

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Л.А.Калашникова, Л.А.Добрынина

ФГНБУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Ключевые слова: ишемический инсульт у молодых, диссекция, антифосфолипидный синдром, первичный церебральный васкулит с поражением крупных церебральных артерий

ISCHEMIC STROKE IN YOUNG ADULTS

Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A.

Key words: Ischemic stroke, young adults, cervical artery dissection, antiphospholipid syndrome, primary cerebral vasculitis of large cerebral arteries.

РЕЗЮМЕ

Причины ишемического инсульта в молодом возрасте (18-45 лет) кардинально отличаются от таковых в старших возрастных группах. Их распознавание в значительной степени определяются лабораторно-инструментальными диагностическими возможностями. В настоящей статье авторы проанализировали причины ИИ более чем у 600 больных молодого возраста, обследованных в 3 неврологическом отделении научного центра неврологии в течение 2003-2016 годов. Самой частой причиной ИИ, явилась диссекция артерий, кровоснабжающих головной мозг (28%), во всех случаях она была верифицирована МРА и МРТ. Другие причины включали: кардиогенную эмболию (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатии неуточненного генеза, в том числе, серонегативный синдром Снеддона (6%), изолированный церебральный артериит крупных интракраниальных артерий (5%), верифицированный накоплением контраста в стенке артерии на высокопольной МРТ в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови (T1 db-fs). Доля прочих причин (синдром мойямойя, полицитемия, наследственные микроангиопатии, радиационная артериопатия, митохондриальные заболевания) составила 3%. Частота артериальной гипертензии и атеросклероза была 7% и 3% соответственно. У 25% больных причина ИИ не была установлена (криптогенный инсульт). У части из них клинические данные позволяли предполагать, что ИИ был обусловлен диссекцией или васкулитом крупных церебральных артерий, однако специальные нейровизуализационные исследования для их подтверждения, не проводились в остром периоде ИИ. Предполагается, что более широкое применение высокопольной МРТ и режима T1 db-fs, а также проведение интракраниальной КТА, позволят чаще верифицировать первичные церебральные васкулиты и интракраниальные диссекции, что приведет к снижению частоты криптогенного инсульта.

ABSTRACT

Causes of ischemic stroke (IS) at young age (18- 45 years) are significantly different from those in the older age groups. Their recognition mainly depends on laboratory-instrumental diagnostic facilities. In this paper we analyzed the causes of IS in more than 600 young patients examined in cerebrovascular department of Neurological Research Center (Moscow) during the period 2003-2016 years. The most common cause of IS was the dissection of the arteries supplying the brain (28%), which in all patients was verified by MRA and MRI. Other causes included: cardiogenic embolism (12%); antiphospholipid syndrome (11%); coagulopathy of unknown origin, including seronegative Sneddon's syndrome (6%); primary cerebral arteritis of large intracranial arteries (5%), which was verified by vessel wall contrast enhancement on fat and blood-suppressed contrast-enhanced high resolution MRI (T1 db-fs). The frequency of other reasons (moyamoya syndrome, polycythemia, hereditary microangiopathy, radiation arteriopathy, and mitochondrial diseases) was 3%. The frequency of arterial hypertension and atherosclerosis was 7% and 3%, respectively. In 25% of patients the cause of IS was not clarified (cryptogenic stroke). In a part of them clinical data suggested that IS was due to dissection or vasuities of the large cerebral arteries, however, special neuroimage studies to confirm these reasons were not carried out in appropriate time. We assume that a wider use of high-resolution MRI and T1 weighted db-fs images as well as intracranial CTA will help to verify more often intracranial dissection and primary cerebral vasculitis that will result in the decrease of cryptogenic IS frequency.

Актуальность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у лиц молодого возраста (18-45 лет) в первую очередь определяется отличием его причин от таковых в старших возрастных группах, распознавание которых требует проведения специальных лабораторно-инструментальных исследований и часто сопряжено с немалыми трудностями. На актуальность проблемы указывает и высокая частота криптогенного инсульта (15-40%), то есть инсульта неустановленной этиологии [1-5]. Кроме того, за последние годы изменилась структура причин ИИ. Так, успехи в лечении ревматизма, достигнутые в прошлом столетии, привели к тому, что кардиогенные эмболии церебральных артерий, обусловленные ревматическим поражением клапанов сердца, ранее бывшие основной причиной ИИ в молодом возрасте, в настоящее время встречаются нечасто. В отличие от этого, заболевания, прежде считавшиеся раритетными или неизвестными (диссекция, антифосфолипидный синдром – АФС) диагностируются все чаще и чаще. Наконец, немаловажное значение имеют социально-экономические факторы, сопряженные с молодым возрастом больных, а также тенденцию к росту ИИ в молодом возрасте [6].

Изучение причин ИИ у молодых пациентов в Научном центре неврологии проводится на протяжении последних 30 лет. В настоящем обзоре представлен анализ его причин, более чем у 600 больных, обследованных в течение последних 13 лет.

