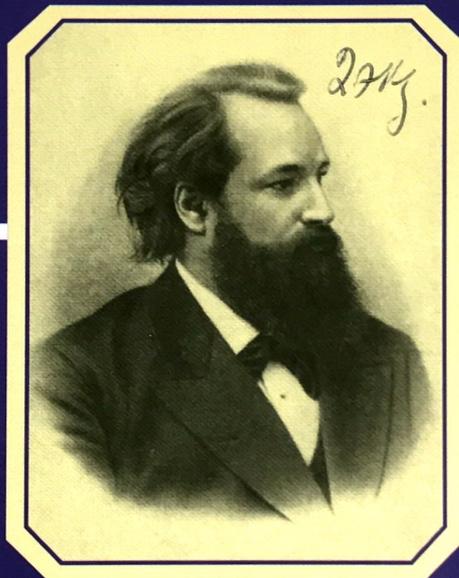


ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 111



3'2011

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Ишемический инсульт в молодом возрасте

К.м.н., н.с. Л.А. ДОБРЫНИНА, д.м.н., проф. Л.А. КАЛАШНИКОВА, врач Л.Н. ПАВЛОВА

Ischemic stroke in young age

L.A. DOBRYNINA, L.A. KALASHNIKOVA, L.N. PAVLOVA

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Обследованы 203 больных молодого возраста (116 мужчин, 87 женщин, средний возраст — $34,6 \pm 8,2$ года) с ишемическим инсультом (ИИ). Обследование выполнялось в сроки от 1 нед до 14 мес после развития ИИ. Всем больным проводились МРТ/КТ головного мозга, церебральная ангиография (магнитно-резонансная, реже — компьютерная или контрастная), дуплексное сканирование артерий мозга, эхокардиография, исследование антител к фосфолипидам, коагулограммы и агрегации тромбоцитов, гомоцистеина, определение мутаций в генах II и V факторов свертывания крови, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, клиническое и биохимическое исследование крови. По показаниям исследовались антинуклеарный и ревматоидный факторы, аДНК, антитела к некоторым вирусам, проводилась диагностическая биопсия мышц. Причины ИИ были следующие: диссекция экстра- и/или интракраниальных артерий (25%), кардиоэмболия (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатия (7%), артериальная гипертензия (8%), атеросклероз (3%), митохондриальная цитопатия (3%), церебральный васкулит (1%), болезнь мойя-мойя (0,5%), спазм артерий мозга после разрыва аневризмы средней мозговой артерии (0,5%). У 29% больных причина ИИ не была установлена (криптогенный инсульт). В половине этих случаев клиническая картина заболевания позволяла предполагать диссекцию, однако диагноз не был верифицирован в остром периоде с помощью церебральной ангиографии, поскольку последняя проводилась только в поздние сроки инсульта (через 3 мес и более).

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст.

We studied 203 patients (116 male, 87 female, mean age $34,6 \pm 8,2$ years) with ischemic stroke (IS). The study was carried out in one week — 14 months after the development of stroke. All patients underwent MRT/CT of the brain, cerebral angiography (MRA, rarely — CTA or conventional angiography), duplex ultrasound and echocardiography. Antiphospholipid antibodies, homocysteine, platelet aggregation, blood clotting, methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin and factor V Leiden gene mutations were also studied along with routine clinical and biochemical blood tests. When it was indicated, antinuclear antibodies, DNA antibodies, antibodies to some viruses were studied and muscle biopsy was performed. The causes of IS were as follows: cerebral artery dissections (25%), cardioembolism (12%), antiphospholipid syndrome (11%), coagulopathy (7%), arterial hypertension (8%), atherosclerosis (3%), mitochondrial cytopathy (3%), cerebral vasculitis (1%), Moya-moya disease (0,5%), cerebral artery spasm after the aneurysm disruption (0,5%). The cause of IS remained unknown (cryptogenic stroke) in 29%. In a half of these cases, clinical presentations suggest the cerebral artery dissection as a cause of IS. However in the acute period the diagnosis was not verified by angiography which was conducted only in the late stage of stroke (3 months or more after stroke development).

Key words: ischemic stroke, young adults.

