

О.А. Львова<sup>1</sup>, Н.Н. Кузнецов<sup>2</sup>, В.В. Гусев<sup>1</sup>, С.А. Вольхина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии,

<sup>2</sup>Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

## Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста

Обобщены современные сведения о заболеваемости, летальности и риске повтора острых нарушений мозгового кровообращения, дебютирующих у детей в грудном возрасте. Показано многообразие состояний и синдромов, которые могут стать причиной инсульта в раннем возрасте. Группой риска могут считаться младенцы с признаками внутриутробного инфицирования, врожденными пороками сердца, носители мажорных мутаций в генах тромбофильного спектра.

**Ключевые слова:** инсульт, дети грудного возраста, факторы риска.

**Контакты:** Ольга Александровна Львова [olvova@bk.ru](mailto:olvova@bk.ru)

**Для ссылки:** Львова ОА, Кузнецов НН, Гусев ВВ, Вольхина СА. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(спецвыпуск 2):50–55.

### *Epidemiology and etiology of strokes in babies*

*O.A. Lvova<sup>1</sup>, N.N. Kuznetsov<sup>2</sup>, V.V. Gusev<sup>1</sup>, S.A. Volkhina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Child and Neonatal Neurology, Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Neonatology, Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

The paper summarizes an update on the morbidity, mortality, and a risk for recurrence of stroke occurring in babies. It shows a variety of conditions and syndromes which may be responsible for stroke in infancy. Babies with the signs of intrauterine infection and congenital heart disease, the carriers of major thrombophilia gene mutations, may be regarded as a risk group.

**Key words:** stroke, babies, risk factors.

**Contact:** Olga Aleksandrovna Lvova [olvova@bk.ru](mailto:olvova@bk.ru)

**For references:** [Lvova OA, Kuznetsov NN, Gusev VV, Volkhina SA. Epidemiology and etiology of strokes in babies. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(S2):50–55.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2310-1342-2013-2359>

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) требует высокой компетентности специалистов и комплексного междисциплинарного подхода на всех этапах диагностики, лечения и профилактики. Инсульт, дебютировавший в детском возрасте, до недавнего времени считался казуистикой.

Наибольший интерес и в то же время максимальное число дискуссий сосредоточены вокруг пациентов с дебютом болезни в возрасте до 1 года. Так, среди новорожденных ОНМК развивается у 1 из 4000 живых доношенных [1–3]. Отмечена зависимость частоты регистрации инсульта от гестационного возраста – 28,6 случая на 100 тыс. родившихся до 31-й недели гестационного возраста и 24,7 случая – после 31-й недели [4, 5]. Заболеваемость инсультом среди детей до 1 года в США составляет 7,8, во Франции – около 13, а в более старшем возрасте едва достигает 2–3 на 100 тыс. популяции в год [2, 6, 7].

Такая же закономерность прослеживается при оценке летальных исходов: на каждый 1 млн детей до 5 лет ежегодно приходится 15, а в возрасте старше 5 лет – 7 смертей от цереброваскулярных болезней, что составляет 10% общей смертности в неврологических отделениях [8]. Частота ле-

тальных исходов выше среди мальчиков и пациентов негроидной расы, а также при геморрагическом инсульте (ГИ), в этих группах она достигает 29% [6, 9, 10].

Соотношение ишемического инсульта (ИИ) и ГИ у детей отличается от такового у взрослых. Так, в возрасте от 1 мес до 18 лет заболеваемость ГИ варьирует от 1,5 до 5,1, ИИ – от 0,6 до 7,9 на 100 тыс. в год. При этом показатель у новорожденных существенно выше: 6,7 и 17,8 на 100 тыс. в год для ГИ и ИИ соответственно [11–13].

Вероятность повторного инсульта в популяции больных составляет около 20%, при этом у детей с 1 фактором риска она находится в пределах 8%, при сочетании  $\geq 2$  факторов неуклонно нарастает и достигает до 42% [10, 12, 14]. Например, при сочетании низкой массы тела при рождении с генетически детерминированной тромбофилией вероятность повторного ОНМК увеличивается в 3,26 раза [7].