Самой частой причиной ИИ, по нашим данным, является диссекция артерий, кровоснабжающих головной мозг (28%). Реже, почти с одинаковой частотой встречаются кардиогенные эмболии (12%), антифосфолипидный синдром АФС (11%), коагулопатии неуточненного генеза, включая серонегативный (отрицательные антитела к фосфолипидам - аФЛ) синдром Снеддона (6%), изолированный церебральный артериит (5%). На долю прочих причин, включающих болезнь/синдром мойямойя, полицитемию, генетически детерминированные артериопатии, митохондриальные заболевания приходится 3%. Частота артериальной гипертензии и атеросклероза, основных причин ИИ в старших возрастных категориях, невелика и составляет 7 % и 3% соответственно. Криптогенный инсульт, то есть инсульта неустановленной этиологии был диагностирован у 25% больных. Почти у половины из них клинические проявления были типичны для диссекции, однако отсутствие инструментального подтверждения последней в остром периоде инсульта не позволила отнести их в разряд инсультов с установленной этиологией [1].

Диссекция (расслоение) стенки артерий, кровоснабжающих головной мозг, является самой частой причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. Клиническая диагностика данной патологии и ее активное изучение стало возможным только во второй половине 90-годов после внедрения в клинику магнитно-резонансной томографии,

позволившей широко проводить неинвазивную ангиографию, выявляя характерные для диссекции признаки. Диссекция представляет собой проникновение крови из просвета в стенку артерии через разрыв интимы с ее последующим распространением между слоями стенки и пролабированием в сторону интимы, что ведет к сужению или даже окклюзии просвета артерии [7]. Последнее служит одной из причин ишемического инсульта по механизму сосудисто-мозговой недостаточности, наиболее характерному для диссекции внутренней сонной артерии [8]. Другим механизмом развития инсульта при диссекции служит артерио-артериальная эмболия пристеночными тромбами, сформировавшимися в месте разрыва интимы или тромбированными элементами интрамуральной гематомы, проникающими в кровоток при вторичном прорыве интимы. Этот механизм чаще встречается при диссекции ПА [9]. Преимущественное распространение интрамуральной гематомы (ИМГ) в сторону наружной оболочки артерии (адентиции) может приводить к формированию расслаивающей аневризмы, которая также может быть источником артерио-артериальной эмболии.

Причиной разрыва интимы согласно исследованиям, проведенным в лаборатории патологической анатомии нашего центра, являются ее диспластические изменения (фиброзномышечная дисплазия), представленные разволокнением, истончением, а местами отсутствием внутренней эластической мембраны, субинтимальным фиброзом, неправильной ориентировкой миоцитов среднего слоя, участками кальцификации интимы. В этих условиях присоединение различных провоцирующих факторов, вызывающих натяжение артерии или ее дополнительное «расслабление», приводит к надрыву интимы и развитию диссекции [10,11]. Причина диспластических изменений артериальной стенки остается до конца не ясной. Генетические исследования по поиску мутаций в гене коллагена и эластина дали негативный результат [12,13]. Полногеномное исследование (GWAS) показало, что аллельный вариант G олигонуклеотидной замены rs9349379 в интронной части гена PNACTR1 (ген фосфатазы и регулятора актина 1) ассоциируется с более низким риском развития диссекции, тогда как аллельный вариант A этого же гена ассоциируется с фибромышечной дисплазией [14]. Это согласуется с нашими морфологическими данными, показавшими, что основной причиной диссекции служит именно фибромышечная дисплазия. Нами было предположено, что в ее развитии имеет значение митохондриальная патология, что было подтверждено гистологическим и гистохимическим исследованием мышечных биоптатов, полученных от больных с диссекцией, а также электронно-микроскопическим исследованием артерий в биоптатах кожи [15,16].

Диссекции развивается как в системе сонных, так и позвоночных артерий. Чаще поражается экстракраниальный, чем интракраниальный, отдел, включая его крупные ветви (средняя, передняя, задняя мозговые артерии, основная артерия) [7]. Диссекция ВСА происходит чаще, чем ПА, причем в первом случае чаще страдают мужчины, во втором - женщины [17-20]. Средний возраст больных российской популяцией при развитии инсульта составляет 37 лет. Инсульт, обусловленный диссекцией, как правило, развивается у молодых людей, считавших себя до этого практически здоровыми, у которых нет атеросклероза, сахарного диабета, клинических признаков тромбофилии. Примерно половина больных до развития диссекции страдали головными болями, почти у трети имелась артериальная гипотония, а у четверти - повышение АД, как правило, умеренное [7,17]. Характерным признаком инсульта вследствие диссекции ВСА/ПА является предшествование ему таких провоцирующих факторов, как ушибы головы (обычно легкие, без признаков сотрясения головного мозга), физическая нагрузка и физическое напряжение, наклоны, повороты, запрокидывание головы, в том числе, при занятиях фитнесом, вынужденное, неудобное положение головы, мануальная терапия, прием алкоголя, контрацептивов, банальные инфекции, перенесённые в предшествующие 3 недели [7,17]. Еще одной характерной и диагностически важной клинической чертой инсульта, обусловленного диссекцией, является наличие предшествующей ему шейной и головной боли в проекции расслоенной артерии. Ее патофизиологической основой служит раздражение чувствительных рецепторов артериальной стенки развивающейся в ней гематомой. Функциональное восстановление после перенесенного инсульта определяется локализацией и размером инфаркта мозга. В целом, при экстракраниальной диссекции наблюдается хорошее восстановление нарушенных функций, причем это более характерно для диссекции ПА, чем ВСА [17]. Рецидивы диссекции происходят менее чем в 10% случаев [7,21]. Летальность при инсульте, обусловленном диссекцией, составляет 1-3% и наблюдается, как правило, при интракраниальной диссекции с развитием обширных инфарктов головного мозга [7,10,11,22].