Проблема ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте сложна и недостаточно изучена. Ее актуальность обусловлена несколькими обстоятельствами: 1) причины ИИ у молодых существенно отличаются от таковых в более старшем возрасте, в котором у пациентов преобладают атеросклероз и артериальная гипертензия, нехарактерные для молодых больных; 2) значительно снизилась роль ревматизма в генезе ИИ, которая до второй половины прошлого столетия была доминирующей; 3) в молодом возрасте высока частота ИИ неустановленной этиологии (криптогенный инсульт), что затрудняет его лечение и вторичную профилактику; 4) в связи с ИИ у молодых общество несет экономические потери, связанные с утратой трудоспособности молодыми людьми — наиболее активной его частью.

Частота ИИ в молодом возрасте (18—45 лет) среди инсультов во всех возрастных группах составляет 5—14% [11, 29, 30, 36, 38]. Число молодых больных с ИИ в США достигает 225 000 [28], причем распространенность ИИ в возрастной категории 18—44 года более чем в 2 раза превышает таковую при рассеянном склерозе [21]. В России эпидемиологические данные о частоте ИИ у молодых отсутствуют.

Выяснение причин ИИ у молодых пациентов тесно связано с уровнем наших знаний и методическими возможностями. Внедрение и широкое использование в клинике нейровизуализации, позволяющей неинвазивно оценить состояние артерий головного мозга, успехи в области иммунологии, генетики, гемостазиологии, вирусологии и других медико-биологических дисциплин значи-

тельно расширили знания о причинах ИИ в молодом возрасте и позволили разработать клинико-лабораторные критерии диагностики. Несмотря на это, в 22—35% случаев причина инсульта остается неустановленной [12, 36, 38, 39].

На протяжении многих лет в Научном центре неврологии (НЦН) РАМН изучаются причины ИИ у молодых пациентов [2—7, 25]. Высокие диагностические возможности центра, накопленный клинический опыт явились основой для выполнения настоящей работы по изучению структуры причин ИИ у молодых пациентов.

Материал и методы

В исследование включены 203 пациента, 116 (57%) мужчин и 87 (43%) женщин с ИИ в возрасте 18—45 лет (средний — $34,6 \pm 8,2$ года), которые обследовались и лечились в 3-м неврологическом отделении НЦН РАМН с января 2003 г. по декабрь 2009 г.

В исследовании участвовали только впервые поступившие больные с инфарктами мозга, верифицированными с помощью МРТ или КТ. Доля этих больных по отношению ко всем пациентам с ИИ, находившимся в отделении за это время, составила 14,4%. Выбор временного интервала для проведения запланированного анализа определялся тем, что с 2003 г. в НЦН РАМН стала проводиться магнитно-резонансная ангиография (МРА) — неинвазивное исследование, имеющее большое значение в уточнении причины ИИ в молодом возрасте.

Обследование больных происходило в разные сроки после развития ИИ: от 1 нед до 14 мес. У всех пациентов анализировалась клиническая картина заболевания, проводился физикальный осмотр; общепринятое клиническое и биохимическое исследование крови; ЭКГ, трансторакальная и/или чрезпищеводная эхокардиография, при выявлении открытого овального окна — дуплексное сканирование вен нижних конечностей; исследование сосудов головного мозга (дуплексное сканирование, МРА, реже — компьютерная или пункционная контрастная ангиография); исследование антител к фосфолипидам (аФЛ): кардиолипину (аКЛ), у части больных — к его кофакторному белку β_2 ГП, волчаночный антикоагулянт (ВА); определение мутаций в генах II и V факторов свертывания крови, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы; исследование коагулограммы и агрегации тромбоцитов; гомоцистеина; С-реактивного белка (СРБ). По показаниям исследовались антиядерные антитела, антитела к ДНК, ревматоидный фактор, антитела к вирусу *Varicella zoster*. При анализе причин ИИ использовались данные МРА, проведенной в остром периоде инсульта в других медицинских учреждениях.

На основании полученных данных была проведена стратификация причин инсульта в соответствии с международными критериями TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [9]: 1) атеросклероз крупных сосудов; 2) кардиоэмболия (высокого или умеренного риска); 3) патология мелких церебральных артерий, чаще всего вследствие артериальной гипертензии и сахарного диабета; 4) другие уточненные причины ИИ: диссекция артерий, антифосфолипидный синдром (АФС), заболевание крови, болезнь мойя-мойя, артериопатии и артерииты при диффузных заболеваниях соединительной ткани, инфекции и др.; 5) инсульт неуточненной этиологии (при

негативных результатах исследования, неполном обследовании или наличии более двух потенциальных причин).

