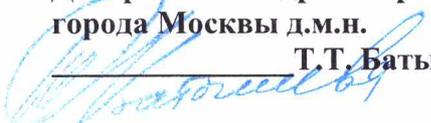


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный детский
специалист невролог
Департамента здравоохранения
города Москвы д.м.н.


Т.Т. Батышева

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом
по науке Департамента
здравоохранения города Москвы

№ 16


12 декабря 2019 г

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА В МОЛОДОМ
ВОЗРАСТЕ

Методические рекомендации № 86

Москва 2019

Учреждение разработчик: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители: **Т.Т. Батышева** директор ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по детской неврологии, главный внештатный специалист Минздрава России по детской реабилитации, доктор медицинских наук, профессор;

Н.А. Шамалов главный внештатный специалист невролог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России, и.о. директора ФГБОУ «ФЦ ЦВП и Инсульта» Минздрава России;

С.В. Приказчиков главный специалист организационно- методического отдела по неврологии ГБУ «НИИ ОЗММ» Департамента здравоохранения г.Москвы, научный сотрудник отдела сосудистой патологии нервной системы ФГБОУ «ФЦ ЦВП и Инсульта» Минздрава России;

Е.Е. Петрайкина главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», профессор, д.м.н.;

И.О. Щедеркина руководитель Центра для лечения цереброваскулярной патологии у детей и подростков (детского инсульта) ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук;

А.Н. Платонова научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук;

О.В. Быкова главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук;

Ю.А. Климов главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Подольская детская городская больница», кандидат медицинских наук;

М.Н. Саржина заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы»;

И.А. Плотникова заведующая научным отделом ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук;

С.В. Тихонов ученый секретарь ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» кандидат биологических наук;

Р.М. Иващенко научный сотрудник отдела сосудистой патологии нервной системы ФГБОУ «ФЦ ЦВП и Инсульта» Минздрава России

Рецензенты: **Хачатрян Л.Г.** доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Минздрава России

Левченкова В.Д. ведущий научный сотрудник ГБУЗ Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук

Первичная профилактика инсульта в молодом возрасте/Методические рекомендации. – Под редакцией Т.Т. Батышевой. – Москва. – 2019.-61с.

Методические рекомендации адресованы врачам- неврологам, педиатрам, терапевтам, врачам общей практики, психиатрам, реабилитологам, ординаторам, обучающимся по специальности “неврология” и студентам медицинских вузов старших курсов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные в методических рекомендациях данные.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ИНСУЛЬТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ДО 18 ЛЕТ).....	9
ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ (18-45 ЛЕТ).....	13
КЛАССИФИКАЦИЯ ИНСУЛЬТА.....	18
ФАКТОРЫ РИСКА	20
Трудности определения этиологии ишемического инсульта у детей.....	20
Мультифакторильность факторов риска ишемического инсульта у детей.....	21
I. Артериопатии.....	25
II. Кардиологические заболевания.....	26
III. Хронические системные состояния.....	29
IV. Протромботические состояния.....	30
V. Острые системные заболевания.....	40
VI. Хронические заболевания головы и шеи.....	40
VII. Острые заболевания головы и шеи.....	42
СЕМЕЙНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ.....	43
ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ.....	45
СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ИЗ ГРУПП РИСКА.....	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	50
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	51
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	60

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АВМ- артерио-венозные мальформации
АД- артериальное давление
АИИ - артериальный ишемический инсульт
АМС- артериопатия мелких сосудов мозга
АСЛО –антистрептолизин-О
АФС- антифосфолипидный синдром
АЦА - аорто-цервикальная артериопатия
БЦА- билатеральная церебральная артериопатия
ВА- волчаночный антикоагулянт
ВИЧ- вирус иммунодефицита человека
ВМК – внутримозговое кровоизлияние
ВОЗ- всемирная организация здравоохранения
ВПС- врожденный порок сердца
ВЭБ- вирус Эпштейн-Барр
ГЛП - гиперлипидемия
ГИ-геморрагический инсульт
ДЦП-детский церебральный паралич
ИАП-I- ингибитор активатора плазминогена-I
ИБС- ишемическая болезнь сердца
ИИ- ишемический инсульт
Ингибиторы АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КДЦ - консультативно-диагностический центр
КЛ- кардиолипиды
КТ- компьютерная томография
ЛП- липопротеиды
ЛПВП- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МКБ 10- международная классификация болезней 10 пересмотра
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МРТ- магнитно-резонансная томография
МС - метаболический синдром
НГТ - наследственная геморрагическая телеангиоэктазия
ОК- оральные контрацептивы
ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ”- организационно-методический отдел по неврологии государственного бюджетного учреждения организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы
ОНМК - острых нарушений мозгового кровообращения
ООО - открытое овальное окно
ПАЦНС - первичный ангиит центральной нервной системы
ПСО - первично-сосудистое отделение
РСЦ - региональный сосудистый центр
РФ- Российская Федерация
САК- субарахноидальное кровоизлияние
СД-сахарный диабет

Синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)- митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды
Синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers)- миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами
СКА- серповидно-клеточная анемия
СКВ - системная красная волчанка
СМАД – суточный мониторинг артериального давления
СРБ - С-реактивный белок
ТГ- триглицериды
ТИА- транзиторная ишемическая атака
ТКДГ- транскраниальная доплерография
ТЦА-транзиторная церебральная артериопатия
УЗДГ- ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФЦА- унилатеральная фокальная церебральная артериопатия детства
ХМ - хиломикрон
ХС- холестерин
ЦАГ – церебральная ангиография
Центр ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»- Центр церебро- васкулярных заболеваний на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Морозовская детская городская клиническая больница
ЦМВ- цитомегаловирус
ЦНС- центральная нервная система
ЭКГ- электрокардиография
Эхо-КГ – эхо-кардиография
ЮРА- ювенильный ревматоидный артрит
АНА- American Heart Association
CADASIL - cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CASCADE классификация (Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation)
IPSS (International Pediatric Stroke Study)- Международное исследование детского ишемического инсульта
IRR коэффициент (Inter-rater reliability)
MTHFR- метилен-тетра-гидро-фолат-редуктаза
MTRR - метионин-синтаза-редуктаза
NCEP -National Cholesterol Education Program
PSC классификация (Paediatric Stroke Classification)
TOAST классификация (Trial of Org in Acute Stroke Treatment)
VZV (Varicilla-zoster virus)- вирус ветряной оспы

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт имеет медицинскую, социальную и экономическую значимость для общества, в связи с этим возникает необходимость прогнозирования связанных с ним потерь [40].

В России в структуре смертности от болезней системы кровообращения сосудистые заболевания мозга (39%) стоят на втором месте после ишемической болезни сердца (ИБС) (48%) [12].

В 2001г проведен масштабный статистический анализ, который выявил значительное нарастание частоты инсультов с возрастом. Так в возрасте 25–29 лет она составляла 0,09 на 1000 населения, в группе 35–64 года- 1,84 на 1000, а в группе старше 70 лет- 15,05 на 1000 [12].

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, к молодому возрасту относят период жизни от 18 до 45 лет. Данный жизненный этап- это расцвет всех функций организма с относительной стабилизацией морфологических и обменных процессов. Подростковый возраст, от 10 до 18 лет, является одним из критических периодов, для которого характерны бурные изменения всех органов и систем, ускоренные темпы роста. С возрастом происходит существенная нейроэндокринная перестройка. Именно молодой возраст в жизни людей является наиболее экономически активным. В этот период молодой человек проходит службу в армии, определяется с профессией, начинает трудовую деятельность, создает семью, рождает детей.

Частота острых нарушений кровообращения (ОНМК) в молодом возрасте составляет, по данным различных исследований, до 15% случаев от всех инсультов старше 18 лет. При этом, по данным Feigin VL, 2010, регистрируется негативная тенденция «омоложения» инсультов с увеличением частоты ОНМК в молодом возрасте до 25% за период с 1990 по 2010 годы [69, 70].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что предупредить инсульт легче, чем добиться полного восстановления утраченных функций. До 90% случаев ОНМК может быть предотвращено [125]. Одним из направлений первичной профилактики инсультов в популяции считается проведение мероприятий, направленных на информирование населения о факторах риска и первых клинических проявлениях ОНМК [51, 54, 94]. Кроме того, первичная профилактика инсульта направлена на работу с модифицируемыми факторами риска в любом возрасте и должна занимать одно из ведущих мест [33].

Крупное международное исследование INTERSTROKE у взрослых, проведенное в 22 странах мира выявило ведущее влияние 10 основных факторов риска, которые составляют 88,1% популяционного риска для всех инсультов. В этом исследовании было показано, что большинство значимых факторов у взрослых являются модифицируемыми, т.е. изменяемыми, поэтому мероприятия, направленные на снижение артериального давления, увеличение физической активности, прекращение табакокурения и рациональное питание, могут существенно сократить заболеваемость инсультом [125]. Многие авторы подчеркивают различия между основными факторами риска и патогенезом развития мозговых катастроф у лиц молодого возраста и старшей возрастной группы [4, 33]. Большинство исследований, посвященных изучению проблемы риска возникновения инсульта у лиц среднего и пожилого возраста, отмечают такие модифицируемые факторы риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия. Среди пациентов молодого возраста эти

факторы встречаются значительно реже, однако, в сочетании с вредными привычками также могут приводить к ОНМК [33].

У молодых пациентов этиология инсульта зачастую остается неустановленной, что требует проведения дополнительных обследований. В последние десятилетия специалисты, изучающие проблему инсульта, все больше склоняются к тому факту, что инсульт может быть результатом взаимодействия генотипа с внешними факторами [33].

Инсульт у детей и подростков значительно отличается от взрослого, что требует внесения изменений в систему оказания помощи детям с ОНМК. В 2016г Amlie-Lefond С. и соавторы представили модель оказания помощи детям с инсультом. Согласно которой, основными положениями являлись следующие мероприятия:

- *Первичная профилактика*
- *Образовательная работа с населением и специалистами*
- Организационная работа скорой медицинской помощи (информационная связь с сосудистыми центрами)
- Лечение острой стадии инсульта (суперострая фаза и острая фаза в отделении реанимации)
- Лечение подострого инсульта и вторичная профилактика
- Реабилитация и реинтеграция в школу
- Продолженная реабилитация для улучшения качества движений, речи, обучения [44].

ИНСУЛЬТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ДО 18 ЛЕТ)

По данным различных исследований, частота инсульта у детей составляет от 2 до 13,02 случаев на 100 тыс. детей в год [15, 26, 61]. На долю ишемического инсульта (ИИ) в детском возрасте приходится около 55 % от всех типов инсультов [134]. Данные о частоте и распространенности инсульта у детей разнятся и зависят от многих факторов (от страны, уровня развития здравоохранения, социально-экономических факторов и т.д.) и колеблются: геморрагический инсульт (ГИ) составляет 2,9 на 100 000 детей в год, ИИ — 7,8 на 100 000 детей в год [26, 102].

В Москве в 2018 году по данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» в структуре всех ОНМК у детей преобладали транзиторные ишемические атаки (ТИА)- у 54%, геморрагический инсульт у 29%, ишемический инсульт- у 12% и синус-тромбоз – у 5% детей (рисунок 1).

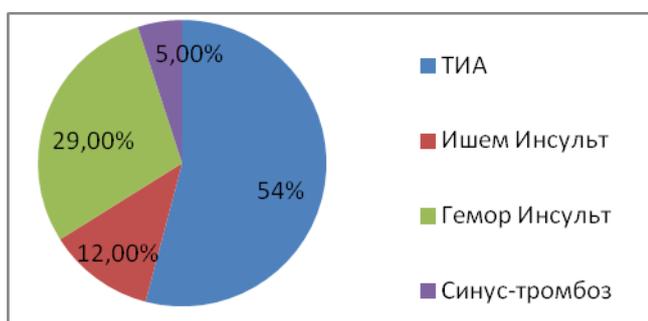


Рисунок 1. Соотношение типов инсульта в Москве в группе до 18 лет за 2018г (по данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»)

По данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», наибольшее число детей с диагнозом ОНМК было госпитализировано каретой скорой медицинской помощи, на втором месте по частоте- плановая госпитализация для динамического обследования и лечения, на третьем месте- самотек. Единичные случаи были переводы из других стационаров или из поликлиник (рисунок 2).

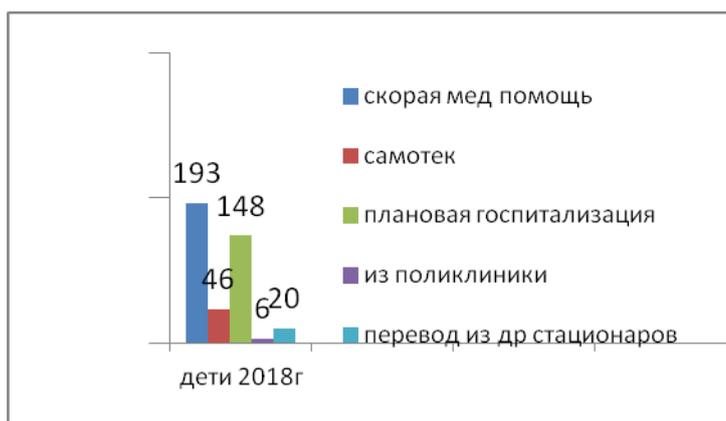


Рисунок 2. Структура каналов госпитализации в Москве в группе до 18 лет за 2018г (по данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ») (абс. число)

В зависимости от типа инсульта у детей получены разные возрастные пики частоты встречаемости. Согласно данным регистра Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» по состоянию на 30.04.2019г наибольшая частота дебюта всех типов инсультов характерна для возраста от 2 до 14 лет. При этом

геморрагический инсульт более характерен для младшей возрастной группы от 0 до 10 лет, в то время как ТИА наиболее часто встречаются в подростковом периоде от 12 до 16 лет (рисунок 3)

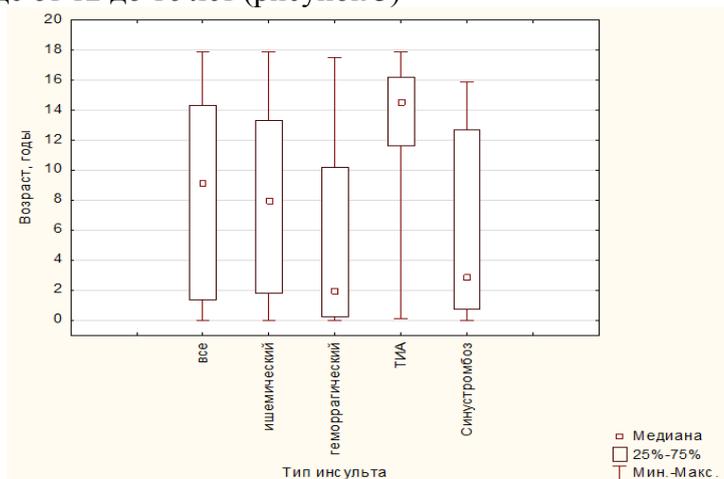


Рисунок 3. Возрастные характеристики различных типов инсультов у детей (до 18 лет). Данные Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» по состоянию на 30.04.2019г.

Интересная возрастная особенность различных типов инсульта также выявлена в зависимости от пола. При всех типах инсульта возраст ОНМК у девочек превышал возраст мальчиков примерно на 2 года, кроме ТИА, где у девочек отмечался более узкий возрастной коридор 12-15,9 лет (у мальчиков- 11-16,2лет) (рисунок 4)

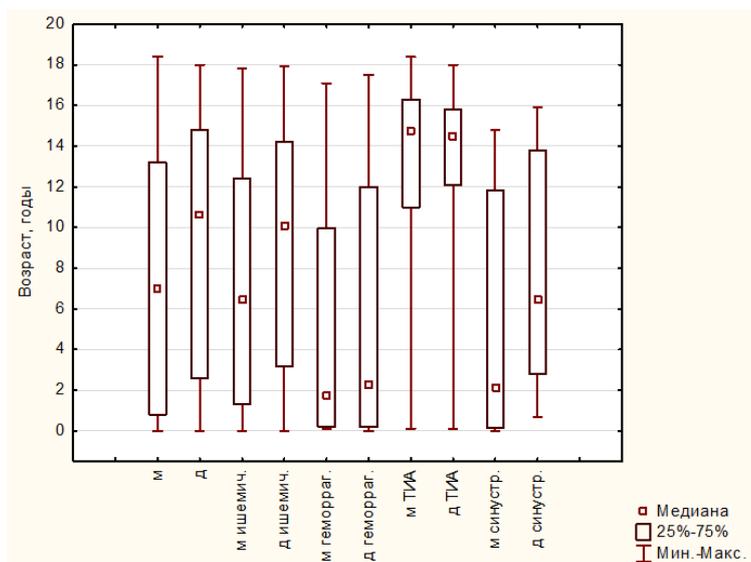


Рисунок 4. Возрастные характеристики различных типов инсультов у детей в зависимости от пола (до 18 лет). Данные Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» по состоянию на 30.04.2019г.

Инсульт в детском возрасте имеет свои особенности:

1. Более редкая встречаемость, неспецифическая симптоматика, сложный дифференциальный диагноз (широкий спектр заболеваний). На данный момент недостаточное количество многоцентровых исследований для определения четких диагностических критериев.

2. Возрастные особенности системы гемостаза, сосудистой и нервной систем организма. Требуется дальнейшее изучение патофизиологических особенностей детского инсульта

3. Многочисленные факторы риска, включая возрастные, частое их сочетание. Необходимо проведение комплексных лабораторных и клинических исследований

4. На данный момент отсутствуют установленные методы лечения. Требуется проведение клинических испытаний

Относительная редкость инсультов у детей снижает настороженность врачей первичного звена в отношении возможности развития ОНМК. Как правило, в медицинской карте предварительными диагнозами становятся синдром вегетативной дистонии, головная боль напряжения, мигрень, эпилептический приступ и т.д. (таблица 1) [112, 123].

Таблица 1 Симптомы, встречающиеся при ОНМК и «масках» инсульта по данным исследований Mackay, M. & Yock-Corrales, A., 2016, Neville K. & Lo W., 2016

Симптом	Mackay, M. & Yock-Corrales, A., 2016		Neville K. & Lo W., 2016	
	ОНМК (N=102)	«Маска инсульта» (N=280)	ИИ (N=53)	«Маска инсульта» (N=53)
Головная боль	58/100 (58%)	161/280 (58%)	н.д.*	н.д.
Тошнота/рвота	32/100 (32%)	103/280 (37%)	н.д.	н.д.
Очаговая слабость	58/102 (57%)	93/276 (34%)	35 (71%)	23 (44%)
Нарушение чувствительности	17/102 (17%)	68/274 (25%)	н.д.	н.д.
Нарушение зрения	17/100 (17%)	66/276 (24%)	н.д.	н.д.
Судороги	21/102 (21%)	57/280 (20%)	н.д.	н.д.
Спутанность сознания	31/102 (30%)	53/278 (19%)	11 (21%)	8 (15%)
Головокружение	15/99 (15%)	58/276 (21%)	н.д.	н.д.
Нарушение речи	37/102 (36%)	43/277 (16%)	9/33 (27%)	7 (17%)
Атаксия	18/101 (18%)	41/276 (15%)	н.д.	н.д.
Потеря сознания	10/102 (10%)	35/278 (11%)	н.д.	н.д.
Пространственная дезориентация	2/97 (2%)	10/274 (4%)	н.д.	н.д.
Прочее	5/102 (5%)	59/279 (21%)	н.д.	н.д.
Ассиметрия лица	н.д.	н.д.	21 (43%)	29 (55%)

*-н.д.-нет данных

По данным различных ретроспективных исследований с изучением медицинской документации детей с инсультом, подчеркивается проблема запоздалой диагностики ОНМК в педиатрической практике и с отсроченным назначением соответствующей терапией. В среднем интервал от момента

появления первых симптомов до контакта с врачом составил 28,5 часа, а до установления диагноза составлял от 15 часов до 3 месяцев [52, 78].

По данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» выявлен следующий перечень диагнозов фигурирующих в качестве предварительных в медицинской документации (таблица 2)

Таблица 2. «Маски» детского инсульта в Москве по данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» 2016г

Возрастные группы	«Маски»/диагнозы после дообследования (по частоте встречаемости)
От 1 до 12 мес	Желтуха, перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), эпилепсия, пароксизмальные состояния неустановленного генеза
1-3 года	Эпилепсия, аллергия
3-8 лет	Эпилепсия, вегетативная дисфункция, менингоэнцефалит, мигрень, интоксикация
8-13 лет	Мигрень, вегетативная дисфункция, эпилепсия, вестибулярный синдром, головные боли напряжения, шейный миозит, церебрастения, спазм аккомодации
13-18 лет	Мигрень, вегетативная дисфункция (в т.ч. синкопы), вестибулярный синдром, эпилепсия, воспалительные заболевания ЦНС, головные боли напряжения, астено-невротические реакции, головные боли напряжения, опухоли головного мозга,

Смертность при детском инсульте составляет до 10-15%. Из всех пациентов с перенесенным ОНМК до 60–70% пациентов утрачивают работоспособность с формированием стойкого неврологического дефицита, а риск повторного ОНМК составляет до 20% [11, 26, 62, 105].

По данным регистра Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» у 8,2% детей инсульт возник повторно (из них 65% ИИ, 15,7%- ГИ, 19,3%-ТИА), трижды нарушение мозгового кровообращения возникло в 1.3% случаев (из них 66% - ИИ, 11%-ГИ, 23%-ТИА), четырежды у одного пациента с ИИ.

ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ (18-45 ЛЕТ)

В последнее время все чаще встречаются сообщения о росте инсультов среди молодого населения. По данным различных исследований, частота инсульта в молодом возрасте колеблется от 2,5 до 10% от всех ОНМК [4, 99].

Факторы риска ОНМК в молодом возрасте принципиально отличаются от пожилых: наиболее часто отмечаются диссекции экстра- и интракраниальных сосудов мозга и коагулопатии, крайне редко- атеросклероз и артериальная гипертензия. Невыясненными остаются причины инсульта у более чем 30% больных.

В исследовании Неретина В.Я. от 2001г удельный вес ОНМК у молодых людей в Московской области, составил 13,2%, или 0,28-0,89 на 1000 населения в год. По гендерному составу преобладали мужчины- 59,29%. Показатель летальности в молодом возрасте 2,8-18,2% (в среднем 7,8%) [23].

В Москве по данным мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” в 2018г инсульт отмечался у 2118 человек(6%) в возрасте 18-45 лет и у 32668 (94%) человек в группе старше 45 лет (рисунок 5).

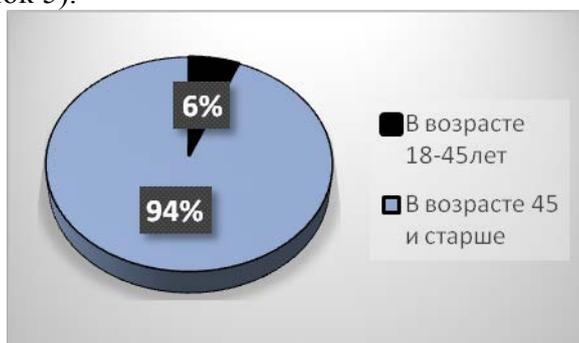


Рисунок 5. Общее число случаев ОНМК в г. Москва за 2018 год (пациенты старше 18 лет) по данным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ

В многочисленных исследованиях подчеркивается преобладание среди пациентов с ОНМК лиц мужского пола. Так, по данным Скворцовой В.И. (2012) в группе пациентов с ИИ в возрасте до 50 лет чаще встречались лица мужского пола (мужчин- 75,4%, женщин- 24,6%) [33]. В исследовании Кадыкова (2006) мужчины составляли 55%, женщины 45% [14].

В Москве, по данным мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” в 2018г среди пациентов в возрасте 18-45 лет преобладали мужчины- 57% , женщины- 43% (рисунок 6). При этом, в группе пациентов старше 45 лет отмечается обратная ситуация- преобладают пациенты женского пола- 58%, доля мужчин- 42% (рисунок 7).

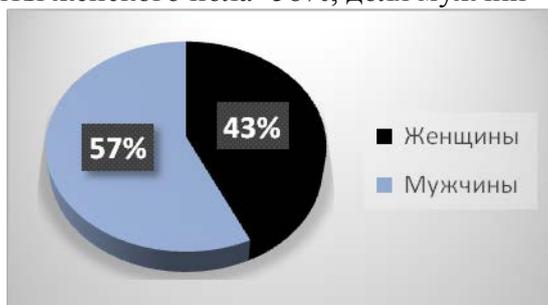


Рисунок 6. Гендерный состав ОНМК в группе 45 лет и старше в 2018г по данным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ

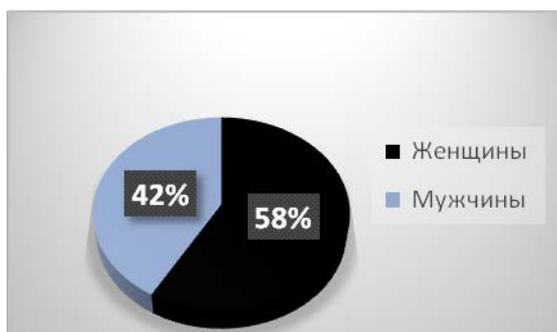


Рисунок 7. Гендерный состав ОНМК в группе 45 лет и старше в 2018г по данным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ

При анализе полученных данных по гендерному распределению пациентов с инсультом в различных возрастах большинство специалистов склоняются к двум основным объяснениям. Во-первых, у женщин до периода менопаузы важное протективное действие оказывают женские половые гормоны – эстрогены. Во-вторых, мужчины в молодом возрасте больше подвержены различным вредным привычкам: курение, злоупотребление алкоголем и т.д. [33, 136].

В исследовании Кадыкова А.С., 1996г., ИИ отмечался у 81% больных молодого возраста, ГИ- у 19% [14].

В Москве по данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г в структуре типов инсульта на первом месте у взрослых по частоте был ИИ: группе 18-45 лет- 52%, в группе старше 45 лет- 80%. На втором месте- ТИА: у молодых- 31%, в старшей группе- 12%; на третьем месте- внутримозговые кровоизлияния (ВМК): у молодых- 12%, в старшей группе- 7%. Остальные типы отмечались значительно реже: субарахноидальные кровоизлияния (САК)- 5% у молодых, 1 % в старшей группе. Таким образом, в целом, структура типов инсультов сходна в обеих группах, однако в молодом возрасте отмечается отчетливое преобладание больных с ТИА и ВМК по сравнению с более старшей группой. В группе старше 45 лет значимое превышение числа больных с ИИ по сравнению с пациентами молодого возраста (рисунок 8,9).

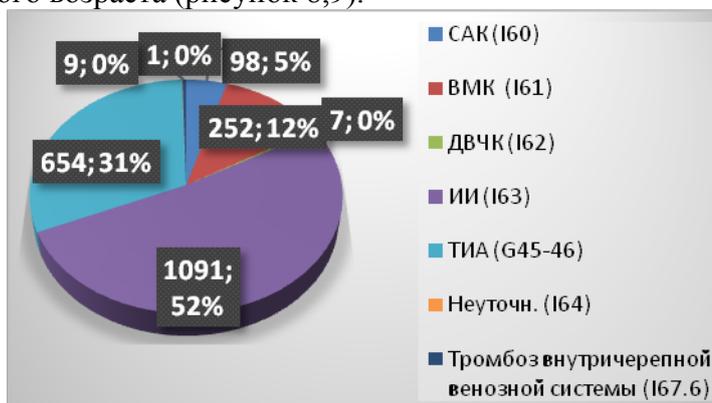


Рисунок 8. Соотношение типов инсульта в группе 18-45 лет. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

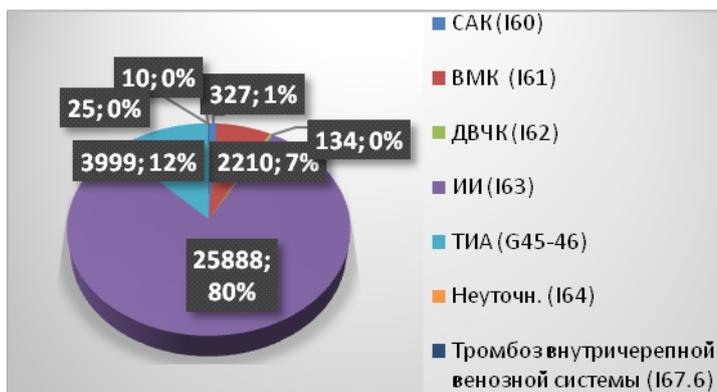


Рисунок 9. Соотношение типов инсульта в группе 45 лет и старше. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

В Москве по данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г в группе старше 45 лет частота повторных инсультов значительно превышала таковую в группе молодых людей и составила 22% (в группе до 45 лет- 8%). (рисунок 10, 11). В исследовании Скворцовой В.И., повторные ишемические инсульты имели место в 19,8% молодых пациентов и 18,8% старше 45 лет [33].

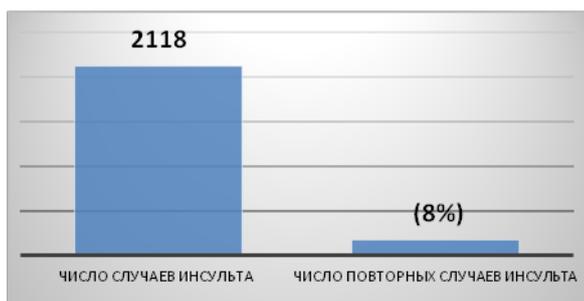


Рисунок 10. Частота случаев повторного инсульта в группе 18-45 лет. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

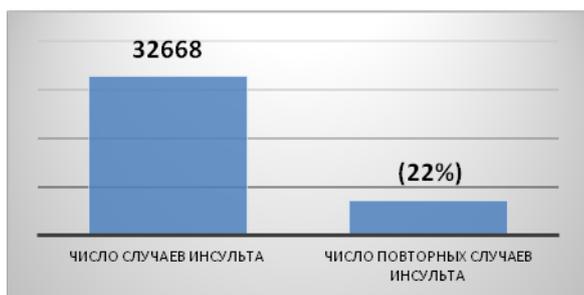


Рисунок 11. Частота случаев повторного инсульта в группе 45 лет и старше. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

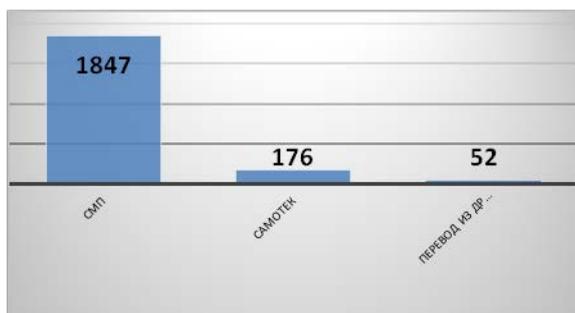


Рисунок 12. Структура каналов госпитализации в группе 18- 45 лет в Москве. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

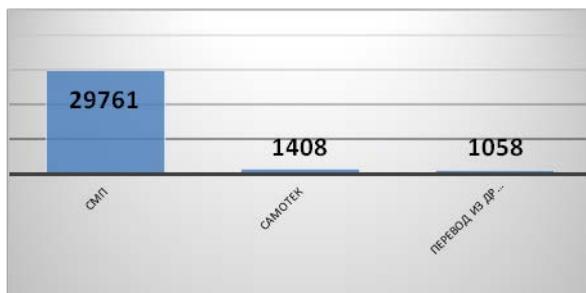


Рисунок 13. Структура каналов госпитализации в группе 45 лет и старше. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

По этиологии в молодом возрасте в большинстве исследований отмечено преобладание атеротромботического типа ИИ - 24,6% пациентов (в группе старше 50 лет- у 32,8%), лакунарного у 21,4% пациентов (в группе старше 50 лет- у 10,9%) и кардиоэмболического у 15,1% (39,1% в старшей возрастной группе). Другие причины (гипергомоцистеинемия, сифилис, первичный антифосфолипидный синдром (АФС), ревматологические заболевания с формированием вторичного васкулита или АФС, диссекция экстра- или интракраниальных сосудов и т.д.) имели место в 11,9% случаев. Еще в 27% случаев причины не были установлены (в старшей возрастной группе- у 17,2%)[33].

В Московской области среди патогенетических причин ОНМК в молодом возрасте (18-45 лет) артериальная гипертензия отмечалась у 63,94%, различная патология магистральных артерий головы отмечалась в 17,26%, кардиоэмболический инсульт- 8,85%, сочетание нескольких факторов риска- 4,42%, невыясненная причина-в 3,09% [23].

В Москве, по данным мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г, во всех группах преобладал атеротромботический, кардиоэмболический и неуточненный варианты инсульта (рисунок 14)

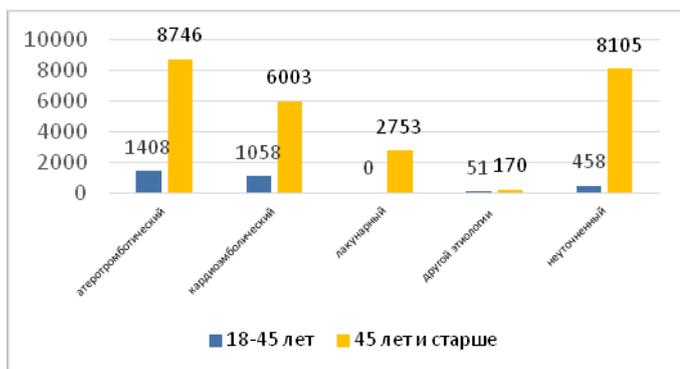


Рисунок 14. Соотношение патогенетических типов инсульта по TOAST в группе старше 18 лет. Данные мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ “НИИ ОЗММ ДЗМ” за 2018г

В ряде исследований подчеркивается более благоприятный исход инсультов у лиц молодого возраста по сравнению со старшей возрастной группой. Смертность в острой стадии ИИ у молодых лиц составляет от 1,5 до 7% [99], однако, при ГИ частота уже значительно выше и составляет от 17 до 26% [14, 50]. По данным Неретина, 2001, летальность в остром периоде инсульта у молодых составила- 5,53% , в группе старше 45 лет- 36,88%. Отмечено, что у молодых она была обусловлена, в первую очередь, тяжестью самого инсульта, а в более старшем возрасте- сердечно-сосудистыми, легочными и полиорганными осложнениями. Свыше 40% пациентов молодого возраста с ИИ возвращаются к труду [14, 99].

КЛАССИФИКАЦИИ ИНСУЛЬТА

Согласно международному классификатору (МКБ 10) раздел «Цереброваскулярные болезни», кодируется I60-I69:

- (I60) кровоизлияния субарахноидальные;
- (I61) кровоизлияния внутримозговые;
- (I62) различные нетравматические внутричерепные кровоизлияния;
- (I63) инфаркт мозга;
- (I64) инсульт, который не уточнен как кровоизлияние или инфаркт;
- (I67) другие цереброваскулярные болезни;
- (I69) различные последствия цереброваскулярных болезней.

Классификация форм инсульта:

1) **ишемический инсульт (инфаркт мозга)** обусловлен острым снижением кровотока в определенной зоне мозга с формированием ограниченного инфаркта (I63).

2) **геморрагический инсульт**- внутричерепные кровоизлияния, обусловленные разрывом сосудов вследствие приобретенных изменений и (или) пороков развития кровеносных сосудов (МКБ: I60, I61, I62).

Классификация в зависимости от длительности сохранения неврологического дефицита:

• **транзиторная ишемическая атака (ТИА)** – преходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта. Полное восстановление в течение 24 часов;

• **малый инсульт** – неврологический синдром, развивающийся вследствие острого нарушения церебральной циркуляции. Полное восстановление в срок от 24 часов до 21 суток;

• **завершившийся инсульт** – неврологический дефицит сохраняется более 3 недель.

Для классификации подтипов острого ишемического инсульта в 1993 г была разработана классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), учитывающая этиологию, факторы риска (включая генетический полиморфизм), терапию и исходы. Согласно TOAST классификации выделяют 5 подтипов церебрального инфаркта:

1. инсульт вследствие атеросклероза больших артерий;
 2. кардиоэмболический инсульт;
 3. инсульт вследствие окклюзии мелких сосудов;
 4. инсульт вследствие другой установленной этиологии;
- инсульт неустановленной этиологии [42].

Первый подтип нетипичен для детской популяции (инсульт вследствие атеросклероза больших артерий), а остальные подтипы, наоборот, редко проявляются у взрослых и преобладают у детей.

Зыков В.П. и соавторы, 2006, выделяют четыре этиопатогенетических варианта ишемического повреждения мозга:

1. тромбоз церебральной артерии (при артериальном инсульте);
2. эмболия церебральной артерии (при артериальном инсульте);
3. системная гипоперфузия мозга / гемодинамический инсульт (при артериальном инсульте);
4. венозный тромбоз (при венозном инсульте) [11].

Специальная классификация подтипов артериального ишемического инсульта(АИИ) у детей (**Paediatric Stroke Classification (PSC)**) была предложена

в 2005 г. на основе классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). При разработке данной классификации была также проанализирована литература, включившая исследования ишемического инсульта у детей, с 1970 г. В PSC все варианты артериального ишемического инсульта у детей были разделены на 8 подтипов:

1. АИИ у больных серповидно-клеточной анемией;
2. Кардиоэмболический АИИ;
3. АИИ вследствие цервикальной артериальной диссекции;
4. АИИ при синдроме мойя-мойя;
5. АИИ вследствие стено-окклюзивной церебральной артериопатии;
6. АИИ вследствие другой установленной этиологии;
7. АИИ вследствие нескольких возможных причин;
8. АИИ неустановленной этиологии [152].