На протяжении многих лет «золотым» стандартом в диагностике диссекции считалась дигитальная субтракционная ангиография (инвазивная методика), тогда как в последние десятилетия приоритет отдается нейровизуализационному исследованию, в первую очередь, магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и МРТ артерий шеи [23]. МРА позволяет выявить типичные для диссекции изменения просвета артерий. К ним относятся пролонгированный равномерный стеноз (симптом «струны») или неравномерный пролонгированный стеноз (симптом четок или нитки бус). В случае окклюзии ВСА, обусловленной ИМГ, выявляется характерное для диссекции предокклюзионное

конусовидное сужение артерии – симптомы «пламени свечи». Другие патогномичные для диссекции ангиографические признаки включают расслаивающую аневризму и двойной просвет артерии (истинный и ложный) (**Рис. 1**).

МРТ артерий шеи в отличие от МРА позволяет обнаружить ИМГ. Наиболее информативным режимом является T1 f/s ВИ (f/s - «fat suppression» - подавление сигнала от жировой ткани). С конца первой недели и на протяжении следующих примерно 2.5 месяцев ИМГ в режиме T1 f/s в аксиальной проекции выглядит как гиперинтенсивное образование полулунной формы, сужающее просвет артерии, а в случае окклюзии - полностью выполняющего его. В коронарной проекции ИМГ выглядит как образование, повторяющее контуры сосуда и муфтообразно охватывающего суженный просвет, а при окклюзии - полностью занимающего его. Наружный диаметр артерии увеличен за счет наличия в ее стенке ИМГ (**Рис.2**). Через 2.5-3 месяца от развития диссекции ИМГ также не визуализируется в связи ее «рассасыванием», сопровождающимся восстановлением проходимости по артерии, либо, если сохраняется окклюзия, сигнал от организовавшейся ИМГ становится изоинтенсивным, в связи с чем она не дифференцируется от окружающих тканей.

Повторное нейровизуализационное исследование при диссекции показало, что все стенозы ВСА и ПА, обусловленные ИМГ, полностью или частично регрессируют через 3 месяца. При исходной *окклюзии* полная или частичная реканализация наблюдается только в половине случаев [7,9,17,24 25]. В связи с этим однократное исследование в остром периоде инсульта может привести к ошибочному диагнозу тромбоза или атеросклеротического стеноза неясного генеза следствием чего служит неадекватное лечение. Однократное исследование в поздние сроки инсульта, когда проходимость по артерии восстановилась, приводит к ошибочной диагностике инсульта неясного генеза.

Лечение ишемического инсульта, обусловленного диссекцией, окончательно не определено, так как отсутствуют рандомизированные плацебо контролируемые исследования, выполненные на большом количестве больных [26-29]. В остром периоде обычно применяются антикоагулянты (АК) или антиагреганты с целью предотвращения артерио-артериальной эмболии и поддержания ИМГ в разжиженном состоянии, способствующем ее разрешению. Следует иметь в виду, что назначение больших доз антикоагулянтов небезопасно, так как может привести к увеличению ИМГ и обусловленного ей стеноза/окклюзии просвета артерии, и как следствие – увеличению зоны ишемии. Исходы инсульта при лечении антикоагулянтами и антиагрегантами не отличаются [7,27,29,30]. Следует подчеркнуть, что применение АК и антиагрегантов показано в течение примерно 3

месяцев, на протяжении которых происходит организация ИМГ. Их дальнейший прием с целью вторичной профилактики инсульта нецелесообразен, так как его причиной при диссекции служит не гиперкоагуляция, а слабость артериальной стенки.

Тромболитическая терапия. Показания к проведению тромболиза, а также рандомизированные контролируемые исследования по оценке его эффективности отсутствуют [30]. Описано успешное проведение как внутривенного, так и внутриартериального тромболиза [31-33]. Внутриартериальный тромболитис может комбинироваться со стентированием [33]. Частота осложнений тромболиза у больных с диссекцией, по-видимому, такая же, как при тромболизе у больных с ишемическим инсультом иного генеза [29,30]. Смертность при тромболизе у больных с диссекцией составляет 8,1% [34]. Частота благоприятных исходов инсульта при диссекции не отличалась у больных с тромболизом и без него, а частота внутримозговых кровоизлияний (во всех случаях асимптомных) при тромболизе выше (5,9%, против 0,6%) [35].

Наряду с медикаментозным лечением в остром периоде диссекции, особенно в течение первого месяца, когда риск рецидива диссекции повышен, необходимо ограничение движений в шейном отделе позвоночника, для чего рекомендуется ношение шейного ортеза. Кроме того, необходимо избегать физического напряжения, натуживания, которые могут привести к нарастанию диссекции. Диета должна быть богата белком и витаминами. Женщинам противопоказаны эстроген-содержащие контрацептивы.