Диагноз атеросклероза, кардиогенной эмболии и поражения небольших церебральных артерий ставился в соответствии с рекомендациями TOAST [9]. Диагноз диссекции основывался на характерных клинических и ангиографических данных (симптом «пламени свечи» в устье внутренней сонной артерии (ВСА), симптом «струны», четкообразное изменение артерии, увеличение диаметра артерии, постепенное, в течение 2—3 мес, восстановление или улучшение проходимости по артерии, просвет которой в остром периоде был стенозирован или окклюзирован интрамуральной гематомой), а также на основе данных МРТ шеи, при обнаружении интрамуральной гематомы [5, 6, 18, 32, 40]. Диагноз АФС учитывал международные критерии, разработанные в Сиднее (2006 г.) [33]. В группу больных с АФС в том числе вошли больные с синдромом Снеддона, имевшие положительные аФЛ [2]. Диагноз коагулопатии ставился больным с ИИ, обусловленным поражением артерий небольшого или среднего калибров, у которых имелись лабораторные, а иногда и клинические (внецеребральные тромбозы) признаки гиперкоагуляции, а также хороший эффект от лечения антикоагулянтами. Другие причины ИИ у больных с коагулопатиями были исключены. В эту группу были включены аФЛ-отрицательные больные с синдромом Снеддона. Диагноз митохондриальной цитопатии подтверждался данными мышечной биопсии, повышением отношения лактат/пируват в крови, характерными изменениями на МРТ головного мозга [1, 42]. Диагноз болезни мойя-мойя верифицировался характерными ангиографическими данными — двусторонний окклюзирующий процесс в интракраниальном отделе обеих ВСА, наличие сети коллатеральных артерий на основании головного мозга [34]. Диагноз васкулита ставился на основе клинико-лабораторных исследований.

Результаты

Причины ИИ у молодых пациентов представлены в таблице, из которой видно, что основными из них были диссекция экстра- и интракраниальных артерий (25%), кардиоэмболия (12%), АФС (11%). Они привели к ИИ у 97 (67%) из 145 больных, у которых причина инсульта была установлена. Причиной кардиоэмболии явились поражение клапанов сердца вследствие ревматизма (4 больных) или эндокардита (5), протезированный клапан (2), фибрилляция предсердий (2), трансмуральный инфаркт миокарда давностью менее 4 нед (2), миксома левого предсердия (2), дилатационная кардиомиопатия (1) — патология, при которой согласно классификации TOAST имеется высокий риск кардиоэмболии. У 6 больных имелся умеренный риск кардиоэмболии (открытое овальное окно или миксоматозная дегенерация митрального клапана).

Нечастыми причинами ИИ у молодых пациентов оказались артериальная гипертензия, приводившая к лакунарным инфарктам (8%), атеросклероз крупных церебральных артерий (3%), митохондриальная цитопатия (3%), коагулопатия (7%), церебральный васкулит, ассоциированный с вирусом *Varicella zoster* или вирусом гепатита С (1%), болезнь мойя-мойя (0,5%), спазм артерий

Причины ишемического инсульта у молодых пациентов

Причина инсульта	Число больных	
	абс.	%
Диссекция экстра- и интракраниальных артерий	50	25
Кардиоэмболия	24	12
Антифосфолипидный синдром	23	11
Коагулопатия	14	7
Окклюзия мелких сосудов (гипертензивная артериопатия)	16	8
Атеросклероз крупных артерий	7	3
Митохондриальная цитопатия	7	3
Болезнь мойя-мойя	1	0,5
Спазм артерий мозга после разрыва аневризмы	1	0,5
Васкулит	2	1
Неуточненный генез	58	29
Всего	203	100

мозга после разрыва аневризмы средней мозговой артерии (0,5%).

У 58 (29%) больных диагностирован ИИ неясной этиологии. Обследование половины из них проводилось через 3 мес и более после развития инсульта, причем информация о состоянии церебральных артерий в остром периоде инсульта отсутствовала, что затрудняло выяснение его причины. Вместе с тем клиническая картина острой стадии инсульта и данные МРА от позднего периода инсульта (продолжительный неравномерный стеноз, окклюзия артерии при отсутствии атеросклеротических бляшек, либо нормальная МРА-картина) позволяли предполагать, что причиной ИИ послужила диссекция церебральных артерий.

