходу к правой части дерева. Вторая граница принятия решения – балл по шкале mRS в остром периоде ИИ, равный 3,5. Попытка оказалась успешной по параметру специфичности – 83,2% и достаточно успешной по чувствительности (66,1%). Таким образом, с помощью другого математического метода обработки данных ещё раз продемонстрирована прогностическая ценность только интегративных показателей состояния пациента, оцениваемых по шкалам mRS и NIHSS.

Также нами выполнена оценка возможности прогнозирования летального исхода после ИИ (n=23) или его отсутствия с учётом сведений из анамнеза и клинико-лабораторным характеристикам течения острого периода ИИ и носительству полиморфизмов генов-кандидатов тромбофильного риска.

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 (МРТ) 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 TOAST 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 был получен интегративный прогностический индекс по формуле:

$$Z = b_0 + b_{18}Var_{18} + b_8Var_8, \quad (13)$$

где b_0 – 5,444193;

b_{18} – 1,56365;

b_8 – 0,1747949;

Var_{18} – состояние гена F13: 103 G>T;

Var_8 – балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар в остром периоде.

Если в результате решающего правила значение ИПИ меньше 0, то больного относят к группе выживших после ИИ, если ИПИ больше 0 – то к группе летального исхода.

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.

Резюме

Итак, двигательные, речевые, вестибуло-мозжечковые расстройства определяли тяжесть клинической картины больных с ИИ. Каждый четвёртый пациент молодого возраста и каждый третий ребёнок после ишемического инсульта сформировали инвалидность.

При этом выявлена диссоциация между количеством пациентов с потерей трудоспособности в результате перенесённого ИИ в основной группе и количеством больных, имеющих официальный статус инвалида. Суммарное бремя ИИ в наблюдаемой группе молодых пациентов оценено как существенное.

Нами выяснено, что по оценке параметров острого периода ишемического инсульта возможно прогнозирование отсутствия инвалидности в период отдалённых последствий инсульта, но не её наличие. Полученное прогностическое правило имеет высокую специфичность как для популяции молодых взрослых, так и для дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте в целом.

Также нами показано, что оценка состояния пациента по шкалам NIHSS и MRS в остром периоде ишемического инсульта имеет высокое прогностическое значение (ОШ 2,66–5,76) в отношении формирования инвалидности в периоде отдалённых последствий, показана значимость оценки по шкале mRS в остром периоде для создания прогностических правил.

За период наблюдения (2–11 лет) частота рецидивирования составила 18,36% (n=47) и 27,77% (n=15) в основной группе и группе сравнения соответственно, летальные исходы зафиксированы у 23 (9,35%) молодых пациентов и у одного ребёнка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемический инсульт и формирующие его «бремя» медико-социальные последствия остаются значимой и многоплановой проблемой. Развитие ИИ в нетипичном возрасте до настоящего времени, с одной стороны, воспринимается как факт исключительный, с другой стороны, помощь пациентам оказывают в соответствии с утверждённым порядком и по стандартам независимо от возраста. В то же время для клинической реализации инсульта в нетипичном возрасте драматическую роль играет комбинация модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, многие из которых не всегда известны и/или недостаточно изучены.

Выполненная научно-исследовательская работа была частью междисциплинарного проекта, поддержанного грантом Российского фонда фундаментальных исследований в 2013 году (№ 13–04-96084; тема – «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни»).

Цель работы - 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 медико-социальные последствия заболевания.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 310 пациентов, у которых дебют ишемического инсульта пришёлся на возраст 7–44 года и включал рутинные методы исследования, регламентированные при данной патологии Порядком оказания помощи пациентам, перенёсшим инсульт и «Федеральным руководством по детской неврологии» (для детей-участников исследования). Кроме того, нами выполнена оценка значимости некоторых орфанных болезней, болезней накопления и обмена, носительства однонуклеотидных замен в генах тромбофильного спектра как факторов риска при данной патологии. Научно-

исследовательская работа была выполнена в остром периоде и на этапе остаточных явлений (срок катамнеза составил от 2 до 11 лет у молодых взрослых и от 2 до 6 лет у детей), в ходе которых проанализировано 13751 единиц информации.

У подавляющего большинства обследованных пациентов основной группы (95,70%, n=245) неврологическая симптоматика манифестировала на фоне видимого благополучия.

Детальная оценка анамнеза пациентов по анкете протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» выявила единичные примеры предрасположенности к тромботическим событиям в анамнезе как у молодых пациентов, так и у детей.

В остром периоде болезни у участников обеих групп в клинической картине болезни наблюдалось сочетание общемозговой и очаговой симптоматики. Парезы и параличи конечностей центрального характера (77,73% и 62,96%, $p \geq 0,05$), а также речевые расстройства (39,77% и 46,81%, $p \geq 0,05$) доминировали в структуре очаговой симптоматики в обеих группах. В целом обращает внимание, что презентация неврологической симптоматики в обеих группах была фактически идентичной, однако в детском возрасте дебют болезни характеризовался достоверно более высоким риском развития судорожного синдрома, изменения уровня сознания и необходимости в проведении ИВЛ.

Также группа молодых взрослых характеризовалась относительно тяжёлым состоянием в остром периоде - 8 и более баллов по шкале NIHSS зарегистрированы 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%, $p \leq 0,05$ при сравнении в динамике острого периода) и уменьшение количества «тяжёлых» пациентов (3 и более баллов по шкале mRS – 81 больной, 31,63%, $p \leq 0,01$ при сравнении в динамике острого периода).

Тяжесть состояния у детей с ишемическим инсультом в остром периоде определялась в первую очередь угнетением сознания и двигательными расстройствами.

При поступлении в экстренном порядке очаг инфаркта по данным нейровизуализации обнаружен всего у 73 (28,51%) в основной группе 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 же отклонением в биохимических показателях, встречающихся в обеих группах, были те или иные дислипидемические нарушения (45,70% и 47,10% в двух исследуемых группах, $p > 0,05$).

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы была проведена всем пациентам в обеих группах. ЭКГ-признаки тех или иных нарушений работы сердца зафиксированы в значительном проценте случаев в обеих группах: у молодых взрослых $n=81$ (31,64%), а у детей в 2 раза чаще: $n=33$ (61,11%) ($p < 0,05$). Нарушения ритма были представлены бради- или тахикардией, относительно чаще в группе сравнения: 5,85% ($n=15$) у молодых взрослых и 42,59% ($n=23$) у детей ($p < 0,05$). Признаки фибрилляции предсердий зафиксированы только в основной группе в единичных случаях 5,85% ($n=15$).

При этом очевидно, что нарушения ритма работы и структурные изменения сердца стали определяющими для кардиоэмболического варианта у взрослых или эмболического и/или гемодинамического вариантов ИИ у детей.

Нами исследован такой индикатор состояния сосудистой стенки как КИМ и показана его роль как фактора риска первого эпизода ИИ в молодом возрасте.

В результате анализа данных анамнеза и клинической картины, результатов обследования пациентов обеих групп, мы получили преобладающие патогенетические варианты инсульта согласно критериям TOAST в основной группе – это IV тип, а ведущим этиологическим фактором выступила генетически

детерминированная тромбофилия – 65,38% (n=85). В 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.

Следует подчеркнуть, что оценка тяжести течения ИИ с помощью таких интегративных показателей как NIHSS и MRS включает не только конкретные неврологические симптомы, но и комбинированные функциональные нарушения, что делает её более универсальной как в оценке состояния больного «здесь и сейчас», так и в прогностическом плане. В дальнейшем нами было показано, что именно эти шкалы выступили как максимально прогностически значимые индикаторы исхода ИИ в нетипичном возрасте (инвалидности и рецидивирования).

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 исследованы полиморфизмы генов, ассоциированных с тромбофильными состояниями: с помощью молекулярно-генетического 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. В группу контроля вошли образцы крови 117 здоровых людей в возрасте от 1 до 45 лет, обоих

полов, не имевших тромбозов любой локализации, бесплодия и репродуктивных потерь. Участников этой группы набирали по принципу копи-пар.

По результатам количественного анализа было установлено, что по количеству выявленных однонуклеотидных замен (от нуля до восьми и в среднем) пациенты основной и группы сравнения были сопоставимы ($p > 0,05$); при этом были зарегистрированы достоверные отличия по среднему числу SNP во всех группах оцениваемых генов по сравнению с группой контроля.

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 однонуклеотидных замен (79,49%). По генам ГРС число SNP 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, с увеличением количества полиморфизмов увеличивается их представленность в группе пациентов с ИИ по сравнению с контрольной группой.

Оценить влияние количественных характеристик однонуклеотидных замен в генах-кандидатах на вероятность дебюта ИИ в изучаемых группах возможно при расчёте показателя отношения шансов.

Таблица 27 – Шанс развития ИИ в нетипичном возрасте в зависимости от количества SNP

Ген-генные сочетания, количество	ОШ, взрослые	ОШ, дети
4 SNP в генах ГРГ	8,38	8,14
5 SNP в генах ГРГ	20,37	10,55
2 SNP в генах ГРС	5,56	4,59
Всего 6 SNP во всех оцениваемых пакетах генов	4,57	-

Примечание: ОШ – отношение шансов в группах у детей или взрослых с ИИ и в контрольной группе; SNP - однонуклеотидные замены; ГРГ - гены регуляторы гемостаза; ГРС – гены регуляторов стенки сосудов.

Расчёт связи носительства отдельных SNP с вероятностью ИИ представлен в таблицах 28–29.

Таблица 28 – Расчёт вероятности развития ишемического инсульта в группах исследования в зависимости от носительства определённых однонуклеотидных замен

Аллельный вариант	ОШ, взрослые	ОШ, дети
FGB: -455 GA	1,99	-
F7: 10976 GA	-	4,54
F13: 103 TT	-	9,27
F13: 103 GT+TT	1,67	-
ITGA2: 807 CT	1,74	2,11
ITGA2: 807 CT+TT	1,94	-
ITGB3: 1565 TC	-	3,24
ITGB3: 1565 TC+CC	-	2,97
NOS3: 786 CC	4,40	7,94
NOS3: 786 TC+CC	3,66	4,79
NOS3: 894 GT	2,50	-
NOS3: 894 GT+TT	2,67	-

Примечание: ОШ – отношение шансов при оценке показателей у молодых пациентов с ИИ или детей с контрольной группой.

Таблица 29 – Расчёт вероятности развития ишемического инсульта при носительстве определённых комбинаций однонуклеотидных замен

Ген-генные сочетания	ОШ, взрослые	ОШ, дети
FGB:-455G>A+F13:103G>T+PAI-1:-675 5G>4G*	2,90	-
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	3,15	-
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G*	3,98	-

Продолжение таблицы 29

FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	3,21	6,13
FGB:-455G>A+F13:103G>T+ F7:-10976G>A +ITGA2:807C>T	3,05	-
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	-	3,37
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T*	5,56	4,59
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T +PAI-1:-675 5G>4G+NOS3:786 T>C*	14,18	-

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у молодых пациентов с ИИ или детей с контрольной группой; * – учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации SNP.

Ранее нами было показано, что ряд комбинаций, в которых полиморфизмы выявляются одновременно в генах фибриногена, рецепторов тромбоцитов и PAI-1, достоверно повышают шанс на развитие ишемического инсульта в нетипичном возрасте как минимум в 2,9 раза. Кроме того, комбинация носительства полиморфизмов генов ГРС в любом возрасте также повышает шанс на тромботическое событие как минимум, в 4,59 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.

Также 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 (ОШ \geq 14,18, $p\leq$ 0,001; см. гл. 4, Таблицы 20–20**).

Нами выявлена сопоставимость когорт пациентов с ИИ в детском и молодом возрасте по факту носительства и значимости отдельных однонуклеотидных замен в генах тромбофильного риска. В то же время в основной группе выявлено большее количество ген-генных комбинаций, способствующих реализации ИИ (7 vs 3; табл.

20–20*). Очевидно, что в более старшем возрасте усиливается влияние дополнительных факторов риска, позволяющих реализоваться тем ген-генным сочетаниям, которые относительно «безопасны» в детской популяции. В частности, отмечалось значимое изменение характеристик состояния сосудистой стенки даже при отсутствии сформировавшегося стеноза, а также показана его роль как индикатора возраста первого эпизода ИИ (см. Рисунок 1, гл. 3).

Нами предложен и апробирован алгоритм обследования пациентов с ИИ молодого возраста, который объединил действующие порядки [55, 59] для пациентов без учёта возрастной категории и федеральные руководства [62], в которых учитываются большее число факторов риска при дебюте ИИ в нетипичном возрасте. Включение в алгоритм исследования пакета тромбофильного риска, а также моногенных и редких болезней накопления/обмена позволило идентифицировать конкретные этиологические факторы ИИ, что послужило основой для назначения таргетной терапии, обоснования вторичной профилактики и возможности планирования амбулаторного этапа ведения таких пациентов.

В периоде остаточных явлений под наблюдением находилось 246 и 47 пациентов из основной группы и группы сравнения соответственно, в среднем от дебюта инсульта у них прошло от 2 до 11 лет; взрослые пациенты наблюдались в течение $6,18 \pm 2,1$ лет (с 2012 по 2020 гг.), дети – в течение $4,50 \pm 0,5$ лет (с 2015–2020 гг.). Задача нашего исследования заключалась в оценке исходов заболевания в обеих группах на фоне существующих стандартов терапии и вторичной профилактики.

Стоит отметить, что нами отслежено, чтобы в течение всего периода катамнеза пациенты обеих групп выполняли полученные рекомендации, в т. ч. при наличии показаний принимали гипотензивные, гиполипидемические и антитромботические препараты с целью вторичной профилактики во всех случаях. Молодым взрослым пациентам антитромботическая терапия назначалась в остром периоде по общепринятым методикам, согласно стандартам [58, 59]. У детей лекарственная терапия применялась длительно, до двух-трех лет от достижения целевых лабораторных показателей [82]. Выбор препарата основывался на

патогенетическом варианте ИИ, выявленных факторах риска рецидива, а также с учётом рекомендаций, действовавших на момент исследования [26, 62].

Нами показано, что к периоду остаточных явлений набор клинических синдромов, определяющих неврологическую картину ИИ, остался таким же, как в остром периоде: центральные парезы и параличи различной степени выраженности, атаксия и/или различные варианты речевых нарушений. Следует отметить, что в целом неврологическая симптоматика отличалась относительной торпидностью и достоверная положительная динамика через несколько лет после дебюта ИИ получена только по регрессу двигательных нарушений (77,73% vs 46,95%, $p \leq 0,05$).

Иная картина наблюдалась в группе сравнения: к периоду остаточных явлений двигательные нарушения встречались так же часто, как и проявления атаксии – у каждого третьего пациента (31,91% и 34,04%), а речевые нарушения – в единичных случаях. Нами отмечено, что среди пациентов детского возраста регресс симптоматики был более заметен по двигательным (62,96% vs 31,91%, $p \leq 0,05$) и речевым нарушениям (39,77% vs 8,51%, $p \leq 0,05$), при этом представленность вестибуло-мозжечкового синдрома осталась на прежнем уровне по сравнению с острым периодом.

Подавляющее большинство из выживших пациентов ($n=187$; 77,59%) в основной группе имели достаточно высокую степень независимости в повседневной жизни, самообслуживания и минимальные ограничения вследствие перенесённого заболевания (0–2 по шкале MRS). Нами показано, что число пациентов, имевших в остром периоде 3–5 баллов, сократилось в 5,3 раза ($n=191$ (74,6%) vs $n=36$ (14,63%), $p \leq 0,01$ соответственно).

В то же время в исследуемых когортах были зафиксированы и неблагоприятные исходы. Так, частота регистрации инвалидности не отличалась у пациентов основной и группы сравнения 23,43% ($n=60$) и 38,80% ($n=21$) соответственно, $p > 0,05$. Кроме того, зафиксирована диссоциация между числом пациентов с присвоенной группой инвалидности и утратившими трудоспособность

в результате перенесённого ИИ. Стойкое снижение трудоспособности в исходе заболевания зафиксировано нами в 106 (43,01%) случаях.