Несмотря на очевидные преимущества, PSC, однако, не нашла широкого применения, вероятно, в связи с отсутствием консенсуса между специалистами и трудностями оценки динамики артериопатии [49].

В ноябре 2007 г в рамках Международного исследования детского ишемического инсульта (International Pediatric Stroke Study (IPSS)), была создана рабочая группа из 14 врачей (10 детских невропатологов, 2 детских гематолога и 1 детский ревматолог) для разработки основанной на принципах доказательной медицины классификации детского ишемического инсульта и унификации терминологии. Первая версия стандартизованной классификации детского ишемического инсульта (Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation (CASCADE)) являлась компиляцией классификации PSC, критериев диагностики артериопатий детского возраста G. Sebire и критериев первичного ангиита ЦНС L. Calabrese и J. Mallek. В последующих версиях был сформулирован основной принцип новой классификации — классификация должна основываться на анатомической системе.

С целью минимизации субъективности классификация в значительной степени основывается на объективных анатомических доказательствах причины инсульта, включая нарушения в работе сердца, шейных и внутричерепных сосудов. Однако, классификация CASCADE не включает случаи инсульта, наблюдающегося до 29 дня после рождения. Надежность классификации была подтверждена статистически: коэффициент IRR (Inter-rater reliability) был признан высоким ($k=0,78$, 95% ДИ 0,49, - 0,94) [49].

В классификации CASCADE были разработаны 3 раздела:

I. Классификация острого АИИ у детей (период до 1 мес с момента возникновения симптомов заболевания);

II. Критерии типов острого АИИ у детей;

III. Эволюция церебральной артериопатии — классификация хронического АИИ у детей (период более 1 мес с момента дебюта заболевания).

Согласно данной классификации острый артериальный ишемический инсульт у детей можно определить как:

1. Инсульт вследствие артериопатии мелких сосудов мозга (АМС);
2. Инсульт вследствие унилатеральной фокальной церебральной артериопатии детства (УФЦА);
3. Инсульт вследствие билатеральной церебральной артериопатии (БЦА) детства;
4. Инсульт вследствие аорто-цервикальной артериопатии (АЦА);
5. Кардиоэмболический инсульт;
6. Инсульт вследствие другой установленной или неустановленной

этиологии;

7. Мультифакториальный инсульт [16].

ФАКТОРЫ РИСКА

Трудности определения этиологии ишемического инсульта у детей

По данным литературы в Европе и Америке около 20% случаев ишемического инсульта у детей остаются этиологически неясными [8, 116]. По результатам Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта даже после тщательного обследования не удается определить причину АИИ у 30% детей [134].

Анализ 12 исследований, проведенный с использованием базы данных MEDLINE и включившего 1262 пациента в возрасте от 21 дня до 20 лет с ишемическим инсультом, показал, что у 26% детей не удалось определить этиологию инсульта [87].

В России причина АИИ у детей остается неуточненной в 60% случаев. Предполагают, что такие высокие значения нераспознанной этиологии связано с трудностями диагностики и отсутствием единых диагностических стандартов ишемического инсульта в педиатрии [8]. В российском исследовании, проведенном В.П. Зыковым с соавт., 2008г, при дообследовании пациентов в восстановительном периоде инсульта выявляемость этиологических факторов была увеличена до 61,3% , хотя по экономическим причинам обследование не было проведено в полном объеме [9]. Диагностированные и возможные этиологические факторы ишемического инсульта у обследованных пациентов представлены в Таблица 3.

Таблица 3. Диагностированные и возможные этиологические факторы ишемического инсульта в российском исследовании (Зыков В.П., 2006)

Выявленные возможные этиологические факторы	Количество пациентов, n (%)
Врожденный порок сердца	1 (3,2)
Гетерозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы	4 (12,9)
Гетерозиготная мутация гена фактора V (Лейдена)	2 (6,5)
Сахарный диабет	1 (3,2)
Инфекция (васкулит)	6 (19,4)
Аномалия сосудов	3 (9,7)
Этиология не установлена	12 (38,7)

Выявление и воздействие на факторы риска, связанные с АИИ, необходимо, поскольку риск краткосрочных и долгосрочных рецидивов инсульта непосредственно связан с установленным фактором риска, спровоцировавшим тромбоз или эмболию [45].

Мультифакторильность факторов риска ишемического инсульта у детей

Для инсульта в педиатрической популяции характерна его мультифакториальность, что может увеличить вероятность инсульта у некоторых детей [134].

Сочетание факторов риска обнаруживается во многих случаях возникновения ишемических инсультов и могут влиять на рецидив инсульта. При повторном инсульте возрастает смертность. Именно многофакторность ИИ в педиатрии требует проведения для каждого ребенка с инсультом полного обследования, включающего гематологические и метаболические тесты, ангиографию, даже если одна из причин возникновения инсульта известна [107].

Алгоритм обследования ребенка с инсультом определяется всегда индивидуально, сначала проводится оценка наличия наиболее частых причин детского инсульта, а затем исключают менее распространенные причины на основании клинической картины у пациента [134].

Известно, что в отличие от пожилых людей, у которых основными этиологическими факторами инсульта являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов, перечень причин, способных вызвать инсульт в молодом и детском возрасте, чрезвычайно широк. Мультифакториальность этиологии значительно затрудняет диагностический поиск (в особенности на острейшем и остром периодах болезни), однако проводить его необходимо, поскольку установление источника церебральной сосудистой катастрофы определяет терапию и прогноз на рецидивирование [3].

Исследование, включившее 51 ребенка с ИИ (46 детей с артериальным ишемическим инсультом и 5 детей с венозным тромбозом) в клинике Монреаля в период с 1991 г. по 1997 г., показало, что у 24% детей имели множественные факторы риска инсульта. При этом ни у одного из 21 ребенка с ГИ, также включенных в данное исследование, не наблюдалось множественных факторов риска [107].

В рамках Международного исследования инсультов у детей (International Pediatric Stroke Study (IPSS)) все факторы риска были разделены на несколько категорий (таблица 4) [111].

Таблица 4. Категории факторов риска по Международному исследованию детского инсульта - International Pediatric Stroke Study IPSS

Категории факторов риска	Определение
1. Артериопатии	Любые артериальные нарушения на нейровизуализации кроме сосудистой окклюзии. Диссекция должна быть подтверждена КТ/МРТ/ЦАГ
2. Кардиологические заболевания	Хронические заболевания сердца или выявленные нарушения ЭКГ/Эхо-КГ
3. Хронические системные состояния	Состояния или заболевания с нарушением коагуляции или сосудистой структуры (дисплазия соединительной ткани, генетические болезни, гематологические, воспалительные или иммунные заболевания, онкологические, прием оральных контрацептивов)
4. Протромботические состояния	Известные коагулопатии или выявленные при лабораторных тестах (Factor V Leiden, АФС, дефицит протеина S\C)

5. Острые системные заболевания	Любое острое состояние, приводящее к системным нарушениям (напр. сепсис, гипотензия, шок, <72ч после операции)
6. Хронические заболевания головы и шеи	Болезни, локализованные в области головы и шеи (напр. мигрень, опухоль, хронические инфекции)
7. Острые заболевания головы и шеи	Острые болезни с локализацией в области головы и шеи

Barnes С. с соавт. в 2004г. выявили в патогенезе ишемических инсультов в детском возрасте отчетливое преобладание кардиологических причин (29%) и сосудистых мальформаций (28%), несколько реже отмечались травмы головы (10,5%), а также инфекции ЦНС и ЛОР-органов (10,5%) [48].

По данным другого исследования Pavlakis S.G., 2011, кардиологические факторы составили лишь 20%, и оказались на 3 месте по частоте: на первом месте- артериопатии (до 50%), на втором месте- инфекции (23%) [129].

Согласно категоризации факторов риска по IPSS Центром ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» проведено разделение всех пациентов с ОНМК в 2018г по перечисленным выше категориям. (таблица6). Среди наиболее частых причин инсульта у детей выявлены протромботические состояния (28,7%), аномалии строения сосудов (артерио-венозные мальформации, каверномы, гипоплазии/аплазии, синдром Штурге-Вебера) (10,6%), перенесенные инфекционные заболевания (пневмония, бронхит, отит, мастоидит, ЦМВ, ВЭБ, грипп) (7,4%), артериопатии (включая болезнь Мойя-мойя, транзиторная церебральная артериопатия (ТЦА), диссекция, первичный ангиит ЦНС (5,6%) и кардиологические причины (5,3%) (таблица 5).

Таблица 5. Данные по частоте детского инсульта в Москве в зависимости от категории факторов риска IPSS по данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» за 2018г

Категории факторов риска	Заболевания	Частота	Тип инсульта
1. Артериопатии	артериопатии (вкл. мойя-мойя, ТЦА-транзиторная церебральная артериопатия, диссекция, первичный ангиит ЦНС)	5,6%	ишемический
2. Кардиологические заболевания	заболевания сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, в т.ч оперированные, нарушение ритма, инфекционные эндокардиты, артериальная гипертония)	5,3%	Ишемический, синустромбоз
3. Хронические системные состояния	инфекционные заболевания (пневмония, бронхит, отит, мастоидит, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), грипп)	7,4%	Ишемический Синустромбоз
	геморрагическая болезнь н/р, поздняя форма	5,3%	геморрагический
	гемофилия А	0,7%	геморрагический

	shaking baby syndrome	0,4%	геморрагический
	злокачественные новообразования (в т.ч. лейкозы, саркомы)	1,8%	Ишемический Геморрагический синустромбоз
	системные заболевания (системная красная волчанка(СКВ), ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)	1%	Ишемический синустромбоз
	Генетические синдромы (гомоцистинурия)	0,7%	Синустромбоз ишемический
	талассемия	0,7%	ишемический
4.Протромботические состояния	патология гемостаза (в т.ч.подтвержденная лабораторно и генетически)	28,7%	Ишемический синустромбоз
5.Острые системные заболевания	-<72ч после операции (врожденный порок сердца (ВПС), новообразования головы и шеи)	1,3%	Ишемический синустромбоз
6. Хронические заболевания головы и шеи	дисгенезии головного мозга	2,5%	ишемический
	Аномалии церебральных сосудов (гипоплазии)	2%	ишемический
	аномалии строения сосудов (артерио-венозные мальформации, каверномы, гипоплазии, синдром Штурге-Вебера)	10,6%	Ишемический геморрагический
	аномалии строения шейного отдела, кранио-verteбрального перехода, нестабильность шейного отдела	3,9%	ишемический
	опухоли ЦНС	1,4%	Ишемический Геморрагический синустромбоз
7. Острые заболевания головы и шеи	инфекции ЦНС (менингит, менингоэнцефалит, синусит, отит)	1,1%	Ишемический Синустромбоз
	черепно-мозговая травма	1,8%	Ишемический Геморрагический синустромбоз

Roach ES и Riela AR обобщили данные, известные о генетических факторах риска цереброваскулярных заболеваний у детей и представили перечень (Таблица 6) [133, 135].

Таблица 6. Генетические факторы риска цереброваскулярных заболеваний у детей

Фактор риска	Тип наследования	Тип инсульта
Гематологические нарушения		
Серповидно-клеточная анемия*	АР	Тромбоз, геморрагический инсульт
Серповидное заболевание гемоглобина С	АР	
Дефицит Антитромбина III	АД	Тромбоз
Дефицит протеина С	АД	Тромбоз
Дефицит протеина S	АД	Тромбоз
Анемия Фанкони	АР	
Нарушения обмена веществ		
Гомоцистинурия*	АР	Тромбоз, эмболия
Болезнь Фабри	Х	Тромбоз, геморрагический инсульт
Дефицит сульфитоксидазы	АР	Тромбоз
MELAS	М	Тромбоз
Изовалериановая ацидемия	АР	
Дефицит орнитинтранскарбомилазы*	Х	
Метилмалоновая ацидемия	АР	
Пропионовая ацидемия	АР	
Дефицит НАДН-коэнзим Q-редуктазы	М	Тромбоз
Семейная гиперлипидемия	АД, АР	
Нарушения коагуляции		
Гемофилия А (дефицит фактора VIII)	Х	Геморрагический инсульт
Гемофилия В (дефицит фактора IX)	Х	Геморрагический инсульт
Афибриногенемия (дефицит фактора I)	АР	Геморрагический инсульт
Дефицит фактора XIII	АР	Геморрагический инсульт
Дефицит фактора VII	АР	Геморрагический инсульт
Дефицит фактора X	АР	Геморрагический инсульт
Дефицит фактора XI	АР	Геморрагический инсульт
Дефицит фактора XII	АР	
Аномалии сосудов		
Семейные кавернозные мальформации	АД	Геморрагический инсульт
Семейные интракраниальные аневризмы	АД, АР	Геморрагический инсульт
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия	АД	
Пролапс митрального клапана	АД	
Фиброзно-мышечная дисплазия	АД	

Фактор риска	Тип наследования	Тип инсульта
Заболевания соединительной ткани		
Синдром Элерса-Данлоса, Тип IV	АД	
Псевдоксантома эластическая	АД, АР	Тромбоз, геморрагический инсульт
Синдром Марфана	АД	
Синдром Вильямса	АР	
Другие		
Поликистоз почек	АД	Геморрагический инсульт
Синдром Мойя-Мойя	АР, АД, М	
Нейрофиброматоз I	АД	Тромбоз
Туберозный склероз	АД	Эмболии
Синдром Тернера	С	
Синдром Дауна	С	
Наследственные кардиомиопатии	АД, АР	

Сокращения: АД - аутосомно-доминантный; Х - связанный с полом; АР - аутосомно-рецессивный; М - митохондриальный (материнской); С - хромосомные нарушения.

**Гетерозиготные особи могут иметь цереброваскулярные заболевания.*

I. Артериопатии

Артериопатии это группа врожденных и приобретенных патологий кровеносных сосудов, в основе которых лежит ишемический синдром вследствие тромбоза или эмболии.

Они включают: мойя-мойя синдром, транзиторную церебральную артериопатию, диссекции экстра-и интракраниальных артерий, первичный ангиит ЦНС)

Стеноз сосудов, расслоение стенки сосудов вследствие недостаточности соединительной ткани и склонность к тромбообразованию являются основными механизмами развития ишемического инсульта при васкулопатиях [9].

Первичный (изолированный) ангиит (васкулит) ЦНС (ПАЦНС) – это редкая форма васкулитов, с поражением артерий и вен мелкого или среднего калибра головного или спинного мозга и мозговых оболочек. При данной патологии наиболее характерна клиническая картина сочетания головной боли и когнитивных расстройств, может сопровождаться инсультом (у 40%), ТИА (у 28%), реже внутримозговыми кровоизлияниями, эпилептическими приступами, афазией, атаксией [28].

Диссекция (расслаивающая гематома) экстра- и интракраниальных артерий. Частота от 5 до 22% среди всех ОНМК в молодом возрасте [88]. Причиной является количественный или качественный дефект коллагена, что часто выявляется при различных заболеваниях соединительной ткани (синдром Элерса-Данлоса, Марфана, фибромаскулярная дисплазия и т.д)

В 90% всех случаев затрагивает экстракраниальные отделы внутренних сонных артерий(85%) или позвоночных артерий (15%). В 10% всех случаев

поражаются интракраниальные отделы магистральных артерий головы. Выделяют спонтанную и травматическую диссекцию, причем травма может быть различной степени выраженности, вплоть до банальной, часто пациенты описывают предшествующие резкие движения головой (повороты, наклоны), прыжки, сильный кашель, чихание [5, 13, 19, 21, 32, 35].

Болезнь (синдром) Мойя-Мойя описана в качестве фактора риска инсульта до 10–20% всех случаев ОНМК у детей [113]. Является васкулопатией с хроническим прогрессирующим стенозом или окклюзией интракраниальных сосудов с развитием обширной сети коллатеральных сосудов [10]. Наибольшая частота встречаемости при нейрофиброматозе, синдроме Дауна, серповидноклеточной анемией [79, 101].

II. Кардиологические заболевания

Болезни сердца являются одним из наиболее значимых факторов риска ИИ детского возраста. ИИ может встречаться и при врожденных, и при приобретенных кардиологических заболеваниях. Врожденные пороки сердца (ВПС) диагностируются у 4–10 на 100 000 живорожденных [81], приблизительно 85% детей доживают до взрослого возраста. Хотя риск возникновения ИИ существует при любом заболевании сердца, тем не менее, наибольший риск отмечен при «синих» и комплексных пороках сердца.

Hoffman и соавторы, 2011г [95] при анализе Intermountain Pediatric Stroke Database (США) установили, что частота инсульта у детей с кардиологической патологией была 132 на 100 000 в год, при этом частота ИИ в общей популяции составляла 2-8 на 100 000 детей в год. Спектр заболеваний сердца, включенных в анализ, был достаточно широк и включал также и открытое овальное окно (ООО).

Риск возникновения ИИ варьирует в зависимости от возраста, коморбидных состояний, основного кардиологического диагноза, нарушений гемодинамики и ритма (при ВПС с право-левым шунтированием венозный эмбол легче достигает мозга [135], проводимых лечебных мероприятий, включая протезирование, наличие кардиомиопатии и признаков недостаточности кровообращения, значительно повышающих риск инсульта[144]. По данным группы, созданной IPSS и изучающей инсульт у детей с кардиологическими заболеваниями, диагностика ИИ среди детей с сердечной патологией значительно запаздывает. Dowling и соавторы, 2013г, обнаружили, что отмечается тенденция к манифестации ИИ в более раннем возрасте у детей с болезнями сердца[64]. Инсульты, относящиеся к группе «кардиоэмболических», чаще множественные, билатеральные с вовлечением переднего и заднего бассейна церебрального кровообращения. К фактору, приводящему к запаздыванию диагноза ИИ, относят пролонгированную постоперационную седацию. Фармакологическая релаксация может маскировать первые симптомы ИИ (гемипарезы и т.п.). Другой важной причиной несвоевременной диагностики ИИ является невозможность проведения МРТ из-за наличия у пациентов временных или постоянных кардиоустройств, что делает допустимым только КТ головного мозга. По данным литературы, в 50-80% при инициальной КТ ИИ не выявлялся и был подтвержден позже при проведении МРТ. Ультразвуковое исследование имеет низкую информативную ценность при диагностике инсульта [148]. У детей с кардиологической патологией и ИИ, в 75% случаев он развивался в периоперационный период. По данным Mandalenakis Z. и соавт., при хирургических манипуляциях по поводу ВПС риск возникновения ИИ возрастает в 13 раз [114].

Риск развития инсульта у детей с патологией сердца описывается триадой Вирхова (Virchow's Triad): изменение тока крови, повреждение сосудистой стенки, изменение компонентов крови. О врожденных и приобретенных тромбофилиях (протромботических состояниях) у детей с болезнями сердца и ИИ сообщают чаще, чем в здоровой популяции [149]. Специфические изменения в системе гемостаза включают: повышение липопротеина(а), дефицит протеина С, наличие антител к кардиолипину, различные комбинации протромботических изменений. Имеющиеся данные международных исследований подтверждают необходимость углубленного обследования системы гемостаза у пациентов перед кардиохирургическими операциями.