Хирургическое и эндоваскулярное лечение. Показания к ним, основанные на рандомизированных контролируемых исследованиях, не разработаны, хотя в литературе имеются указания на такой подход к лечению [36]. J.J.Robertson, A.Kooufman (2016) [30] в своем обзоре, посвященном диссекции цервикальных артерий, отмечают, что такой вид лечения может обсуждаться при неэффективности консервативного лечения. Наш опыт свидетельствует о нецелесообразности стентирования в остром периоде диссекции, приводящей к стенозу просвета артерии, так как по мере организации ИМГ, все стенозы полностью или в значительной степени регрессируют. Попытки удаления ИМГ, которая при ангиографии обычно ошибочно трактуется как тромб, приводит к реокклюзии и нарастанию очаговой неврологической симптоматики. Вопрос хирургического и эндоваскулярного лечения по нашим данным должен обсуждаться в случаях, выраженного остаточного стеноза артерии, особенно, если в ее бассейне развиваются повторные ПНМК, а также при формировании расслаивающейся аневризмы, представляющей опасность как источник артерио-артериальной эмболии и развития повторного инсульта [37].

Антифосфолипидный синдром

Частота антифосфолипидного синдрома (АФС) среди прочих причин ишемического инсульта в молодом возрасте составляет 11% [1]. АФС представляет собой аутоиммунное состояние, характеризующееся развитием артериальных и/или венозных тромбозов, акушерской патологии (повторные спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, поздние осложнения беременности: преэклампсия, замедление роста плода) в присутствии антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1) [38].

Механизмы действия аФЛ многообразны и включают активацию эндотелия, моноцитов, тромбоцитов, что ведет к выделению тканевого фактора, активирующего внешний путь свертывания крови; ингибирование фибринолитической системы и системы естественного антикоагулянта протеина С; повышение агрегации тромбоцитов; активацию системы комплемента; выделение провоспалительных цитокинов; развитие гиперплазии интимы, ведущей к стенозу/окклюзии просвета артерии [39-42]. Артериальные тромбозы при АФС чаще всего развиваются в артериях головного мозга, приводя к ишемическим нарушениям мозгового кровообращения. Средний возраст наших больных при первом ишемическом инсульте составил 33 года [43-46]. Чаще заболевают женщины (до 80%), у которых инсульты могут развиваться во время беременности, послеродовом периоде или при приеме контрацептивов. Инсульты при АФС обусловлены тромбозом интрацеребральных, а не экстракраниальных артерий, происходят в разных сосудистых бассейнах, так как обусловлены гиперкоагуляцией, а не локальным изменением какого-либо одного сосуда и имеют склонность к рецидивам при отсутствии вторичной профилактики антикоагулянтами. Важное диагностическое значение на клиническом этапе имеет то, что примерно у $\frac{3}{4}$ больных развитию инсульта предшествуют системные проявления АФС (невынашивание беременности женщинами, периферические венозные тромбозы) [43].

В рамках АФС отдельно выделяется *Синдром Снеддона*, характеризующийся сочетанием двух основных признаков – цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо [43,47,48]. Синдром носит имя впервые описавшего его в 1965 году английского дерматолога, который подчеркнул нозологическую самостоятельность заболевания и его отличие от диффузных болезней соединительной ткани (системной красной волчанки, узелкового периартериита и др.) [49]. Ливедо представляет собой достаточно стойкие, синеватые, ветвящейся формы пятна на коже, обусловленные нарушением в ней кровообращения, в том числе, вследствие расстройства иннервации артерий дермы [50]. В конце 80-годов прошлого столетия впервые в мире мы показали, что наряду с

цереброваскулярными нарушениями и ливедо, у части больных имеются и другие системные и неврологические проявления. К ним относятся: кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца), периферические венозные тромбозы, тромбоцитопения, изменения почек (легкая протеинурия, изменение мочевого осадка), внутриутробная гибель плода или спонтанные аборт, головные боли, эпилептические припадки и др. В целом спектр клинических проявлений синдрома Снеддона оказался аналогичным таковому при АФС, что и инициировало исследование антител к кардиолипину у наших больных. Последние были найдены у 6 из 17 обследованных больных. [48,51]. В этом же году(1988) вопрос идентичности СС и АФС был поставлен американским исследователем S Levine на основе наблюдения за 1 больной [52]. Несмотря на клиническое сходство синдрома Снеддона и АФС, аФЛ (аКЛ, ВА, а β 2GP-1) определяются не у всех больных, а примерно в половине случаев, при этом больные без аФЛ рассматриваются как больные с серонегативным АФС [43]. Клинические проявления синдрома Снеддона у больных с аФЛ или без аФЛ, сходны, а подход к лечению и профилактике повторных НМК одинаков [53]. Цереброваскулярные нарушения при синдроме Снеддона по сравнению с таковыми при АФС без ливедо отличаются большей тяжестью: чаще происходят НМК, постепенно развивается сосудистая энцефалопатия с когнитивными нарушениями коркового типа вплоть до тяжелой деменции, а также псевдобульбарный и подкорковый синдромы [43,54]. Лечение и вторичная профилактика инсультов состоит в постоянном приеме непрямых антикоагулянтов - ингибиторов витамина К (варфарин), часто в сочетании антиагрегантами (небольшие дозы аспирина) [41,43]. Достаточные данные по эффективности нового поколения антикоагулянтов - прямых ингибиторов тромбина (дабигитран) и Ха фактора свертывания крови (ривороксабан, апиксабан, эндоксабан) при АФС, протекающем с артериальными тромбозами, отсутствуют [41,42]. Наш небольшой опыт применения этих препаратов при АФС свидетельствует об их меньшей эффективности по сравнению с варфарином по предотвращению повторных НМК. Для коррекции иммунопатологического процесса используется плаквенил [41-43].