Продолжается обсуждение выявляемых при нейросонографии изменений в церебральных структурах у младенцев в перинатальном периоде. Среди отечественных ученых нет единого мнения относительно того, могут ли перивентрикулярная ишемия, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния в качестве морфологического суб-

страта перинатального поражения нервной системы у младенцев считается эквивалентами ИИ и ГИ. Авторы зарубежных клинических руководств по диагностике и лечению инсульта указывают, что исключали младенцев с такими очагами из анализа [13, 15, 16]. Приводимые эпидемиологические показатели свидетельствуют о том, что исследователи не анализировали и пациентов с перинатальной энцефалопатией.

В то же время, полагают, что нарушение фетоплацентарного кровообращения и осложненное течение перинатального периода приводят к недостаточному кровоснабжению церебральных структур, что ведет к формированию очагов инфаркта у плода и новорожденного [4, 17–19]. Отягощенный перинатальный анамнез встречается у каждого 4-го пациента и больше ассоциируется с неонатальным и фетальным инсультом, нежели с ОНМК в старшей возрастной группе ( $p < 0,001$ ) [17, 18]. По мнению некоторых специалистов, натальная травма шейного отдела позвоночника становится причиной дальнейшего развития стеноза и тромбоза сосудов вертебробазилярно-го бассейна [4, 20].

Предложена новая классификация ОНМК у детей (прежняя классификация принципиально не отличалась от таковой у взрослых). В соответствии с ней выделяют: фетальный инсульт – до рождения ребенка; перинатальный инсульт – при развитии заболевания между 28-й неделей гестационного возраста и 1-м месяцем жизни; детский инсульт – в возрасте от 1 месяца до 18 лет [4, 5, 13, 21].

Спектр болезней и синдромов, сопряженных с риском церебральной ишемии и геморрагии в детском возрасте, значителен, а их представленность существенно меняется в разные возрастные периоды. ГИ у новорожденных и грудной ассоциирован со стремительными родами, низкой массой тела при рождении, разрывом артериальных аневризм; ИИ чаще всего развивается на фоне серповидно-клеточной анемии, нейроинфекции, врожденных пороков сердца, экстравазальной компрессии позвоночной артерии, дефицита протеина С и S, гипергомоцистеинемии, обезвоживания, гиперкоагуляции [5, 22].

Таким образом, именно на ранних этапах жизни число заболеваний, способных привести к развитию инсульта, максимально и требует хорошей осведомленности специалистов об этой проблеме.

**Болезни сердца** (врожденные и приобретенные) являются одним из наиболее значимых факторов риска инсульта, на них приходится 20–30% ИИ детского возраста [8, 10, 23–26]. Клинически «молчащие» ишемические очаги в мозговой ткани зафиксированы у 20–40% новорожденных с пороками сердца в дооперационном и у 10–34% в послеоперационном периоде [16, 27–29].

В нескольких исследованиях предприняты попытки прогнозирования ГИ и ИИ у грудных детей с врожденными пороками сердца. Показана важная роль продолжительности и степени гипоксии у новорожденного, проведения реанимационных мероприятий, недоношенности, длительности ожидания операции как факторов риска ОНМК на до- и послеоперационном этапах [16, 27, 28, 30–33]. При этом перивентрикулярные очаги ишемии и внутрижелудочковые кровоизлияния встречаются у новорожденных с врожденными пороками сердца так же часто, как ИИ и ГИ [16, 27].

Изучаются и малые аномалии развития сердца. У лиц с неясной этиологией ИИ рекомендуют в первую очередь исключать открытое овальное окно, пролапс митрального клапана и аневризму предсердной перегородки в качестве источников скрытой или парадоксальной эмболии [17, 24, 25]. Описаны случаи парадоксальной эмболии в сосуды головного мозга у детей на фоне дефекта межпредсердной перегородки, а также при артериовенозных мальформациях сосудов легких, нейрокожных синдромах [13, 20].