Болезни сердца являются одним из наиболее значимых факторов риска ишемических инсультов детского возраста. По данным Канадского педиатрического регистра инсульта, болезни сердца встречались у 26% детей с АИИ: у 17% - в возрасте до 28 дней; у 28% - в возрасте от 29 дней до 18 лет [61].

Различные дефекты митрального клапана и клапана аорты, а также септальные дефекты могут быть причиной окклюзии сосудов, а наличие комплекса аномалий сердца, затрагивающих клапаны и камеры сердца, способствует более высокому риску инсульта. Ревматическая болезнь и другие приобретенные сердечные заболевания также являются причиной инсульта у детей [135]. Инфаркт головного мозга является частым осложнением при миксоте сердца [103]. Описаны случаи церебрального эмболизма у детей с рабдомиомой сердца [135].

Большинство детей с ишемическим инсультом вследствие болезни сердца имеют кардиоэмболический инсульт (по классификации TOAST) [135].

Единичные инфаркты в таламусе и базальных ганглиях развиваются вследствие окклюзии мелких ветвей внутренней сонной или средней мозговой артерии [55]. Дети с ВПС синего типа более склонны к инсультам [59]. При врожденных пороках сердца с право-левым шунтированием венозный эмбол может выйти из легочного кровообращения и достигнуть мозга [135].

Риск рецидива ИИ среди пациентов с патологией сердца, по данным Rodan L. с соавт., 2012г, достигает 27% в течение 10 лет [137] при этом было отмечено, что половина детей с рецидивом не получали ни антикоагулянтную, ни антиагрегантную терапию. Синдромы, сочетающие болезни сердца и артериопатию, включают: синдром Дауна, синдром Вильямса, нейрофиброматоз 1 типа, гемангиомы, аномалии развития церебральных сосудов, сердца, коарктация аорты, аномалии глаз, синдром Алажилля, синдром Нунана. Очень часто в данной когорте пациентов выявляются малые аномалии развития церебральных сосудов.

К сожалению, во многих центрах у детей, оперированных по поводу заболевания сердца, МРТ головного мозга не входила в протокол обследования, инсульты часто были «немыми» и выявлялись при дообследовании у невролога после появления жалоб со стороны ЦНС или возникновении рецидива АИИ (на МРТ выявляются очаги ишемического поражения вещества головного мозга различной степени давности).

Амбулаторное наблюдение детей с кардиологической патологией требует привлечение группы специалистов- кардиолога, кардиохирурга, невролога, гематолога, специалистов МРТ- для динамического контроля, решения вопроса о своевременном проведении контрольного обследования (исходя из предъявляемых жалоб, клинических данных, ЭКГ, Эхо-КГ, лабораторных исследований, УЗДГ/ТКДГ, МРТ+МРА) и контроля комплаентности по проведению антикоагулянтной/антиагрегантной терапии. В настоящее время существуют различные подходы к терапии, профилактике и обследованию пациентов детского возраста с кардиоэмболическим инсультом (таблица 7)[83].

Таблица 7. Сравнение подходов к терапии, профилактике и обследованию пациентов с кардиоэмболическим инсультом.

Механизм инсульта	Рекомендации Chest antithrombotic therapy in neonates and children 2012	Рекомендации American Heart Association (АНА) 2008	Рекомендации АНА. Профилактика и лечение врожденных заболеваний сердца 2013
АИИ вторичный, кардиоэмболический	Антикоагулянты в течение минимум 3 мес (класс 2С)	Старт терапия – антикоагулянты при высоком риске эмболизма (кроме ООС) в течение 1 года. При низком риске АИИ (не связанном с ООС)-аспирин не менее 1 года (класс IIa, уровень доказательности С)	Подобно АНА 2008
Эндокардит	отсутствие рекомендаций	антикоагулянты не рекомендованы при клапанном эндокардите (класс III, уровень С)	-
Изолированное ООС	при развитии АИИ и наличии правого левого шунта кардиохирургическое лечение (Класс 2С)	кардиохирургическое лечение (класс IIa, уровень С)	нет данных по детской популяции
Протромботические факторы риска в сочетании с ВПС и АИИ	нет данных	тщательное исследование протромботического статуса, даже если установлены другие причины АИИ (класс IIa, уровень доказательности С).	исследование протромботического статуса (класс IIa, уровень доказательности В) с включением: протеина С, протеина S, антитромбина III, липопротеина (а), антител к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, мутация фактора V Leiden, гены протромбина.

Chest класс 2С- низкого качества доказательность.

АНА класс IIa- противоречивые доказательства пользы/эффективности процедур или терапии. Данные в пользу процедуры/эффективности.

АНА класс III- доказательство и/или соглашение о пользе/эффективности отсутствуют, может быть эффективным в отдельных случаях.

АНА уровень доказательности С- согласительное мнение экспертов.

III. Хронические системные состояния

Данная группа включает различные инфекционные заболевания (пневмония, бронхит, отит, мастоидит, ЦМВ, ВЭБ, грипп), геморрагическая болезнь н/р, поздняя форма, гемофилия А, shaking baby syndrome, злокачественные новообразования (в т.ч. лейкозы, саркомы), системные заболевания (СКВ, ЮРА), генетические синдромы (гомоцистинурия), талассемию.

Васкулит- заболевание, характеризующееся поражением сосудистой стенки (воспаление, повреждение, нарушение функции эндотелия), что приводит к тромбообразованию с развитием ишемического инсульта. Может быть первичным (идиопатическим), или вторичным при системных заболеваниях (болезнь Кавасаки, Шенлейн-Геноха, артериит Такаясу, болезнь Бехчета, ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз и т.д. [109]. Также различают васкулиты инфекционной и неинфекционной природы [11]. Данные состояния более характерны для детей старше 10 лет.

Онкологические заболевания. Непосредственно сами заболевания, такие как лейкемия, лимфомы, а также специфическая терапия, используемая для их лечения: препараты, содержащие L-аспарагиназу, лучевая терапия способна провоцировать возникновение транзиторных ишемических атак и ИИ [73, 124, 127, 130].

Синдром CADASIL- лейкодистрофия, включающая церебральную аутосомно-доминантную артериопатию, субкортикальные инфаркты и лейкоэнцефалопатию, дебютирующая обычно в молодом возрасте. Клинически у пациента частые мигренозные пароксизмы, в дальнейшем присоединяются ТИА или инсультов и деменция [5].

Болезнь Фабри- X-сцепленный сфинголипидоз, связанный с избыточным накоплением гликофинголипидов в эндотелии и мышечном слое сосудов, что приводит к стенозу, окклюзии артериол и дилатации крупных сосудов. Таким образом, повышается риск артерио-артериальных эмболий и венозных тромбозов. Наличие также часто сопутствующей патологии клапанов, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии, атеросклероза и высокого уровня гомоцистеина повышает риск инсульта при болезни Фабри до 27%. Наиболее ранний описанный в литературе случай инсульта с данным заболеванием- 12 лет [3, 21, 58, 72, 118].

Синдром Марфана. Наследственное заболевание с поражением соединительной ткани. Клинически пациенты обычно высокого роста с удлинёнными конечностями, вытянутыми пальцами, с характерными изменениями в органах опорно-двигательного аппарата, патологией органов зрения и сердечно-сосудистой системы, В ретроспективном исследовании Wityk RJ (2002) отметил, что у 3,5% детей с синдромом Марфана имел место церебральный или спинальный инсульт вследствие кардиоэмболии, связанной с патологией клапанов и нарушением ритма сердца [151].

Гомоцистинурия- наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена метионина. Характерно развитие ИИ в подростковом или молодом возрасте и обусловлено различными механизмами: артериальной диссекцией, кардиоэмболией, тромбозом [2, 100].

Митохондриальные заболевания. Доля митохондриальных заболеваний как фактор риска ОНМК у детей составляет до 7,2% [27, 89, 107]. Описано два основных патогенетических механизма развития инсультоподобных симптомов:

вследствие недостатка энергии из-за митохондриальной дисфункции и в результате «митохондриальной ангиопатии» в мелких церебральных сосудах [85, 126]. Инсульты могут развиваться при синдроме MELAS (непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, судороги, лактат-ацидоз, эпизоды головной боли с рвотой), когда в дебюте заболевания могут быть именно инсульты в 17% случаев, а в динамике у всех больных [3, 41, 141], при синдроме MERRF (миоклонус-эпилепсия, инфаркт мозга, рваные красные волокна (RRF-волокна) [27], реже при синдроме Кернса-Сейра (прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, кардиомиопатия [104, 122]).

Инфекция является одним из значимых этиологических факторов в развитии ИИ, часто сочетаясь с другими возможными этиологическим факторами: нарушением в системе гемостаза, травмой, соединительнотканной дисплазией и другими. По литературным данным, инфекционные заболевания как возможные факторы риска инсультов у детей встречаются в 17,3% [139].

Ветряная оспа. Varicella-zoster (VZV). В группе детей с ОНМК в 3 раза больше детей, перенесших ветряную оспу в течение года до дебюта мозговой катастрофы [10, 143, 150]. Описана VZV-макроангиопатия с развитием вирусиндуцированного гранулематозного ангиита, чаще проявляющимся инсультами и VZV-ассоциированная болезнь мелких сосудов, которая может проявляться мигренью, судорожными приступами, параличами, когнитивным дефицитом [5, 80].

ВИЧ-инфекция способна приводить к ВИЧ-ассоциированным васкулитам, васкулопатиям, что может быть стать причиной геморрагического или ишемического инсульта [120, 128, 155].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта у взрослых [39, 84]:

1. Измерение воспалительных маркеров (таких как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) или липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 (Lp PLA2)) у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний может рассматриваться для выявления пациентов, подверженных повышенному риску инсульта, хотя их эффективность (то есть полезность в повседневной клинической практике) не установлена. (*Класс IIb, Уровень доказательности B*)

2. Пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (такими как ревматоидный артрит или системная красная волчанка (СКВ)) следует рассматривать как лиц с повышенным риском развития инсульта. (*Класс I, Уровень доказательности B*)

3. Не рекомендуется лечение хронических инфекций антибиотиками в качестве средства для профилактики инсульта. (*Класс III, Уровень доказательности A*)

4. Для уменьшения риска инсульта может быть рассмотрено лечение статинами больных с повышенным уровнем вч-СРБ. (*Класс IIb, Уровень доказательности B*)

5. Ежегодная вакцинация против гриппа может быть полезна для пациентов с риском развития инсульта. (*Класс IIa, Уровень доказательности B*)

IV. Протромботические состояния

Группа включает патологию гемостаза (в том числе подтвержденную лабораторно и генетически).

Согласно данным Центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» за 2018г среди причин патологии гемостаза преобладали изолированные тромбофилии (32%), гипергомоцистеинемии (26%), гиперлипопротеинемии (17%) (рисунок 15)



Рисунок 15. Типы патологии гемостаза у пациентов с ОНМК в детском возрасте. Данные центра ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»

Болезни крови, являющиеся факторами риска развития ИИ, включают в себя состояния, приводящие к гиперкоагуляции и повышению внутрисосудистое тромбообразование. При этом наиболее частыми среди европейцев являются врожденные нарушения системы гемостаза [47]. Нарушения коагуляции, главным образом протромбического статуса, обнаруживается у 1/3-1/5 детей с АИИ [36 , 116].

Тромбофилия. Существует теория «двух ударов», согласно которой на первый, предрасполагающий тромбофилический фактор («первый удар») накладываются дополнительные локальные или общие триггеры («второй удар»), что и способствует развитию тромбозов *in situ* в определенное время и в определенном месте сосудистого русла. Врожденная тромбофилия способствует увеличению размеров ишемического очага, повышает вероятность развития повторных и клинически немых инсультов [115].

Основные причины наследственных тромбофилий:

1. непосредственный дефект генов коагуляционных факторов (II, V, VIII);
2. дефект генов антикоагулянтной системы (АТIII, кофактора гепарина II, протеина С и S);
3. дефект генов фибринолитической системы (ТАП и РАИ1);
4. дефект генов GP тромбоцитарных рецепторов;
5. вторичные нарушения функционирования системы гемостаза вследствие иных генетических поломок (в том числе генов ферментов, участвующих в обмене ГЦ).

К первичным (генетически обусловленным) тромбофилиям относят:

1. G1691A-мутацию гена фактора V (Лейден);
 2. G20210A-мутацию гена протромбина (II фактор свертывания крови);
 3. гомозиготную мутацию C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
 4. дефицит естественных антикоагулянтов (АТIII; протеина С, S);
 5. синдром «липких» тромбоцитов;
 6. гипергомоцистеинемия;
 7. повышение активности или количества VIII фактора;
- редкие причины (дисфибриногенемия, дефицит факторов XII, XI, кофактора гепарина II, плазминогена) [29].

Информация относительно роли врожденной склонности к тромбообразованию в развитии АИИ у детей в настоящее время противоречива [11]. Ретроспективное исследование, проведенное в штате Юта (США) и включившее 24 пациента с неонатальным и детским АИИ, 14 пациентов с церебральным венозным тромбозом, за период с января 2003 г до декабря 2006 г, показало, что полиморфизм МТНFR гена и гипергомоцистеинемия не являются факторами риска детского АИИ и церебрального венозного тромбоза: распространенность ассоциированных с гипергомоцистеинемией гомозиготного в позиции 677 (ТТ) генотипа и гетерозиготного (СТ/АС) в позициях 677 и 1298 генотипа метилентетрагидрофолатредуктазы составила 27% в случае артериального ишемического инсульта, 13% в случае церебрального венозного тромбоза и 26% в популяции сравнения (с отсутствием инсульта). Отношение шансов для данных генотипов составило 1,06 (95% ДИ от 0,22 до 4,0) при детском артериальном ишемическом инсульте и 0,42 (95% ДИ от 0,01 до 3,6) при церебральном венозном тромбозе [121].

Исследование, проведенное в Хорватии с февраля 1998 г до августа 2008 г, и включившее 150 пациентов в возрасте до 18 лет с диагнозом инсульта (детского АИИ, перинатального АИИ или геморрагического инсульта), транзиторной ишемической атакой, включало генотипический анализ полиморфизмов фактора V G1691A, фактора II G20210A, МТНFR C677 и четырех основных тромбоцитарных гликопротеинов (тромбоцитарный аллоантиген человека 1, 2, 3 и 5). Полученные результаты показали, что гетерозиготный генотип фактора V G1691A имеет статистически значимую корреляцию с более чем семикратным увеличением риска детского АИИ и перинатального АИИ и увеличением в 6,87 раз риска ТИА. Для аллелей тромбоцитарного аллоантигена человека-2b, тромбоцитарного аллоантигена человека-5a/b и комбинации тромбоцитарного аллоантигена человека-2b и тромбоцитарного аллоантигена человека-5b было показано увеличение риска ТИА. При наличии аллели тромбоцитарного аллоантигена человека-3b отмечен меньший риск АИИ, чем при наличии аллели тромбоцитарного аллоантигена человека-3a. В рамках данного исследования гомозиготность по МТНFR C677T не приводила к статистически значимому повышению риска инсультов. Таким образом, в исследованной популяции была показана значимость только генотипа фактора V G1691A в предрасположенности к АИИ, как в перинатальном периоде, так и в детском возрасте, а также предрасположенности к транзиторным ишемическим атакам [92].

Масштабное исследование, проанализировавшее опубликованные данные по инульту у детей в возрасте до 18 лет, охватившее период с 1970 г до 2009 г, включило 1764 пациента с инультом (1526 детей с АИИ и 238 детей с церебральным синусовым венозным тромбозом) и 2799 контрольных пациентов без зарегистрированного инсульта. По результатам проведенного анализа была продемонстрирована статистически значимая связь между первичным инультом и каждым из исследованных тромбофилических факторов, причем различий для показателей артериального ишемического инультом и церебрального синусового венозного тромбоза не было обнаружено. Суммарные отношения шансов составили 7,06 (95% ДИ от 2,44 до 22,42) для дефицита антитромбина; 8,76 (95% ДИ от 4,53 до 16,96) для дефицита протеина С; 3,20 (95% ДИ от 1,22 до 8,40) для дефицита протеина S; 3,26 (95% ДИ от 2,59 до 4,10) для фактора V G1691A; 2,43 (95% ДИ от 1,67 до 3,51) для фактора II G20210A; 1,58 (95% ДИ от 1,20 до 2,08) для МТНFR C677T (для артериального ишемического инультта); 6,95 (95% ДИ от 3,67 до 13,14) для антифосфолипидных антител (для артериального ишемического инультта); 6,27 (95% ДИ от 4,52 до 8,69) для повышенного липопротеина и 11,86

(95% ДИ от 5,93 до 23,73) для комбинированных тромбофилий. Для 6 исследований перинатального АИИ суммарные отношения шансов составили 3,56 (95% ДИ от 2,29 до 5,53) для фактора V и 2,02 (95% ДИ от 1,02 до 3,99) для фактора II. Таким образом, представленный мета-анализ свидетельствует о том, что тромбофилия является значимым фактором риска для инсульта [92].

В международном исследовании, включившем 42 пациента в возрасте от 3 недель до 13 лет с диагнозом церебрального венозного тромбоза, факторы риска тромбофилии были обнаружены у 62% скринированных детей: у половины из них наблюдалось повышение фактора VIII; у 29% -гомозиготный генотип tMTHFR. При этом у 78 контрольных пациентов без диагноза церебрального венозного тромбоза только 12% имели данный гомозиготный генотип. Таким образом, у детей с церебральным венозным тромбозом наблюдается повышенная распространенность гомозиготного генотипа tMTHFR [142].

В российском исследовании, включившем 31 пациента с дебютом ишемического инсульта в возрасте до 3 лет, было проведено генотипирование с определением полиморфизма генов тромбофилии: F2: G20210A, F5: G1691A, F7: G10976A, F13:G>T (Val34Leu), PAI-1: -675 5G/4G, FGB: G-455A, ITGA2: C807T, ITGB3: T1565C, а также фолатного цикла: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G. Результаты показали, что каждый пятый ребенок с ишемическим инсультом был носителем 3 и более полиморфизмов по системам гемостаза в сочетании с MTHFR: 677 C>T, MTHFR: 1298 A>C или MTR 2756 A>G, что повышало риск развития ишемического инсульта минимум в 4 раза (отношение шансов составило 3,79—5,13). При этом количество полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла непосредственно не влияло на показатель гипергомоцистеинемии.

В последние годы активное накопление данных по этой проблеме приводит не столько к оценке количества аллельных вариантов, сколько к рассмотрению комбинаций протромботических мутаций, встречающихся у каждого больного [17].