Обсуждение

Настоящая работа является первой в отечественной литературе и одной из немногих в мире, где на основе использования современных высокотехнологичных методов исследования проведена стратификация причин ИИ у молодых (до 45 лет) пациентов. Частота встречаемости ИИ в молодом возрасте по данным настоящего исследования составила 14%, что совпадает с данными зарубежных авторов (5–14%) [11, 29, 30, 36, 38]. ИИ примерно с одинаковой частотой встречался у мужчин (57%) и женщин (43%), что полностью соответствует результатам исследований других авторов, отмечающих, что доля мужчин среди молодых пациентов с ИИ составляет 44,1–58,9% [13, 16, 19, 20, 29, 41].

Структура причин ИИ у обследованных нами молодых больных в целом совпадает с результатами зарубежных исследователей, что свидетельствует об общих методических подходах и сходных диагностических возможностях. Наиболее частой причиной ИИ у молодых пациентов оказалась диссекция мозговых артерий (25%), что полностью соответствует данным проспективных зарубежных исследований (25–30%), указывающих на то, что в последние годы диссекция все чаще распознается как важная причина ИИ [11, 15, 16, 22–24, 26, 31, 32, 40]. Данные ретроспективного анализа причин ИИ в молодом возрасте указывают на несколько меньшую долю диссекции церебральных артерий (12–16%) [19, 38, 39]. По-видимому, это обусловлено трудностью ретроспективной диагностики диссекции, поскольку она представляет со-

бой динамический процесс, вследствие чего ангиографическая картина может меняться на протяжении 2–3 мес от выраженного стеноза или даже окклюзии до частичного или полного восстановления проходимости артерии [5, 6, 35, 37]. При ретроспективном анализе данные повторного ангиографического исследования, как правило, отсутствуют, что затрудняет диагностику и служит причиной недоучета части случаев диссекции. Так, у половины обследованных нами больных с криптогенным инсультом клиническая картина его острой стадии и данные МРА, проведенной в поздние сроки (через 3 мес и более) давали возможность предполагать диагноз диссекции, однако отсутствие информации о состоянии церебральных артерий в остром периоде не позволяло подтвердить диагноз. Недооценка доли диссекции в генезе ИИ в молодом возрасте может быть также связана с трудностью интерпретации результатов МРА и ультразвукового исследования артерий головы. Так, окклюзия экстра- или интракраниальных артерий головы у молодых пациентов без признаков атеросклероза чаще всего трактуется как следствие внутрисосудистого тромбоза, тогда как в действительности окклюзия может быть вызвана диссекцией артерии с развитием в ее стенке интрамуральной гематомы [7, 8]. В этой связи представляется рациональной, хотя и несколько категоричной точка зрения D. Benninger и соавт. [14], расценивающих стеноз или окклюзию ВСА на шее, выявленную при цветном дуплексном сканировании у молодых пациентов без признаков атеросклеротического поражения артерий, как следствие диссекции.

Частота кардиоэмболии среди прочих причин ИИ в нашем исследовании составила 12%, в зарубежных — 8,6–20% [36, 38, 39]. В отличие от пожилых кардиоэмболия у молодых пациентов редко связана с мерцательной аритмией. Ее причиной чаще всего служат различные повреждения клапанов, эндокардит, реже — кардиомиопатии, инфаркт миокарда, миксома. Это указывает на важность проведения эхокардиографии у молодых пациентов с целью распознавания кардиогенного источника эмболии церебральных артерий.

Частота АФС как причины ИИ в молодом возрасте в настоящем исследовании составила 11%, что полностью сопоставимо с данными, полученными в последние годы другими авторами — 12,5% [27]. Это несколько меньше, чем в более ранних наших и зарубежных исследованиях (20–25%) [3, 17, 43, 45]. По-видимому, это связано с ис-