В то же время нарушения ритма сердца – крайне редкая причина инсультов в грудном возрасте, которую все же стоит иметь в виду у дошкольников и школьников при наличии гипертиреоза, ревматических пороков сердца, синдрома Кирнса – Сейра, после операций.

**Гиперкоагуляционные состояния** признаны наиболее частыми причинами ИИ в детском возрасте [2, 14, 22, 26, 34–36]. Генетически детерминированная тромбофилия (группа наследуемых дефектов гемостаза) требует особого лечебного подхода и профилактики [37–39]. Полагают, что степень риска при носительстве тромбогенных мутаций и полиморфизмов у детей различается в зависимости от возраста [36]. Тромбофилия как ведущая причина ИИ у детей верифицирована в 87% случаев [17, 34, 36, 40].

В последнее десятилетие описано большое количество тромбофильных однонуклеотидных замен, наиболее клинически значимыми считают носительство полиморфизмов в генах проакцелерина, протромбина, ингибитора активатора плазминогена и фибриногена [22, 40–43]. В настоящее время доказано протромботическое действие у новорожденных генотипов F5: 1691 G>A и AA (мутация Лейден), а также F2: 20210 G>A и AA [22, 41].

Так, замена аденина на гуанин в положении 1691 нуклеотидной последовательности гена проакцелерина с соответствующей ей аминокислотной заменой аргинина на глутамин, F5: 1691 G>A (Arg506Gln), приводит к резистентности фактора Va к активированному протеину С, который в норме осуществляет его деградацию. Полагают, что риск тромбозов в молодом и детском возрасте при носительстве мутации Лейден – один из самых высоких и превосходит даже риск при суммарном дефиците антитромбина III, протеина С и S. Частота регистрации изолированного носительства F5: 1691 G>A в российской популяции, в том числе среди новорожденных, невелика, однако риск тромбоза *in situ* прогрессивно повышается, когда аномалия Лейден сочетается с другими генетическими дефектами в системе гемостаза [19, 36, 40, 44, 45].

В то же время взаимосвязь наследственных и приобретенных тромбофилий во всех возрастных периодах до конца не изучена, данные из разных регионов мира указывают на существенный разброс частоты регистрации таких однонуклеотидных замен, а ряд авторов ставит под сомнение значимость носительства отдельных протромботических мутаций [35, 46–48].

Связь **гипергомоцистеинемии** и мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR): 677 C>T с цереброваскулярными нарушениями и сердечно-сосудистыми событиями не подвергается сомнению [13, 36, 42, 44, 45, 49]. Гомоцистеин выступает как протромботический фактор за счет активации XII и V факторов свертывания, усиления экспрессии тканевого фактора, подавления экспрессии тромбомодулина. Кроме того, повышение уровня гомоцистеина

в крови приводит к поражению сосудистой стенки, оказывает нейротоксическое действие, а также способствует возникновению резистентности к активированному протеину С [49–51]. Ген фермента МТНFR обеспечивает метаболизм гомоцистеина с участием фолиевой кислоты. Наибольшее практическое значение имеет однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 677 гена, приводящая к замене аминокислотного остатка аланина на валин в каталитическом центре фермента МТНFR. У индивидуумов, гомозиготных по данному аллелю, отмечается снижение активности фермента на 60–70%, у гетерозиготных – на 35% [52, 53].

В литературе есть указания на наличие выраженной корреляции между частотой инсульта в детском возрасте (особенно у мальчиков) и полиморфизмом С677Т; как и в случае с мутациями генов системы гемостаза, сочетание нескольких вариантов генов сопровождается прогрессирующим нарастанием уровня гомоцистеина в крови, что увеличивает риск ИИ [19, 42, 47, 51, 52, 54]. В то же время выявлена протективная роль ряда полиморфизмов генов, контролирующих работу фолатного цикла, в отношении цереброваскулярной патологии в азиатской и европейской популяциях больных [46, 47, 55]. Несмотря на не прямые взаимоотношения фено- и генотипа гипергомоцистеинемии, мнение исследователей совпадает: определение уровня гомоцистеина и состояния генов фолатного цикла должно стать неотъемлемым компонентом диагностического комплекса у этой группы больных, особенно у мальчиков (класс II, уровень доказательности В) [13].