Исследование влияния генетических факторов тромбофилии на риск развития ишемических инсультов у детей, проживающих на территории РФ, в которое было включено 44 пациента в возрасте 0–18 лет с ишемическим инсультом, показало, что носительство протромботических полиморфизмов FV-Leiden, MTHFR C677T повышает риск ишемического инсульта в 1,12 и 1,81 раза, соответственно, у детей старше 1 года, а обнаружение последовательностей FVII R353Q, PAI-1-675 5G/4G ассоциировано со снижением данного риска. Также было отмечено, что носительство полиморфизмов FGB-455 G>A, ITGA2 C807T и ITGB3 L33P T>C, по-видимому, не оказывает значимого влияния на риск развития ишемического инсульта у детей. Таким образом, по результатам исследования авторы высказали необходимость включения тестов на поиск полиморфизмов FII G20210A, FV-Leiden, MTHFR C677T, FVII R353Q G>A и PAI-1 -675 5G/4G в алгоритм обследования ребенка с ишемическим инсультом [6].

При обследовании 100 детей в Швейцарии с неонатальным АИИ гетерозиготная мутация по фактору V Лейдена обнаруживалась в 5% случаев, гетерозиготная мутация протромбина G20210A – в 11%, гетерозиготная мутация MTHFR – в 36% и гомозиготная мутация MTHFR – в 4% случаев [86].

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, при которой отмечена прямая связь между уровнем гомоцистеина и риском развития ОНМК.

Гипергомоцистеинемия возникает при снижении активности ферментов цикла реметилирования, при котором гомоцистеин восстанавливается до

метионина, обеспечивая передачу метильной группы в многочисленных реакциях метаболизма клетки. Одними из основных генов, которые контролируют обмен метионина, являются MTHFR, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу, и MTRR, ответственный за работу гомоцистеинметилтрансферазредуктазы. С гипергомоцистеинемией и цереброваскулярными нарушениями ассоциированы такие варианты аллелей, как MTHFR 677C>T, MTHFR 1298 A>C и MTRR 66A>G [3].

Самая частая мутация (замена С677Т, встречающаяся у 5–20% лиц белой расы) приводит к синтезу термолабильной изоформы фермента, что при гомозиготном варианте снижает активность MTHFR на 50%. Кроме того, избыток гомоцистеина непосредственно повреждает эндотелий, стимулируя протромботические реакции [8].

В российском исследовании, включившем 18 больных, перенесших ишемический инсульт в возрасте от 10 месяцев до 15 лет, при генетическом тестировании у 16/18 детей были обнаружены значимые протромботические факторы риска: мутация фактора V Лейдена у 1 ребенка, полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)- у 9, полиморфизм А66G гена метионинсинтазы редуктазы (MCP)-у 7. При этом единичная мутация определялась у 2 детей, 2 и более мутации одновременно – у 14 (87,5%) детей (2 мутации – у 5 детей, 3 мутации – у 3 детей, 4 мутации – у 6 детей). Таким образом, у детей с ИИ высока частота врожденной тромбофилии, при этом около 90% больных являются носителями полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбозом, т.е. врожденную тромбофилию полигенного характера. Уровень гомоцистеина в данном исследовании был проанализирован у 8 детей, у 5 детей была выявлена гипергомоцистеинемия (гетеро- или гомозиготные варианты полиморфизмов генов MTHFR и/или MCP [8].

В российском исследовании, включившем 30 детей и подростков в возрасте от 3 мес до 18 лет, перенесших ОНМК по ишемическому типу и имевших стойкие нарушения после ИИ, проведено генетическое тестирование, которое показало, что 26 детей (87%) имели полиморфизмы следующих генов: гетерозиготная мутация G20210A в гене протромбина у одного пациента, гетерозиготная мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у 6 пациентов, гомозиготная мутация С677Т в гене МТГФР у 3 пациентов, гетерозиготная мутация 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена-I (ИАП-I) у 10 пациентов, гомозиготная мутация 4G/5G ИАП-I у 6 детей. При этом сочетание различных полиморфизмов наблюдалось у 10 детей (38%): один ребенок имел гетерозиготные мутации G20210A в гене протромбина, 4G/5G ИАП-I и гомозиготную мутацию С677Т в гене МТГФР, другие пациенты имели различные сочетания гомозиготных и гетерозиготных мутаций в генах ИАП-I и МТГФР [7].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта при гипергомоцистеинемии у взрослых использование витаминов группы В (пиридоксина (В6), кобаламина (В12) и фолиевой кислоты), может рассматриваться для профилактики ИИ, но его эффективность не установлена. (Класс Ib, Уровень доказательности B) [39, 84]. Однако, на наш взгляд, у детей при раннем выявлении гипергомоцистеинемии риск ОНМК может нивелироваться своевременным назначением фолиевой кислоты и витаминов группы В

Серповидно-клеточная анемия (СКА)- наследственная гемоглобинопатия, с измененным строением белка гемоглобина S вместо А, и серповидной формой эритроцитов, характерная больше для афроамериканцев.

Такие эритроциты подвержены лизису и пониженной способностью к переносу кислорода, поэтому повышен гемолиз с появлением признаков хронической гипоксии. В школьном возрасте эпизодически возникают эпизоды закупорки эритроцитами капилляров в разных органах (легких, почек, костей), в том числе сосудов мозга, что может приводить к инсульту. При перенесенном инсульте и отсутствии адекватного лечения имеется высокий риск рецидивов.

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта при СКА [39, 84] необходим скрининг детей с серповидно-клеточной анемией с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ) начиная с двух лет. (*Класс I, Уровень доказательности B*)*. Хотя оптимальный интервал скрининга не установлен, есть основания для детей младшего возраста и лиц с пограничными аномальными показателями скорости кровотока при ТКДГ проходить обследование чаще для обнаружения развития показаний ТКДГ, указывающих на высокий риск, требующий вмешательства. (*Класс IIa, Уровень доказательности B*). Трансфузионная терапия (целевое снижение гемоглобина S от базового уровня >90% до <30%) эффективна для снижения риска у детей, подвергающихся повышенному риску инсульта. (*Класс I, Уровень доказательности B*). В ожидании дальнейших исследований, возможно продолжение переливания крови, даже для тех пациентов, у которых скорость кровотока по данным ТКДГ нормализуется. (*Класс IIa, Уровень доказательности B*). У детей с высоким риском развития инсульта, которые не могут или не желают подвергаться регулярному переливанию эритроцитов, может быть целесообразным рассмотрение применения гидроксимочевины или трансплантации костного мозга. (*Класс IIb, Уровень доказательности C*). Не установлены критерии отбора детей по данным МРТ и МРА для переливания с целью первичной профилактики инсульта, и эти исследования не рекомендуются проводить вместо ТКДГ. (*Класс III, Уровень доказательности B*). Взрослые с серповидноклеточной анемией (СКА) должны быть подвержены оценке известных факторов риска развития инсульта и контролю в соответствии с общими рекомендациями по этому вопросу (*Класс I, Уровень доказательности A*)

Антифосфолипидный синдром (АФС)- системное аутоиммунное заболевание с артериальным или венозным тромбозом различной локализации. Характерно невынашивание беременности у женщин (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода) и с высоким титр антител к кардиолипину (КЛ), к волчаночному антикоагулянту (ВА) и к кофакторным белкам (протромбин, протеин С, протеин S, аннексин V, простаглицлин и бета2-гликопротеин-I (бета2-ГП-I) [24, 30, 132].

Различают первичный и вторичный (при ревматических и аутоиммунных инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне лекарственной терапии: гормональные, контрацептивные, высокие дозы интерферона альфа, психотропные вещества, новокаиномид) АФС. У каждого пятого пациента возможно вовлечение нервной системы в виде ТИА, парциальных эпилептических приступов, хореи, транзиторной общей амнезии, внезапной тугоухости [24, 131] .

Гиперлипидемии (ГЛП)- состояния, сопровождающиеся формированием атеросклероза с последующей активацией тромбообразования в раннем возрасте [60, 82]. Частота ГЛП в детском возрасте- 2–10%, у взрослых 40–60% [34]. Различают первичные ГЛП (1/3 случаев) и вторичные (2/3 случаев) [34]. К *первичным ГЛП* относят 5 наследственных семейных форм, которые различаются соотношением содержания холестерина (ХС), его фракций и триглицерида (ТГ). Общими симптомами для различных форм ГЛП являются: раннее начало,

сочетание с абдоминальным ожирением, гиперинсулинизмом, множественных ксантомы на коже в области ягодиц, в складках суставов, ладоней, семейное отягощение по раннему развитию атеросклероза[34]. Высоким уровнем атерогенности, приводящем к атеросклерозу и, соответственно, повышенному риску ОНМК в детском и подростковом возрасте обладают II, III и IV типы ГЛП (таблица 8) [74].

Таблица 8. Классификация форм наследственных гиперлипидемий (Фридериксон,1965, ВОЗ)

Фенотип	ХС общ.	ТГ	Изменения ЛП	Атерогенность	Распространенность
I	Повышен	Повышен или в норме	↑ ХМ	Низкая	< 1 %
IIa	Повышен	В норме	↑ ЛПНП	Высокая	10 %
IIb	Повышен	Повышен	↑ЛПНП и ЛПОНП	Высокая	40 %
III	Повышен	Повышен	↑ ЛПОНП и ЛППП	Высокая	< 1 %
IV	Чаще в норме	Повышен	↑ ЛПОНП	Умеренная	45 %
V	Повышен	Повышен	↑ ХМ и ЛПОНП	Низкая	5 %

Вторичные ГЛП возникают вследствие различных заболеваний: сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, гипотиреоз, соматотропная недостаточность, синдром Кушинга, почечные заболевания либо нарушения режима питания (избыточное употребление жиров. Лечение включает диету с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров, высоким уровнем полиненасыщенных жиров (исключают сливочное масло, сыр, шоколад, свинину). В рационе используют кукурузное, подсолнечное масло, проводится коррекция двигательной активности. Применение гиполипидемических препаратов в детском возрасте из-за множества побочных эффектов ограничено [34].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта у взрослых [39, 84]:

1. Лечение статинами (гиполипидемическими препаратами) в дополнение к терапевтическому изменению образа жизни для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП, отраженного в рекомендациях National Cholesterol Education Program (NCEP), рекомендуется для первичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или определенными состояниями высокого риска, такими как СД. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

2. Для пациентов с гипертриглицеридемией может быть рассмотрено лечение производными фиброевой кислоты, но их эффективность в профилактике ИИ не установлена. (*Класс IIb, Уровень доказательности C*)*

3. Применение никотиновой кислоты может рассматриваться для лечения пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП или повышенным содержанием липопротеина (а) (ЛП(а)), но ее эффективность в профилактике ишемических инсультов у таких пациентов не установлена. (*Класс IIb, Уровень доказательности C*)*

4. Лечение с задействованием других гиполипидемических препаратов (таких как производные фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, ниацин и эзетимиб) может рассматриваться для пациентов, которые не достигают целевого уровня холестерина ЛПНП при лечении с помощью статинов или не переносят статины, однако эффективность этих методов лечения в снижении риска инсульта не установлена. (*Класс IIb, Уровень доказательности C*)

5. Использование ниацина может быть разумным для профилактики ишемических инсультов у пациентов с высоким липопротеином (а) (ЛП(а)), но его эффективность не установлена. (*Класс IIb, Уровень доказательности B*)

Метаболический синдром (МС)- симптомокомплекс, включающий абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокое артериальное давление, нарушенный уровень глюкозы натощак, повышенный уровень С-реактивного белка [18]. МС генетически детерминированное состояние. Частота МС в популяции составляет 20 - 40% и больше характерна для лиц среднего и старшего возраста (30-40%). Наличие МС предполагает повышение риска развития у пациентов как СД 2 типа, так и АГ в 3-6 раз. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность выше у пациентов с МС, чем без него [22]. Во взрослой популяции риск развития ИБС выше в 4 раза, а ИИ выше в 8 раз у пациентов с четырьмя и более метаболическими факторами риска [37 96, 106, 117].

Распространенность МС у детей и подростков с ожирением в различных странах мира также высока и достигает 30–50 %. В педиатрии в настоящее время нет единых критериев МС, однако, наиболее универсальной является классификация IDF (2007). Согласно классификации IDF (2007) о наличии МС у подростков 10–16 лет может свидетельствовать наличие абдоминального ожирения (обхват талии более 90 перцентили) в сочетании с двумя и более из следующих признаков:

- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена [1].

В возрасте до 10 лет МС не диагностируют, однако, ребенка с характерной симптоматикой относят в группу риска по формированию МС [1].

Различные исследователи подчеркивают роль именно абдоминального типа ожирения, при котором адипоциты обладают высокой метаболической и эндокринной активностью атерогенной направленности, в отличие от бедренно-ягодичного ожирения, где атерогенные метаболические изменения отмечаются крайне редко [18]. Патогенез атерогенеза связан с выработкой адипоцитами различных провоспалительных цитокинов, что запускает хронический воспалительный процесс с нарушением всех видов обмена (углеводного, липидного, пуринового), с изменением деятельности и повреждением клеток [18]. Также при МС изменяются макро- и микрореологические характеристики крови: повышается агрегация тромбоцитов, снижаются деформационные свойства эритроцитов, истощаются все звенья атромбогенного потенциала сосудистой стенки – антиагрегационного, фибринолитического и антикоагулянтного, что, в конечном счете, стимулирует тромбообразование и затрудняет микроциркуляцию у пациентов с МС [37].

Лечение МС у детей и подростков с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний направленно, в первую очередь, на снижение веса (изменение стереотипов питания, повышение физической активности), контроля уровня глюкозы и триглицеридов в крови, снижение АД. Препараты для снижения аппетита не рекомендованы к применению в детском возрасте из-за риска развития нежелательных психотических реакций [1].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта у взрослых рекомендуется контроль над отдельными компонентами метаболического синдрома, включающие изменение образа жизни (физические упражнения, снижение веса, правильное питание) и фармакотерапию (препараты для снижения АД, снижения липидов, гликемический контроль и антиагрегантная терапия) [39, 84].

✓ *Неправильная диета*

1. Уменьшение потребления натрия и повышение потребление калия рекомендуется для снижения АД. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

2. Рекомендуется соблюдение специальной диеты для лечения гипертензии: с большим содержанием в рационе фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов, а также уменьшенным содержанием насыщенных жиров, что также снижает АД. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

3. Диета с высоким содержанием калия (богатая фруктами и овощами) полезна и может снизить риск инсульта. (*Класс I, Уровень доказательности B*)*

✓ *Недостаточная физическая активность*

1. Рекомендуется повышенная физическая активность, так как это взаимосвязано со снижением риска развития инсульта. (*Класс I, Уровень доказательности B*)*

2. Рекомендации относительно аэробной физической активности: взрослым следует заниматься не менее 150 минут (2 часа 30 минут) в неделю при умеренной интенсивности или 75 минут (1 час и 15 минут) в неделю при энергичной интенсивности. (*Класс I, Уровень доказательности B*)*

✓ *Ожирение*

1. Для лиц, страдающих избыточным весом и ожирением, снижение веса рекомендуется как средство снижения АД. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

2. Для лиц, страдающих избыточным весом и ожирением, снижение веса целесообразно как средство снижения риска инсульта. (*Класс IIa, Уровень доказательности B*)*

✓ *Артериальная гипертензия*

1. В соответствии с седьмым докладом Объединенного национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого артериального давления (JNC 7) рекомендуются регулярные обследования АД и назначение соответствующего лечения, включая как изменение образа жизни так и фармакологическую терапию. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

2. Уровень систолического АД должен быть ниже 140 мм рт.ст., а диастолического – не выше 90 мм рт.ст., потому как именно эти показатели связаны с наиболее низким риском инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

У пациентов с артериальной гипертензией при наличии сахарного диабета или почечной болезни уровень АД должен быть ниже 130/80 мм ртутного столба. (*Класс I, Уровень доказательности A*)*

✓ *Сахарный диабет*

1. Рекомендуется контроль АД пациентов с обоими типами сахарного диабета (СД) в рамках программы по снижению рисков сердечно-сосудистых заболеваний. *(Класс I, Уровень доказательности A)**

2. Полезным является лечение артериальной гипертензии у взрослых пациентов с сахарным диабетом с помощью ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *(Класс I, Уровень доказательности A)**

3. Для снижения риска первого инсульта рекомендуется лечение взрослых больных с СД (особенно тех, у кого есть дополнительные факторы риска) статинами. *(Класс I, Уровень доказательности A)**

4. Для пациентов с сахарным диабетом (СД) стоит рассматривать назначение монотерапии фибратами, чтобы снизить риск инсульта. *(Класс IIb, Уровень доказательности B)*

5. Добавление фибратов к статинам для лиц с СД не является эффективным. *(Класс III, Уровень доказательности B)**

6. Польза аспирина для снижения риска инсульта не была зафиксирована у пациентов с СД, однако назначение аспирина может быть разумным для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. *(Класс IIb, Уровень доказательности B)**.

Медикаментозные и наркотические препараты. Алкоголь. Курение. В подростковом и молодом возрасте отмечается высокий риск возникновения ишемического или геморрагического инсульта вследствие употребления наркотических средств, вызывающих васкулопатию (героин, амфетамин, кокаин, токсикомания). До 20% людей молодого возраста с инсультом ранее принимали какой-либо наркотический препарат [71, 145]. Прием молодыми женщинами оральных контрацептивов при наличии сопутствующих дополнительных факторов риска (курение, возраст старше 35 лет, артериальная гипертензия, носительство полиморфизмов тромбофилии, мигрень) увеличивает риск возникновения инсульта.

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта [39,84]:

1. Целесообразным является направление пациентов, злоупотребляющих наркотиками, для прохождения соответствующих терапевтических программ. *(Класс IIa, Уровень доказательности C)**

2. Применение оральных контрацептивов (ОК) может быть опасным для женщин с дополнительными факторами риска (например, курение сигарет может привести к тромбозам). *(Класс III, Уровень доказательности C)**

3. У тех, кто решил принимать ОК несмотря на повышенный риск, связанный с этим, может быть целесообразной агрессивная терапия факторов риска развития инсульта. *(Класс IIb, Уровень доказательности C)*

4. По многочисленным соображениям касательно пользы для здоровья, рекомендовано сокращение или прекращение потребления алкоголя теми, кто им злоупотребляет. *(Класс I, Уровень доказательности A)**

5. Разумным (для употребляющих алкоголь) является потребление ≤ 2 порций алкогольных напитков в день для мужчин и ≤ 1 порция напитка в день для не беременных женщин. *(Класс IIb, Уровень доказательности B)*

6. На основании результатов эпидемиологических исследований, явственно показывающих связь между курением и возникновением ишемического инсульта и САК, рекомендуется воздержание от курения для некурящих и отказ от курения для курильщиков. *(Класс I, Уровень доказательности B)*

7. Данные о том, что избежание табачного дыма снижает риск спонтанного инсульта, отсутствуют, однако рекомендуется избегать табачного дыма,

основываясь на эпидемиологических данных, выявляющих риск других сердечно-сосудистых заболеваний. (*Класс IIa, Уровень доказательности C*)

8. Как часть общей стратегии по отказу от курения могут быть полезны консультирование, никотинзамещающая терапия и пероральные препараты для отказа от курения. Уровень потребления табака должен быть рассмотрен для каждого пациента индивидуально. (*Класс I, Уровень доказательности B*)*

V. Острые системные заболевания

К данной группе относятся любые острые состояния, приводящим к системным нарушениям: сепсис, гипотензия, шок, первые 72 часа после операции и т.д.