С учётом летальности пациентов за время периода наблюдения, а также с учётом снижения трудоспособности нами проведена оценка социальных последствий инсульта, применительно к основной группе: в группе пациентов молодого возраста социальное бремя инсульта составило 3022,29 потерянных лет здоровой жизни, а также потенциально недополученным ВВП в размере 1 843 955 645,82 рублей с учётом показателей 2020 года.

Частота рецидивирования у наших пациентов была на уровне 18,36% (n=47) и 27,77% (n=15) для основной и группы сравнения соответственно, $p > 0,05$.

Нами предпринята попытка прогнозирования исходов ишемического инсульта в молодом возрасте по шкале mRS, факта рецидивирования ишемических инсультов в молодом и детском возрасте, а также присвоения категории «инвалидность» в зависимости от возраста пациентов на базе результатов генотипирования. В анализ взяты все аллельные состояния всех оцениваемых генов и всевозможные ген-генные сочетания. Всего проанализированы 154 генотипа молодых взрослых и 36 детей.

Для решения задачи мы применяли математический метод дискриминатного анализа с использованием программы Statistica 10.0, заключающийся в отборе прогностических признаков, достоверно отличающихся у пациентов в нетипичном возрасте, имеющих и не имеющих инвалидность к моменту отдалённого периода болезни.

Использование указанного метода позволило выявить совокупность признаков, характеризующих каждый анализируемый исход ИИ (баллы по mRS 0-2 и 3-5, наличие или отсутствие рецидивирования, инвалидность или её отсутствие). В результате мы получили решающее правило («ИПИ – интегративный прогностический индекс»), распределяющее конкретного пациента между определёнными группами. Если в результате значение ИПИ < 0 , то больного относят к группе с изучаемым исходом, если ИПИ > 0 - то к группе, не сформировавшим его.

В результате проведённого математического моделирования в группе молодых взрослых пациентов показано отсутствие возможностей прогнозирования исхода ишемического инсульта, оцениваемого по шкале mRS, базируясь на исходной генетической составляющей.

Также математический анализ продемонстрировал, что в объединённой популяции больных молодого и детского возраста прогнозировать показатель рецидивирования ишемического инсульта по данным генетики невозможно. В то же время во всех описанных выше прогностических моделях, единственным фактором, который позволял достоверно предсказывать возможность рецидива, оставался балл по шкале mRS. Так, нами показано, что снижение на каждый балл по шкале mRS в остром периоде уменьшало риск рецидива ИИ в дальнейшем в 2,53 раза (95% ДИ 1,25–5,11, $p \leq 0,011$, специфичность 96,77%), но не обладало предсказательной способностью на увеличение риска рецидива (чувствительность 50,0%).

В результате проведённого математического моделирования в группе молодых взрослых, детей, а также в объединённой группе пациентов (участники молодого и детского возраста с ИИ) не выявлено возможности прогнозирования такой категории, как формирование инвалидности, базируясь на исходной генетической составляющей.

На первый взгляд, полученные результаты вступают в противоречие с данными о значимости генетических полиморфизмов, продемонстрированными в главе 4 и в многочисленных публикациях [41, 165, 213, 234]. Однако мы предполагаем, что такой результат отчасти мог быть обусловлен рутинным назначением и регулярным приёмом антитромботических препаратов, а также контролем над другими модифицируемыми факторами риска в исследуемой популяции.

Нами также была сформулирована задача прогнозирования инвалидности по комбинации доступных анамнестических и клиничко-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 пациентов основной группы и групп сравнения, 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.

Известно, что степень утраты трудоспособности и самостоятельности в повседневной жизни, оцениваемые по шкале mRS, не всегда строго коррелируют с наличием и степенью инвалидности. В связи с этим мы решили оценить 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%, при этом 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 также предпринята попытка прогнозирования выживаемости после ишемического инсульта в молодом возрасте по доступным параметрам, характеризующим анамнез, клинику и лабораторные данные (включая носительство полиморфизмов генов-кандидатов тромбофильного риска) острого периода инсульта у молодых взрослых. Попытка оказалась успешной по параметру выживаемости (специфичность составила 99,1%), а чувствительность метода (11,1%) достоверно продемонстрировала, что прогнозировать летальный исход при ИИ в этом возрасте не представляется возможным.

Таким образом, нами проведено комплексное обследование группы пациентов, дебют ИИ у которых состоялся в нетипичном возрасте. Нами дополнен перечень диагностических мероприятий, которые необходимо выполнять при верификации ИИ у пациентов молодого возраста: проведение анкетирования для уточнения наличия и/или риска тромботических событий в анамнезе, обследование на носительство полиморфизмов генов протромботического спектра, анализ крови на скрининг орфанных заболеваний, сопряжённых с дебютом ИИ в молодом возрасте.

Нами показано, что поиск протромботических и прокоагуляционных однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза и регуляторов сосудистого

тонуса несёт значимую информацию, определяет патогенетический вариант ИИ и может обладать предиктивной способностью в отношении возраста инсульта. Нами выявлены такие ген-генные комбинации у пациентов, которые способны выступить в качестве предиктора дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте. В то же время носительство генов тромбофильного риска не является фатальным, уровень их экспрессивности очевидно меняется, не влияя на такой показатель как рецидивирование ИИ/ТИА в нетипичном возрасте (прогноз невозможен математическими методами).

Нами выяснено, что течение острейшего и острого периодов ишемического инсульта может прогнозировать исход заболевания через два и более года в самом медицинском и социально значимом аспекте – отсутствие формирования инвалидности у всех пациентов (специфичность 94,4% у молодых взрослых и 91,4% для всех пациентов с дебютом ИИ в нетипичном возрасте) и/или независимость в повседневной жизни, оцениваемая по шкале mRS (специфичность для 0-2 баллов составила 95,2%).

Нами показано, что несмотря на большой объём информации о состоянии пациента в остром периоде ИИ, высокую прогностическую значимость в отношении неблагоприятных отдалённых исходов продемонстрировали только оценки по интегративным шкалам NIHSS и mRS [273, 393] ($ОШ \geq 2,71$ и $p \leq 0,017$, а также значение по шкале NIHSS в 6,5 балла и 3,5 балла по шкале mRS). Полученный нами результат в отношении этих шкал позволят врачам-неврологам, реабилитологам и др. использовать эти доступные методы оценки для планирования долгосрочных программ реабилитации на амбулаторном этапе.

Таким образом, инсульт в нетипичном возрасте – это многофакторное заболевание, которое может включать генетический компонент, а также множество модифицируемых факторов, комбинация которых усиливает риск возникновения патологии. В частности, ряд модифицируемых факторов риска в когорте молодых инсультов побуждают пересмотреть существующий в настоящее время реактивный подход к лечению инсульта в пользу прогностической диагностики и

персонализированных мер для лиц, подвергающихся риску, путём составления стратегии адресной профилактики.

Предлагаемые инструменты:

1. Разработка и внедрение в рутинную практику специализированных опросников, предоставляющих информацию о потенциальных рисках и указывающие на необходимость последующих лабораторных исследований.

2. Использование панелей биомаркеров, доказавших высокую предсказательную силу, для многоуровневой диагностики пациентов в нетипичном возрасте.

3. Применение математических алгоритмов для оценки уровня рисков на основе индивидуализированных профилей пациентов.

4. Многоплановые программы скрининга, внедряемые при государственной поддержке и ориентированные на группы населения в целом, стратифицированные такими рисками, как дети и молодёжь с семейной историей генетической предрасположенности, острыми сосудистыми событиями в анамнезе и т.д.

5. Адаптированные образовательные меры, ориентированные на целевую аудиторию детского и молодого возраста.

6. Образовательные программы для специалистов, таких как врачи общей практики, психиатры, гинекологи, неврологи и другие.

Вместе с тем, с учётом значительных социальных и экономических потерь для общества, связанных с ИИ у молодых, представляется целесообразной организацией специализированного длительного наблюдения таких пациентов с целью таргетной оценки дополнительных факторов риска рецидивов инсульта, повышения комплаентности, а также влияния на социальные последствия болезни с помощью рационального трудоустройства.

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 высоко рисковым для дебюта независимо от возраста является носительство NOS3: 786 CC (ОИШ \geq 4,4, $p\leq 0,002$).

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 в нетипичном возрасте в 3,15 и более раз; комбинация 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 ($OШ \geq 2,71$ и $p \leq 0,017$) и формирования инвалидности ($OШ \geq 2,66$ и $p \leq 0,0089$).

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 ($OШ \geq 4,59$, $p \leq 0,05$) 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 приема 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.

2. В комплекс обследования пациентов в нетипичном возрасте с ишемическим инсультом следует включить молекулярно-генетическое обследование (как минимум по наиболее часто регистрируемым и прогностически неблагоприятным однонуклеотидным заменам), а также 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 врачей-неврологов, педиатров, неонатологов, реабилитологов как для планирования вторичной профилактики тромботических событий, так и для разработки персонализированного 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

АГ	– артериальная гипертензия
АДФ	– аденозиндифосфат
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТ III	– антитромбин III
АФС	– антифосфолипидный синдром
ВББ	– вертебрально-базиллярный бассейн
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ГРГ	– гены-регуляторы гемостаза
ГРС	– регуляторы тонуса сосудов
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИИ	– ишемический инсульт
ИМТ	– индекс массы тела
ИПИ	– интегративный прогностический индекс
КА	– индекс (коэффициент) атерогенности
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
КТ	– компьютерная томография
КФ	– критерий Фишера
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП	– липопротеинов очень низкой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МАРС	– малые аномалии развития сердца
МНО	– международное нормализованное отношение
МРА	– магниторезонансная ангиография
МРТ	– магниторезонансная томография
МСЭ	– медико-социальная экспертиза

НПК	– научно-практическая конференция
НСГ	– нейросонография
ОАК	– общий анализ крови
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ООО	– открытое овальное окно
ОПН	– отделение патологии новорожденных
ОР	– относительный риск
ОУ	– программа общего усовершенствования
ОШ	– отношение шансов
ПИТ	– палата интенсивной терапии
ПИЭ	– постишемическая эпилепсия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РАМН	– Российская академия медицинских наук
РАО	– отделение реанимационно-анестезиологическое
РНК	– рибонуклеиновая кислота
тРНК	– транспортная РНК
РФФИ	– Российский фонд фундаментальных исследований
РЦОН	– резидуальная церебральная органическая недостаточность
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
СД	– сахарный диабет
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	– триглицериды
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТК УЗДГ	– транскраниальная ультразвуковая доплерография
ТМС	– тандемная масс-спектрометрия
ТУ	– программа тематического усовершенствования
ТЭГ	– данные тромбоэластографии
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ФФЦ	– ферменты фолатного цикла

ХС	– холестерин
ЦНС	– центральная нервная система
ЧМН	– черепно-мозговые нервы
ЭКГ	– электрокардиография
Эхо-КГ	– эхокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография
AHA/ASA	– American Heart and Stroke Association
AIS	– arterial ischemic stroke
ASPI test	– тест агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой
CADASIL	– Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CARASIL	– Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
DSA	– digital subtraction angiograph (цифровая субтракционная ангиография)
ESOC	– European Stroke Organisation
MELAS	– Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes
mRS	– Modified Renkin Scale,
MTHFR	– methylenetetrahydrofolate reductase
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale
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 (ГУТ – годы утраченной трудоспособности)
YLL	– Years of Life Lost или ПГЖ – потерянные годы жизни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н. А. Шамалов, Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro20191190325 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 5–10.
2. Анализ эффективности программы "оценка риска инсульта" для выявления лиц с высоким риском инсульта / Е. А. Санду, А. С. Котов, М. А. Литвиненко [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 5-6. – С. 10–17.
3. Баранцевич, Е. Р. Восстановление после ишемического инсульта в молодом возрасте/Е.Р. Баранцевич, Ю. В. Эмануэль. – DOI 10.17116/jnevro202012012249. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 12-2. – С. 49-55.
4. Батин, М. А. Диагностика старения: связь биологических параметров с продолжительностью жизни / М. А. Батин, Д. Е. Веремеенко. – Москва: Батин М.А., 2018. – 128 с. – ISBN 978-5-6041185-0-4.
5. Болотова, Э.Г. Факторы риска неблагоприятного клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста/ Э.Г. Болотова, В.В. Шпрах, И.М. Михалевич. - DOI 10.29413/ABS.2022-7.6.17 // Acta biomedica scientifica. – 2022. - 7(6). – С.174-180.
6. Валидация модифицированной шкалы MRS (The Modified Rankin Scale, MRS) в России / Н. А. Супонева, Д. Г. Юсупова, Е. С. Жирова [и др.]. – DOI 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
7. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. : пресс-релиз : [раздел сайта]. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): [веб-сайт]. – 2022. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 24.03.2022).

8. Гераскина, Л. А. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики / Л. А. Гераскина. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-2S-56-61 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № S2. – С. 56–61.
9. Глобальное бремя инсульта: [раздел сайта]. – Текст: электронный // Качественная клиническая практика: научно-практический рецензируемый журнал. – URL: https://www.clininvest.ru/jour/announcement/view/2505?locale=ru_RU (дата обращения: 24.03.2022).
10. Голохвастов, С.Ю. Особенности ишемического инсульта у лиц молодого возраста / С. Ю. Голохвастов, С. Н. Янишевский, В. О. Никишин [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-2. – С. 39-43.
11. Гусев, В.В. 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]. - DOI:10.14412/2074-2711-2022-3-12-18//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2022 - №14(3) – С.12–18.
12. Гусев, В.В. Роль курения как фактора риска инсультов в молодом возрасте / В. В. Гусев, Д. А. Медведева, О. А. Львова [и др.]. - DOI 10.17650/1818-8338-2022-16-1-К653. // Клиницист. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 52-56.
13. Гусев, Е. И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, П. Р. Камчатнов // Доктор.Ру. – 2013. –№ 5 (83). – С. 7–12.
14. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период / И. В. Самородская, О. В. Зайратьянц, В. И. Перхов [и др.]. – DOI 10.17116/patol201880230-37 // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 30–37.
15. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом / Л. А. Калашникова, Р. П. Чайковская, Л. А. Добрынина [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro201511512219-25 //

Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12, вып. 2. – С. 19–25.

16. Диссекция позвоночных артерий: особенности клинических и нейровизуализационных проявлений / Л. А. Калашникова, М. В. Древаль, Л. А. Добрынина, М. В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 4–12.

17. Дмитриев, В.В. Изменения свертывания крови как причина ишемического инсульта у детей / В. В. Дмитриев, Н. В. Липай, С. Л. Куликова, О. Н. Левшук. – DOI 10.34883/PI.2021.7.4.005. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 446-455.

18. Дмитриев, В.В. Причины рецидива ишемического инсульта у детей / В. В. Дмитриев, Н. В. Липай, С. Л. Куликова, О. Н. Левшук. – DOI 10.34883/PI.2022.8.3.001. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 285-292.

19. Дутова, Т. И. Генетически детерминированные факторы предрасположенности к развитию ишемического инсульта в молодом возрасте / Т. И. Дутова, В. В. Белинская, И. Э. Сазонов // Вселенная мозга. – 2019. – Т. 1, № 1(1). – С. 8-13.

20. Дутова, Т. И. Генетический паспорт как основа первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга у лиц молодого возраста / Т. И. Дутова, И. Н. Банин, Н. А. Ермоленко - DOI 10.51793/OS.2023.26.8.007// Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, № 7-8. – С. 45-51.

21. Дутова, Т. И. Прогноз вероятности развития инфаркта мозга у пациентов молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма / Т. И. Дутова, Н. А. Ермоленко. – DOI 10.24412/1609-2163-2023-3-26-33// Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 26-33.

22. Дутова, Т.И. Разработка «матрицы» для оценки динамики и прогноза восстановления при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма/ Т.И. Дутова, Н.Н. Банин, Н.А. Ермоленко. - DOI:

10.24412/1609-2163-2023-3-18-22. //Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 18–22.

23. Евтушенко С. К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей / С. К. Евтушенко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 2 (370). – С. 56–61.

24. Евтушенко, С.К. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста/С.К. Евтушенко, Д.А. Филимонов, И.С. Евтушенко//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски - 2015. - №115. – С.3-12.

25. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение) / Л. А. Калашникова, Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 18–24.

26. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации, 2021: одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ / Всероссийское общество неврологов [и др.]. – Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: [сайт Минздрава России]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (дата обращения: 09.05.2023).

27. Калашникова, Л. А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина. – Москва: Некоммерческое партнерство коррозионистов "Вакор", 2013. – 208 с. – ISBN 978-5-408-01143-8.

28. Калашникова, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина. – DOI 10.17116/jnevro20171117823-12 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 8 вып. 2. – С. 3–12.

29. Калиушко, А. В. Ишемический инсульт в молодом возрасте: роль факторов риска / А. В. Калиушко, О. В. Полянская // Иценковские чтения-2023 : Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции к 134-летию со дня рождения профессора Иценко Николая Михайловича, Воронеж,

24 мая 2023 года. – Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко - 2023. – С. 60-71.

30. Калькулятор SCORE (риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) :[раздел сайта]. – Текст: электронный // Московский областной центр общественного здоровья и медпрофилактики: [сайт]. – URL: <http://mpmo.ru/dop/risk.php> (дата обращения: 24.03.2022).

31. Кардиоэмболический инсульт: факторы риска, прогноз, вторичная профилактика / О. Н. Хаханова, А. П. Скороходов, В. А. Куташов, О. В. Ульянова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 187–192.

32. Клинические рекомендации по диагностике и лечению инсультов у детей: проект / В. П. Зыков, И. Б. Комарова, Е. Н. Дьяконова [и др.]. – Текст: электронный // ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России: официальный сайт. – URL: <https://gpmu.org/userfiles/file/кафедра%20неврологии,%20нейрохирургии%20и%20мед%20генетики/insult.pdf> (дата обращения: 24.03.2022).

33. Костарнова, Н. Инсульт повысил глобальное давление: за 30 лет заболеваемость им выросла в мире на 70% / Н. Костарнова // Коммерсантъ: газета. – 2021. – №169/П. – С. 5. – URL: <https://www.kommersant.ru/doc/4995660> (дата обращения: 24.03.2022).

34. Кузнецов А. Н. Современные подходы к анти тромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом / А. Н. Кузнецов, О. И. Виноградов, Н. В. Рыбалко. – DOI 10.14412/2074-2711-2013-2356 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № S2. – С. 28–39.

35. Львова, О. А. Ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки у детей: клинические и молекулярно-генетические аспекты течения, прогнозирование исходов, тактика динамического наблюдения: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Львова Ольга Александровна. – Екатеринбург, 2017. – 249 с.

36. Медицинские карты: [раздел сайта] // Бланкер.ру : [сайт]. – 2008–2023. – URL: <https://blanker.ru/fields/medicinskie-karty> (дата обращения: 24.03.2022.)
37. Мироненко, Т. В. Кардиоэмболические инсульты / Т. В. Мироненко, И. А. Житина, Е. А. Круть. – Текст: электронный // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – №2. – С.36–43. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_30768618_59716927.pdf (дата обращения: 25.03.2022).
38. Мишкин, И. А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как факторы риска при ишемическом и геморрагическом инсульте у молодых пациентов / И. А. Мишкин. – DOI 10.12737/article_5a1f9d166a0732.22668830. – Текст: электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – № 4. – С. 130–135. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_30768618_28956582.pdf (дата обращения: 25.03.2022)
39. Мозговой инсульт у больных сахарным диабетом / В. В. Гудкова, Е. В. Усанова, К. С. Мешкова, Л. В. Стаховская // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 20. – С. 42–47.
40. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, Т. С. Гулевская, М. Ю. Максимова, В. А. Моргунов. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с. – ISBN 978-5-00030-305-4.
41. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор ишемических инсультов у детей раннего возраста / О. А. Львова, В. В. Гусев, Н. Н. Баранов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 9-2. – С. 13–20.
42. Национальные счета: [раздел сайта] // Федеральная служба государственной статистики: [сайт] – Москва, 1999—2023. – URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (дата обращения: 24.03.2022).
43. Никишин, В.О. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. Факторы риска, особенности этиопатогенеза / В. О. Никишин, С. Ю. Голохвастов, И. В. Литвиненко [и др.] - DOI 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71// Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № S3. – С. 68-71.

44. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон № 323-ФЗ (ред. от 28.04.2023) : принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года : одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года. – Текст: электронный // КонсультантПлюс: справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=home&rnd=yKvPng> (дата обращения: 24.03.2023). – Режим доступа: по подписке.

45. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июля 2009 г. N 389н. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=Auje3hTGwOQOlvj5&cacheid=C25B3F12626DA9F600A6CE5E48D2E4B1&mode=splus&rnd=tsY2g&base=LAW&n=358680#0Fle3hTDPDMKOvBE> (дата обращения: 24.03.2022). – Режим доступа: по подписке.

46. Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. N 788н. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=A3i4hgTOui7UX2wt&cacheid=B84C101E3DF073A6BD68D92665A2A251&mode=splus&rnd=yKvPng&base=LAW&n=433852&dst=1000000001#0wM6hgT2OSfeYctq> (дата обращения: 24.03.2022).

47. Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. N 168н. – Текст: электронный // КонсультантПлюс: справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=m9PQ8hTqQN6MQiWG&cacheid=192B2528CACD715BFC6095E22B0A35F3&mode=splus&rnd=4Fi7yA&base=LAW&n=415432#hQbT8hTckPCg6DQu> (дата обращения: 24.03.2022).

<https://www.dissercat.com/content/ishemicheskie-insulty-i-tranzitornye-ishemicheskie-ataki-u-detei-klinicheskie-i-molekulyarno>

48. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении // ЕМИСС: государственная статистика: [государственный информационный ресурс]. – Текст: электронный. – URL: <https://fedstat.ru/indicator/31293> (дата обращения: 24.03.2022).

49. Пеганова, М.А. Роль тромбофилии и ее генетических маркеров в развитии инсульта у лиц молодого возраста / М.А. Пеганова, В.М. Коваленко, Е.А. Полукарова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 87-91.

50. Пизов, Н.А. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста / Н. А. Пизов, Н. С. Баранова, Н. В. Пизова, М. В. Бакучева. – DOI 10.32364/2587-6821-2023-7-10-1// РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 10. – С. 614-619.

51. Пизова, Н. В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния / Н. В. Пизова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 71–80.

52. Пизова, Н.В. Криптогенный инсульт в молодом возрасте: диагностические трудности и новые терапевтические возможности/Н.В. Пизова, О.А. Скачкова, Н.А. Пизов, М.А. Соколов, И.А. Измайлов//Журнал поликлиника – 2019. - № 3. – С.18-22.

53. Пирадов, М. А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с. – (Библиотека врача-специалиста). – ISBN 978-5-9704-4910-3.

54. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Н. Л. Патрушева [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 3. – С. 37–40.

55. Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 928н. – Текст: электронный //

КонсультантПлюс: справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=okOwggTkfxDay79D&cacheid=636ABBF7C36D570BFA70B6A58988DE9&mode=splus&rnd=yKvPng&base=LAW&n=358680#x0a6hgTGkNPumJAH1> (дата обращения: 24.03.2022). – Режим доступа: по подписке.

56. Протокол ведения всероссийского регистра "Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоемболических осложнений в онтогенезе" / А. П. Момот, Е. В. Ройтман, В. А. Елыкомов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 3 (43). – С. 30–78.

57. Роль генетических факторов и связанных с ними нарушений фолатного цикла в развитии ишемического инсульта / В. М. Шкловский, И. П. Лукашевич, А. Ю. Ременник [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro20161168230-32 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 8-2. – С. 30–32.

58. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи): утвержден Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. N 513. – Текст: электронный // КонсультантПлюс: справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=home&rnd=yKvPng> (дата обращения: 24.03.2022). – Режим доступа: по подписке.

59. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга: приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 года № 1740н. – Текст: электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – URL: <https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&ts=ZZSVkgTMf7UmG8yK1&cacheid=F32A3F2457A324E814CC19608382458A&mode=splus&rnd=JuxjGA&base=LAW&n=145420#tNWVkgTIjkTMGloN1> (дата обращения: 24.03.2022).

60. Фазлиахметова, А. Г. Тромбофилия и инсульт / А. Г. Фазлиахметова, Э. И. Богданов // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2, № 4 (96). – С. 133–136.

61. Факторы риска и особенности течения ишемического инсульта у лиц молодого возраста / С. Ю. Голохвастов, С. Н. Янишевский, Н. В. Цыган [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S4. – С. 27–31.
62. Федеральное руководство по детской неврологии / В. И. Гузева, Г. Н. Авакян, С. Б. Артемьева [и др.]. – Москва: ООО «МК», 2016. – 649, [1] с. – ISBN 978-5-91894-054-9.
63. Фирсов, К. В. Генетически детерминированные причины инсульта у молодых пациентов / К. В. Фирсов, А. С. Котов, М. С. Бунак. – DOI 10.17116/jnevro2019119011102 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1. – С. 102–109.
64. Халаимова, О.А. Анализ факторов риска в развитии инсульта у лиц молодого возраста / О. А. Халаимова, Л. А. Камышникова, Ю. С. Павлова, Н. Е. Казбан // Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и медицинского образования :Сборник материалов VII Междисциплинарного медицинского форума с международным участием, Белгород, 10–11 марта 2022 года. – Белгород: Издательский дом "Белгород", 2022. – С. 148-150.
65. Цыганенко, О.В. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T при ишемическом инсульте в молодом возрасте/ О.В. Цыганенко, Л.И. Волкова, А.М. Алашеев. - DOI: 10.33667/2078-5631-2020-11-46-47 //Медицинский алфавит – 2020. - №11 – С. 46–47.
66. Чугунов А. В. Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений / А. В. Чугунов, Л. И. Пышкина, З. Х. Осмаева. – DOI 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 9. – С. 584–589.
67. “Pre-metastatic niches” in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? “Flammer syndrome” relevance to address the question / R. Bubnov, J. Polivka, P. Zubor [et al.]. – DOI 10.1007/s13167-017-0092-8 // The EPMA journal. – 2017. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 141–157.

68. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.]. – DOI 10.1161/STR.000000000000158 // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, iss. 3. – Pp. e46–e110.
69. A MicroRNA Linking Human Positive Selection and Metabolic Disorders / L. Wang, N. Sinnott-Armstrong, A. Wagschal [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.09.017 // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, iss. 3. – Pp. 684–701.
70. A novel distinctive cerebrovascular phenotype is associated with heterozygous Arg179 ACTA2 mutations / P. Munot, D. E. Saunders, D. M. Milewicz [et al.]. – DOI 10.1093/brain/aws172 // *Brain*. – 2012. – Vol. 135, iss. 8. – Pp. 2506–2514.
71. A novel MMP12 locus is associated with large artery atherosclerotic stroke using a genome-wide age-at-onset informed approach / M. Traylor, K. M. Mäkelä, L. L. Kilarski [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pgen.1004469. – Text: electronic // *PLoS genetics*. – 2014. – Vol. 10, iss. 7. – URL: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004469>. – Date of publication: 31.07.2014.
72. A right-to-left shunt in children with arterial ischaemic stroke / M. P. Benedik, M. Zaletel, N. P. Meglic, T. A. Podnar. – DOI 10.1136/adc.2010.203992 // *Archives of disease in childhood*. – 2011. – Vol. 96, iss. 5. – Pp. 461–467.
73. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department / A. Yock-Corrales, M. T. Mackay, I. Mosley [et al.]. – DOI 10.1016/j.annemergmed.2010.10.013 // *Annals of emergency medicine*. – 2011. – Vol. 58, iss. 2. – Pp. 156–163.
74. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study / R. Caorsi, F. Penco, A. Grossi [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-210802 // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 76, iss. 10. – Pp. 1648–1656.
75. Adult-onset Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke (MELAS)-like Encephalopathy Diagnosed Based on the Complete Sequencing of

Mitochondrial DNA Extracted from Biopsied Muscle without any Myopathic Changes / M. Mukai, E. Nagata, A. Mizuma [et al.]. – DOI 10.2169/internalmedicine.56.7301// Internal medicine. – 2017. – Vol. 56, iss. 1. – Pp. 95–99.

76. Albertson, M. Stroke: current concepts / M. Albertson, J. Sharma // South Dakota medicine. – 2014. – Vol. 67, iss.11 – Pp. 455, 457–61, 463–465.

77. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies / C. Zhang, Y.-Y. Qin, Q. Chen [et al.] // International journal of cardiology. – 2014. – Vol. 174, iss. 3. – Pp. 669–677.

78. Alhazzani, A. A. Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis / A. A. Alhazzani, A. Kumar, M. Selim. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. – 2018. – Vol. 27, iss. 5. – Pp. 1252–1261.

79. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke / D. M. Kent, R. Ruthazer, C. Weimar [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59 // Neurology. – 2013. – Vol. 81, iss. 7. – Pp. 619–625.

80. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. – DOI 10.1161/STR.0b013e318296aeca / R. L. Sacco, S. E. Kasner, J. P. Broderick [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44, iss. 7. – Pp. 2064–2089.

81. Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: a consensus statement on current knowledge and future directions / S. F. De Meyer, T. Andersson, B. Baxter [et al.]. – DOI 10.1177/1747493017709671 // International journal of stroke. – 2017. – Vol. 12, iss. 6. – Pp. 606–614.

82. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / P. Monagle, A. K. C. Chan, N. A. Goldenberg [et al.]. – DOI 10.1378/chest.11-2308 // Chest. – 2012. – Vol. 141, suppl. 2. – Pp. e737S–e801S.

83. Arterial ischemic stroke in children with cardiac disease / H. Asakai, M. Cardamone, D. Hutchinson [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002036 // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85, iss. 23. – Pp. 2053–2059.

84. Arterial Ischemic Stroke in Children: Whether or Not Procoagulant And Prothrombotic Genes Are Able to Predict the Outcome? / O. Lvova, A. Sergeev, A. Dron [et al.] // *Brain Injury*. – 2017. – Vol 31, iss. 6–7. – Pp. 1000-1001.

85. Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: results of the Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke Study / M. Wintermark, N. K. Hills, G. A. deVeber [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.007404 // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, iss. 12. – Pp. 3597–3605.

86. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target / S. Pascale, G. Petrucci, A. Dragani [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2011-06-359224 // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, iss. 15. – Pp. 3595–3603.

87. Association between prolonged seizures and malignant middle cerebral artery infarction in children with acute ischemic stroke / A. Andrade, S. Bigi, S. Laughlin [et al.] // *Pediatric neurology*. – 2016. – Vol. 64. – Pp. 44–51.

88. Association of blood pressure, blood glucose, and temperature with neurological outcome after childhood stroke / K. N. Grelli, M. C. Gindville, C. H. Walker, L. C. Jordan. – DOI 10.1001/jamaneurol.2016.0992 // *JAMA neurology*. – 2016. – Vol. 73, iss. 7. – Pp. 829–835.

89. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK / K. Bhaskaran, I. Dos-Santos-Silva, D. A. Leon [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(18)30288-2 // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6, iss. 12. – Pp. 944–953.

90. Assosiation between atherogenic dyslipidemia and recurrent stroke risk in patients with different subtypes of ischemic stroke / L. Zhao, R. Wang, S. Song [et al.] // *International journal of stroke*. – 2015. – Vol. 10, iss. 5. – Pp. 752–758.

91. Assosiation between sleep duration and stroke prevalence in Korean adults: a cross-sectional study / M. Y. Kim, S. Lee, Y. H. Myong [et al.]. – DOI

10.1136/bmjopen-2018-021491. – Text: electronic // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, iss. 6. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/6/e021491>. – Date of publication: 14.06.2018.

92. Atrial Fibrillation Genetic Risk and Ischemic Stroke Mechanisms / S. A. Lubitz, O. E. Parsons, C. D. Anderson [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.116.016198 // Stroke. – 2017. – Vol. 48, iss. 6. – Pp. 1451–1456.

93. Basilar artery stroke in childhood / B. Goeggel Simonetti, B. Ritter, M. Gautschi [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.12015 // Developmental medicine and child neurology. – 2013. – Vol. 55, iss. 1. – Pp. 65–70.