Несомненно, что пациенты с генетически детерминированными прокоагулянтными и протромботическими мутациями могут быть отнесены к группе высокого риска рецидива ИИ и других сосудистых событий различной локализации (кардиальных, тромбозов сосудистого русла кишечника, конечностей, почек и др.). По данным мультивариационного анализа, у детей при генетической предрасположенности к тромбозам вероятность повторного инсульта повышается в 3,26 раза [7, 45].

Верификация тромбофильного статуса диктует необходимость обязательного назначения антитромботической терапии на любом этапе диагностики болезни, а также тщательного подбора препаратов для вторичной профилактики инсульта с учетом не только фенотипических проявлений (показателей гемостазиограммы и уровня гомоцистеина), но и результатов генотипирования. Провоцирующих факторов, способных изолированно (при наличии) ухудшить гемореологическую ситуацию или снизить атромбогенные свойства сосудистой стенки, в перинатальном периоде и на 1-м году жизни более чем достаточно. Неблагополучное течение периода послеродовой адаптации, инфицирование, обезвоживание и дисэлектролитемия, гипербилирубинемия могут выступить в роли «последней капли» и привести к острой церебральной ишемии на фоне носительства описанных однонуклеотидных замен. У детей с ИИ (особенно при дебюте в ante-, intra- и неонатальном периоде) рекомендуется проводить поиск протромботических мутаций, даже при идентификации других причин ОНМК (класс IIa, уровень доказательности С) [13, 15]. Одновременно обнаружение тромбофильных полиморфизмов не является абсолютно фатальным фактором, неизбежно ведущим к тромбозам. Следует обращать внимание на ко-

личество выявленных однонуклеотидных замен, гомозиготное носительство, варианты ген-генных сочетаний и их фенотипические проявления.

Мы наблюдали пациента М. с ИИ, развившимся в возрасте 3 мес, и следующей комбинацией полиморфных генов: *FGB*: -455 G>A, *ITGA2*: 807 C>T, *ITGB3*: 1565 T>C, *PAI-1*: -675 4G4G и фолатного цикла МТНFR: 677 C>T, МТНFR: 1298 A>C и МTR: 2756 A>G; уровень гомоцистеина у него превышал возрастную норму в 3 раза (17,3 мкмоль/л; см. рисунок).



*Пациент М. ИИ в бассейне правых передней, средней и задней, ветвях левой средней и задней мозговых артерий, тромботический вариант, на фоне оперированного врожденного порока сердца и носительства генов тромбофилии: FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 4G4G и фолатного цикла МТНFR: 677 C>T, МТНFR: 1298 A>C и МTR: 2756 A>G; умеренная гипергомоцистеинемия (17,3 мкмоль/л); тетрапарез с преобладанием левой стороны; грубая задержка становления навыков статико-моторного и психопредречевого развития; симптоматическая форма эпилепсии: редкие генерализованные тонико-клонические приступы, медикаментозная ремиссия*

Значение **инфекционного** процесса в качестве разрешающего фактора, на фоне которого разворачивается острая цереброваскулярная катастрофа, велико как у новорожденных (до 17,6% всех причин), так и у пациентов более старшего возраста (до 40,7%) [13, 17]. Клиническое исследование по типу случай – контроль показало значение короткого срока (до 4 нед) и факта «малых» инфекций как независимого фактора риска, повышающих вероятность ОНМК в 4,6 раза [56]. При исследовании детей с инсультом неустановленной этиологии отмечено, что накануне они перенесли ветряную оспу; у таких детей инсульт развивался в 3 раза чаще, чем в популяции; вероят-

ность инсульта в первые 4 мес после ветряной оспы оставалась высокой [57]. Кроме того, риск повторного инсульта у детей с ранее выявленным иммунодефицитом возрастает в 20,9 раза и напрямую коррелирует с уровнем лейкоцитов в остром периоде болезни. Полагают, что хроническая инфекция и иммунодефицит вносят вклад в развитие повторных случаев церебрального инфаркта у детей, как и у взрослых [7].