Возможность возникновения АИИ, церебрального синустромбоза в этот период должна учитываться при проведении терапии, формировании алгоритма обследования: контроль анализа крови, электролитов, уровня глюкозы, уровня АД, коагулограммы, ЭКГ, Эхо-КГ, доплерографии, МРТ головного мозга, своевременной профилактики инфекций и т.п.

VI. Хронические заболевания головы и шеи

По категоризации факторов риска по Международному исследованию детского инсульта (IPSS) к данной группе относятся болезни, локализованные в области головы и шеи: опухоли и аномалии строения головного мозга и шеи, мигрень, аномалии строения сосудов головы и шеи, хронические инфекции головы и шеи, аномалии строения кранио-вертебрального перехода.

Различные артерио- венозные мальформации (АВМ) – наиболее частая причина геморрагического инсульта [79, 101, 140].

Среди сосудистых мальформаций до 68% случаев составляют АВМ [38], которые представляет собой сплетение сосудов, в которых существует аномальная связь между артериальным и венозным кровообращением. Носителями АВМ могут быть 1,4% всего населения, однако симптоматические проявления наблюдаются в 1-12 случаях на 100 тыс. [25]. Несмотря на то, что патология является врожденной, только 18 – 20% церебральных АВМ симптоматически проявляются в детском возрасте, причем 50-80% АВМ у детей манифестируют кровоизлиянием в мозг [31, 63], что статистически значимо выше частоты (около 40%) геморрагических манифестаций у взрослых [93]. Средний возраст презентации АВМ составлял 11 лет [147]. Наиболее значимыми предикторами геморрагической презентации АВМ являлись маленький размер – риск кровоизлияния из АВМ диаметром < 3 см возрастал почти в 2 раза по сравнению с более крупными образованиями, дренаж в глубокие вены (periventricular, galenic, or cerebellar pathway) – увеличение риска кровоизлияния почти в 5 раз, и субтенториальная локализация, которая увеличивала риск кровоизлияния приблизительно в 10 раз [67], схожие оценки факторов риска были получены в исследовании Yamada, где было показано, что эти же факторы являются предикторами последующих ГИ при негеморрагической манифестации АВМ [153]. Интересно, что геморрагическая манифестация АВМ у детей не увеличивает, а даже скорее несколько уменьшает риск возникновения повторных ГИ [76]. Было показано, что ни травмы головы и шеи, полученные в течение 12 недель до ГИ, ни острые инфекционные заболевания в течение 4 недель до ГИ не являются фактором риска разрыва АВМ головного мозга у детей [145]. Хотя в целом причины возникновения сосудистых мальформаций остаются неясными,

небольшая их часть ассоциирована с определенными генетическими нарушениями, среди которых наиболее часто встречается наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (НГТ), обуславливающая 3,4% АВМ. С другой стороны, по разным данным, у 4 - 19% больных НГТ формируются мальформации сосудов головного мозга, по большей части представленные множественными мелкими (< 1,6 см) АВМ с дренажом в поверхностные вены. Было показано, что АВМ мозга, возникшие на фоне НГТ, имеют более низкий риск разрыва и кровоизлияния по сравнению со спонтанными АВМ и более долгий период до возникновения повторного кровоизлияния [154].

Важной задачей для врачей является раннее выявление АВМ, в т.н. «холодном» периоде, с последующим направлением к нейрохирургу, для определения тактики ведения (эндоваскулярные операции, наблюдение), к генетику- для исключения синдромальной патологии.

Мигрень, в первую очередь ее атипичные формы, такие как гемиплегическая и мигрень базилярного типа, нередко являются фактором риска инсульта [138]. В возрасте до 50 лет от 1 до 17% случаев инсультов связаны с мигренью [90].

В молодом возрасте (до 45 лет) при частоте мигренозных пароксизмов не менее 1 приступа в 2 месяца мигрень-ассоциированный инсульт встречался значительно чаще (15,8%) по сравнению с контрольной группой (2,1%) [119].

В исследовании Maskey M., 2018 выделены основные дифференциально-диагностические особенности ИИ и мигрени (таблица 9) [110].

Таблица 9. Симптомы, встречающиеся при ишемическом инсульте и мигрени согласно исследованию Maskey M.,2018

Симптом	ИИ (n=55)	Мигрень (n=84)
Острый дебют	46 (84%)	54/83 (65%)
Головная боль	26/53 (49%)	83/83 (100%)
Тошнота/рвота	9/53 (17%)	39/83 (47%)
Снижение силы в конечности	40 (73%)	23/83 (28%)
Нарушение чувствительности	9 (16%)	37/83 (45%)
Нарушение зрения	8/53 (15%)	35/82 (43%)
Судороги	12 (22%)	3/83 (4%)
Нарушение психики	11 (20%)	11/83 (13%)
Головокружение	7/52 (13%)	19/83 (23%)
Нарушение речи	28 (51%)	21/83 (25%)
Координаторные нарушения	13/54 (24%)	5/82 (6%)
Нарушение сознания	0 (0%)	4/83 (5%)

При сочетании мигрени с другими сосудистыми факторами, а также курением и приемом оральных контрацептивов частота инсульта выше в

популяции в 2,5 раза и составляет 3,36 случаев на 100 000 человек в год [20, 57, 91].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта у взрослых [39, 84] так как существует связь между высокой частотой мигрени и риском инсульта, лечение с целью уменьшения частоты мигреней может быть целесообразным, хотя нет данных, свидетельствующих, что этот подход к лечению способствует снижению риска первого инсульта. (*Класс IIb, Уровень доказательности C*)*

В педиатрической практике при наличии хотя бы одного из факторов риска инсульта значимым бывает наличие хронического воспаления в области головы и шеи: ЛОР-патология (хронический тонзиллит, гайморит, кариес, лимфаденопатия и т.п). В одном из корейских исследований, включивших 22959 пациента с хроническим риносинуситом и 91836 пациента группы контроля, было показано, что данная ЛОР патологии в 2,43 раза увеличивала риск развития геморрагического инсульта и в 1,76 раза- ишемического. Авторами было подчеркнуто, что данные риски нарастают среди женщин, у курящих пациентов и при нарушении носового дыхания с использованием вазоактивных медикаментов [108].

Kang JH с соавт., 2013г, показали, что хронический риносинусит увеличивает риск ишемического инсульта при 5 летнем наблюдении [98].

Планируя мероприятия по первичной профилактике ОНМК у детей, необходимо привлечение ЛОР врачей, стоматологов, инфекционистов для выбора оптимальных схем лекарственной терапии.

VII. Острые заболевания головы и шеи

Группа включает инфекции ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), черепно-мозговые травмы

Менингит, энцефалит бактериальной, туберкулезной или вирусной этиологии могут способствовать развитию инсульта за счет локального васкулита. Различные инфекционные процессы в области головы и шеи, такие как острый мастоидит, синусит, периорбитальные инфекции и т.д. могут приводить к развитию венозного тромбоза [56].

В 2018 г опубликованы результаты 10 летнего наблюдения, проведенного в Канаде, посвященного изучению рисков возникновения инсульта у детей с бактериальным менингитом. Было показано, что у 37% детей с подтвержденным бактериальным менингитом развился ишемический инсульт (94% мультифокальный). При проведении мультифакториального анализа было отмечено, что инсульт чаще ассоциировался с длительностью заболевания (менингита), наличием судорог и типом микроорганизма. Авторы делают вывод, что развитие инсульта при бактериальном менингите значительно увеличивает смертность и требует внесение коррекции в проводимую терапию [66].

Черепно-мозговая травма часто способствует развитию ишемического инсульта вследствие артериальной диссекции. Травматическое расслоение стенки артерии возникает после тупой закрытой или проникающей травмы шеи, сотрясения головного мозга или в результате бытовых незначительных травм [21].

СЕМЕЙНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Согласно Американской кардиологической ассоциации и Американской Ассоциации Инсульта у взрослых изучение семейного анамнеза необходимо для выявления лиц с повышенным риском инсульта (*Класс IIa, Уровень доказательности A*) [39,84].

Существует ряд исследований, в которых проводился семейный анамнез у пациентов с ОНМК. В исследовании Скворцовой В.И., 2012г., из 89 пациентов в возрасте до 50 лет с инсультом наследственность по сердечно-сосудистой патологии из всей выборки выявлена у 85,4% пациентов, из них у 53,9% больных наследственная отягощенность по инульту, у 46,1%- по инфаркту миокарда, у 71,9% по артериальной гипертензии, еще у 20,2% по сахарному диабету 2 типа. Однако, при сравнении семейного анамнеза между группами пациентов до 50 лет и старше значимой разницы выявлено не было [33].

Известно, что многие из факторов риска инсульта у детей являются генетически наследуемыми, поэтому изучение семейного анамнеза поможет в определении у ребенка наследуемых факторов риска инсульта.

Анализ 280 историй болезни детей, проходивших лечение в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2013, 2014 гг. и шести месяцев 2015 г. с диагнозом: «инсульт (транзиторная ишемическая атака)», а также истории болезни пациентов, направленных на консультацию невролога амбулаторно и имевших в анамнезе инсульт за аналогичный период, показал, что в семьях обследованных детей наблюдалась высокая частота инсультов (37.5%) с преобладанием ишемического инсульта. При оценке семейного анамнеза, наличие родственников первой и второй линии в возрасте до 50 лет с ОНМК, инфарктом миокарда и другими тромботическими эпизодами зафиксировано у 35,5% обследованных детей. В семьях каждого 7-го ребенка в анамнезе имеются сведения о летальных исходах от этих событий у родственников в возрасте до 55 лет [15].

В более ранних исследованиях уже была показана семейная предрасположенность к инульту у пациентов с серповидной-клеточной анемией(СКА) [65].

В масштабном исследовании, посвященном значимости семейного анамнеза при СКА (только для взрослой популяции), было обнаружено, что родительский инсульт, и ИИ, в частности, связаны с повышенным риском инцидента инсульта того же типа в потомстве. Причем эта зависимость наблюдалась как в случае инсульта у матери, так и в случае инсульта у отца. Анализ зависимости от пола выявил, что наличие инсульта у отца увеличивал риск возникновения инсульта у его детей обоих полов, в то время как наличие инсульта у матери инсульт значимо увеличивало риск инсульта только у дочерей, но не у сыновей.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о необходимости анализа семейного анамнеза, который может быть полезен для выявления факторов риска инсульта у ребенка, и, следовательно, разработки мер к предотвращению возникновения инсульта, решению вопроса о проведении расширенного обследования.

В настоящее время отсутствуют данные о системных семейных обследованиях: при наличии ОНМК у ребенка не обследуются взрослые и, наоборот. При инульте у молодых взрослых не проводится обследование детей, хотя это могло бы значительно улучшить оценку прогностических факторов возникновения цереброваскулярной патологии как у детей, так и у взрослых.

Кроме этого, семейное консультирование может быть полезным при проведении превентивных мероприятий при некоторых этиологических формах

инсульта. Так, например, ВОЗ сделала заключение, что самая экономически эффективная стратегия уменьшения бремени гемоглинопатий состоит в создании программ по предупреждению серповидноклеточной анемии. С помощью надежных анализов крови можно выявлять супружеские пары, имеющих риск рождения детей с подобным заболеванием. По мнению ВОЗ такой скрининг является особенно уместным перед заключением брака или наступлении беременности. При генетическом консультировании носителей характерных генов информируют о рисках передачи болезни их детям, о необходимом лечении в случае, если ребенок будет поражен гемоглинопатией, и о возможных вариантах для супружеской пары. Однако, дородовой скрининг на генетические заболевания поднимает конкретные этические, юридические и социальные вопросы, которые требуют надлежащего рассмотрения. Кроме того, стоит отметить, что по отдельным направлениям первичная профилактика инсульта возможна только при привлечении всех членов семьи. Это касается, прежде всего, изменения образа жизни (двигательный режим, диета, коррекция стресса, контроль артериального давления и т.п.)

ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

По мере накопления данных по детскому инсульту, по вкладу отдельных факторов и их сочетания в развитие детского инсульта станет возможной разработка первичной профилактики этого заболевания. Значимость факторов риска и частота их выявления при ИИ у детей менялись со временем, что обусловлено развитием и внедрением новых методов диагностики, совершенствования статистического анализа. До 2001 года интракраниальные артериальные диссекции (ИАД) считались редкой патологией в детском возрасте [81] вследствие недостаточной диагностики. Исследование, проведенное на основании базы данных MEDLINE (включивших информацию о пациентах в периоде с января 1964 г по декабрь 2000 г) и библиографий, позволяет сделать предположение, что частота ИАД у детей значительно выше предполагаемой ранее и применение менее инвазивной МР-ангиографии позволяет визуализировать данные нарушения сосудистой стенки [75]. Частота возникновения ИИ при кардиологических заболеваниях в последние годы, наоборот, уменьшилась вследствие внедрения современных методов лечения болезней сердца [135]. С развитием молекулярной генетики большое значение стали придавать врожденным нарушениям в системе гемостаза, которые могут приводить к гиперкоагуляции и развитию ишемического инсульта в детском возрасте. Считается, что врожденные коагулопатии составляют 10–50% среди всех причин ИИ у больных до 18 лет в европейской популяции.

У большинства педиатрических пациентов присутствует более одного фактора риска, что увеличивает вероятность возникновения инсульта у детей и подростков [134] и влияет на подходы к диагностике, терапии и проведению профилактики.

Говоря о факторах риска и их значении в первичной профилактике, необходимо, прежде всего, выделить среди них модифицируемые и направить основные усилия на них [12].

В таблице 10 представлены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ИИ, где отдельно выделены состояния, занимающие промежуточную позицию, т.е. являясь врожденным, генетически обусловленным заболеванием, при своевременной диагностике и диетической/лекарственной коррекции удастся избежать/уменьшить осложнений со стороны церебральных сосудов.

Таблица 10. Факторы риска АИИ, синустромбозов

Немодифицируемые факторы	Частично модифицируемые	Модифицируемые факторы
возраст	гипергомоцистеинемия	артериальное давление
малый вес при рождении	гомоцистинурия	сахарный диабет/метаболический синдром
наследственность	соединительнотканная дисплазия (строение сосудов)	инфекционные/воспалительные заболевания
Пол	нейрофиброматоз	травмы
Раса	нарушение системы гемостаза	хронический стресс
	дислипидемии	химические вещества

		(алкоголь/наркотики/никотин/ лекарства)
		гиповитаминозы
		социо-экономические факторы

Множественные факторы риска могут повышать вероятность не только возникновения, но и рецидива инсульта. При повторном инсульте возрастает смертность. Из-за мультифакториальности ИИ у каждого ребенка должно быть проведено полное обследование, включающее гематологические, метаболические исследования и ангиографию, даже если одна причина возникновения инсульта известна [56].

Как показывает практика, при ретроспективном анализе историй болезни почти половина детей с острым ишемическим инсультом на момент инсульта имела хотя один из перечисленных выше факторов риска возникновения ИИ [79]. Детализированная медицинская история семьи должна включать задокументированные случаи цереброваскулярных заболеваний у родственников первой степени родства, а медицинский осмотр должен способствовать выявлению системных, инфекционных и генетических заболеваний, влияющих на риск развития инсульта.

Учитывая возможность вторичного генеза инсульта, пациент должен быть всесторонне обследован для исключения таких заболеваний, как серповидноклеточная анемия, болезни сердца и эмболические осложнения, болезнь или синдром мойя-мойя, диссекция артерий шеи и другие сосудистые мальформации, стенозы и окклюзия церебральных сосудов [43, 79], тромбофилии и инфекционные заболевания, в особенности, вызванные вирусами герпеса, а также менингиты могут выступать причиной инсульта [46, 79]. Разнообразные генетические аномалии – нейрофиброматоз 1 типа [53], синдром Дауна [97], синдром Алажилля [68] – могут быть ассоциированы с ранним инсультом, то есть эти пациенты, требуют тщательного наблюдения и соответствующего диагностического поиска.

Группой специалистов Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (АНА) были разработаны рекомендации для профилактики ишемического инсульта, вызванного серповидно-клеточной анемией, болезнью мойя-мойя, цервико-цефалической артериальной диссекции, и кардиогенной эмболией [77].

На основании анализа данных современных отечественных и международных исследований, а также статистических данных мониторинга ОНМК по РСЦ и ПСО представленным ОМО по Неврологии ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ» и данным полученным и обработанным центром ЦВЗ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ за 2017- 2018гг разработаны критерии, позволяющие относить ребенка к группе риска по инульту. Перечислены основные факторы. Важной особенностью в детском возрасте является наличие более 2-х факторов.

1. Врожденные и приобретенные заболевания сердца, нарушения ритма сердца, ООС.
2. Отягощенный семейный анамнез по инсультам, инфарктам
3. Маркеры дисплазии соединительной ткани, в том числе синдромы Марфана, синдром Элерса-Данлоса, фибромаскулярная дисплазия и т.д
4. Травмы головы и шеи (любой тяжести)
5. Хронические и острые инфекции (особенно головы и шеи, системные)
6. Носительство мутаций генов системы гемостаза

7. Подтвержденная врожденная или приобретенная тромбофилия, гемоцистеинемия.
8. Мигрень (особенно атипичное течение мигрени с аурой и частые приступы) и семейное отягощение по мигрени,
9. Генетические с-мы (пациенты с синдромом Дауна, нейрофиброматозом, серповидно-клеточной анемией в связи с повышенным риском болезни мойя-мойя, а также при нейрокожных заболеваниях (нейрофиброматоз, болезнь Штурге-Вебера, болезнь Рандю-Ослера, CADASIL синдром,) с высоким риском артерио-венозных мальформаций .
10. Нарушение обмена веществ: MELAS , гемоцистинурией, болезнью Фабри, гиперлипопротеинемией А, гиперлипидемия
11. Аномалии строения и хода экстра- и интракраниальных сосудов (в том числе и у членов семей), особенно гемодинамически значимые по данным доплерографии
12. Перенесенная ветряная оспа в течение предшествующего 1 года, носительство вирусов герпеса 1,2,6 типов, ВЭБ, ЦМВ.
13. Метаболический синдром у детей старше 10 лет (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, снижение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия), а также у детей любого возраста при сочетании абдоминального ожирения с отягощенным анамнезом по МС, СД 2-го типа, заболеваниям сердечно-сосудистой системы,
14. Дети с ДЦП, обусловленным геморрагическим и ишемическим поражением головного мозга в перинатальном периоде (в связи с повышенным риском повторных инсультов в пубертатном периоде),
15. Каверномы, ангиомы у членов семей. Необходимо проведение МР-ангиографии у детей,
16. Серповидноклеточная анемия. Железодефицитная злокачественная анемия, талассемия,
17. Наличие в анамнезе онкологических, аутоиммунных заболеваний (период повышенного риска инсульта 5 лет),
18. Сахарный диабет 1 типа (частые кетоацидозы, неконтролируемые гипергликемии),
19. Гипотиреоз (со снижением артериального давления, риск гемодинамического варианта инсульта),
20. Прием вазоактивных медикаментов (при лечении острых состояний и длительном приеме),
21. Дети получающие длительную терапию: антиконвульсанты, препараты нарушающие цикл фолиевой к-ты, противогрибковые препараты, оральные контрацептивы,
22. Часто болеющие дети, которым не проводится плановая вакцинация,
23. Пациенты наблюдающиеся у наркологов в связи с приемом наркотических запрещенных препаратов (героин, амфетамин, кокаин, вдыхание паров клея), курение- высокий риск васкулопатии

СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ИЗ ГРУПП РИСКА

В Москве в настоящее время организована трехуровневая система оказания медицинской помощи

Первый уровень - поликлиники: диспансерные осмотры направленные на выявление групп риска по инсульту в молодом возрасте,

Второй уровень - амбулаторные центры: диспансерные пациенты, направленные из поликлинического отделения для дообследования,

Третий уровень – консультативно-диагностические центры (КДЦ) и отделения стационаров в том числе и научно-практических центров: пациенты, нуждающиеся в консультативной узкоспециализированной помощи.