94. Béjot, Y. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives / Y. Béjot, B. Daubail, M. Giroud. – DOI 10.1016/j.neurol.2015.07.013 // Revue neurologique. – 2016. – Vol. 172, iss. 1. – Pp. 59–68.

95. Béjot, Y. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered / Y. Béjot, B. Delpont, M. Giroud. – DOI 10.1161/JAHA.116.003661. – Text: electronic // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, iss. 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4889213>. – Date of publication: 11.05.2016.

96. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children / C. S. Almond, D. L. Morales, E. H. Blackstone [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000685 // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – Pp. 1702–1711.

97. Bilateral pial synangiosis in a child with PHACE syndrome / A. S. Jack, M. M. Chow, L. Fiorillo [et al.]. – DOI 10.3171/2015.5. PEDS1578 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2016. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 70–75.

98. Bimanual training and constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized trial / A. M. Gordon, Y. C. Hung, M. Brandao [et al.]. – DOI 10.1177/1545968311402508 // Neurorehabilitation and neural repair. – 2011. – Vol. 25, iss. 8. – Pp. 692–702.

99. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease / J. G. Dillinger, A. Drissa, G. Sideris [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2012.06.008 // American heart journal. – 2012. – Vol. 164, iss. 4. – Pp. 600–606.
100. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth / A. K. Bonamy, N. I. Parikh, S. Cnattingius [et al // Circulation. – 2011. – Vol. 124, iss. 25. – Pp. 2839–2846.
101. Bodas, P. Cerebral vascular abnormalities in pediatric patients with sickle cell disease after hematopoietic cell transplant / P. Bodas, S. Rotz. – DOI 10.1097/MPH.0000000000000089 // Journal of pediatric hematology/oncology. – 2014. – Vol. 36, iss. 3. – Pp. 190–193.
102. Botulinum toxin A injections and occupational therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial / G. Lidman, A. Nachemson, M. Peny-Dahlstrand, K. Himmelmann. – DOI 10.1111/dmcn.12739 // Developmental medicine and child neurology. – 2015. – Vol. 57, iss. 8. – Pp. 754–761.
103. Brainstem strokes in children: an 11-year series from a tertiary pediatric center / N. Rollins, G. L. Pride, P. A. Plumb, M. M. Dowling. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.007 // Pediatric neurology. – 2013. – Vol. 49, iss. 6. – Pp. 458–464.
104. Camargo, E. C. Stroke in pregnancy: an update / E. C. Camargo, S. K. Feske, A. B. Singhal // Neurologic clinics. – 2019. – Vol. 37, iss. 1. – Pp. 131–148.
105. Canadian stroke best practice recommendations: stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015 / D. Hebert, M. P. Lindsay, A. McIntyre [et al.]. – DOI 10.1177/1747493016643553 // International journal of stroke. – 2016. – Vol. 11. – Pp. 459–484.
106. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients / V. Wolff, V. Lauer, O. Rouyer [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, iss. 6. – Pp. 1778–1780.

107. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study / P. A. Barber, H. M. Pridmore, V. Krishnamurthy [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.001562 // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, iss. 8. – Pp. 2327–2329.

108. Cardioembolic stroke in children: a clinical presentation and outcome study / M. T. Ziesmann, M. Nash, F. A. Booth, M. F. Rafay. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.013 // *Pediatric neurology*. – 2014. – Vol. 51, iss. 4. – Pp. 494–502.

109. Cardiovascular outcomes among elderly patients with heart failure and coronary artery disease and without atrial fibrillation: a retrospective cohort study / Q. Zhao, L. Wang, P. A. Kurlansky [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-018-0991-1. – Text: electronic // *BMC cardiovascular disorders*. – 2019. – Vol. 19, iss. 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0991-1>. – Date of publication: 15.01.2019.

110. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: incidence and risk factors / P. Cengiz, K. Seidel, P. T. Rycus [et al.]. – DOI 10.1097/01.ccm.0000189940.70617.c3 // *Critical care medicine*. – 2005. – Vol. 33, iss. 12. – Pp. 2817–2824.

111. Cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis type 1 / S. P. Cercy, K. Sahler. – DOI 10.1007/s10072-012-1116-8 // *Neurological sciences*. – 2013. – Vol. 34, iss. 5. – Pp. 781–783.

112. Cerebral hemorrhage in a paucisymptomatic young patient with Fabry disease / V. Di Lazzaro, F. Pilato, P. Profice [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.012 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2013. – Vol. 22, iss. 7. – Pp. e254–e255.

113. Cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis type 1 / P. S. Ghosh, A. D. Rothner, T. M. Emch [et al.]. – DOI 10.1177/0883073812441059 // *Journal of child neurology*. – 2013. – Vol. 28, iss. 1. – Pp. 95–101.

114. Charache, S. Increased blood viscosity in a patient with sickle cell anemia / S. Charache, S. de la Monte, V. MacDonald // *Blood Cells*. – 1982. – Vol. 8, iss. 1. – Pp. 103–109.

115. Chauhan, A. Sex differences in ischaemic stroke: potential cellular mechanisms/ A. Chauhan, H. Moser, L. D. McCullough. – DOI 10.1042/CS20160841 // *Clinical science*. –2017. – Vol. 131, iss.7. – Pp. 533–552.

116. Chauhan, G. Genetic risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke / G. Chauhan, S. Debette. – DOI 10.1007/s11886-016-0804-z // *Current cardiology reports*. – 2016. – Vol. 18, iss. 12. – P. 124.

117. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation / R. Askalan, S. Laughlin, S. Mayank [et al.]. – DOI 10.1161/01.str.32.6.1257 // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, iss. 6. – Pp. 1257–1262.

118. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study / A. A. Mallick, V. Ganesan, F. J. Kirkham [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(13)70290-4 // *The Lancet. Neurology*. –2014. – Vol. 13, iss. 1. – Pp. 35–43.

119. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study / A. A. Mallick, V. Ganesan, F. J. Kirkham [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(13)70290-4 // *The Lancet. Neurology*. –2014. – Vol. 13, iss. 1. – Pp. 35–43.

120. Childhood presentation of COL4A1 mutations / S. Shah, S. Ellard, R. Kneen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-8749.2011.04198.x // *Developmental medicine and child neurology*. – 2012. – Vol. 54, iss. 6. – Pp. 569–574.

121. Chinese IntraCranial AtheroSclerosis (CICAS) Study Group. Prediction factors of recurrent ischemic events in one year after minor stroke / C. Zhang, X. Zhao, C. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (3)/ – P. e0120105. – Doi: 10.1371/journal.pone.0120105. PMID: 25774939; PMCID: PMC4361485.

122. Chraa, M. Stroke in young adults: about 128 cases / M. Chraa, N. Louhab, N. Kissani. – DOI 10.11604/pamj.2014.17.37.3226. – Text: electronic // *The Pan African medical journal*. – 2014. – Vol. 17. – URL: <https://panafrican-med-journal.com/content/article/17/37/full>. – Date of publication: 20.01.2014.

123. Christerson, S. Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome / S. Christerson, B. Strömberg. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2010.01925.x // *Acta paediatrica*. – 2010. – Vol. 99, iss. 11. – Pp. 1641–1649.

124. Clinical and imaging characteristics of arteriopathy subtypes in children with arterial ischemic stroke: results of the VIPS study / M. Wintermark, N. K. Hills, G. A. DeVeber [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A5376 // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2017. – Vol. 38, iss. 11. – Pp. 2172–2179.

125. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in young adults / A. Arboix, S. Estevez, R. Rouco [et al.]. – DOI 10.1586/14737175.2015.1049997 // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2015. – Vol. 15, iss. 7. – Pp. 825–831.

126. Clinical Characteristics of Fatal Methamphetamine-related Stroke: A National Study / S. Darke, J. Lappin, S. Kaye, J. Duflou. – DOI 10.1111/1556-4029.13620 // *Journal of forensic sciences*. – 2018. – Vol. 63, iss. 3. – Pp. 735–739.

127. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke / S. S. Omran, M. P. Lerario, G. Gialdini [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.006 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2019. – Vol. 28, iss. 4. – Pp. 882–889.

128. Clinical outcomes of CADASIL-associated NOTCH3 mutations in 451,424 European ancestry community volunteers / J. A. H. Masoli, L. C. Pilling, G. A. Kuchel, D. Melzer. – DOI 10.1007/s12975-018-0671-6 // *Translational stroke research*. – 2019. – Vol. 10, iss. 4. – Pp. 339–341.

129. Clinical practice, resource utilization, and outcomes of device closure of patent foramen ovale in pediatrics / S. C. Menon, A. Grove, M. McFadden [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.007 // *Pediatric neurology*. – 2014. – Vol. 50, iss. 3. – Pp. 213–217.

130. Codd, P. J. Seckel syndrome and moyamoya / P. J. Codd, R. M. Scott, E. R. Smith. – DOI 10.3171/2008.12.PEDS08205 // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2009. – Vol. 3, iss. 4. – Pp. 320–324.

131. Cognitive outcome following unilateral arterial ischaemic stroke in childhood: effects of age at stroke and lesion location / R. Westmacott, R. Askalan, D.

MacGregor [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-8749.2009.03403.x // *Developmental medicine and child neurology*. –2010. – Vol. 52, iss. 4. – Pp. 386–393.

132. Combined effects of socioeconomic position, smoking, and hypertension on risk of ischemic and hemorrhagic stroke / H. Nordahl, M. Osler, B. L. Frederiksen [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, iss. 9. – Pp. 2582–2587.

133. Combined effects of socioeconomic position, smoking, and hypertension on risk of ischemic and hemorrhagic stroke / H. Nordahl, M. Osler, B. L. Frederiksen [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, iss. 9. – Pp. 2582–2587.

134. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke / R. E. Roach, F. M. Helmerhorst, W. M. Lijfering [et al.]. – Text: electronic // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2015. – Vol. 2015, iss. 8. – URL:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011054.pub2/full>. – Date of publication: 27.08.2015.

135. Community-based case-control study of childhood stroke risk associated with congenital heart disease / C. K. Fox, S. Sidney, H. J. Fullerton [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.007218 // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, iss. 2 – Pp. 336–340.

136. Concurrent validity and reliability of retrospective scoring of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale / L. A. Beslow, S. E. Kasner, S. E. Smith [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.111.633305 // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, iss. 2. – Pp. 341–345.

137. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults / A. Aigner, U. Grittner, A. Rolfs [et al.] // *Stroke*. –2017. – Vol. 48, iss. 7. – Pp. 1744–1751.

138. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia / M. R. DeBaun, M. Gordon, R. C. McKinstry [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1401731 // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 371, iss. 8. – Pp. 699–710.

139. Cook, S. Dyslipidemia and pediatric obesity / S. Cook, R. E. W. Kavey // *Pediatric clinics of North America*. – 2011. – Vol. 58, iss. 6. – Pp. 1363–1373.

140. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review / W. Brinjikji, S. Duffy, A. Burrows [et al.]. – DOI 10.1136/neurintsurg-2016-012391 // Journal of neurointerventional surgery. – 2017. – Vol. 9, iss. 6. – Pp. 529–534.
141. Cramer, S. C. Recovery After Stroke / S. C. Cramer. – DOI 10.1212/CON.0000000000000838 // Continuum: lifelong learning in neurology. – 2020. – Vol. 26, iss. 2. – Pp. 415–434.
142. Craniocervical arterial dissection in children: diagnosis and treatment / N. V. Stence, L. Z. Fenton, N. A. Goldenberg [et al.]. – DOI 10.1007/s11940-011-0149-2 // Current treatment options in neurology. – 2011. – Vol. 13, iss. 6. – Pp. 636–648.
143. Current concepts and clinical applications of stroke genetics / G. J. Falcone, R. Malik, M. Dichgans, J. Rosand // The Lancet. Neurology. – 2014. – Vol. 13, iss. 4. – Pp. 405–418.
144. Current status of biomarker research in neurology / J. Polivka, K. Krakorova, M. Peterka [et al.]. – DOI 10.1186/s13167-016-0063-5. – Text: electronic // The EPMA journal. – 2016. – Vol. 7, iss. 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931703>. – Date of publication: 04.07.2016.
145. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction / D. M. Milewicz, J. R. Østergaard, L. M. Ala-Kokko [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.a.33657 // American journal of medical genetics. Part A. – 2010. – Vol. 152A, iss. 10. – Pp. 2437–2443.
146. DeBaun, M. R. Prevention of central nervous system sequelae in sickle cell disease without evidence from randomized controlled trials: the case for a team-based learning collaborative / M. R. DeBaun, A. A. King. – DOI 10.1182/asheducation-2016.1.632 // Hematology. – 2016. – Vol. 2016, iss. 1. – Pp. 632–639.
147. Decompressive craniectomy in childhood posterior circulation stroke: a case series and review of the literature / A. K. Montgomery, W. J. Maixner, D. Wallace [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.005 // Pediatric neurology. – 2012. – Vol. 47, iss. 3. – Pp. 193–197.

148. Delayed diagnosis of acute ischemic stroke in children: a registry-based study in Switzerland / C. Martin, E. von Elm, M. El-Koussy [et al.]. – DOI 10.4414/smw.2011.13281. – Text: electronic // Swiss medical weekly. –2011. – Vol. 141. – URL: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1366>. – Date of publication: 10.10.2011.

149. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review / S. Körver, M. Vergouwe, C. E. M. Hollak [et al.] // Molecular genetics and metabolism. –2018. – Vol. 125, iss. 3. – Pp. 205–216.

150. Diabetes Mellitus Is Associated with Poor In-Hospital and Long-Term Outcomes in Young and Midlife Stroke Survivors / B. J. MacIntosh, E. Cohen, J. Colby-Milley [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.120.019991. – Text: electronic // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, iss. 14. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019991>. – Date of publication: 03.07.2021.

151. Diagnosis of vertebral artery dissection in childhood posterior circulation arterial ischemic stroke / N. McCrea, D. Saunders, E. Bagkeris [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.12945 // Developmental medicine and child neurology. – 2016. – Vol. 58. – Pp. 63–69.

152. Diagnostic Yield of TEE in Patients with Cryptogenic Stroke and TIA with Normal TTE: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Shah, P. Malik, U. Patel [et al.]. – DOI 10.3390/neurolint13040063 // Neurology international. – 2021. – Vol. 13, iss. 4. – Pp. 659–670.

153. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults / V. Ignjatovic, L. Pelkmans, H. Kelchtermans [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2015.10.034 // Thrombosis research. – 2015. – Vol. 136, iss. 6. – Pp. 1303–1309.

154. Differential diagnosis of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and ischemic stroke using 3D pseudocontinuous arterial spin labeling / R. Li, H. F. Xiao, J. H. Lyu [et al.]. – DOI 10.1002/jmri.25354 // Journal of magnetic resonance imaging. – 2017. – Vol. 45, iss. 1. – Pp. 199–206.

155. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis / S. C. Larsson, A. Wallin, A. Wolk, H. S. Markus. – DOI 10.1186/s12916-016-0721-4. – Text: electronic // BMC medicine. – 2016. – Vol. 14, iss. 1. – URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0721-4>. – Date of publication: 24.11.2016.

156. Discovery of asymptomatic moyamoya arteriopathy in pediatric syndromic populations: radiographic and clinical progression / N. Lin, L. Baird, M. Koss [et al.]. – DOI 10.3171/2011.10.FOCUS11228. – Text: electronic // Neurosurgical focus. – 2011. – Vol 31, iss. 6. – URL: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/31/6/2011.10.focus11228.xml>. – Date of publication: 01.12.2011.

157. Disrupted nitric oxide signaling due to GUCY1A3 mutations increases risk for moyamoya disease, achalasia and hypertension / S. Wallace, D. C. Guo, E. Regalado [et al.]. – DOI 10.1111/cge.12739 // Clinical genetics. – 2016. – Vol. 90, iss. 4. – Pp. 351–360.

158. Down syndrome and moyamoya: clinical presentation and surgical management / A. P. See, A. E. Ropper, D. L. Underberg [et al.]. – DOI 10.3171/2014.12.PEDS14563 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2015. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 58–63.

159. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin / T. Grosser, S. Fries, J. A. Lawson [et al.]. – DOI 10.1161/circulationaha.112.117283 // Circulation. – 2013. – Vol. 127, iss. 3. – Pp. 377–385.