Не исключено, что инфекционный процесс в нервной системе протекает по механизму васкулита. В настоящее время проходит исследование VIPs, в основе которого лежит предположение, что присутствие инфекционного агента запускает эндотелиальную дисфункцию, системный воспалительный процесс и что при сочетании с недостаточностью соединительной ткани и протромботической настроенностью это приводит к повреждению стенки сосудов, тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда и церебральной ишемии [58, 59]. В дальнейшем возможна эмболия из места расслоения, а также геморрагическая трансформация ишемического очага [10, 60]. Кроме того, при тяжелых соматических заболеваниях, помимо васкулита, не исключены геморрагические осложнения вследствие коагулопатии потребления [61, 62]. Пока нет четких диагностических критериев церебрального васкулита у детей, которые бы позволили с уверенностью утверждать, что именно это заболевание явилось причиной ИИ. Предлагается учитывать возможность васкулита или васкулопатии как наиболее вероятного этиологического фактора ОНМК во всех случаях транзиторных ишемических атак и всегда у пациентов детского или молодого возраста, особенно в отсутствие очевидных факторов риска [20, 62].

У детей с ОНМК важно помнить, что патологическое течение перинатального периода может облегчить реализацию ишемии или кровоизлияния с помощью других провоцирующих факторов [13, 19, 63–66]. Ухудшение гемореологической ситуации, изменение уровня артериального давления, эндотелиальная дисфункция, системный воспалительный ответ и другие известные патологические процессы, запускаемые перинатально обусловленной гипоксией, инициируют гиперкоагуляционное состояние и тромбоз различной локализации. В свою очередь каскадный механизм микротромбообразования драматическим образом влияет на перфузионную ситуацию в месте тромбоза, поддерживая гипоксию, запуская некротические и апоптотические механизмы гибели нервной клетки. Безусловно, сам по себе процесс приспособления плода и новорожденного к новым условиям существования является физиологическим, однако

соматические заболевания женщины до и во время беременности, осложненное течение беременности в совокупности с естественным фоном гиперкоагуляции беременной создают повышенную вероятность формирования у новорожденных и детей раннего возраста как ишемии, так и кровоизлияния в церебральные структуры во все периоды до- и послеродовой адаптации.

Несмотря на тщательное обследование, этиология около 20% ИИ и 10–15% ГИ остается неясной, в 60–75% случаев в нашей стране ее не устанавливают [10, 13, 67]. Стоимость и сроки лабораторно-инструментальной диагностики значительны, но проводить ее необходимо. Скорейшее выявление причины ОНМК у пациента считается приоритетной и наиболее важной задачей диагностического поиска на любом этапе болезни. Установление точной этиологии ОНМК позволяет определить направление медикаментозной коррекции и профилактики.

В острейшем и остром периодах инсульта важно подтвердить его наличие и установить тип (ИИ или ГИ) и патогенетический вариант. В первую очередь следует исключить те заболевания, которые наиболее часто приводят к ОНМК у детей и терапии которых можно начать незамедлительно (кардиопатология, врожденные нарушения гемокоагуляции, врожденная и приобретенная патология церебральных сосудов). Даже при их выявлении необходимо последовательно выполнить весь диагностический алгоритм, а также попытаться идентифицировать редкие болезни, в структуре которых может развиваться инсульт.

Актуальность изучения проблемы инсульта у детей обусловлена беспрецедентно высоким для педиатрии уровнем смертности. Спектр нозологий, которые могут завершиться инсультом в грудном возрасте, весьма широк. Группой риска и вероятной целевой группой для проведения первичной профилактики могут считаться младенцы с врожденными пороками сердца на всех этапах болезни; а также с признаками внутриутробного инфицирования и рожденные от матерей с верифицированной тромбофилией.