1-й уровень. Поликлиника. Диспансеризация
Плановая диспансеризация с выявлением критериев риска инсульта в молодом возрасте При выявлении более 2-х факторов риска- передача данных на 2-й уровень Составление семейного анамнеза - родословной пациента с указанием, цереброваскулярных, и тромботических заболеваний у родственников 1-й степени родства
2-й уровень. Амбулаторные центры
Все пациенты проходят дополнительные методы обследования в зависимости от категории риска Все данные пациентов передаются окружным неврологам округов с указанием выявленных факторов риска На каждого пациента заводится Дневник/карта наблюдения и профилактики (электронный дневник) Информационная работа врачей с пациентами и членами и их семей о профилактике и ранней диагностике ТИА/ОНМК на разных уровнях- Школы для родителей
<i>Кратность наблюдения (1-2 раза в год) зависит от возраста, группы риска (количества и характера факторов риска)</i>
Клинический осмотр, с обязательным тщательным осмотром кожного покрова ,обнаружение гемангиом кожи, признаков дисплазии соединительной ткани Консультация кардиолога, окулиста, ортопеда Клинический анализ крови, Биохимический анализ крови с обязательным исследованием липидного профиля, кальций общ. +ионизир, глюкоза, стандартная коагулограмма, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт, маркеры воспаления (СРБ, АСЛО) Анализ крови на гормоны щит железы (по показаниям) ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗДГ, ТКДГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ (по показаниям), СМАД (по показаниям) УЗИ брюшной полости (по показаниям), Рентгенография шейного отдела с функциональными пробами (по показаниям)
<i>Разрабатывается план индивидуального профилактического лечения: Аспирин (тромбофилии, болезнь Штурге-Вебера, атипичная мигрень)</i>

<p>Фолиевая к-та Вит гр В (нарушения в системе гемостаза, гомоцистинемии, кроветворения) Левокарнитин , Убидекаренон (при дисплазии соединительной ткани) Никотиноил гамма-аминомасляная кислота – нормализация липидного обмена (метаболический обмен, гиперлипидемия)</p>
<p>3-й уровень. КДЦ и отделения стационаров</p>
<p><i>Дополнительные обследования по показаниям:</i> Консультация генетика, гематолога, кардиолога (по результатам проведенных ранее обследований) генетическое исследование с определением мутаций в генах протромбина, фактора Лейдена, метилентетрагидрофолат редуктазы и метионин-синтаза редуктазы для выявления наследственных тромбофилий Расширенная коагулограмма (антитромбин III, протеин C, протеин S, гомоцистеин, липопротеин (a), АТ кардиолипину Ан крови на антифосфолипидный синдром (по показаниям) МРТ с ангиографическим режимом для визуализации экстра- и интракраниальных и цервикальных артерий и вен, по показаниям церебральная ангиография (с госпитализацией)</p>
<p>Преимственность между детской и взрослой сетью</p>
<p>По достижении возраста 18 лет пациент из группы риска по инсульту переходит под наблюдение окружного невролога взрослой сети Все информация с указанием выявленных факторов риска передается во взрослую сеть</p>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, факторы риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в детском и молодом возрасте кардинально отличаются от таковых у взрослых. Редкость инсульта у детей и людей молодого возраста снижает настороженность врачей общей практики и врачей-неврологов, что приводит к задержке своевременной диагностики ОНМК, утяжеляя течение инсульта и ухудшая отдаленные последствия. Выявление групп риска по развитию ОНМК среди детей и молодых взрослых трудоспособного возраста является основой для проведения первичной профилактики развития инсульта. В педиатрической практике важным является сочетание более двух факторов риска для включения пациентов в группы риска для планового диспансерного наблюдения, еще даже при неразвившейся симптоматике. Значимой является семейная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у близких родственников в сочетании в любыми из других представленных выше факторов. На этом этапе может быть полезна работа по семейной профилактике, с приглашением на диспансеризацию членов семей пациентов, перенесших ОНМК или инфаркт. Преемственность контроля за группами риска в разных возрастах является сложной, но крайне актуальной задачей, поэтому связь между детским и взрослым звеном системы здравоохранения города является важнейшей составляющей в первичной профилактики нарушений мозгового кровообращения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: учеб. пособие; М-во здравоохранения Московской обл., ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Фак. усовершенствования врачей, Каф. педиатрии. - М. : Форте принт, 2013. - с.21
2. Гомоцистинурия. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации. Союз педиатров России. – 2016
3. Гусев В.В., Львова О.А. Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – № 4. – С. 51-59.
4. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральные инсульты в молодом возрасте// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 1. – С. 14-17
5. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Симонян В.А., Луцкий И.С., Шестова Е.П., Морозова Т.М. Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста / Международный неврологический журнал. – 2013. – № 6 (60). – С. 92-100,
6. Жарков П.А., Свиринов П.В., Ларина Л.Е., Ройтман Е.В., Вдовин В.В., Румянцев А.Г. Риск развития ишемического инсульта у детей-носителей протромботических полиморфизмов // Педиатрия. 2015. Vol. 3. P. 99.
7. Жданова Л.В., Щербакова М.Ю., Решетняк Г.М., Патрушев Л.И., Александрова Е.Н., Алдаров А.Б. Причины ишемических инсультов у детей и подростков // Педиатрия. 2011. Vol. 90. P. 88–90
8. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б., Чучин М.Ю., Ушакова Л.В., Швабрина Т.В., Степанищев И.Л., Черкасов В.Г. Ишемический инсульт в детском возрасте // Лечебное дело. 2009. P. 12–20.
9. Зыков В.П., Комарова И.Б., Чучин М.Ю. и др. Диагностика ишемического инсульта у детей (обзор литературы, анализ клинических случаев). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 22.
10. Зыков В.П., Комарова И.Б., Ушакова Л.В. Диагностика и лечение артериального ишемического инсульта у детей в остром периоде / Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Том 10. – № 4. – С. 70-77.
11. Зыков В.П., Ширеторова Д.Ч., Чучин М.Ю. и др. Диагностика и лечение инсульта у детей: Учебное пособие. – М.: Северопресс, 2006. – 64 с.
12. Инсульт: Руководство для врачей//Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. — 400 с.
13. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
14. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Особенности нарушений мозгового кровообращения (инсультов) в молодом возрасте. Русский медицинский журнал «РМЖ» №4 /2006/с.254
15. Колтунов И.Е., Щедеркина И.О. Проблема инсульта у детей: актуальность и перспективы // Детский доктор. 2016. Vol. 3(3). P. 10–11
16. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация Cascade Артериального Ишемического Инсульта В Детском Возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. Vol. 5. P. 10–15.
17. Львова О.А., Гусев В.В., Кузнецов Н.Н., Баранов Д.А., Ворошилина Е.С., Партылова Е.А. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор ишемических инсультов у детей раннего возраста // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013. Vol. 113, № выпуск Инсульт, № 9. P. 13–20.

18. Малявская С.И., Лебедев А.В. Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте. Альманах клинической медицины. 2015 Ноябрь; 42: 38–45
19. Медведев Ю.А., Мацко Д.Е. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. – СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1993. – Т. 1. – С. 136.
20. Мозолевский Ю.В., Успенская О.В., Черкашин А.В. Мигренозный инсульт. Боль 2006; 4(13): 25-30,
21. Морозова Е.А., Прусаков В.Ф., Зайцева Е.В. Современные представления об особенностях нарушений мозгового кровообращения у детей: причины и последствия / Практическая медицина. Неврология. Психиатрия. '2 (78) апрель 2014 г. С. 37-41.
22. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., Кузнецова И.В., Кисляк О.А., Литвин А.Ю., Мехтиев С.Н., Миллер А.М., Титаренко В.Л., Чумакова Г.А., Шестакова М.В., Щекотов В.В., Аганезова Н.В., Аметов А.С., Балан В.Е., Баранова Е.И., Богачев Р.С., Бутрова С.А., Демидова Т.Ю., Драпкина О.М., Звенигородская Л.А., Кошельская О.А., Кухарчук В.В., Луцевич О.Э., Мамедов М.Н., Мкртумян А.М., Машарова А.А., Недогода С.В., Никитин И.Г., Оганов Р.Г., Симонова Г.И., Сигал А.С., Салов И.А., Сметник В.П., Титов В.Н., Толстов С.Н., Ульрих Е.А., Фурсов А.Н., Юренева С.В., Яшков Ю.И. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр. С103
23. Неретин В.Я., Вострикова И.Л. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста в Московской области. Ж-л Альманах клинической медицины, 2001
24. Новик Г.А., Калинина Н.М., Аббакумова Л.Н., Кикнадзе К.Г. Антифосфолипидный синдром у детей. Лечащий врач. 04/2009
25. Орлов М.Ю. Артериовенозные мальформации головного мозга у детей // Український нейрохірургічний журнал. 2007. Vol. 1. Р. 15–20.;
26. Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В. Этиология инсульта у детей/Журнал неврологии и психиатрии, 3, 2015; Вып. 2
27. Пизова Н.В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4 (2). – С. 73-78.
28. Пизова Н.В. Первичный (изолированный) ангиит ЦНС. Ж-л Медицинский совет, №4, 2013
29. Пизова Н.В. Тромбофилии : генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 248 р.
30. Подчерняева Н. С., Хачатрян Л. Г., Костина Ю. О., Шпитонкова О. В. Ишемический инсульт у девочки с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом (клиническое наблюдение). Лечащий врач. 04/16
31. Самочерных К.А. Артериовенозные мальформации субтенториальной локализации головного мозга у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2001. Vol. 3. Р. 49–53
32. Симонян В.А. Инсульт в молодом возрасте вследствие диссекции позвоночной артерии / Симонян В.А., Винокурова О.Н., Блиндарук С.Г., Воропаева Т.Ю. // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5 (51). – С. 56-58.
33. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2012, № 3, С 81-87

34. Смирнов В. В., Накула А. А. Синдром гиперлипидемии у детей и подростков: патогенез, клиника, лечение: Ж-л Лечащий врач/ #06/16
35. Смирнова И.Н. Инсульт в молодом возрасте, обусловленный диссекцией позвоночных артерий с окклюзией основной артерии // Атмосфера. Нервные болезни www.atmosphere-ph.ru. – 2006. – № 3. – С. 33-40
36. Сушкевич Г.Н. Тромбофилия и острое нарушение мозгового кровообращения у детей // Нейрохирургия и Неврология детского возраста. 2009. Vol. 1. P. 26–34.
37. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Панова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анналы неврологии/Том1.-№3.-2007,
38. Тодоров С.С. Мальформации сосудов головного мозга у детей раннего возраста (клинико-морфологическое исследование) // Журнал нейрохирургия. 2010. vol. 4. p. 41–45
39. Шамалов Н.А., Комаров А.Н., Меркин А.Г., Никифоров И.А., Кравченко М.А., Иванова Г.Е., Стаховская Л.В., Гуцалюк А.Г., Танашян М.М., Гнедовская Е.В., Варакин Ю.Я., Пузин М.Н., Денищук И.С., Приятель В.А., Федотов Д.Д., Фейгин В.Л. Клиническая персонафицированная первичная профилактика инсульта. Методические рекомендации. – М.: 2016. – 29 с.
40. Щедеркина И.О., Витковская И.П., Колтунов И.Е., Лившиц М.И., Чмутин Г.Е., Бузина Н.В., Лаврухин Д.Б. Инсульт у детей. формирование педиатрического регистра инсультов: международный и региональный опыт. Русский журнал детской неврологии.Том 13/1, 2018
41. Яхно Н.Н., Помытко Н.П., Нечкина Н.П. и др. Случай синдрома MELAS / Неврологический журнал. – 1998;5:14
42. Adams H. et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke // Stroke. 1993. Vol. 23, № 1. P. 35–41.
43. Amlie-Lefond C. et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke;Results of the international pediatric stroke study // Circulation. 2009. Vol. 119, № 10. P. 1417–1423
44. Amlie-Lefond C, Rivkin MJ, Friedman NR, Bernard TJ, Dowling MM, deVeber G. The Way Forward: Challenges and Opportunities in Pediatric Stroke. *Pediatr Neurol.* 2016 Mar;56:3-7
45. Andrade A., Yau I., Moharir M. Current Concepts in Pediatric Stroke // *Indian J. Pediatr.* 2015. Vol. 82, № 2. P. 179–188.
46. Aviv R.I. et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood // *Am. J. Neuroradiol.* 2006. Vol. 27, № 1. P. 192–199.
47. Barnes C., deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke // *Thromb. Res.* 2006. Vol. 118, № 1. P. 67–74.
48. Barnes C., Newall F., Furmerdge J. et al. *J Paediat. Child Health*, 2004;40,383-387
49. Bernard T.J. et al. Towards a Consensus-based Classification of Childhood Arterial Ischemic Stroke // *Stroke.* 2012. Vol. 43(2). P. 371–377
50. Bevan H., Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults.//*Stroke.*-1990-V.21,N3-P.382-386 ,
51. Boden-Albala B, Quarles LW. Education strategies for stroke prevention. *Stroke.* 2013;44(6 suppl 1):S48–S51. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000396,
52. Braun KPJ, Kappelle LJ, Kirkham FJ, DeVeber G. Diagnostic pitfalls in paediatric ischaemic stroke. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2006;48(12):985–990 ,
53. Braun K.P.J. et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children // *Stroke.* 2007. Vol. 38, № 2. P. 298–302
54. Bray JE, Mosley I, Bailey M, Barger B, Bladin C. Stroke public awareness campaigns have increased ambulance dispatches for stroke in Melbourne, Australia. *Stroke.* 2011;42:2154–2157. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612036 ,

55. Brower M.C., Rollins N., Roach E.S. Basal ganglia and thalamic infarction in children: Etiology and clinical features // *Arch Neurol*. 1996. Vol. 53. P. 1252–1256
56. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *Journal of Child Neurology*. 2001;16(8):574–580.
57. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Br Med J* 1999; 318:13-8
58. Clarke J.T.R. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases* (3rd ed.). – Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – P. 358.
59. Cottrill C., Kaplan S. in *Cyanotic Congenital Heart Disease* // *Am J Dis Child*. 1973. Vol. 125. P. 484–487.
60. Daniels SR, Bates S, Lukin RR, Benton C, Third J, Glueck CJ. Cerebrovascular arteriopathy (arteriosclerosis) and ischemic childhood stroke. *Stroke*. 1982;13(3):360–365
61. De Veber G.A., Kirton A., Booth F.A. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol* 2017;69:58–70
62. DeVeber G, Roach ES, Riela AR, Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2000;7(4):309–317)
63. Di Rocco C., Tamburrini G., Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children. // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2000. Vol. 142, № 2. P. 145-56-8;
64. Dowling MM, Hynan LS, Lo W. Et al. International Pediatric stroke stude: stroke associated with cardiac disorders. *Int J Stroke*.2013; 8: 39-44)
65. Driscoll M. et al. Stroke risk in siblings with sickle cell anaemia // *Blood*. 2003. Vol. 101, № 6. P. 2401–240
66. Dunbar M., Shah H., Shuide S., Vayalumkal J.,Vanderkooi O.G. *Ped Neurol* 2018 doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.09005
67. Ellis M.J. et al. Angioarchitectural features associated with hemorrhagic presentation in pediatric cerebral arteriovenous malformations // *J. Neurointerv. Surg*. 2013. Vol. 5, № 3. P. 191–195
68. Emerick K. et al. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005. Vol. 41(1). P. 99–107.
69. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R et al. Global and regional burden of stroke in 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 382:1–12
70. Feigin VL1, Krishnamurthi R1, Bhattacharjee R1, Parmar P1, Theadom A1, Hussein T1, Purohit M1, Hume P1, Abbott M1, Rush E1, Kasabov N1, Crezee I1, Frielick S1, Barker-Collo S1, Barber PA1, Arroll B1, Poulton R1, Ratnasabathy Y1, Tobias M1, Cabral N1, Martins SC1, Furtado LE1, Lindsay P1, Saposnik G1, Giroud M1, Béjot Y1, Hacke W1, Mehndiratta MM1, Pandian JD1, Gupta S1, Padma V1, Mandal DK1, Kokubo Y1, Ibrahim NM1, Sahathevan R1, Fu H1, Wang W1, Liu L1, Hou ZG1, Goncalves AF1, Correia M1, Varakin Y1, Kravchenko M1, Piradov M1, Saadah M1, Thrift AG1, Cadilhac D1, Davis S1, Donnan G1, Lopez AD1, Hankey GJ1, Maujean A1, Kendall E1, Brainin M1, Abd-Allah F1, Bornstein NM1, Caso V1, Marquez-Romero JM1, Akinyemi RO1, Bin Dhim NF1, Norrving B1, Sindi S1, Kivipelto M1, Mendis S1, Ikram MA1, Hofman A1, Mirza SS1, Rothwell PM1, Sandercock P1, Shakir R1, Sacco RL1, Culebras A1, Roth GA1, Moradi-Lakeh M1, Murray C1, Narayan KM1, Mensah GA1, Wiebers D1, Moran AE1; RIBURST Study Collaboration Writing Group. New strategy to reduce the global burden of stroke. *Jun*;46(6):1740-7. *Stroke*. 2015 doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008222. Epub 2015 Apr 16
71. Felipe de los Ríos la Rosa, Dawn O. Kleindorfer, Jane Khoury, Joseph P. Broderick, Charles J. Moomaw, Opeolu Adeoye, Matthew L. Flaherty, Pooja Khatri, Daniel Woo, Kathleen Alwell,