160. Duarte, A. A. Diabetes care in figures: current pitfalls and future scenario / A. A. Duarte, S. Mohsin, O. Golubnitschaja // The EPMA journal. – 2018. – Vol. 9, iss. 2. – Pp. 125–131.

161. Dynamic arterial compression in pediatric vertebral arterial dissection / N. Rollins, B. Braga, A. Hogge [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.116.016236 // Stroke. – 2017. – Vol. 48, iss. 4. – Pp. 1070–1073.

162. Early childhood constraint therapy for sensory/motor impairment in cerebral palsy: a randomised clinical trial protocol / O. Chorna, J. Heathcock, A. Key [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2015-010212. – Text: electronic // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5,

iss. 12. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/12/e010212>. – Date of publication: 07.12.2015.

163. Early predictors of psychosocial functioning 5 years after paediatric stroke / M. Greenham, V. Anderson, A. Cooper [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.13519 // *Developmental medicine and child neurology*. – 2017. – Vol. 59, iss. 10. – Pp. 1034–1041.

164. Early-onset bilateral cerebral arteriopathies: cohort study of phenotype and disease course / A. Al-Yassin, D. E. Saunders, M. T. Mackay, V. Ganesan. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001969 // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85, iss. 13. – Pp. 1146–1153.

165. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2 / Q. Zhou, D. Yang, A. K. Ombrello [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1307361 // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 370, iss. 10. – Pp. 911–920.

166. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care / S. Rajsic, H. Gothe, H. H. Borba [et al.]. – DOI 10.1007/s10198-018-0984-0 // *Health economics in prevention and care*. – 2019. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 107–134.

167. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial / K. T. Ong, J. Perdu, J. De Backer [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(10)60960-9 // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, iss. 9751. – Pp. 1476–1484.

168. Effect of transfusion therapy on transcranial Doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease / J. L. Kwiatkowski, E. Yim, S. Miller, R. J. Adams. – DOI 10.1002/pbc.22951 // *Pediatric blood and cancer*. – 2011. – Vol. 56, iss. 5. – Pp. 777–782.

169. Effectiveness of surgical revascularization for stroke prevention in pediatric patients with sickle cell disease and moyamoya syndrome / W. Yang, R. Xu, J. L. Porras [et al.]. – DOI 10.3171/2017.1.PEDS16576 // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2017. – Vol. 20, iss. 3. – Pp. 232–238.

170. Ellis, M. J. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: review and recommendations / M. J. Ellis, C. Amlie-Lefond, D. B. Orbach. – DOI

10.1212/WNL.0b013e31826958bf // Neurology. – 2012. – Vol. 79, iss.13, suppl. 1. – Pp. S158–S164.

171. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial / T. J. Bernard, M. J. Rivkin, K. Scholz [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.004919 // Stroke. – 2014. – Vol. 45, iss. 7. – Pp. 2018–2023.

172. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) in the management of Moyamoya syndrome in children with sickle cell disease / A. Alamri, P. Hever, J. Cheserem [et al.]. – DOI 10.1080/02688697.2017.1339227 // British journal of neurosurgery. – 2019. – Vol. 33, iss. 2 – Pp. 161–164.

173. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials / M. Goyal, B. K. Menon, W. H. van Zwam [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)00163-X // Lancet. – 2016. – Vol. 387, iss. 10029. – Pp. 1723–1731.

174. Enhanced long-term brain magnetic resonance imaging evaluation of children with sickle cell disease after hematopoietic cell transplantation / N. S. Green, M. Bhatia, E. Y. Griffith [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbmt.2017.01.007 // Biology of blood and marrow transplantation. – 2017. – Vol. 23, iss. 4. – Pp. 670–676.

175. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus / D. L. Bhatt, T. Grosser, J. F. Dong [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2016.11.050 // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69, iss. 6. – Pp. 603–612.

176. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry // G. A. deVeber, A. Kirton, F. A. Booth [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016 // Pediatric neurology. – 2017. – Vol. 69. – Pp. 58–70.

177. Epidemiology and risk factors for stroke in young individuals: implications for prevention / A. Hussain, M. Lee, J. Rana, S. S. Virani. – DOI 10.1097/HCO.0000000000000894 // Current opinion in cardiology. – 2021 – Vol. 36, iss. 5. – Pp. 565–571.

178. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century / Y. Béjot, H. Bailly, J. Durier, M. Giroud. – DOI 10.1016/j.lpm.2016.10.003 // La Presse médicale. – 2016. – Vol. 45, iss. 12, part 2. – Pp. e391–e398.

179. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults / M. S. Ekker, E. M. Boot, A. B. Singhal [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(18)30233-3 // The Lancet. Neurology. – 2018. – Vol. 17, iss. 9. – Pp. 790–801.

180. Ethnic and Geographical Differences in Ischaemic Stroke Among Young Adults / N. Yesilot, J. Putaala, S. Z. Bahar, T. Tatlisumak. – DOI 10.2174/1570161115666170202161719 // Current vascular pharmacology. – 2017. – Vol. 15, iss. 5. – Pp. 416–429.

181. Etiology and treatment of arterial ischemic stroke in children and young adults / S. N. Poisson, T. Q. Schardt, A. Dingman, T. J. Bernard. – DOI 10.1007/s11940-014-0315-4. – Text: electronic // Current treatment options in neurology. – 2014. – Vol. 16, iss. 10. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-014-0315-4>. – Date of publication: 18.09.2014.

182. Etiology of first-ever ischemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study / N. Yesilot Barlas, J. Putaala, U. Waje-Andreassen [et al.]. – DOI 10.1111/ene.12228 // European journal of neurology. – 2013. – Vol. 20, iss. 11. – Pp. 1431–1439.

183. Expanding the role of primary care in the prevention and treatment of childhood obesity: a review of clinic- and community-based recommendations and interventions / M. Vine, M. B. Hargreaves, R. R. Briefel, C. Orfield. – Text: electronic // Journal of obesity. – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/job/2013/172035>. – Date of publication: 28.04.2013.

184. Extracorporeal membrane oxygenation for bridge to heart transplantation among children in the United States: analysis of data from the Organ Procurement and Transplant Network and Extracorporeal Life Support Organization Registry / C. S. Almond, T. P. Singh, K. Gauvreau [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991505 // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – Pp. 2975–2984.

185. Extreme binge drinking among 12th-grade students in the United States: prevalence and predictors / M. E. Patrick, J. E. Schulenberg, M. E. Martz [et al.] // *JAMA pediatrics*. – 2013. – Vol. 167, iss. 11. – Pp. 1019–1025.

186. Factors affecting cognitive outcome in early pediatric stroke / M. Studer, E. Boltshauser, A. Capone Mori [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.000000000000162 // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, iss. 9. – Pp. 784–792.

187. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection / S. Debette, B. Goeggel Simonetti, S. Schilling [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001027 // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, iss. 22. – Pp. 2023–2031.

188. Five-Year Mortality After Transient Ischemic Attack: Focus on Cardiometabolic Comorbidity and Hospital Readmission / M. Yousufuddin, N. Young, L. Keenan [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.117.020022 // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, iss. 3. – Pp. 730–733.

189. Ganesan, V. Moyamoya: defining current knowledge gaps / V. Ganesan, E. R. Smith. – DOI 10.1111/dmcn.12708 // *Developmental medicine and child neurology*. – 2015. – Vol. 57, iss. 9. – Pp. 786–787.

190. Genetic architecture of white matter hyperintensities differs in hypertensive and nonhypertensive ischemic stroke / G. J. Falcone, P. Adib-Samii, W. Devan [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.006849 // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, iss. 2. – Pp. 348–353.

191. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations / S. Bevan, M. Traylor, P. Adib-Samii [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.112.665760 // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, iss. 12. – Pp. 3161–3167.

192. Genetic Polymorphisms Associated with Thrombotic Disease Comparison of Two Territories: Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. – DOI 10.1155/2019/3745735. – Text: electronic // *Disease markers*. – 2019. – Vol. 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2019/3745735>. – Date of publication: 30.10.2019.

193. Genetic risk factors for ischemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies / M. Traylor, M. Farrall, E. G. Holliday [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(12)70234-X // The Lancet. Neurology. – 2012. – Vol. 11, iss. 11. – Pp. 951–962.

194. Genetic variants promoting smooth muscle cell proliferation can result in diffuse and diverse vascular diseases: evidence for a hyperplastic vasculomyopathy / D. M. Milewicz, C. S. Kwartler, C. L. Papke [et al.]. – DOI 10.1097/GIM.0b013e3181cdd687 // Genetics in medicine. – 2010. – Vol. 12, iss. 4. – Pp. 196–203.

195. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke / C. Bellenguez, S. Bevan, A. Gschwendtner [et al.] // Nature genetics. – 2012. – Vol. 44, iss. 3. – Pp. 328–333.

196. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V. L. Feigin, M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(13)61953-4 // Lancet. – 2014. – Vol. 383, iss. 9913. – Pp. 245–254.

197. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)30506-2 / M. J. O'Donnell, S. L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388, iss. 10046. – Pp. 761–770.

198. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)30506-2 / M. J. O'Donnell, S. L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388, iss. 10046. – Pp. 771–775.

199. Global mortality burden of cirrhosis and liver cancer attributable to injection drug use, 1990-2016: an age-period-cohort and spatial autocorrelation analysis / J. Yang, Y. Zhang, L. Luo [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph15010170. – Text: electronic // International journal of environmental research and public health. – 2018. – Vol. 15, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/1/170>. – Date of publication: 22.01.2018.

200. Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults' initiative-the GOAL initiative: study protocol and rationale of a multicentre retrospective individual patient data meta-analysis / M. S. Ekker, M. A. Jacob, M. M. E. van Dongen [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-031144. – Text: electronic // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, iss. 11. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/11/e031144>. – Date of Publication: 14.11.2019.

201. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Stroke Collaborators. – DOI 10.1016/S1474-4422(19)30034-1 // The Lancet. Neurology. –2019. – Vol. 18, iss. 5. – Pp. 439–458.

202. Gompel, A. Are we overestimating the stroke risk related to contraceptive pills? / A. Gompel, G. Plu-Bureau. – DOI 10.1097/WCO.0000000000000046 // Current opinion in neurology. – 2014. – Vol. 27, iss. 1. – Pp. 29–34.

203. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). – DOI 10.2176/nmc.52.245 / Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis, Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases // Neurologia medico-chirurgica. – 2012. – Vol. 52, iss. 5. – Pp. 245–266.

204. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 / European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. – DOI 10.1159/000131083 // Cerebrovascular diseases. – 2008. – Vol. 25, iss. 5. – Pp. 457–507.

205. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan, B. Ovbiagele, H. R. Black [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0000000000000024 // Stroke. – 2014. –Vol. 45, iss. 7. – Pp. 2160–2236.

206. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / C. Bushnell, L. D. McCullough, I. A. Awad [et al.]. – DOI

10.1161/01.str.0000442009.06663.48 // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, iss. 5. – Pp. 1545–1588.

207. Guidelines for urgent management of stroke in children / M. J. Rivkin, T. J. Bernard, M. M. Dowling, C. Amlie-Lefond. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016 // *Pediatric neurology*. – 2016. – Vol. 56. – Pp. 8–17.

208. Hackam, D. G. Cannabis and stroke: systematic appraisal of case reports / D. G. Hackam. – DOI 10.1161/STROKEAHA.115.008680 // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, iss. 3. – Pp. 852–856.

209. Harari, G. Combined association of occupational and leisure-time physical activity with all-cause and coronary heart disease mortality among a cohort of men followed-up for 22 years / G. Harari, M. S. Green, S. Zelber-Sagi // *Occupational and environmental medicine*. – 2015. – Vol. 72, iss. 9. – Pp. 617–624.

210. Hartke, R. J. Survey of survivors' perspective on return to work after stroke / R. J. Hartke, R. Trierweiler. – DOI 10.1179/1074935714Z.00000000044 // *Topics in stroke rehabilitation*. – 2015. – Vol. 22, iss. 5. – Pp. 326–334.

211. Hathidara, M. Y. Stroke in the Young: A Global Update / M. Y. Hathidara, V. Saini, A. M. Malik. – DOI 10.1007/s11910-019-1004-1. – Text: electronic // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – Vol. 19, iss. 11. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-019-1004-1>. – Date of publication: 25.11.2019.

212. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey / D. Hemachandra, R. McKetin, N. Cherbuin, K. J. Anstey // *Australian and New Zealand journal of public health*. – 2016. – Vol. 40, iss. 3. – Pp. 226–230.

213. Hemostasis genes' condition in young slavic patients with ischemic stroke / V. V. Gusev, O. A. Lvova, A. M. Alashev [et al.] // *Cerebrovascular Diseases: abstracts 22nd European Stroke Conference, London, UK, May 28-31, 2013*. – Basel: Karger, 2013. – Vol 35, suppl. 3. – P. 459.

214. Hereditary cerebral small vessel diseases: a review / A. Federico, I. D. Donato, S. Bianchi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jns.2012.07.041 // *Journal of the neurological sciences*. – 2012. – Vol. 322, iss. 1-2. – Pp. 25–30.

215. High critical care usage due to pediatric stroke: results of a population-based study / C. K. Fox, S. C. Johnston, S. Sidney, H. J. Fullerton. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3182616fd7 // *Neurology*. – 2012 – Vol. 79, iss. 5. – Pp. 420–427.
216. Hills, N. K. Timing and number of minor infections as risk factors for childhood arterial ischemic stroke / N. K. Hills, S. Sidney, H. J. Fullerton. – DOI 10.1212/WNL.0000000000000752 // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, iss. 10. – Pp. 890–897.
217. Hills, N. K. Timing and number of minor infections as risk factors for childhood arterial ischemic stroke / N. K. Hills, S. Sidney, H. J. Fullerton. – DOI 10.1212/WNL.0000000000000752 // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, iss. 10. – Pp. 890–897.
218. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update / G. Plu-Bureau, J. Hugon-Rodin, L. Maitrot-Mantelet, M. Canonico // *Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – Vol. 27, iss. 1. – Pp. 35–45.
219. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? / J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Kaste, T. Tatlisumak // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, iss. 2. – Pp. 356–361.
220. How I treat and manage strokes in sickle cell disease / A. A. Kassim, N. A. Galadanci, S. Pruthi, M. R. DeBaun. – DOI 10.1182/blood-2014-09-551564 // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, iss. 22. – Pp. 3401–3410.
221. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia: TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial / R. E. Ware, B. R. Davis, W. H. Schultz [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(15)01041-7 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, iss. 10019. – Pp. 661–670.
222. Hyperglycaemia monitoring and management in stroke care: policy vs. practice / E. A. Mitchell, V. E. Coates, A. A. Ryan [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-5491.2012.03693.x // *Diabetic medicine*. – 2012. – Vol. 29, iss. 9. – Pp. 1108–1114.

223. Hypertension and lifetime risk of stroke / T. C. Turin, T. Okamura, A. R. Afzal [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2016. – Vol. 34, iss. 1. – Pp. 116–122.

224. Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation / F. Pistoia, S. Sacco, D. Degan [et al.]. – DOI 10.1007/s40292-015-0115-2 // *High blood pressure and cardiovascular prevention*. – 2016. – Vol. 23, iss. 1. – Pp. 9–18.

225. Hypertension at time of diagnosis and long-term outcome after childhood ischemic stroke / L. N. Brush, P. T. Monagle, M. T. Mackay, A. L. Gordon. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3182896ffb // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80, iss. 13. – Pp. 1225–1230.

226. Hypertension is Associated with Increased Mortality in Children Hospitalized With Arterial Ischemic Stroke / M. M. Adil, L. A. Beslow, A. I. Qureshi [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.002 // *Pediatric neurology*. – 2016. – Vol. 56. – Pp. 25–29.

227. Identification of nine genes as novel susceptibility loci for early-onset ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage / Y. Yamada, K. Kato, M. Oguri [et al.]. – DOI 10.3892/br.2018.1104 // *Biomedical reports*. – 2018. – Vol. 9, iss. 1. – Pp. 8–20.

228. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project / N. Allen, J. D. Berry, H. Ning [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, iss. 1. – Pp. 37–44.

229. 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 / G. Kenet, L. K. Lütkehoff, M. Albisetti [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, iss. 16. – Pp. 1838–1847.

230. Incidence of first stroke in pregnant and nonpregnant women of childbearing age: a population-based cohort study from England / L. Ban, N. Sprigg, A. J. Abdul Sultan [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.116.004601. – Text: electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, iss. 4. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532991>. – Date of publication: 21.04.2017.

231. Incidence of recurrence in posterior circulation childhood arterial ischemic stroke / M. Y. Uohara, L. A. Beslow, L. Billingham [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2016.5166 // JAMA neurology. – 2017. – Vol. 74, iss. 3. – Pp. 316–323.

232. Incidence, clinical features, and treatment of familial moyamoya in pediatric patients: a single-institution series / J. Gaillard, J. Klein, D. Duran [et al.]. – DOI 10.3171/2016.12.PEDS16468 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2017. – Vol. 19, iss. 5. – Pp. 553–559.

233. Incidence, outcome, and risk factors for stroke after the Fontan procedure / D. S. Chun, M. S. Schamberger, T. Flaspohler [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2003.09.023 // The American journal of cardiology. – 2004 – Vol. 93, iss. 1. – Pp. 117–119.

234. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study / L. Li, G. S. Yiin, O. C. Geraghty [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(15)00132-5 // The Lancet. Neurology. – 2015. – Vol. 14, iss. 9. – Pp. 903–913.

235. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10-year population-based study / N. L. Cabral, A. T. Freire, A. B. Conforto [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.117.018531 // Stroke. – 2017. – Vol. 48, iss. 11. – Pp. 2925–2930.

236. Inflammatory biomarkers in childhood arterial ischemic stroke: correlates of stroke cause and recurrence / H. J. Fullerton, G. A. deVeber, N. K. Hills [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.116.013719 // Stroke. – 2016. – Vol. 47, iss. 9. – Pp. 2221–2228.

237. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Chiasakul, E. De Jesus, J. Tong [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.119.012877. – Text: electronic // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, iss. 19. – URL:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.012877>. – Date of publication: 24.09.2019.

238. International Paediatric Stroke Study: stroke associated with cardiac disorders / M. M. Dowling, L. S. Hynan, W. Lo [et al.]. – DOI 10.1111/j.1747-4949.2012.00925.x // International journal of stroke. – 2013. – Vol. 8, iss. SA100. – Pp. 39–44.

239. Intracranial vasculopathy and infarct recurrence in children with sickle cell anaemia, silent cerebral infarcts and normal transcranial Doppler velocities / N. A. Choudhury, M. R. DeBaun, M. R. Ponisio [et al.]. – DOI 10.1111/bjh.14979 // British journal of haematology. – 2018. – Vol. 183, iss. 2. – Pp. 324–326.

240. Ischemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences / N. A. Maaijwee, L. C. Rutten-Jacobs, P. Schaapsmeeders [et al.] // Nature reviews. Neurology. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 315–325.ar

241. Ischemic stroke in young adults of northern China: characteristics and risk factors for recurrence / F. Li, L. Yang, R. Yang [et al.] // European neurology. – 2017. – Vol. 77, suppl. 3–4. – Pp. 115–122.

242. Ischemic stroke in young adults: profile of SARAH Hospital Brasília from 2008 to 2012 / V. V. Montanaro, D. D. Freitas, M. C. Ruiz [et al.]. – DOI 10.1097/NRL.000000000000110 // The neurologist. – 2017. – Vol. 22, iss. 2. – Pp. 61–63.

243. Jansson, S. P. Effects of fasting blood glucose levels and blood pressure and treatment of diabetes and hypertension on the incidence of cardiovascular disease: a study of 740 patients with incident Type 2 diabetes with up to 30 years' follow-up / S. P. Jansson, K. Svärdsudd, D. K. Andersson. – DOI 10.1111/dme.12514 // Diabetic medicine. – 2014. – Vol. 31, iss. 9. – Pp. 1055–1063.

244. Ji Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis / R. Ji, L. H. Schwamm, M. A. Pervez, A. B. Singhal // JAMA neurology. – 2013. – Vol. 70, iss. 1. – Pp. 51–57.

245. Kang, B. Moderate alcohol intake reduces risk of ischemic stroke in Korea / B. Kang, H. J. Bae. – DOI 10.1212/01.wnl.0000483265.94504.2d // Neurology – 2016. – Vol. 86, iss. 19. – P. 1850.

246. Kavey, R. E. Combined dyslipidemia in childhood / R. E. Kavey. – DOI 10.1016/j.jacl.2015.06.008 // *Journal of clinical lipidology*. – 2015. – Vol. 9, suppl. 5. – Pp. S41–S56.
247. Kirton, A. Life after perinatal stroke / A. Kirton, G. Deveber. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.000739 // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, iss. 11. – Pp. 3265–3271.
248. Kurth, T. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications / T. Kurth, H. Chabriat, M. G. Bousser. – DOI 10.1016/S1474-4422(11)70266-6 // *The Lancet. Neurology*. – 2012. – Vol. 11, iss. 1. – Pp. 92–100.
249. Lappin, J. M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review / J. M. Lappin, S. Darke, M. Farrell // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2017. – Vol. 88, iss. 12. – Pp. 1079–1091.
250. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration / A. M. Atz, T. G. Trivison, B. W. McCrindle [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2011.01.031 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, iss. 24. – Pp. 2437–2443.
251. Leucocyte count in young adults with first-ever ischaemic stroke: associated factors and association on prognosis / T. Heikinheimo, J. Putaala, E. Haapaniemi [et al.]. – DOI 10.1111/j.1747-4949.2012.00968.x // *International journal of stroke*. – 2015. – Vol. 10, iss. 2. – Pp. 245–250.
252. Leung, L. Y. Factors associated with delay in presentation to the hospital for young adults with ischemic stroke. – DOI 10.1159/000443242 / L. Y. Leung, L. R. Caplan // *Cerebrovascular diseases*. – 2016. – Vol. 42, iss. 1–2. – Pp. 10–14.
253. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the stroke in young Fabry patients study / B. von Sarnowski, J. Putaala, U. Grittner [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.112.665190 // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, iss. 1. – Pp. 119–125.
254. Lindgren, A. Stroke genetics: a review and update / A. Lindgren. – DOI 10.5853/jos.2014.16.3.114 // *Journal of stroke*. – 2014. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 114–123.

255. Long-term (>10-year) clinical follow-up after young embolic stroke/TIA of undetermined source / M. Nassif, M. E. Annink, H. Yang [et al.]. – DOI 10.1177/1747493019884520 // International journal of stroke. – 2021. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 7–11.

256. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years / L. C. Rutten-Jacobs, R. M. Arntz, N. A. Maaijwee [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2013.842 // JAMA. – 2013. – Vol. 309, iss. 11. – Pp. 1136–1144.

257. Long-term outcome after arterial ischemic stroke in children and young adults / B. Goeggel Simonetti, A. Cavelti, M. Arnold [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001555 // Neurology. – 2015. – Vol. 84, iss. 19. – Pp. 1941–1947.

258. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke / J. L. Saver, J. D. Carroll, D. E. Thaler [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1610057 // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377, iss. 11. – Pp. 1022–1032.

259. Long-term outcomes of pediatric ischemic stroke in adulthood / J. Elbers, G. deVeber, A. M. Pontigon, M. Moharir. – DOI 10.1177/0883073813484358 // Journal of child neurology. – 2014. – Vol. 29, iss. 6. – Pp. 782–788.

260. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study / L. C. A. Rutten-Jacobs, N. A. M. Maaijwee, R. M. Arntz [et al.]. – DOI 10.1002/ana.23953 // Annals of neurology. – 2013. – Vol. 74, iss. 4. – P. 592–601.

261. López Fernández, J. C. Actualización en la genética del ictus [Update on the genetics of stroke] / J. C. López Fernández, F. Rodríguez Esparragón, N. Buset Ríos. – DOI 10.1016/j.medcli.2014.02.009 // Medicina clínica. – 2014. – Vol. 143, iss. 4. – Pp. 176–179.

262. Loss of BRCC3 deubiquitinating enzyme leads to abnormal angiogenesis and is associated with syndromic moyamoya / S. Miskinyte, M. G. Butler, D. Hervé [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajhg.2011.04.017 // American journal of human genetics. – 2011. – Vol. 88, iss. 6. – Pp. 718–728.

263. Mackay, M. T. Childhood posterior circulation arterial ischemic stroke / M. T. Mackay, S. P. Prabhu, L. Coleman. – DOI 10.1161/STROKEAHA.110.583831 // Stroke. – 2010. – Vol. 41, iss. 10. – Pp. 2201–2209.

264. Mackay, M. T. Improving diagnosis of childhood arterial ischaemic stroke / M. T. Mackay, P. Monagle, F. E. Babl. – DOI 10.1080/14737175.2017.1395699 // Expert review of neurotherapeutics. – 2017. – Vol. 17, iss. 12. – Pp. 1157–1165.

265. Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke / J. P. Boardman, V. Ganesan, M. A. Rutherford [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2004-0427 // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, iss. 2. – Pp. 321–326.

266. Marenga, M. Disease burden of stroke in rural South Africa: an estimate of incidence, mortality and disability adjusted life years / M. Marenga, M. Y. Bertram, S. M. Tollman. – DOI 10.1186/s12883-015-0311-7. – Text: electronic // BMC neurology. – 2015. – Vol. 15. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-015-0311-7>. – Date of publication: 12.04.2015.

267. Medical management of moyamoya disease and recurrent stroke in an infant with Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) / E. Kiliç, E. Utine, S. Unal [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-012-1732-6 // European journal of pediatrics. – 2012. – Vol. 171, iss. 10. – Pp. 1567–1571.

268. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants / Y. Lu, K. Hajifathalian, M. Ezzati [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383, iss. 9921. – Pp. 970–983.

269. Michelson, A. D. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy / A. D. Michelson, D. L. Bhatt. – DOI 10.1182/blood-2017-03-742338 // Blood. – 2017. – Vol. 130, iss. 6. – Pp. 713–721.

270. Midlife Alcohol Consumption and the Risk of Stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / S. B. Jones, L. Loehr, C. L. Avery [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.115.010601 // Stroke. – 2015. – Vol. 46, iss. 11. – Pp. 3124–3130.

271. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study / K. Adelborg, S. K. Szépligeti, L. Holland-Bill [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.k96. – Text: electronic // *British Medical Journal*. –2018. – Vol. 360. – URL: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k96>. – Date of publication: 31.01.2018.
272. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children / K. P. Braun, M. F. Rafay, C. S. Uiterwaal [et al.]. – DOI 10.1161/01.STR.0000254484.10680.c6 // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, iss. 2. – Pp. 298–302.
273. Modified Rankin Scale for Neurologic Disability / J. van Swieten. – Text: electronic // MDCalc: [website]. – URL: <https://www.mdcalc.com/calc/1890/modified-rankin-scale-neurologic-disability>
274. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management / S. Guey, E. Tournier-Lasserre, D. Hervé, M. Kossorotoff. – DOI 10.2147/TACG.S42772. – Text: electronic // *The application of clinical genetics*. – 2015. – Vol. 8. – Pp. 49–68.
275. Moyamoya disease in a primarily white, Midwestern US population: increased prevalence of autoimmune disease / R. S. Bower, G. W. Mallory, M. Nwojo [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.111.000307 // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, iss. 7. – Pp. 1997–1999.
276. Moyamoya disease in children with congenital dwarfing conditions / P. Moftakhar, E. R. Smith, A. Choulakian [et al.]. – DOI 10.1159/000322017 // *Pediatric neurosurgery*. – 2010. – Vol. 46, iss. 5. – Pp. 373–380.
277. Moyamoya syndrome associated with Alagille syndrome: outcome after surgical revascularization / L. C. Baird, E. R. Smith, R. Ichord [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2014.10.067 // *The Journal of pediatrics*. –2015. – Vol. 166, iss. 2. – Pp. 470–473.
278. Moyamoya vascular pattern in Alagille syndrome / R. Rocha, I. Soro, A. Leitão [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.014 // *Pediatric neurology*. – 2012. – Vol. 47, iss. 2. – Pp. 125–128.

279. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes / R. Malik, G. Chauhan, M. Traylor [et al.]. – DOI 10.1038/s41588-018-0058-3 // *Nature genetics*. – 2018. – Vol. 50, iss. 4. – Pp. 524–537.

280. Multiple Silent Brain Infarcts Are Associated with Severer Stroke in Patients with First-Ever Ischemic Stroke without Advanced Leukoaraiosis / D. W. Chen, Y. X. Wang, J. Shi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.011 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2017. – Vol. 26, iss. 9. – Pp.1988–1995.

281. Mutation genotypes of RNF213 gene from moyamoya patients in Taiwan / M. J. Lee, Y. F. Chen, P. C. Fan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jns.2015.04.019 // *Journal of the neurological sciences*. – 2015. – Vol. 353, iss. 1–2. – Pp. 161–165.

282. Nagel, M. A. Update on varicella zoster virus vasculopathy / M. A. Nagel, D. Gilden. – DOI 10.1007/s11908-014-0407-z. – Text: electronic // *Current infectious disease reports*. – 2014. – Vol. 16, iss. 6. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-014-0407-z>. – Date of publication: 13.05.2014.

283. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Common Data Element Project - approach and methods / S. T. Grinnon, K. Miller, J. R. Marler [et al.]. – DOI 10.1177/1740774512438980 // *Clinical trials*. – 2012. – Vol. 9, iss. 3. – Pp. 322–329.

284. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children / A. Duat-Rodríguez, F. Carceller Lechón, M. Á. López Pino [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.04.007 // *Pediatric neurology*. – 2014. – Vol. 50, iss. 1. – Pp. 96–98.

285. Neurointerventions in children: radiation exposure and its import / D. B. Orbach, C. Stamoulis, K. J. Strauss [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr. A3758 // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2014. – Vol. 35, iss. 4. – Pp. 650–656.

286. NIH Stroke Scale (NIHSS). Text: electronic [website]. – URL: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/know-stroke/health->

professionals/nih-stroke-scale?search-term=doctors%20NIH%20Stroke%20Scale
(assessed 27.02.2024).

287. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults / T. Tatlisumak, B. Cucchiara, S. Kuroda [et al.]. – DOI 10.1038/nrneuro.2018.17 // Nature reviews. Neurology. – 2018. – Vol. 14, iss. 4. — Pp. 237–250.

288. Obesity and cardiovascular diseases / S. Kachur, C. J. Lavie, A. de Schutter [et al.] // Minerva medica. – 2017. – Vol. 108. – Pp. 212–228.

289. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults / A. B. Mitchell, J. W. Cole, P. F. McArdle [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.115.008940 // Stroke. – 2015. – Vol. 46, iss. 6. – Pp. 1690–1692.

290. Occupational and leisure-time physical activity differentially predict 6-year incidence of stroke and transient ischemic attack in women / C. Hall, J. E. Heck, D. P. Sandler [et al.]. – DOI 10.5271/sjweh.3787 // Scandinavian journal of work, environment and health. – 2019. – Vol. 45, iss. 3. – Pp. 267–279.

291. Outcome and recurrence 1 year after pediatric arterial ischemic stroke in a population-based cohort / A. A. Mallick, V. Ganesan, F. J. Kirkham [et al.]. – DOI 10.1002/ana.24626 // Annals of neurology. – 2016. – Vol. 79, iss. 5. – Pp. 784–793.

292. Pediatric arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: a nationwide population-based study / R. Tuckuviene, A. L. Christensen, J. Helgestad [et al.]. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2010. 02100.x // Acta paediatrica. – 2011. – Vol. 100, iss. 4. – Pp. 543–549.

293. Pediatric ischemic stroke: The relationship between the probability of disability in the outcome and thrombophilic genes' polymorphisms / O. Lvova, A. Sergeev, A. Rakhmatova, V. Gusev. – DOI 10.1016/j.jns.2017.08.351 // Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – Vol. 381. – P. 111. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.351>

294. Parent education and biologic factors influence on cognition in sickle cell anemia / A. A. King, J. J. Strouse, M. J. Rodeghier [et al.]. – DOI 10.1002/ajh.23604 // American journal of hematology. – 2014. – Vol. 89, iss. 2. – Pp. 162–167.