Необходимо вести кропотливую работу по формированию «инсультной настороженности» у врачей, сталкивающихся с детьми раннего возраста на амбулаторном и стационарном, плановом и ургентном этапах. Особенности этиологии и факторов риска ОНМК у детей, склонность к рецидивирующему течению свидетельствуют о междисциплинарном характере проблемы, для решения которой необходима концентрация усилий многих специалистов: неврологов, нейрохирургов, генетиков, гематологов, кардиологов и др.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4(2):129–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs11910-004-0027-3>.
- Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics.* 2002;109(1):116–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542%2Fpeds.109.1.116>.
- Nelson K. Perinatal ischemic stroke. Режим доступа: <http://www.medicineinfo.msk.ru/emd11t9g.htm>. (дата обращения 02.07.2013).
- Шнайдер НА. Детский инсульт. *Практическая ангиология.* 2007;3(8). Доступ по ссылке: <http://angiology.com.ua/cgi-bin/articles.pl/83.html?choice=view&art=83.html> (дата обращения 01.07.2013).
- [Shnayder NA. Detskiy insul't. *Prakticheskaya angiologiya.* 2007;3(8). Available from: <http://angiology.com.ua/cgi-bin/articles.pl/83.html?choice=view&art=83.html> (data obrashcheniya 01.07.2013).]
- Abram H, Knepper L, Warty V, Painter M. Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke. *J Child Neurol.* 1996;11(4):276–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F088307389601100403>.
- DeVeber G, Adams M, Andrew M et al. Canadian pediatric ischemic stroke registry (analysis III). *Can J Neurol Sci.* 1995;22 (Suppl 1):21–4.