Кардиогенная эмболия. Доля кардиогенной эмболии среди других причин ишемического инсульта у молодых составляет по нашим данным 12% [1]. Основной причиной кардиогенной эмболии у молодых является поражение клапанов сердца (врожденные, приобретенные, искусственные клапаны), реже - кардиомиопатии, аневризмы межпредсердной перегородки, инфаркт миокарда, опухоли сердца. В отличие от этого мерцательная аритмия – основная причина кардиоэмболии в

старших возрастных группах, у молодых пациентов встречается редко. Инсульт обычно развивается остро во время активного бодрствования больного. Почти в четверти случаев отмечается утрата сознания различной степени выраженности. В связи со спонтанным лизисом тромба окклюзия интракраниальных артерий выявляется не всегда и частота ее обнаружения зависит от сроков исследования артерий. Выявление кардиогенной причины инсульта напрямую связано с проведением Эхо-КГ.

Васкулиты.

Частота васкулитов, как причины ИИ в молодом возрасте, с точностью не известна, так как часто они не диагностируются. Васкулиты чрезвычайно гетерогенны по своим клиническим проявлениям, калибру и типу пораженных сосудов, а также их морфологическим изменениям. Согласно международной унифицированной номенклатуре васкулитов, различают васкулиты, поражающие сосуды крупного, среднего, небольшого размеров, а также васкулиты при системных заболеваниях и васкулиты, этиология которых не уточнена, но предполагается их ассоциация с гепатитами, раком, приемом лекарств [55]. Практически все из перечисленных васкулитов могут быть причиной ИИ. В первую очередь это относится к болезни Такаясу и гигантоклеточному артерииту; эозинофильному гранулематозу с полиангиитом; болезни Бехчета, для которой характерно поражение венозной системы головного мозга; системной красной волчанке; склеродермии и др. Отдельную рубрику классификации составляют васкулиты одного органа в рамках которой выделяют первичный васкулит ЦНС. Его критерии были разработанные в 1988 году американскими ревматологами L.H.Calabrese and J.A.Mallek [56] включают: 1) неврологический или психический дефект, необъяснимый другими причинами; 2) классические ангиографические признаки васкулита (чередующиеся участки расширения и сужения артерий) или гистологически доказанный васкулит ЦНС; 3) отсутствие признаков системного васкулита или любых других заболеваний, которые могли бы вызвать или имитировать ангиографическую картину васкулита (обратимый вазоконстрикторный церебральный синдром) или его морфологические проявления.

Первичный церебральный васкулит является малоизвестной и малоизученной причиной ишемического инсульта в молодом возрасте, которому посвящены лишь немногочисленные публикации. Наибольшее число наблюдений (163), опубликованных в

2015 году, принадлежит клинике Mayo, США [57]. Первоначально считалось, что для первичного церебрального васкулита характерно поражение сосудов мелкого и среднего калибров. Однако в начале 2000-х годов было предложено выделение 2 подвидов церебрального васкулита: васкулит с поражением крупных/средних артерий (интракраниальный отдел ВСА, проксимальные отделы СМА, ПМА, ЗМА) и мелких артерий (интрацеребральные артерии) [58,59,60]. Целесообразность выделения определяется отличием их клинических проявлений, течения, диагностических и лечебных подходов. Решающее значение в изучении васкулита крупных церебральных артерий сыграла разработка нейровизуализационных методов верификации воспалительных изменений в стенке артерии, а именно проведение высокоразрешающей МРТ с толщиной срезов 3 мм и менее в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови до и после введения контрастного вещества (КВ). Накопление последнего в артериальной стенке рассматривается как признак васкулита [61-63].

Согласно нашим исследованиям первичный васкулит, поражающий крупные интракраниальные артерии, чаще встречается у мужчин (76%), средний возраст больных составил 33.7 ± 11.0 лет (колебание от 19 до 50 лет). Характерными чертами васкулита являются: наиболее частое поражение ВСА, изолированно (86%) или в сочетании с поражением ПА (9%); односторонность поражения (91%); а также однофазное непрогрессирующее в большинстве случаев течение. Как правило, НМК развивались у лиц, считавших себя практически здоровыми, не имеющих клинических признаков тромбофилии. Почти в 1/3 случаев инсульту предшествуют ПНМК. Очаговая неврологическая симптоматика может развиваться как в период активного бодрствования больного, так и во время сна. Головная боль в остром периоде наблюдается менее, чем у половины больных. При ангиографическом или ультразвуковом исследовании выявляется окклюзирующе-стенозирующее поражения интракраниальных артерий, которое, ошибочно расцениваются как тромбоз или атеросклеротический стеноз. Истоком ошибочной трактовки является отождествлением тромбоза и окклюзии просвета артерии, хотя последняя включает более широкую патологию и может быть связана не только тромбозом, но и интрамуральной гематомой или воспалительными изменениями стенки артерии. Кроме того, недоучитывается молодой возраст пациентов, отсутствие у них признаков атеросклероза и тромбофилии.