пользованием более строгих критериев диагностики АФС, разработанных в 2006 г. и использованных в данной работе [33]. Наряду с типичными клиническими проявлениями эти критерии предусматривают повышение уровня аКЛ более 40 GPL/MPL и/или положительный ВА, и/или повышенные титры антител к $\beta 2$ -ГПИ $>99^{0/100}$, которые выявляются при повторных исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 нед. Критерии диагностики АФС, применявшиеся до 2006 г., были менее строгими и включали повышение аКЛ более 20 GPL/MPL и/или положительный ВА при повторных исследованиях, проведенных с интервалом не менее 4 нед [10, 44]. Нельзя исключить, что доля больных с ИИ, обусловленным выработкой аФЛ, в действительности больше, чем показано в настоящем исследовании. Это может быть связано с тем, что аКЛ и ВА у некоторых больных с клиническими проявлениями АФС, как показывает наш опыт, обнаруживаются только через несколько лет после развития инсульта. Это свидетельствует о том, что больные с ИИ, имеющие другие клинические проявления АФС (периферические тромбозы, патология беременности, ливедо и др.), но отрицательные по аФЛ, нуждаются в наблюдении с повторным исследованием аКЛ и ВА для уточнения диагноза. Кроме того, у части аКЛ- и ВА-отрицательных больных в крови обнаруживаются антитела к другим фосфолипидам и их кофакторам (фосфатидилэтаноламину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, протромбину и др.), которые в настоящее время не включены в международные критерии диагностики АФС [4].

Частота коагулопатии как причины ИИ у молодых пациентов составила 7%. Следует отметить, что в эту группу в том числе вошли аФЛ-отрицательные больные с внутрисосудистым свертыванием, которые, как было отмечено выше, потенциально могут «перейти» в группу АФС.

Другие причины ИИ (митохондриальная цитопатия, васкулит, болезнь мойя-мойя, спазм артерий после разрыва аневризмы) встречались редко — их общая частота составила 5%.

Атеросклероз и артериальная гипертензия, наиболее частые причины ИИ в пожилом возрасте, у молодых пациентов встречались нечасто — в 3 и 8% случаев соответственно. Это полностью соответствует данным зарубежной литературы, согласно которым атеросклероз выявляется у 0—8% молодых пациентов с ИИ, а артериальная гипертензия — у 3—14% [11, 36, 38]. Несколько более высокую частоту встречаемости этих причин (16 и 17% соответственно) отметили Р. Serrato и соавт. [19]. По видимому, это связано с тем, что возрастной ценз для молодых пациентов в этом исследовании был 49 лет, а не 45 лет, как рекомендуется ВОЗ. Это предположение согласуется с данными авторов о том, что атеросклероз и артериальная гипертензия преобладали в возрастной категории 40—49 лет и редко встречались до 39 лет.

Почти в трети случаев (29%) причина ИИ у молодых пациентов не была установлена (криптогенный инсульт). По данным зарубежных исследователей, такие инсульты составляют 22—35% [12, 36, 38, 39]. Высокая частота криптогенного инсульта отражает недостаточный уровень наших знаний и методических возможностей на современном этапе. Как уже отмечалось, она может быть также связана с тем, что у части больных в остром периоде не проводилось исследование церебральных артерий.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что причины ИИ у молодых пациентов отличаются от таковых в более старшем возрасте, требуют иного диагностического подхода, обосновывая тем самым целесообразность создания специализированных сосудистых отделений для больных молодого возраста. Основными из этих причин служат диссекция, кардиогенная эмболия и АФС. Дальнейшие исследования в области ангиологии и смежных медико-биологических дисциплин наряду со своевременным проведением необходимых диагностических исследований позволят улучшить диагностику ИИ в молодом возрасте и сократить число случаев инсульта с неустановленной этиологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрынина Л.А., Калашикова Л.А. Инсультоподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных заболеваниях. *Клин мед* 2010 (в печати).
2. Калашикова Л.А. Синдром Снеддона: связь с антителами к кардиолипину. *Клин мед* 1988; 10: 32—37.
3. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. *Журн неврол и психиат* 1997; 6: 59—65.
4. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М: Медицина 2003.
5. Калашикова Л.А. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клин и экспер неврол* 2007; 1 1: 41—49.
6. Калашикова Л.А., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. и др. Спонтанная диссекция (интрамуральное кровоизлияние) в артериях вертебрально-базиллярной системы и ишемический инсульт. *Журн неврол и психиат* 2007; 5: 16—23.
7. Калашикова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расщеплением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клин и экспер неврол* 2009; 3: 1: 18—24.
8. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии* 1986; 3: 54—57.
9. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35—41.
10. Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E., Villa A.R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum* 1992; 21: 275—286.
11. Arnold M., Halpern M., Meier N. et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol* 2008; 255: 10: 1503—1507.
12. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A. et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke* 2002; 33: 2762—2769.
13. Barinagarrementeria F., Figueroa T., Huebe J., Cantu C. Cerebral infarction in people under 40 years: Etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 75—79.
14. Benninger D.H., Georgiadis D., Gandjour J. Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. *Stroke* 2006; 37: 377—381.
15. Bogousslavsky J., Despland P.A., Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987; 44: 137—140.
16. Bogousslavsky J., Pierre P. Ischemic stroke in patients under 45. *Neurol Clin* 1992; 10: 113—124.
17. Brey R., Hart R., Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190—1196.