7. Ganesan V, Prengler M, McShane M et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Available from: <http://www.cardiosite.ru/new.asp?id=21826>.
8. Кривоустов СП, Волосовец АП. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему. Доступ по ссылке: <http://www.pediatric.mif-ua.com/archive/issue-922/article-961/print.html>.
- [Krivopustov SP, Volosovets AP. Insul't glavnogo mozga i infarkt miokarda u detey: sovremennyy vzglyad na problemu. Available from: <http://www.pediatric.mif-ua.com/archive/issue-922/article-961/print.html>.
9. Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology*. 2002;59(1):34–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/2FWNL.59.1.34>.
10. Launthier S, Carmant L, David M et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000;54(2):371–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/2FWNL.54.2.371>.
11. Kramarow E, Lentzner H, Rooks R et al. Health and Aging Chart book. National Center for Health Statistics (USA). Hyattsville. 1999;32–8.
12. Pavlakis SG, Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S79–81. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531749.
13. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young». *Stroke*. 2008;39(9):2644–91. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.189696.
14. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK et al. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol*. 2000;15(5):299–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2F088307380001500506>.
15. Ganesan V, Chong K, Evans J et al. (The Pediatric Stroke Working Group) «Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation». Available from: [http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke\\_guidelines.pdf](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf).
16. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1928–38.
17. Rotta NT, Ranzan J et al. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Sep;62(3A):618–25. Epub 2004 Aug 24.
18. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal – placental – fetal considerations. *Clin Perinatol*. 2002;29(4):693–724. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/2F0095-5108%2802%2900055-6>.
19. Львова ОА, Ковтун ОП, Кузнецов НН и др. Значимость аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у детей с дебютом поражения ЦНС в грудном возрасте. *Пермский медицинский журнал*. 2012;29(5):51–62.
- [L'vova OA, Kovtun OP, Kuznetsov NN i dr. Znachimost' allel'nykh variantov genov sistemy gemostaza i folatnogo tsikla u detey s debiutom porazheniya TsNS v grudnom vozraste. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;29(5):51–62.]
20. Роач ЕС, Биллер Дж. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых. *Новости медицины и фармации*. 2008;260:7–23.
- [Roach ES, Biller Dzh. Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga i spinnogo mozga u detey i molodykh vzroslykh. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2008;260:7–23.]
21. Kittner S. Stroke in the young: coming of age. *Neurology*. 2002;59(1):6–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/2FWNL.59.1.6>.
22. Kenet G, Lütkehoff LK, Albiseti M, Bernard T et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta – analysis of observational studies. *Circulation*. 2010; 121(16):1838–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
23. Dowling MM, Hynan LS, Lo W et al. International Paediatric Stroke Study: stroke associated with cardiac disorders. *Int J Stroke*. 2012 Dec; 11; DOI: 10.1111/j.1747-4949.
24. Agnetti A, Carano N, Sani E et al. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale. *Neuropediatrics*. 2006;37(1):53–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055%2F06-923936>.
25. Bartz PJ, Cetta F, Cabalka AK et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(5):615–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4065%2F81.5.615>.
26. Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Перепечаенко ЮМ, Москаленко МА. Инсульты у детей и их причины. *Журнал неврологии и психиатрии* 2003;103 (Приложение Инсульт):30–5.
- [Evtushenko SK, Evtushenko OS, Perepechaenko YuM, Moskalenko MA. Insul'ty u detey i ikh prichiny. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 2003;103 (Prilozhenie Insul't):30–5.]
27. Block AJ, McQuillen PS, Chau V et al. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Sep;140(3):550–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.035.
28. McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ et al. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006 Jan;117(2):280–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.105.566752>.
29. Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C et al. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. *Ann Neurol*. 2012 Jul;72(1):103–11. DOI: 10.1002/ana.23574.
30. Goff D, Luan X, Gerdes M et al. Younger gestational age is associated with worse neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;143(3):535–42. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.029.
31. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*. 2009 Feb;119(5):709–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760819.
32. Sethi V, Tabbutt S, Dimitropoulos A et al. Single – ventricle anatomy predicts delayed microstructural brain development. *Pediatr Res*. 2013 May;73(5):661–7. DOI: 10.1038/pr.2013.29.
33. Soul JS, Robertson RL, Wypij D et al. Subtle hemorrhagic brain injury is associated with neurodevelopmental impairment in infants with repaired congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;138(2):374–81. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.02.027.
34. Kenet G, Sadetzki S, Murad H et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*. 2000;31(6):1283–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2F01.STR.31.6.1283>.
35. Kirkham FJ. Is there a genetic basis for pediatric stroke? *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(6):547–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2F00008480-200312000-00002>.
36. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей. Под ред. Момота АП. Барнаул, 2009. 58.
- [Rannie ishemicheskie insul'ty i gematogennye trombofilii: metodicheskoe posobie dlya vrachey. Pod red. Momota AP. Barnaul, 2009. 58.]
37. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol*. 1990;(43):703–10.
38. Jordan FLJ, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand*. 1956;156(4):267–75.
39. Баркаган ЗС. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1996;(3):5–15.
- [Barkagan ZS. Kliniko-patogeneticheskie varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennykh trombofilii. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi* 1996;(3):5–15.]
40. Bonduel M, Sciaccati G, Hepner M et al. Factor V Leiden and prothrombin gene