Верификация васкулита интракраниального отдела ВСА, ПА и их крупных ветвей состоит в проведении МРТ в режиме T1_db_fs (подавление сигнала от движущейся крови и жировой ткани) до и после введения контрастного вещества. Нейровизуализационными маркерами воспаления являются утолщение артериальной стенки и накопление в ней

контрастного вещества (**Рис.3**). Инсульт при васкулите крупных артерий развивается по механизму сосудисто-мозговой недостаточности (при наличии окклюзии или выраженного стеноза) или по механизму артерио-артериальной эмболии, источником которой служат пристеночные тромбы, сформировавшиеся на «воспаленной стенке».

Причина церебрального васкулита с поражением крупных артерий остается нераскрытой. Преимущественное поражение интракраниального отдела ВСА и проксимального отдела СМА и ПМА, которые имеют богатую тригеминальную иннервацию, односторонность поражения, а также сходство с непрогрессирующим (монофазным) васкулитом ЦНС у детей, в генезе которого в части случаев играет вирус *Varicella Zoster*, персистирующий в тригеминальном ганглии после перенесенной ветрянки [64,65], позволяют рассматривать триггерную роль этого вируса в развитии васкулита крупных интракраниальных артерий у взрослых.

Лечение окончательно не определено. В остром периоде инсульта применяются антикоагулянты, короткие курсы кортикостероидов, при наличии показаний – ацикловир. При прогрессировании васкулита показаны иммуносупрессоры [64-66].

Наследственные тромбофилии и гипергомоцистеинемия

Большое значение в отечественной литературе придается наследственно обусловленным тромбофилиям как причине ишемического инсульта. По данным зарубежных исследователей наследственные тромбофилии, в первую очередь, обусловленные мутацией 1691G→A в гене V фактора свертывания крови (Лейденская мутация), мутацией 20210G→A в гене протромбина и полиморфизм 677 C→T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), ассоциируются с венозными тромбозами. Они могут возникать в венах и синусах головного мозга, приводя к развитию венозного инфаркта. В отличие от этого, их роль в генезе артериальных тромбозов, в том числе, и церебральных противоречива. Эти мутации чаще встречаются при ИИ, чем в популяции, и обычно рассматриваются как дополнительный фактор риска инсульта, а не его единственная самостоятельная причина [67-70]. С этим согласуются результаты наших исследований мутаций в гене протромбина, V фактора свертывания крови (мутация Лейдена) и МТГФР при артериальном ишемическом инсульте в молодом возрасте. С одной стороны, они показали отсутствие ассоциации указанных мутаций с инсультом неясного генеза (криптогенный), с другой - наличие ассоциации между мутациями в гене протромбина и гене V фактора свертывания крови с инсультами, обусловленными АФС и кардиогенной эмболии. Последнее позволило предполагать, что данные мутации усиливали тромбогенный потенциал при АФС и кардиогенной эмболии. [71]. Исследование мутаций, ассоциирующихся с тромбофилиями у молодых больных с ИИ,

показано проводить при наличии у них в анамнезе тромбозов и наследственной отягощенности. Отечественные неврологи и гематологи нередко придают тромбофилическим мутациям каузальное значение при ишемическом инсульте, обусловленном окклюзией экстра- и крупных интракраниальных артерий. Это необоснованно с патофизиологической точки зрения, так как тромбозы при гиперкоагуляции всегда развиваются на уровне микроциркуляторного русла. Предположить, что тромбофилия может привести к тромбозу крупной артерии в условиях интактности ее стенки и имеющейся в ней высокой скорости кровотока, невозможно, так как в первую очередь тромбоз, развивается в сосудах небольшого калибра, скорость кровотока в которых низкая. Кроме того, окклюзия экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий у молодых пациентов обычно обусловлена не тромбозами, а диссекцией или васкулитом, развитие которых не связано с наследственными тромбофилиями. Таким образом, мутации в указанных генах тромбофилий встречаются при артериальных инсультах разного генеза и являются дополнительным фактором риска его развития, а не причиной.

Умеренная гипергомоцистеинемия достаточно широко распространена в популяции и является фактором риска ИИ различного генеза вследствие повреждения эндотелия и усиления протромботической тенденции [72-74]. В отличие от этого выраженная гипергомоцистеинемия (более 80-100 мкг/мл), ассоциирующийся с гомоцистинурией, встречается очень редко и может приводить к раннему развитию атеросклероза и тромбозов, выступая в этих случаях в качестве ведущей причины ишемического инсульта [75,76].

Иные, реже встречающиеся причины ИИ в молодом возрасте, включают болезнь/синдром Мойямойя, наследственные микроангиопатии (церебральная аутосомно-доминантная или рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультом, болезнь Фабри), пострадиационные артериопатии, митохондриальные заболевания, спазм артерий головного мозга, употребление наркотических веществ и другие. Их диагностика требует проведения интракраниальной ангиографии, генетических исследований и специальных биохимических исследований.