295. Park, D. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease? a cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of

491,773 individuals in the USA / D. Park, J.-H. Lee, S. Han. – DOI 10.1097/MD.00000000000008769. – Text: electronic / Medicine. – 2017. – Vol. 96, iss. 48. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5728753>. – Date of publication: 01.12.2017.

296. Pasarikovski, C. R. Mechanical thrombectomy and intravascular imaging for cerebral venous sinus thrombosis: a preclinical model / C. R. Pasarikovski, J. C. Ku, J. Keith [et al.]. – DOI 10.3171/2020.6. JNS201795. – Text: electronic // Journal of neurosurgery. – 2020. – Vol.135, iss. 2. – URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/135/2/article-p425.xml>. – Date of publication: 30.10.2020.

297. Patent foramen ovale closure with GORE HELEX or CARDIOFORM Septal Occluder vs. antiplatelet therapy for reduction of recurrent stroke or new brain infarct in patients with prior cryptogenic stroke: Design of the randomized Gore REDUCE Clinical Study / S. E. Kasner, L. Thomassen, L. Søndergaard [et al.]. – DOI 10.1177/1747493017701152 // International journal of stroke. – 2017. – Vol. 12, iss. 9. – Pp. 998–1004.

298. Pathogenesis of Ischemic Stroke: Role of Epigenetic Mechanisms / R. Stanzione, M. Cotugno, F. Bianchi [et al.]. – DOI 10.3390/genes11010089. – Text: electronic // Genes. – 2020. – Vol. 11, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/1/89>. – Date of publication: 13.01.2020.

299. Pathogenic classification of LPL gene variants reported to be associated with LPL deficiency / R. Rodrigues, M. Artieda, D. Tejedor [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacl.2015.12.015 // Journal of clinical lipidology. – 2016. – Vol. 10, iss. 2. – Pp. 394–409.

300. Pathways for neuroimaging of childhood stroke / D. M. Mirsky, L. A. Beslow, C. Amlie-Lefond [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.004 // Pediatric neurology. – 2017. – Vol. 69. – Pp. 11–23.

301. Patient and process factors associated with type of first neuroimaging and delayed diagnosis in childhood arterial ischemic stroke / M. Daverio, S. Bressan, D. Gregori [et al.]. – DOI 10.1111/acem.13001 // Academic emergency medicine. – 2016. – Vol. 23, iss. 9. – Pp. 1040–1047.

302. Patrono, C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin / C. Patrono. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.05.012 // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 66, iss. 1. – Pp. 74–85.

303. Pediatric acute stroke protocol activation in a children's hospital emergency department / T. R. Ladner, J. Mahdi, M. C. Gindville [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.115.009961 // Stroke. – 2015. – Vol. 46, iss. 8. – Pp. 2328–2331.

304. Pediatric arterial ischemic stroke: epidemiology, risk factors, and management / R. J. Felling, L. R. Sun, E. C. Maxwell [et al.]. – DOI 10.1016/j.bcmed.2017.03.003 // Blood cells, molecules, and diseases. – 2017. – Vol. 67. – Pp. 23–33.

305. Performance of bedside stroke recognition tools in discriminating childhood stroke from mimics / M. T. Mackay, L. Churilov, G. A. Donnan [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002736 // Neurology. – 2016. – Vol. 86, iss. 23. – Pp. 2154–2161.

306. Perry, L. D. Screening for cerebrovascular disease in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): an evidence-based proposal / L. D. Perry, F. Robertson, V. Ganesan. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.010 // Pediatric neurology. – 2013. – Vol. 48, iss. 4. – Pp. 294–298.

307. Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke / J. Polívka, V. Rohan, P. Sevcík, J. Polívka. – DOI 10.1186/1878-5085-5-9. – Text: electronic // The EPMA journal. – 2014. – Vol. 5, iss. 1. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/1878-5085-5-9>. – Date of publication: 04.06.2014.

308. Pial synangiosis for moyamoya syndrome in children with sickle cell anemia: a comprehensive review of reported cases / B. C. Kennedy, M. M. McDowell, P. H. Yang [et al.]. – DOI 10.3171/2013.10.FOCUS13405. – Text: electronic // Neurosurgical focus. – 2014. – Vol. 36, iss. 1. – URL: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/36/1/article-pE12.xml>. – Date of publication: 01.01.2014.

309. POLG1 mutations and stroke like episodes: a distinct clinical entity rather than an atypical MELAS syndrome / A. Cheldi, D. Ronchi, A. Bordoni [et al.] – DOI 10.1186/1471-2377-13-8. – Text: electronic // BMC neurology. – 2013. – Vol. 13, iss. 8. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570393>. – Date of publication: 15.01.2013.
310. Polivka, J. Predictive and individualized management of stroke-success story in Czech Republic / J. Polivka, Jr. J. Polivka, V. Rohan. – DOI 10.1007/s13167-018-0150-x // The EPMA journal. – 2018. – Vol. 9, iss. 4. – Pp. 393–401.
311. Prabhakaran, S. Acute stroke intervention: a systematic review / S. Prabhakaran, I. Ruff, R. A. Bernstein. – DOI 10.1001/jama.2015.3058 // Journal of the American Medical Association. –2015. – Vol. 313, iss. 14. – Pp. 1451–1462.
312. Predicting progression of intracranial arteriopathies in childhood stroke with vessel wall imaging / N. V. Stence, L. L. Pabst, A. L. Hollatz [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.117.017922 // Stroke. – 2017. – Vol. 48, iss. 8. – Pp. 2274–2277.
313. Predicting stroke through genetic risk functions: the CHARGE Risk Score Project / C. A. Ibrahim-Verbaas, M. Fornage, J. C. Bis [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.003044 // Stroke. – 2014. – Vol. 45, iss. 2. – Pp. 403–412.
314. Prediction factors of recurrent ischemic events in one year after minor stroke / C. Zhang, X. Zhao, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0120105. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, iss. 3. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120105>. – Date of publication: 16.03.2015.
315. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. W. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875 // Circulation. –2007. – Vol. 115, iss. 4. – Pp. 459–467.
316. Predictive impact of daily physical activity on new vascular events in patients with mild ischemic stroke / Y. Kono, H. Kawajiri, K. Kamisaka [et al.]. – DOI 10.1111/ijss.12392 // International journal of stroke. – 2015. – Vol. 10, iss. 2. – Pp. 219–223.

317. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study / C. Amlie-Lefond, T. J. Bernard, G. Sébire [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806307 // *Circulation*. – Vol. 119, iss. 10. – Pp. 1417–1423.

318. Predictors of quality of life in pediatric survivors of arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis / S. J. Friefeld, R. Westmacott, D. Macgregor, G. A. Deveber. – DOI 10.1056/NEJMoa1014164 // *Journal of child neurology*. – 2011. – Vol. 26, iss. 9. – Pp. 1186–1192.

319. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke / M. McDermott, E. C. Miller, T. Rundek [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, iss. 3. – Pp. 524–530.

320. Pregnancy loss and risk of ischaemic stroke and myocardial infarction / A. Maino, B. Siegerink, A. Algra [et al.]. – DOI 10.1111/bjh.14043 // *British journal of haematology*. – 2016. – Vol. 174, iss. 2. – Pp. 302–309.

321. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery / D. A. Savitz, V. A. Danilack, B. Elston, H. S. Lipkind // *American journal of epidemiology*. – 2014. – Vol. 180, iss. 1. – Pp. 41–44.

322. Preoperative transdural collateral vessels in moyamoya as radiographic biomarkers of disease / A. Storey, R. Michael Scott, R. Robertson, E. Smith. – DOI 10.3171/2016.9.PEDS16161 // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2017. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 289–295.

323. Prevalence and characteristics of concurrent down syndrome in patients with moyamoya disease / D. S. Kainth, S. A. Chaudhry, H. S. Kainth [et al.]. – DOI 10.1227/NEU.0b013e31827b9beb // *Neurosurgery*. – 2013 – Vol. 72, iss. 2. – Pp. 210–215.

324. Prevalence and clinical implications of renal artery stenosis in pediatric moyamoya disease / J. W. Baek, K. I. Jo, J. J. Park [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2015.11.002 // *European journal of pediatric neurology: EJPN*. – 2016. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 20–24.

325. Prevalence and predictors of learning and psychological diagnoses following pediatric arterial ischemic stroke / T. S. Williams, K. P. McDonald, S. D. Roberts [et al.]. – DOI 10.1080/87565641.2017.1353093 // *Developmental neuropsychology*. – 2017. – Vol. 42. – Pp. 309–322.

326. Prevalence of intracardiac shunting in children with sickle cell disease and stroke / M. M. Dowling, N. Lee, C. T. Quinn [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2009.10.012 // *The Journal of pediatrics*. – 2010. – Vol. 156, iss. 4. – Pp. 645–650.

327. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography / R. J. Adams, V. C. McKie, L. Hsu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199807023390102 // *The New England journal of medicine*. – 1998. – Vol. 2, iss. 339. – Pp. 5–11.

328. Probert, R. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: rare or underrecognized in children? / R. Probert, D. E. Saunders, V. Ganesan. – DOI 10.1111/j.1469-8749.2012.04433.x // *Developmental medicine and child neurology*. – 2013. – Vol. 55, iss. 4. – Pp. 385–389.

329. Progestin-only contraception and venous thromboembolism / M. A Blanco-Molina, M. Lozano, A. Cano [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2012.02.042 // *Thrombosis research*. – 2012. – Vol. 129, iss. 5. – Pp. e257–e262.

330. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device / C. D. Fraser, R. D. Jaquiss, D. N. Rosenthal [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1014164 // *The New England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 367, iss. 6. – Pp. 532–541.

331. Pulgaron, E. R. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment / E. R. Pulgaron, A. M. Delamater. – DOI 10.1007/s11892-014-0508-y. – Text: electronic // *Current diabetes reports*. – 2014. – Vol. 14, iss. 8. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-014-0508-y>. – Date of publication: 12.06.2014.

332. Putaala, J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis / J. Putaala. – DOI 10.1177/2396987316629860 // *European stroke journal*. – 2016. – Vol. 1, iss. 1. – Pp. 28–40.

333. Randomized trial of constraint-induced movement therapy and bimanual training on activity outcomes for children with congenital hemiplegia / L. Sakzewski, J. Ziviani, D. F. Abbott [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-8749.2010. 03859.x // *Developmental medicine and child neurology*. – 2011. – Vol. 53, iss. 4. – Pp. 313–320.

334. Real-life experience with hydroxyurea in sickle cell disease: a multicenter study in a cohort of patients with heterogeneous descent / P. Rigano, L. De Franceschi, L. Sainati [et al.]. – DOI 10.1016/j.bcnd.2017.08.017 // *Blood cells, molecules, and diseases*. – 2018. – Vol. 69. – Pp. 82–89.

335. Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke / N. K. Hills, S. C. Johnston, S. Sidney [et al.] // *Annals of neurology*. – 2012. – Vol. 72, iss. 6. – Pp. 850–858.

336. Reduction in overt and silent stroke recurrence rate following cerebral revascularization surgery in children with sickle cell disease and severe cerebral vasculopathy / E. M. Hall, J. Leonard, J. L. Smith [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26022 // *Pediatric blood and cancer*. – 2016. – Vol. 63, iss. 8. – Pp. 1431–1437.

337. Relationship between Factor V Leiden Gene Variant and Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study / A. Kumar, S. Misra, R. Sagar [et al.]. – DOI 10.4103/aian.AIAN_31_17 // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2017. – Vol. 20, iss. 3. – Pp. 284–288.

338. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients / R. Renna, F. Pilato, P. Profice [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2014. – Vol. 23, iss. 3. – Pp. e221–e227.

339. Risk factor profile by etiological subtype of ischemic stroke in the young / A. Jaffre, J. B. Ruidavets, L. Calviere [et al.]. – DOI 10.1016/j.clineuro.2014.02.017 // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2014. – Vol. 120. – Pp. 78–83.

340. Risk factors and etiology of young ischemic stroke patients in Estonia / S. Schneider, A. Kornejeva, R. Vibo, J. Kõrv. – DOI 10.1155/2017/8075697. – Text: electronic // *Stroke research and treatment*. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/srt/2017/8075697>. – Date of publication: 18.06.2017.

341. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study / M. E. van Alebeek, R. M. Arntz, M. S. Ekker [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X17707138 // Journal of cerebral blood flow and metabolism. – 2018. – Vol. 38, iss. 9. – Pp. 1631–1641.

342. Risk factors for cerebrovascular events following fontan palliation in patients with a functional single ventricle / P. C. Barker, C. Nowak, K. King [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2005.04.025 // The American journal of cardiology. – 2005. – Vol. 96, iss. 4. – Pp. 587–591.

343. Risk factors for poor outcome and mortality at 3 months after the ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.025 / S. Li, X. Zhao, C. Wang [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. – 2013. – Vol. 22, iss. 8. – Pp. e419–e425.

344. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: findings from a population-based study in Germany / L. Gerstl, R. Weinberger, R. von Kries [et al.] // European journal of paediatric neurology: EJPN. – 2018. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 380–386.

345. Risk factors, etiology and outcome of ischemic stroke in young adults: the Swiss young stroke study (SYSS) / B. Goeggel Simonetti, M.-L. Mono, U. Huynh-Do [et al.] // Journal of neurology. – 2015. – Vol. 262, iss. 9. – Pp. 2025–2032.

346. Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a prospective international study / H. J. Fullerton, M. Wintermark, N. K. Hills [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.115.011173 // Stroke. – 2016. – Vol. 47, iss. 1. – Pp. 53–59.

347. RNF213 p.R4810K variant and intracranial arterial stenosis or occlusion in relatives of patients with moyamoya disease / Y. Matsuda, Y. Mineharu, M. Kimura [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.019 // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. – 2017. – Vol. 26, iss. 8. – Pp. 1841–1847.

348. RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease / A. C. Cecchi, D. Guo, Z. Ren [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.006244 // Stroke. – 2014. – Vol. 45, iss. 11. – Pp. 3200–3207.

349. Rumsey, D. G. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: a review / D. G. Rumsey, B. Myones, P. Massicotte. – DOI

10.1016/j.bcnd.2017.02.009 // Blood cells, molecules, and diseases. –2017. – 67. – Pp. 34–40.

350. Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke / T. Schechter, A. Kirton, S. Laughlin [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2011-06-361535 // Blood. – 2012. – Vol. 119, iss. 4. – Pp. 949–956.

351. Safety of neuroangiography and embolization in children: complication analysis of 697 consecutive procedures in 394 patients / N. Lin, E. R. Smith, R. M. Scott, D. B. Orbach. – DOI 10.3171/2015.2. PEDS14431 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2015. – Vol. 16, iss. 4. – Pp. 432–438.

352. Safety of primed repetitive transcranial magnetic stimulation and modified constraint-induced movement therapy in a randomized controlled trial in pediatric hemiparesis / B. T. Gillick, L. E. Krach, T. Feyma [et al.]. – DOI 10.1016/j.apmr.2014.09.012 // Archives of physical medicine and rehabilitation. –2015. – Vol. 96, suppl. 4. – Pp. S104–S113.

353. Santa, K. M. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome / K. M. Santa. – DOI 10.1592/phco.30.11.1179 // Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 30, iss. 11. – Pp. 1179–1196.

354. Sarecka-Hujar, B. Risk Factors for Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults / B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta. – DOI 10.3390/brainsci10010024.]. – Text: electronic // Brain sciences. – 2020. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/1/24>. – Date of publication: 02.01.2020.

355. Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / D. C. Grossman, K. Bibbins-Domingo, S. J. Curry [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2017.6803 // JAMA. – 2017. – Vol. 317, iss. 23. – Pp. 2417–2426.

356. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study / M. A. Chadehumbe, P. Khatri, J. C. Khoury [et al.]. – DOI 10.1177/0883073808320756 // Journal of child neurology. –2009. – Vol. 24, iss. 1. – Pp. 9–12.

357. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood / N. S. Abend, L. A. Beslow, S. E. Smith [et al.] – DOI 10.1016/j.jpeds.2011.02.004 // *The Journal of pediatrics*. – 2011. – Vol. 159, iss. 3. – Pp. 479–483.
358. Seizures in acute childhood stroke / R. K. Singh, N. Zecavati, J. Singh [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2011.07.048 // *The Journal of pediatrics*. – 2012. – Vol. 160, iss. 2. – Pp. 291–296.
359. Sells, C. M. Stroke in pregnancy / C. M. Sells, S. K. Feske. – DOI 10.1055/s-0037-1608940 // *Seminars in neurology*. – 2017. – Vol. 37, iss. 6. – Pp. 669–678.
360. Sensitivity to acute cerebral ischemic injury in migraineurs: A retrospective case-control study / J. Mawet, K. Eikermann-Haerter, K. Y. Park [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002166 // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85, iss. 22. – Pp. 1945–1949.
361. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study / E. Chiquete, J. L. Ruiz-Sandoval, L. M. Murillo-Bonilla [et al.]. – DOI 10.1159/000346603 // *Cerebrovascular diseases*. – 2013. – Vol. 35, iss. 2. – Pp. 168–174.
362. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants / M. Dichgans, R. Malik, I. R. König [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.002707 // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, iss. 1. – Pp. 24–36.
363. Sharma, P. Genetics of ischemic stroke / P. Sharma, S. Yadav, J. F. Meschia // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2013. – Vol. 84, iss. 12. – Pp. 1302–1308.
364. Sher, K. Etiologic patterns of ischaemic stroke in young adults / K. Sher, S. Shah, S. Kumar // *Journal of the College of Physicians and Surgeons - Pakistan*. – 2013. – Vol. 23, iss. 7. – Pp. 472–475.
365. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults / C. A. Magee, L. Kritharides, J. Attia [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2869.2011.00993.x // *Journal of sleep research*. – 2012. – Vol. 21, iss. 4. – Pp. 441–447.

366. Silent cerebral infarction, income, and grade retention among students with sickle cell anemia / A. A. King, M. J. Rodeghier, J. A. Panepinto [et al.]. – DOI 10.1002/ajh.23805 // American journal of hematology. – 2014. – Vol. 89, iss. 10. – Pp. E188–E192.

367. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease / M. L. Hulbert, R. C. McKinstry, J. L. Lacey [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2010-01-261123 // Blood. – 2011. – Vol. 117, iss. 3. – Pp. 772–779.

368. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders / M. A. Grandner, N. J. Jackson, V. M. Pak. – DOI 10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x // Journal of sleep research. – 2012. – Vol. 21, iss. 4. – Pp. 427–433.

369. Sleep duration and risk of incident stroke by age, sex, and race: the REGARDS study / M. E. Petrov, G. Howard, M. E. Grandner [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.00000000000006424 // Neurology. – 2018. – Vol. 91, iss. 18. – Pp. e1702–e1709.

370. Sleep duration and risk of stroke events and stroke mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / W. Li, D. Wang, S. Cao [et al.] // International journal of cardiology. – 2016. – Vol. 223. – Pp. 870–876.

371. Sleep duration and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies / Q. He, H. Sun, X. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.sleep.2016.12.012 // Sleep medicine. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 66–74.

372. Smajlović, D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention / D. Smajlović. – DOI 10.2147/VHRM.S53203 // Vascular health and risk management. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 157–164.

373. Smith, E. R. Moyamoya biomarkers / E. R. Smith. – DOI 10.3340/jkns.2015.57.6.415 // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2015. – Vol. 57, iss. 6. – Pp. 415–421.

374. Smith, E. R. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines: a

review / E. R. Smith, R. M. Scott. – DOI 10.3171/2011.12. PEDS1172 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. –2012. – Vol. 9. – Pp. 353–360.

375. Smoking and risk of ischemic stroke in young men / J. Markidan, J. W. Cole, C. A. Cronin [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.117.018859 // Stroke. – 2018. – Vol. 49, iss. 5. – Pp. 1276–1278.

376. Social competence following neonatal and childhood stroke / W. Lo, A. Gordon, C. Hajek [et al.]. – DOI 10.1111/ij.s.12222 // International journal of stroke. – 2014. – Vol. 9, iss. 8. – Pp. 1037–1044.

377. Social competence following pediatric stroke: contributions of brain insult and family environment / V. Anderson, A. Gomes, M. Greenham [et al.] // Social neuroscience. –2014. – Vol. 9, iss. 5. – Pp. 471–483.

378. Spengos, K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 - the Athens young stroke registry / K. Spengos, K. Vemmos. – DOI 10.1111/j.1468-1331.2010. 03065.x // European journal of neurology. – 2010. – Vol. 17, iss. 11. – Pp. 1358–1364.

379. Stroke among young west Africans: evidence from the SIREN (stroke investigative research and educational network) large multisite case-control study / F. S. Sarfo, B. Ovbiagele, M. Gebregziabher [et al.] // Stroke. – 2018. – Vol. 49, iss. 5. – Pp. 1116–1122.

380. Stroke and nonstroke brain attacks in children / M. T. Mackay, Z. K. Chua, M. Lee [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000000343 // Neurology. – 2014. – Vol. 82, iss. 16. – Pp. 1434–1440.

381. Stroke and stroke-like symptoms in patients with mutations in the POLG1 gene / W. Brinjikji, J. W. Swanson, C. Zabel [et al.]. – DOI 10.1007/8904_2011_22 // JIMD reports. –2011. – Vol. 1. – Pp. 89–96.

382. Stroke in acquired and congenital heart disease patients and its relationship to hospital mortality and lasting neurologic deficits / H. H. Cheng, S. Rajagopal, E. McDavitt [et al.]. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000902 // Pediatric critical care medicine. –2016. – Vol. 17, iss. 10. – Pp. 976–983.

383. Stroke in childhood: Clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation, May 2017 / V. Ganesan, S. Agrawal, L. Alderson [et al.]. – Text: electronic // RCPCH/The Royal College of Paediatrics and Child Health : [website]. – URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/stroke-childhood-clinical-guideline-diagnosis-management-rehabilitation> (accessed: 24.03.2022).

384. Stroke in children with cardiac disease: report from the International Pediatric Stroke Study Group Symposium / A. J. Sinclair, C. K. Fox, R. N. Ichord [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.016 // Pediatric neurology. – 2015. – Vol. 52, iss. 1. – Pp. 5–15.

385. Stroke in young adults: Incidence rate, risk factors, treatment and prognosis / F. J. González-Gómez, P. Pérez-Torre, A. DeFelipe [et al.]. – DOI 10.1016/j.rce.2016.05.008 // Revista clínica española. – 2016. – Vol. 146, iss. 5. – Pp. 207–211.

386. Stroke in young adults: incidence rate, risk factors, treatment and prognosis / F. J. González-Gómez, P. Pérez-Torre, A. DeFelipe [et al.]. – DOI 10.1016/j.rce.2016.05.008 // Revista clínica española. – Text: electronic. – 2016. – Vol. 216, iss. 7. – Pp. 345–351. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256516300819?via%3Dihub>. – Date of publication: 11.06.2016.

387. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in children and youth aged 0-19 years: data from the Global and Regional Burden of Stroke 2013 / R. V. Krishnamurthi, G. deVeber, V. L. Feigin [et al.]. – DOI 10.1159/000441087 // Neuroepidemiology. – 2015. – Vol. 45, iss. 3. – Pp. 177–189.

388. Stroke recurrence in children with congenital heart disease / L. Rodan, B. W. McCrindle, C. Manlhiot [et al.]. – DOI 10.1002/ana.23574 // Annals of neurology. – 2012. – Vol. 72, iss. 1. – Pp. 103–111.

389. Stroke risk factors unique to women / S. L. Demel, S. Kittner, S. H. Ley [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.117.018415 // Stroke. – 2018. – Vol. 49, iss. 3. – Pp. 518–523.

390. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study / M. Marnane, C. A. Duggan, O. C. Sheehan [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.109.575373 // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, iss. 8. – Pp. 1579–1586.

391. Study on the incidence and risk factor of silent cerebrovascular disease in young adults with first-ever stroke / H. Fan, X. Hao, S. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000013311. – Text: electronic // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, iss. 48. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283195>. – Date of publication: 30.11.2018.

392. Systematic review and meta-analysis of psychosocial risk factors for stroke / C. E. Lightbody, A. Clegg, K. Patel [et al.]. – DOI 10.1055/s-0037-1603758 // *Seminars in neurology*. – 2017. – Vol. 37, iss. 3. – Pp. 294–306.

393. Tam, D. Calculated Decisions: Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) / D. Tam. – Text: electronic // *Pediatric emergency medicine practice*. 2019. – Vol. 16, iss. 11. – URL: https://www.ebmedicine.net/media_library/files/Pediatric-Stroke-CD.pdf (accessed: 24.03.2022).

394. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischemic stroke / K. P. Braun, M. M. Bulder, S. Chabrier [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awn313 // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, iss. 2. – Pp. 544–557.

395. The forecast value of thrombophilic polymorphisms' combinations on the probability of pediatric ischemic stroke / V. Gusev, O. Lvova, A. Kosachenko [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2020. – Vol. 15, suppl. 1. – P. 633.

396. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes / B. Rocca, F. Santilli, D. Pitocco [et al.]. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2012. – Vol. 10, iss. 7. – Pp. 1220–1230.

397. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis / B. Pan, X. Jin, L. Jun [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000014872. – Text: electronic //

Medicine. – 2019. – Vol. 98, iss. 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708836>. – Date of publication: 22.03.2019.

398. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke / A. Bruno, V. L. Durkalski, C. E. Hall [et al.]. – DOI 10.1111/ijvs.12045 // International journal of stroke. – 2014. – Vol. 9, iss. 2. – Pp. 246–251.

399. The TT genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemic stroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls / B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta, K. Pienczk-Reclawowicz [et al.]. – DOI 10.1007/s11033-012-1641-9 // Molecular biology reports. – 2012. – Vol. 39, iss. 8. – Pp. 7957–7963.

400. The utility of collaterals as a biomarker in pediatric unilateral intracranial arteriopathy / J. Elbers, D. Armstrong, S. M. Benseler [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.009 // Pediatric neurology. – 2018. – Vol. 78. – Pp. 27–34.

401. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct / R. G. Nogueira, A. P. Jadhav, D. C. Haussen [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1706442 // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 378, iss. 1. – Pp. 11–21.

402. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging / G. W. Albers, M. P. Marks, S. Kemp [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1713973 // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 378. – Pp. 708–718.

403. Thrombolysis in pediatric stroke study / M. J. Rivkin, G. deVeber, R. N. Ichord [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.008210 // Stroke. – 2015. – Vol. 46, iss. 3. – Pp. 880–885.

404. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. Blood Coagul Fibrinolysis / K. Chen, S. Williams, A. K. Chan, T. K. Mondal. – DOI 10.1097/MBC.0b013e32835bfd85 2013 // Blood coagulation and fibrinolysis. – Vol. 24, iss. 3. – Pp. 221–230.

405. Thrombosis and thromboembolic complications in Fontan patients: a literature review / M. Firdouse, A. Agarwal, A. K. Chan, T. Mondal. – DOI 10.1177/1076029613520464 // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2014. – Vol. 20, iss. 5. – Pp. 484–492.

406. Thrombotic complications and thromboprophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation / C. Manlhiot, L. R. Brandão, J. J. Kwok [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2012.03.004 // *The Journal of pediatrics*. – 2012. – Vol. 161, iss. 3. – Pp. 513–519.

407. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception / Ø. Lidegaard, E. Løkkegaard, A. Jensen [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1111840 // *The New England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 366, iss. 24. – Pp. 2257–2266.

408. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke / T. J. Bernard, M. J. Manco-Johnson, W. Lo [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.111.624585 // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, iss. 2. – Pp. 371–377.

409. Toyooka, K. Fabry disease / K. Toyooka. – DOI 10.1016/B978-0-444-52902-2.00037-0 // *Handbook of clinical neurology*. – 2013. – Vol. 115. – Pp. 629–642.

410. Transcranial direct current stimulation for children with perinatal stroke and hemiparesis / A. Kirton, P. Ciechanski, E. Zewdie [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.00000000000003518 // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, iss. 3. – Pp. 259–267.

411. Transient ischemic attack in pediatric patients with moyamoya disease: clinical features, natural history, and predictors of stroke / M. Zhao, D. Zhang, S. Wang. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.020 // *Pediatric neurology*. – 2017. – Vol. 75. – Pp. 48–54.

412. Transient ischemic attack requiring hospitalization of children in the United States: kids' inpatient database 2003 to 2009 / M. M. Adil, A. I. Qureshi, L. A. Beslow, L. C Jordan. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.004526 // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, iss. 3. – Pp. 887–888.

413. Trends in Long-Term Mortality and Morbidity in Patients with No Early Complications after Stroke and Transient Ischemic Attack / J. D. Edwards, M. K. Kapral,

J. Fang, R. H. Swartz. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.038 // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. – 2017. – Vol. 26, iss. 7. – Pp. 1641–1645.

414. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study / F. de los Ríos, D. O. Kleindorfer, J. Khoury [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43, iss. 12. – Pp. 3179–3183.

415. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia / J. G. Dillinger, G. Sideris, P. Henry [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2011.09.017 // Thrombosis research. – 2012. – Vol. 129, iss. 1. – Pp. 91–94.

416. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications / G. Spectre, L. Arnetz, C. G. Östenson [et al.]. – DOI 10.1160/TH11-04-0216 // Thrombosis and haemostasis. – 2011. – Vol. 106, iss. 3. – Pp. 491–499.

417. Using urinary bFGF and TIMP3 levels to predict the presence of juvenile pilocytic astrocytoma and establish a distinct biomarker signature / K. Pricola Fehnel, M. Duggins-Warf, D. Zurakowski [et al.]. – DOI 10.3171/2015.12. PEDS15448 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2016. – Vol 18, iss. 4. – Pp. 396–407.

418. Varona, J. F. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults / J. F. Varona. – DOI 10.4061/2011/879817– Text: electronic // Stroke research and treatment. – 2010. – Vol. 2011. – . – URL: <https://doi.org/10.4061/2011/879817>. – Date of publication: 20.12.2010.

419. Vascular collateralization along ventriculoperitoneal shunt catheters in moyamoya disease / A. Singla, N. Lin, A. L. Ho [et al.]. – DOI 10.3171/2013.3. PEDS12273 // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2013. – Vol. 11, iss. 6. – Pp. 710–712.

420. Ware, R. E. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH) / R. R. Ware, R. W. Helms. – DOI 10.1182/blood-2011-11-392340 // Blood. – 2012. – Vol. 119, iss. 17. – Pp. 3925–3932.

421. WHO European childhood obesity surveillance initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children / T. M. Wijnhoven, J. M. van Raaij,

A. Spinelli [et al.]. – DOI 10.1111/j.2047-6310.2012.00090.x // *Pediatric obesity*. –2013. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 79–97.

422. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019. – 2020 / WHO, Division of Data, Analytics and Delivery for Impact, Department of Data and Analytics. – Geneva, 2020. – Text: electronic // World Health Organization (WHO): [website]. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7 (accessed: 24.03.2022).

423. Yeung, M. Recreational drug misuse and stroke / M. Yeung, A. Bhalla, J. Birns // *Current drug abuse reviews*. – 2011. – Vol. 4, iss. 4. – Pp. 286–291.

424. Young ischemic stroke incidence and demographic characteristics - The Norwegian stroke in the young study - A three-generation research program / B. Nawaz, G. E. Eide, A. Fromm [et al.]. – DOI 10.1177/2396987319863601 // *European stroke journal*. – 2019. – Vol. 4, iss. 4. – Pp. 347–354.

425. Young Stroke Survivors with No Early Recurrence at High Long-Term Risk of Adverse Outcomes / J. D. Edwards, M. K. Kapral, M. P. Lindsay [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.118.010370. – Text: electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, iss. 1. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010370>. – Date of publication: 19.12.2018.

426. Zhang, Y. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014 / Y. Zhang, A. E. Moran. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801 // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, iss. 4. – Pp. 736–742.