- G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol.* 2003;73(2):81–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fajh.10326>.
41. Akar N, Akar E, Deda G et al. Co-existence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G – A and prothrombin gene 20210 G – A, and the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16(6):565–6.
42. Bivona G, Bellia C, Cammarieri S et al. Plasminogen activator inhibitor - 1 - 675 4G/5G and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in young acute myocardial infarction and juvenile ischemic stroke. *Res J Biol Sci.* 2001;3(11):1341–3.
43. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91(10):3562–5.
44. Nowak-Göttl U, StrKter R, Heinecke A et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood. *Blood.* 1999;94(11):3678–82.
45. Гомелля МВ, Большакова СЕ, Филиппов ЕС и др. Изменчивость генетических маркеров протромботических нарушений у детей. *Сибирский медицинский журнал.* 2009;91(8):5–7. [Gomellya MV, Bolshakova SE, Philippov ES et al. The variability of the genetic markers of the prothrombotic dysfunctions in children. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009;91(8):5–7.]
46. De Marco P, Calevo MG, Moroni A et al. Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J Hum Genet.* 2002;47(6):319–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs100380200043>.
47. Kim O, Hong SP, Ahn JY et al. Influence of combined methionine synthase (MTR 2756A>G) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677 C>T) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with ischemic stroke. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):201–9.
48. Miller P, Wu YW, Lee J et al. Candidate Gene Polymorphisms Do Not Differ Between Newborns With Stroke and Normal Controls. *Stroke.* 2006;37(11):2678. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2F01.STR.0000244810.91105.c9>.
49. Malinow MR. Homocystein and arterial occlusive disease. *J Intern Med.* 1994;236:603–17.
50. Udas A, Williams EB, Butenas S et al. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 2001;276(6):4389–97.
51. Шевченко ОП, Олэфриенко ГА. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория.* 2002;(1):3–7. [Shevchenko OP, Olefrienko GA. Gipergomotsisteinemiya i ee klinicheskoe znachenie. *Laboratoriya.* 2002;(1):3–7.]
52. Cardo E, Monros E, Colome C et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol.* 2000;15(5):295–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F088307380001500505>.
53. Weisberg I, Tran P, Christensen B et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64(3):169–72.
54. Zak I, Sarecka-Hujar B, Kopyta I et al. The T allele of the 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an increased risk of ischemic stroke in Polish children. *J Child Neurol.* 2009;24(10):1262–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F0883073809333527>.
55. Franco RF, Araujo AG, Guerreiro JF et al. Analysis of the 677C – T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups. *Thromb Haemost.* 1998;79(1):119–21.
56. Hills NK, Johnston SC, Sidney S et al. Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2012 Dec;72(6):850–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fana.23688>.
57. Tiah AL, Phelan E, McMenamin J, Webb D. Childhood Stroke Following Varicella Infection. *Ir Med J.* 2004 Apr;97(4):120–1.
58. Fullerton HJ, Elkind MS, Barkovich AJ et al. The vascular effects of infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study. *J Child Neurol.* 2011 Sep;26(9):1101–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F0883073811408089>.
59. Iannetti L, Zito R, Bruschi S et al. Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:698327. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155%2F2012%2F698327>.
60. Kurihara T. Headache, Neck Pain, and Stroke as Characteristic Manifestations of the Cerebral Artery Dissection. *Japanese Society Intern Med* 2007;46(6):257–8.
61. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C et al. Angiography – negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2159–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.21144>.
62. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1291–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.21766>.
63. Baranov D, Kovtun O, Kuznetsov N, Lvova O. Gene's polymorphism of the haemostasis and folic acid cycle's enzymes in infants with family's thrombophilic susceptibility. *J Perinat Med.* 2013;41 (s1):777.
64. Ковтун ОП, Львова ОА. Современные взгляд на эпидемиологию и этиологию острых нарушений мозгового кровообращения у детей грудного возраста. *Уральский медицинский журнал.* 2011;(7):11–6. [Kovtun OP, Lvova OA. The contemporary view through stroke etiology and epidemiology in infants. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2011;(7):11–6.]
65. Корнюшина ЕА, Зайнулина МС. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008;LVII(4):89–95. [Kornjushina EA, Zainulina MC. Abnormalities of coagulation system, methods of their correction and pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2008;LVII(4):89–95.]
66. Плаксина АН. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2011;27. [Plaksina AN. Prognozirovaniye zdorov'ya i kachestva zhizni detey, rozhdennykh s pomoshch'yu vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg, 2011;27.]
67. Carlin T, Chanmugam A. Stroke in children. *Emergency Med Clinics North Am.* 2002;20(3):671–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0733-8627%2802%2900017-2>.