В заключении еще раз следует подчеркнуть, что причины ишемического инсульта в молодом возрасте значительно отличаются от таковых в более старших возрастных групп. Их выявление напрямую зависит от появления в клинике новых лабораторно-инструментальных методов диагностики и опыта/квалификации врачей, определяющих программу исследования. Несмотря на большие успехи, достигнутые в раскрытии причин ишемического инсульта у молодых, процент криптогенного инсульта остается высоким и обосновывает проведение

дальнейших исследований, направленных на раскрытие неизвестных причин ишемического инсульта у молодых пациентов.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова 2011; №3: 4-8
2. 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.
3. 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): 158-65.
4. Putaala 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): 1195-203.
5. Montanaro VV, Freitas DD, Ruiz MC, Cavalcanti EB, Marinho PB, Freitas MC, Oliveira EM. Ischemic stroke in young adults: Profile of SARAH Hospital Brasília from 2008 to 2012. Neurologist. 2017; 22(2):61-63. doi: 10.1097/NRL.000000000000110.
6. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. Presse Med. 2016 ;45(12 Pt 2):391-398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
7. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А.. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления Москва. «Вако» 2013, 204 стр.
8. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Кремнева Е.И., Павлова Л.Н. Диссекция внутренней сонной артерии: локализация и механизмы развития инфарктов головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2011; № 12: 10-16.
9. Калашникова Л.А., Древаль М.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Диссекция позвоночных артерий: клинические проявления и нейровизуализационная характеристика. Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова 2013; 12: 4-12.
10. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и соавт. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2009; 3 (1): 18-24.

11. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Гулевская Т.С., Древаль М.В., Иванова М. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2015, №12.
12. Grond-Ginsbach C, Thomas-Feles C, Werner I, et al. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 2000; 31:1935–1938.
13. Grond-Ginsbach C., Wigger F., Morcher M., von Pein F., Grau A., Hausser I., Brandt T. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Neurology* 2002; 58:1103–1105.
14. Debette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, Pezzini A, Thijs V, Markus HS, Dichgans M, Wolf C, Dittrich R, Touzé E, Southerland AM, Samson Y, Abboud S, Béjot Y, Caso V, Bersano A, Gschwendtner A et al. Common variation in PNACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet.* 2015;47(1):78-83. doi: 10.1038/ng.3154. Epub 2014 Nov 24.
15. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Митохондриальная цитопатия – причина спонтанной диссекции церебральных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Приложение «Инсульт». 2010; № 4: 3–11.
16. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Чайковская Р.П., Назарова М.А., Мир-Касимов М.Ф., Процкий С.В., Щипакин В.Л. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова 2011; № 7: 54–60.
17. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древаль М.В., Назарова М.А. Особенности диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий в российской популяции больных и их сопоставление с европейской. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2014; N 7: 4-8
18. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology* 2011; 77(12):1174-81.

19. von Babo M, De Marchis GM, Sarikaya H, Stapf C. et al Differences and Similarities Between Spontaneous Dissections of the Internal Carotid Artery and the Vertebral Artery. *Stroke* 2013;44:1537-1542.
20. Schievink W.I. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. – *N. Engl J. Med.* – 2001; 344:898–906.
21. Schievink W.I., Mokri B., O’Fallon W.M. Recurrent spontaneous cervical artery dissection. *N Engl J Med*;1994; 330: 393–397.
22. Arauz A, Hoyos L, Espinoza C, e.a. Dissection of cervical arteries: Long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(2-3):150-154.
23. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Чечеткин А.О., Древаль М.В., Кротенкова М.В., Захаркина М.В. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Атмосфера. Нервные болезни* 2016;№ 2, с. 10-15.
24. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014; 8 (1): 56-60.
25. Древаль М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Доронина Е.В., Коновалов Р.Н., Суслин А.С., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Сергеева А.Н., Морозова С.Н., Кротенкова И.А. Диагностика спонтанной диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий (лекция). *Радиология – практика* 2016; 3(57): 35-49
26. Калашникова Л.А. Диссекция магистральных артерий головы: клиника, диагностика, лечение. *Лечение заболеваний нервной системы* 2014, №1:24-30.
Добрынина Л.А, Калашникова Л.А., Шабалина А.А., Костырева М.В., Александрова Е.В., Гафарова М.Э., Шамтиева К.В. Показатели гемостаза, воспаления и гомоцистеин при ишемическом инсульте в молодом возрасте.
27. Engelter S.T., Brandt T., Debette S. et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38:2605–2611.
28. Goyal M.S., Derdeyn C.P. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Current Opinion in Neurology*2009; 22:80–89.
29. Menon R, Kerry S, Norris J W, Markus H S. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1122-1127

30. Robertson JJ, Koyfman A. Cervical Artery Dissections: A Review. *J Emerg Med.*2016; 51(5):508-518. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044. Epub 2016 Sep 12.
31. Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M e.a. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection. Analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol.* 2002;59:549-553.
32. Lavallée PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP e.a. Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2007;38(8):2270-4.
33. Vergouwen M. D. I., Beentjes P. A. C. A., Nederkoorn P. J. Thrombolysis in patients with acute ischemic stroke due to arterial extracranial dissection. *European Journal of Neurology* 2009;16: 646–649.
34. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Sarikaya H, Baumgartner RW, Georgiadis D, Odier C, Michel P, Putaala J, Griebel M, Wahlgren N, Ahmed N, van Geloven N, de Haan RJ, Nederkoorn PJ. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke.*2011 ;42(9):2515-2520.
35. Engelter S.T., Dallingeville J., Kloss M., Metso T.M. Thrombolysis in cervical artery dissection – data from the cervical artery dissection and ischaemic stroke patients (CADISP) database. *Eur J Neurol.* 2012; 19:1199-1206
36. Zhang G, Chen z. Medical and interventional therapy for spontaneous vertebral artery dissection in the craniocervical segment. *Bio Med Research International* Volume 2017, Article ID 7859719, 5 pages.
37. Калашникова Л.А., С.В.Процкий, Р.Н.Коновалов, А.С.Кадыков, Н.В.Добжанский. Стентирование при диссекции позвоночной артерии: подходы к лечению. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2008; 2: 59-63.
38. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W. e.a. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
39. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:236-250.
40. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, Dragon-Durey MA, Snanoudj R, Friedlander G, Halbwachs-Mecarelli L, Legendre C, Terzi F.

- Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(4):303-12. doi: 10.1056/NEJMoa1312890.
41. Khamashta M., Taraborelli M, Sciascia S. Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):133-48. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.002.
 42. Lopez-Pedreira Ch, Aguirre MA, Ruiz-Limon P, Pérez-Sánchez C, Jimenez-Gomez Y, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Immunotherapy in antiphospholipid syndrome. *Int Immunopharmacol.* 2015;27(2):200-8. doi: 10.1016/j.intimp.2015.06.006.
 43. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. Москва. Медицина. 2003
 44. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова* 1997; 6: 59-65.
 45. Калашникова Л.А. Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2005; 105(5): 11-16.
 46. Калашникова Л.А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011; 5 (1): 39-43.
 47. Калашникова Л.А. Сосудистое поражение головного мозга у больных с livedo reticularis *Клиническая медицина* 1986; 9: 48-53.
 48. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Клин мед.* 1988; 10: 32-37.
 49. Sneddon I.B. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br. J. Dermatol* 1965; 77: 180-185.
 50. Ложникова С.М., Сахарова Л.В., Калашникова Л.А., Людковская И.Г. Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона. *Архив пат.* 1991; № 1: 47-52.
 51. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L. Kushekbaeva A.E. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome *Neurology* 1990; 40:464-467.
 52. Levine S.R., Langer S.L., Albers J.W., Welch K.M.A. Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology.* - 1988; 38: 798-800.
 53. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Stoyanovich L.Z. et al. Sneddon's syndrome and the primary antiphospholipid syndrome. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 76-82.

54. Калашникова Л.А., Бодарева Э.А., Кашина Е.М. Кадыков А.С., Ревенок Е.В. Нарушение высших психических функций и деменция при синдроме Снеддона. Неврологический журнал 1998; № 4: 15-18.
55. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL 2012 et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitide. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):603-6. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6.
56. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore).* 1988 ;67(1):20-39.
57. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J, Hunder GG. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e738. doi: 10.1097/MD.0000000000000738
58. MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S et al.. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005;98: 643–654.
59. Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Rheumatol Rep.* 2006: 442–449.
60. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J 3rd, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol.* 2007;62(5):442-51.
61. Küker W, Gaertner S, Nagele T, Dopfer C, Schoning M, Fiehler J, Rothwell PM, Herrlinger U. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:23–29.
62. Saam T, Habs M, Pollatos O, Cyran C, Pfefferkorn T, Dichgans M, Dietrich O, Glaser C, Reiser MF, Nikolaou K. High-resolution black-blood contrast-enhanced T1 weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis. *Br J Radiol.* 2010;83(993):e182-4. doi: 10.1259/bjr/74101656.
63. Pfefferkorn T, Linn J, Habs M, Opherk C, Cyran C, Ottomeyer C, Straube A, Dichgans M, Nikolaou K, Saam T. Black blood MRI in suspected large artery primary angiitis of the central nervous system. *J Neuroimaging.* 2013;23(3):379-83. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00743.x
64. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, deVeber G. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54 (4): 1291–1297.

65. Braun K.P.-Jr., Bulder M.M., Chabrier S., Kirkham F.J., Uiterwaal C.S.P., Tardieu M., Sebire G. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009;132: 544–557.
66. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:283-300. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00016-5.
67. Kalpage HA, Sumathipala DS2, Goonasekara HW, Dissanayake VHA Study on Hereditary Thrombophilia and Stroke in a Cohort from Sri Lanka. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(1):102-109.
68. Soare A.M., Popa C. Deficiencies of proteins C, S and antithrombin and factor V Leiden and the risk of ischemic strokes. *J Med Life*. 2010;3(3):235-8.
69. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: Thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61: 1652–1661. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652
70. Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Skrzypek M, Sordy J. Association between the 20210 g>a prothrombin gene polymorphism and arterial ischemic stroke in children and young adults-two meta-analyses of 3586 cases and 6440 control subjects in total. *Pediatr Neurol*. 2017;69:93-101. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.013. Epub 2017 Jan 4.
71. Добрынина Л.А., Л.А.Калашникова, Патрушева Н.Л., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И.. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом *Клиническая медицина* 2012; № 3: 37-40.
72. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, e.a. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
73. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(6):890-901
74. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. *Неврологический журнал* 2004; 9(3): 48-54.
75. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111-28.
76. Vandresse J.H., de Saint Hubert E., Evrard P. Homocystinuria and carotid arteriography. *Neuroradiology*. 1978;17:57-58