18. *Campos-Herrera C.R., Scaff M., Yamamoto F.I., Conforto A.B.* Spontaneous cervical artery dissection. *Arq Neuropsiquiat* 2008; 66: 4: 922–927.
19. *Cerrato P., Grasso M., Imperiale D.* Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 154–159.
20. *Chan M.T., Nadareishvili Z.G., Norris J.W.* Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *Can J Neurol Sci* 2000; 27:120–124.
21. *Collins J.G.* National Center for Health Statistics, 1988: prevalence of selected chronic conditions, United States, 1983–1985. In: *Advance data from vital and health statistics*. Hyattsville, M.D.: Public Health Service 1989; 155.
22. *Ducrocq X., Lacour J.C., Debouverie M. et al.* Cerebral ischemic accidents in young subjects. A prospective study of 296 patients aged 16 to 45 years. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 575–582.
23. *Goyal M.S., Derdeyn C.P.* The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Current Opinion in Neurology* 2009; 22: 80–89.
24. *Haneline M., Lewkovich G.* A narrative review of pathophysiological mechanisms associated with cervical artery dissection. *JACC* 2007; 51: 3: 146–157.
25. *Kalashnikova L.A., Korczyn A.D., Shavit S. et al.* Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. *Neurology* 1999; 93: 223–225.
26. *Kim Y.-K., Schulman S.* Cervical artery dissection: Pathology, epidemiology and management. *Thrombosis Research* 2009; 123: 810–821.
27. *Kitagawa Y.* Antiphospholipid syndrome and stroke. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45: 11: 852–855.
28. *Kittner S.J.* Stroke in the young. Coming of age. *Neurology* 2002; 59: 6–7.
29. *Kristensen B., Malm J., Carlberg B. et al.* Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18–44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28:1702–1709.
30. *Lee T.-H., Hsu W.-C., Chen C.-J., Chen S.-T.* Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 2002; 33: 1950–1955.
31. *Lee V.H., Brown R.D., Mandrekar J.N.* Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67: 1809–1812.
32. *Menon R.K., Norris J.W.* Cervical arterial dissection: current concepts. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 200–217.
33. *Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 295–306.
34. *Miyamoto S.* Japan adult moyamoya trial group. Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset — the Japan Adults Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir* 2004; 44: 4: 218–219.
35. *Nedeltchev K., Bickel S., Arnold M. et al.* Recanalization of spontaneous carotid artery dissection. *Stroke* 2009; 40: 499–504.
36. *Palleiro O., López B.* Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp* 2007; 207: 4: 158–165.
37. *Pelkonen O., Tikkakoski T., Leinonen S. et al.* Extracranial internal carotid and vertebral artery dissections: angiographic spectrum, course and prognosis. *Neuroradiology* 2003; 45: 2: 71–77.
38. *Putala J., Metso A.J., Metso T.M. et al.* Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40: 4: 1195–1203.
39. *Rasura M., Spalloni A., Ferrari M. et al.* A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol* 2006; 13: 2: 146–152.
40. *Schievink W.I.* Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898–906.
41. *Siqueira Neto J.I., Santos A.C., Fabio S.R., Sakamoto A.C.* Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996; 27: 2016–2019.
42. *Sproule D.M., Kaufmann P.* Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 133–158.
43. *Toschi V., Motta C., Castelli C. et al.* High prevalence of antiphospholipid antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1998; 29: 1759–1764.
44. *Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–1311.
45. *Wojmanc F., Dosquet C., Kubis N. et al.* Anticardiolipin antibodies and ischemic stroke in young adults. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 2: 97.