- Jane Eilerman, Simona Ferioli, Brett M. Kissela. Trends in Substance Abuse Preceding Stroke Among Young Adults: a Population-Based Study. *Stroke*. 2012 Dec; 43(12): 3179–3183
72. Fellgiebel A., Keller I., Marin D. et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease // *Neurology*. – 2009. – 72(1). – 63-68.
 73. Fouladi M, Langston J, Mulhern R, et al. Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors: a late sequela of therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(4):824–831
 74. Frederickson DS, Lee RS. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation* 1965;31:321-7.
 75. Fullerton H.J., Johnston S.C., Smith W.S. Arterial dissection and stroke in children // *Neurology*. 2001. Vol. 57 (7). P. 1155–1160
 76. Fullerton H.J. et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. // *Stroke*. 2005. Vol. 36, № 10. P. 2099–2104
 77. Fullerton H.J. et al. Risk of Recurrent Childhood Arterial Ischemic Stroke in a Population-Based Cohort: The Importance of Cerebrovascular Imaging // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119, № 3. P. 495–501.
 78. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics*. 2002;110(5):924–928
 79. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Annals of Neurology*. 2003;53(2):167–173.
 80. Gilden D.H., Cohrs R.J., Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection // *Viral. Immunol.* – 2003. – 16. – 243-258.
 81. Giroud M. et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. // *J. Clin. Epidemiol.* 1995. Vol. 48, № 11. P. 1343–1348.
 82. Glueck CJ, Daniels SR, Bates S, Benton C, Tracy T, Third JL. Pediatric victims of unexplained stroke and their families: familial lipid and lipoprotein abnormalities. *Pediatrics*. 1982;69(3):308–316.
 83. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, Philip Greenland, Daniel T. Lackland, Daniel Levy, Christopher J. O’Donnell, Jennifer G. Robinson, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Paul Sorlie, Neil J. Stone, Peter W F Wilson. 2013 ACC/AHA guide- line on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;129 (25 suppl 2):S49–S73. doi: 10.1161/ 01. cir. 0000437741. 48606.98
 84. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517–584. doi: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
 85. Goto Y., Horai S., Matsuoka T. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1992; 42:545–50.
 86. Grunt S. et al. Incidence and Outcomes of Symptomatic Neonatal Arterial Ischemic Stroke // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, № 5. P. e1220–e1228

87. Gumer L.B., Del Vecchio M., Aronoff S. Strokes in children: a systematic review. // *Pediatr. Emerg. Care.* 2014. Vol. 30, № 9. P. 660–664.
88. Hart R.G., Easton J.D. Dissections // *Stroke.* – 1985. – Vol. 16.– P. 925-927
89. Henderson G.V., Kittner S.J., Johns D.R. An incidence study of stroke secondary to MELAS in the young. *Neurology* 1997;48:A403
90. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 773-80
91. Henrich JB, Sandercock PAG, Warlow CP. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol* 1986; 233:257-62],
92. Herak D.C. et al. Inherited Prothrombotic Risk Factors in Children With Stroke, Transient Ischemic Attack, or Migraine // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123, № 4. P. e653–e660
93. Hetts S.W. et al. Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2014. Vol. 35, № 7. P. 1376–1380
94. Hickey A, O’Hanlon A, McGee H, Donnellan C, Shelley E, Horgan F, et al. Stroke awareness in the general population: knowledge of stroke risk factors and warning signs in older adults. *BMC Geriatr.* 2009;9:35. doi: 10.1186/1471-2318-9-35
95. Hoffman JL, Mack GK, Minich LL et al. Failure to impact prevalence of arterial ischemic stroke in pediatric cardiac patients over three decades. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6:211-218.
96. Iso H., Sato S., Kitamura A. et al. The risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007; 38: 1744–1751
97. Jea A. Moyamoya Syndrome Associated With Down Syndrome: Outcome After Surgical Revascularization // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116, № 5. P. e694–e701
98. Kang JH, Wi CS, Keller JJ, Lin H. Chronic rhinosinusitis increased the risk of stroke;a 5-year follow-up study. *Laryngoscope.*2013;123:835-840
99. Kappelle LJ, Adams HP Jr, Heffner ML, Torner JC, Gomez F, Biller J. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 1994 Jul;25(7) – P. 1360-1369
100. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Neurology.* 2003;60(2):275–279
101. Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Archives of Disease in Childhood.* 1999;81(1):85–89.
102. Kirkham F, Hogan A. Risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *CNS Spectr.* 2004;9:454-464
103. Knepper L.E. et al. Neurologic manifestations of atrial myxoma. A 12-year experience and review. // *Stroke.* 1988. Vol. 19, № 11. P. 1435–1440
104. Kosinski C., Mull M., Lethen H. et al. Evidence for cardioembolic stroke in a case of Kearns–Sayre syndrome. *Stroke* 1995;26:1950–2.
105. Kramarow E, Lentzner Rooks H. Health and aging chartbook: Health, United States, 1999. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 1999;30-38; 92-93
106. Kurl S., Laukkanen J.A., Niskanen L. et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006; Mar. 37 (3): 806–811,
107. Lanthier S, Carmant L., David M. et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. // *Neurology.* 2000. Vol. 54, № 2. P. 371–378.
108. Lee W-H., Kim J.-Wh, Lim J-S. Chronic rhinosinusitis increases the risk of hemorrhagic and ischemic stroke: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *PLOS ONE.* 2018 March; 1-12. Doi.org/10.1371/journal.pone.0193886
109. Lopez-Yunez A, Garg B. Noninfectious cerebral vasculitis in children. *Seminars in Cerebrovascular Disease and Stroke.* 2001;1(3):249–263.

110. Mackay M., Lee M., Yock-Corrales D., Churilov L. Differentiating arterial ischemic stroke from migraine in the paediatric emergency department. *Dev Med&Child Neurol*. 2018;1-8 DOI 10.1111/dmcn13772
111. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol* 2011;69:130-140
112. Mackay MT, Yock A., Churilov L., Monagle P., Donnan GA, Babl FE. Differentiating childhood stroke from mimics in the emergency department. *Stroke*. 2016;47:2476-2481
113. Management of stroke in infants and children. A scientific statement from a special writing group of the american heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young // *Stroke*. – 2008; 39: 2644–2691.
114. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Hansson PO, Dellborg M. Ischemic Stroke in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 23;5(2). pii: e003071. doi: 10.1161/JAHA.115.003071.
115. Manucci P.M. The molecular basis of inherited thrombophilia. *Vox Sang* 2000;78(Suppl 2):39–45)
116. Matta A.P.C., Galvão K.R.F., Oliveira B.S. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation, and neuroimaging findings in a case series study. // *Arq. Neuropsiquiatr*. 2006. Vol. 64, № 2A. P. 181–185
117. McNeil A.M., Schmidt M.I., Rosamond W.D. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–390].
118. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA*. – 1999. – 281(3). – 249-254.
119. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57:1805-11
120. Moriarty DM, Haller JO, Loh JP, Fikrig S. Cerebral infarction in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatric Radiology*. 1994;24(8):611–612.
121. Morita D.C. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Childhood Stroke // *Pediatr. Neurol*. Elsevier Inc., 2009. Vol. 41, № 4. P. 247–249
122. Naranjo I.C., Donderis M.A.C., Beollod V.L. et al. Reversible ischemic neurologic deficit in a patient with the Kearns-Sayre syndrome. *Stroke* 1988;19:533.
123. Neville K., Lo W. Sensitivity and specificity of an adult stroke screening tool in childhood ischemic stroke. *Ped Neurol*. May 2016;58:53-56
124. Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia–impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thrombosis Research*. 2001;103(3):165–172.
125. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
126. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226–33.
127. Omura M, Aida N, Sekido K, Kakehi M, Matsubara S. Large intracranial vessel occlusive vasculopathy after radiation therapy in children: clinical features and usefulness of magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1997;38(2):241–249.

128. Park YD, Belman AL, Kim TS, et al. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Neurology*. 1990;28(3):303–311.
129. Pavlakis SG1, Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children. *Stroke*. 2009 Mar;40(3 Suppl):S79-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.531749. Epub 2008 Dec 8.
130. Peñagaricano JA, Linskey ME, Ratanatharathorn V. Accelerated cerebral vasculopathy after radiation therapy to the brain. *Neurology India*. 2004;52(4):482–486.
131. Piette J.-C., Cervera R., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients // *Arthritis Rheum*.2002. 46: 1019–1027.
132. Ravelli A., Martini A. Antiphospholipid syndrome in pediatrics // *Rheum Dis Clin North Am*. Aug 2007; 3 (3): 499–523
133. Riela A.R., Roach E.S. Etiology of stroke in children. // *J. Child Neurol*. 1993. Vol. 8, № 3. P. 201–220.
134. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the american heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young. *Stroke* 2008;39(9):2644–91
135. Roach ES. Etiology of stroke in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2000; 7:244 –260
136. Rocca W.A., Grossardt B.R., Miller V.M., Shuster L.T., Brown R.D. Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke // *Menopause*. –2012. – Vol. 19, N3. – P. 272-7
137. Rodan L, McCrindle BWW, Manlhiot C. et al. Stroke recurrence in children with congenital heart diseases. *Ann Neurol*. 2012; 72:103-111
138. Rothrock J, North J, Madden K. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43: 2473-6
139. Salih MAM, Abdel-Gader AGM, Al-Jarallah AA, et al. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system as risk factors for stroke in Saudi children. *Saudi Medical Journal*. 2006;27(supplement 1):S41–S52
140. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology*. 1978;28(8):763–768.
141. Sciacco M., Prella A., Comi G.P. et al. Retrospective study of a large population of patients affected with mitochondrial disorders: clinical, morphological and molecular genetic evaluation. *J Neurol* 2001;248:778
142. Sébire G., Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, Husson B, Williams AN, Wade A, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus thrombosis in children: Risk factors, presentation, diagnosis and outcome // *Brain*. 2005. Vol. 128, № 3. P. 477–489
143. Sébire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case– control study. *Annals of Neurology*. 1999;45(5):679–680Singhal N.S. et al. Role of trauma and infection in childhood hemorrhagic stroke due to vascular lesions // *Neurology*. 2013. Vol. 81, № 6. P. 581–584
144. Sinclair A.J., Fox C.K., Ichord R.N. Stroke in children with cardiac disease: report from the international pediatric stroke study group symposium. *Ped Neurology* 52(2015) 5-15/.
145. Singhal N.S. et al. Role of trauma and infection in childhood hemorrhagic stroke due to vascular lesions // *Neurology*. 2013. Vol. 81, № 6. P. 581–584
146. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington young stroke study. *Neurology*. 1998;50(6):1688–1693).
147. Smith E.R. Structural causes of ischemic and hemorrhagic stroke in children: moyamoya and arteriovenous malformations. // *Curr. Opin. Pediatr*. 2015. Vol. 27, № 6. P. 706–711

148. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay et al. Delay recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics* 2009;124:e227-234.
149. Strater R, Vielhauer H, Kassnbohmer A, von Kries R. Et al. Genetic risk factors of thrombophilia in ischemic children stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr.*1999; 158:S122-125
150. Tiah A. L., Phelan E., McMenamin J., Webb D. Childhood stroke following varicella infection // *Irish Med. J.* – 2004; 97 (4).
151. Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke.* 2002;33(3):680–684.
152. Wraige E., Pohl K., Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children // *Dev. Med. Child Neurol.* 2005. Vol. 47, № 4. P. 252–256.
153. Yamada S. et al. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. // *J. Neurosurg.* 2007. Vol. 107, № 5. P. 965–972.
154. Yang W. et al. Lower Risk of Intracranial Arteriovenous Malformation Hemorrhage in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia // *Neurosurgery.* 2016. Vol. 78, № 5. P.684–693.
155. Yong D. Park, Anita L. Belman, Tae-Seung Kim, Katsuhiro Kure, Josefina F. Llana, George Lantos, Larry Bernstein, Dennis W. Dickson. Stroke in Pediatric Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Annals of Neurology* Vol 28 No 3 September 1990; P 303-311.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Схема маршрутизации пациентов из группы риска

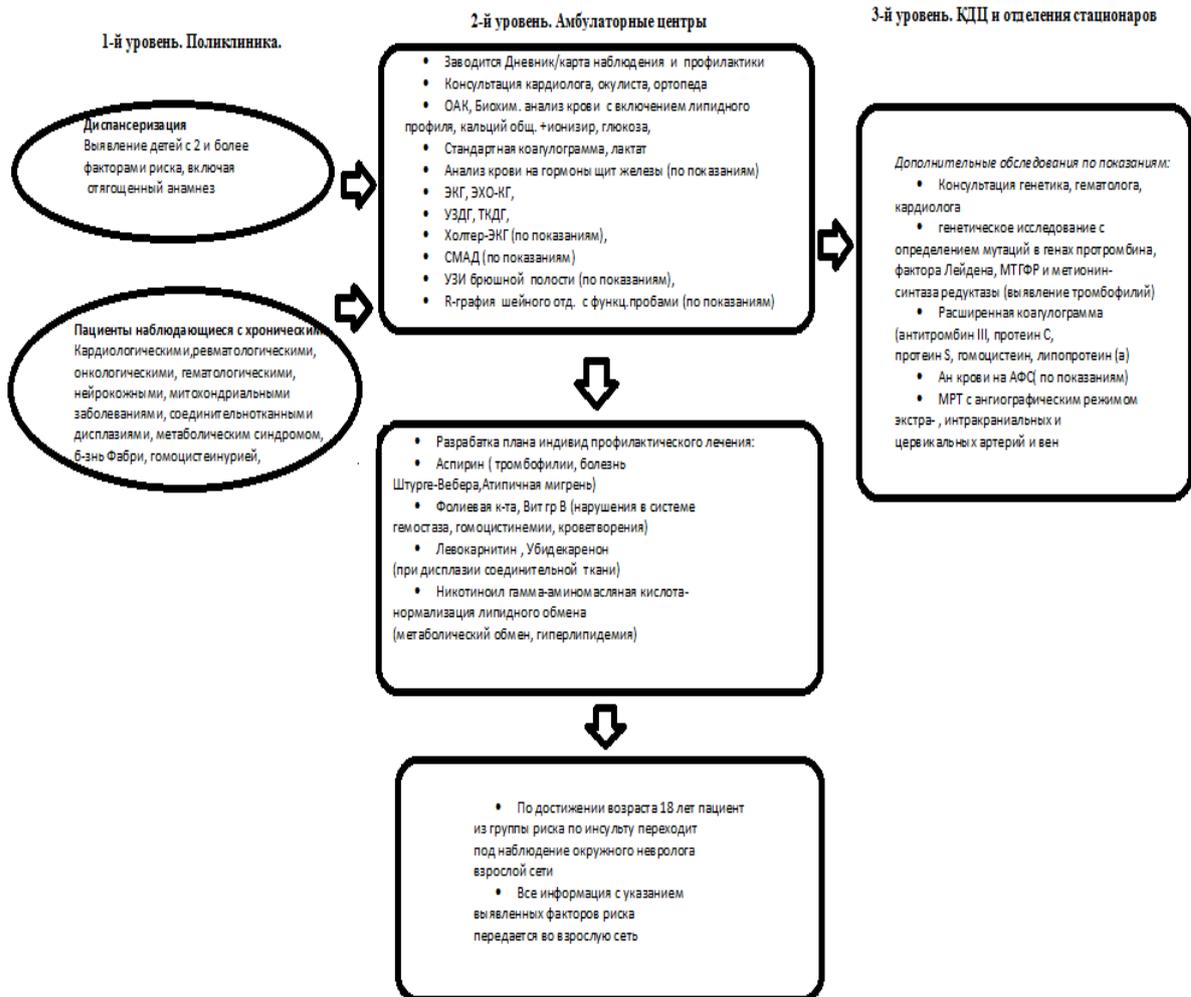


Таблица 1. Применяемая классификация рекомендаций и уровень доказательности

Оценка достоверности (точности) эффекта от лечения	Эффект от лечения				
	Класс I польза >>> риск Процедура должна быть выполнена/лечение должно быть назначено	Класс IIa польза >> риск Было бы разумно выпол- нить процедуры/ назна- чить лечение	Класс IIb польза ≥ риск Выполнение/назначение процедуры/лечения мо- гут быть рассмотрены	Класс III польза ≤ риск Процедура/лечение вредны и могут быть опасны	
Уровень А Данные, получен- ные в результа- те нескольких рандомизирован- ных клинических исследований или метаанализов*	— Процедура или лече- ние являются полезны- ми/эффективными — Достаточные доказа- тельства, полученные в результате нескольких рандомизированных исследований или мета- анализов	— Процедура или лечение с большей долей вероят- ности являются полезны- ми/эффективными — Некоторые спорные до- казательства, полученные в результате нескольких рандомизированных ис- следований или метаана- лиз	— Процедура или лече- ние с долей вероятности являются полезными/ эффективными — Противоречивые дока- зательства, полученные в результате нескольких рандомизированных исследований или мета- анализов	— Процедура или лече- ние являются вредны- ми/неэффективными — Достаточные доказа- тельства, полученные в результате нескольких рандомизированных исследований или мета- анализов	
Уровень В Данные, получен- ные в результате одного рандо- мизированного клинического исследования или нерандомизиро- ванных исследо- ваний*	— Процедура/лечение являются полезными/ эффективными — Доказательства, полученные в результате одного рандомизирован- ного исследования или нерандомизированных исследований	— Процедура или лечение с большей долей вероят- ности являются полезны- ми/эффективными — Некоторые спорные до- казательства, полученные в результате одного рандо- мизированного исследо- вания или нерандомизи- рованных исследований	— Процедура или лече- ние с долей вероятности являются полезными/ эффективными — Противоречивые дока- зательства, полученные в результате одного рандо- мизированного исследо- вания или нерандомизи- рованных исследований	— Процедура или лече- ние являются вредны- ми/неэффективными — Доказательства, полученные в результа- те одного рандомизиро- ванного исследования или нерандомизирован- ных исследований	
Уровень С Общее мнение экспертов, ре- зультаты изучения материалов или стандарты здраво- охранения*	— Процедура или лече- ние являются полезны- ми/эффективными — Общее мнение экспертов, результаты изучения материалов или стандарты здраво- охранения	— Процедура или лечение с большей долей вероят- ности являются полезны- ми/эффективными — Расходящиеся мнения экспертов, результаты изучения материалов или стандарты здравоохранения	— Процедура или лече- ние с долей вероятности являются полезными/ эффективными — Противоречивые мнe- ния экспертов, результа- ты изучения материалов или стандарты здраво- охранения	— Процедура или лече- ние являются вредны- ми/неэффективными — Общее мнение экспертов, результаты изучения материалов или стандарты здраво- охранения	

Примечание: * — данные по клиническим испытаниям или реестрам о полезности/эффективности для различных подгрупп населения (пол, возраст; диабет, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность в анамнезе; предыдущее использование аспирина). Уровень доказательности В и С не означает, что рекомендация является неэффективной — многие важные клинические вопросы, рассматриваемые в рекомендации, не поддаются клиническим испытаниям. Но даже если рандомизированные исследования недоступны, конкретный тест или терапия, по мнению экспертов, могут быть полезными и эффективными.