

ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ У ДІТЕЙ: МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ ТА ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ

Н.О. Смульська¹, Н.Г. Горovenko², І.С. Зозуля³, З.І. Россоха⁴, Н.О. Пічкур⁵

¹ Міська дитяча клінічна лікарня №1, м. Київ

² Кафедра медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ Кафедра медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

⁴ Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України, м. Київ

⁵ Центр метаболічних захворювань, м. Київ

Проведено аналіз причин розвитку ішемічних інсультів у дитячому віці, та детальний розбір тромбофілії — стану, який є одним з факторів ризику щодо розвитку ішемічного інсульту. На прикладі клінічного випадку гострого ішемічного інсульту у дитини в підлітковому періоді проаналізовано роль генетичних факторів, які призводять до розвитку ішемічного інсульту, а саме поліморфізму генів, що відповідають за розвиток тромбофілії, та сімейного анамнезу. Надані рекомендації щодо планування подальшого життя.

Ключеві слова: ішемічний інсульт у дітей, фактори ризику, тромбофілія.

Вступ

За визначенням ВООЗ, інсульт — це стан, при якому швидко з'являються ознаки фокального або загального порушення мозкових функцій, що зберігаються 24 години або більше та можуть призводити до смерті хворого.

За причинами, що призвели до порушення функції мозку, інсульти у дітей розподіляються на ішемічні та геморагічні. Залежно від віку виникнення ішемічні інсульти поділяються на дві групи: ішемічні інсульти перинатального періоду (час розвитку від 20-го тижня гестації до 28 днів після народження) та ішемічні інсульти дитячого віку (починаючи з 29-го дня життя до 18 років).

Донедавна інсульт вважався прерогативою людей старшого віку, а випадки інсультів у дітей — казуїстичними. Водночас в окремих епідеміологічних дослідженнях наводяться різні цифри частоти ішемічних інсультів у дітей: від 2–3 на 100 000 осіб серед дитячого населення на рік [1], до 6 на 100 000 [2], що пов'язано з покращанням діагностики інсульту в дитячому віці. Відомо, що частіше інсульти трапляються у більш ранньому віці, а саме на 1-му році життя [3], зі зниженням їх кількості у віці 5–9 років та подальшим збільшенням випадків у пубертатному періоді. Частіше інсульти спостерігаються у хлопчиків, ніж у дівчат, співвідношення становить 1,5:1 [4]. Кількість ішемічних та геморагічних інсультів у дитячому віці майже однакова [5].

Ішемічні інсульти у дітей призводять до важких змін в неврологічному стані, які мають індивідуальні, сімейні, економічні та соціальні наслідки.

Метою роботи був аналіз причин виникнення ішемічного інсульту дитячого віку та тригерних механізмів, які можуть впливати на його розвиток.

Матеріал і методи дослідження

Основні фактори ризику та тригери розвитку ішемічних інсультів у дітей

Інсульт дитячого віку — це гетерогенне захворювання. Причини виникнення інсультів у дітей відмінні від дорослих, у котрих головними чинниками розвитку інсульту є артеріальна гіпертензія та атеросклероз. У літературі наведено понад 100 факторів ризику, які призводять до розвитку інсультів у дітей [6,7,10]. Найбільш частими є такі стани: природжена вада серця, гемолітична анемія, судинні захворювання (а саме васкуліти), травма, інфекції та тромбофілія; суттєва роль належить генетичній схильності [8,9,10].

М. Mackay et al. опублікували десять найбільш поширених клінічних станів, наявність яких може бути провокуючим фактором ризику щодо розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці [10]. Ці стани були визначені групою вчених, що входили до складу авторів Міжнародного дослідження дитячих інсультів (International Pediatric Stroke Study — IPSS), та наведені в таблиці 1.

Розглянемо деякі причини розвитку ішемічних інсультів у дитячому віці.

Тромботичні стани. Тромбофілія — це патологічний стан, який характеризується спадковим або набутим порушенням у системі згортання крові, що підвищує ризик розвитку тромбозу. За даними досліджень останніх років, наявність порушень у системі згортання крові становить від 10% до 50% від усіх можливих причин ішемічних інсультів у дитячому віці. Відомо, що наявність тромбофілії підвищує схильність до розвитку як артеріального, так і венозного тромбозу [11]. Формування та збільшення тромбів є результатом локальної підвищеної коагуляційної активності в комбінації з порушенням балансу між процесами коагуляції та фібринолізу. Процес збільшення кількості тромбів з послідовним формуванням нових залежить від великої кількості клінічних та зовнішніх причин: травма або хірургічне втручання, судинна аномалія, пухлини, аутоімунні захворювання, серцеві мальформації, захворювання нирок, перинатальна асфіксія, цукровий діабет у матері, дегідратація, септицемія, набуті антифосфоліпідні антитіла або присутність вовчакових антител. Новонароджені мають найбільший ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень порівняно з іншими віковими групами за рахунок низької концентрації антитромбіну, гепарин — кофактору II та протеїну С, які у подальшому ведуть до зменшення кількості фібринолізину. Частота подібних порушень зменшується після 1-го року життя, з повторним зростанням під час пубертатного періоду та у юнацькі роки.

Крім того, різноманітний генетичний поліморфізм, що має вплив на рівень протеїнів, які регулюють коагуляцію крові, виявляється самостійним впливовим фактором ризику розвитку тромбів. До спадкових факторів ризику, що призводять до судинного тромбозу, відносять: дефіцит натуральних антикоагулянтів, протеїну С (PC), протеїну S (PS), дефіцит антитромбіну (AT), підвищення рівня гомоцистеїну та ліпопротеїну, а також наявність поліморфізму генів: фактора V (FV) G1691A, фактора II (FII) G20210A, метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR)

Таблиця 1

Клінічні фактори ризику та причини розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці

Група клінічних факторів ризику	Клінічний діагноз
Артеріопатії	• церебральні артеріопатії
	• моя-моя
	• пері/постінфекційні васкулопатії (у тому числі після вітряної віспи)
	• інші
Захворювання серця	• природжені вади серця
	• набуті хвороби серця
	• кардіологічні операції/катетеризація
	• аритмія
Хронічні системні захворювання	• інші
	• серпоподібно-клітинна анемія,
	• дефіцит заліза
	• трисомія хромосоми 21 та інші генетичні захворювання
	• онкогематологічні захворювання
Тромботичні стани	• захворювання сполучної тканини
	• інші
	• поліморфізм гена MTHFR
	• поліморфізм гена фактора V Лейдена (FV)
	• поліморфізм гена фактора II (FII)
	• підвищення рівня ліпопротеїну
	• дефіцит протеїну С
	• дефіцит протеїну S
	• гіпергомоцистеїнемія
Гострі системні стани	• інші
	• тривала лихоманка
	• дегідратація
	• сепсис
	• шок
	• ацидоз
Хронічні захворювання голови та шиї	• інші
	• мігрень
	• пухлини головного мозку
	• церебральні аневризми та артеріовенозні мальформації
	• вентрикулоперитонеальний шунт
	• пухлини шиї
Гострі захворювання голови та шиї	• інші
	• травма голови/шиї
	• менінгіт
	• ускладнення після недавніх інтракраніальних втручань
Інфекції	• середній отит, синусит, мастоїдит
	• вірусні та бактеріальні
Фактори ризику, що притаманні дорослим	• гіпертензія
	• гіперліпідемія
	• цукровий діабет I-го типу
Інші фактори ризику	• MELAS лактат-ацидоз
	• інші

C677T [13]. У таблиці 2 наведено перелік показників, які потрібно визначити для встановлення діагнозу тромбофілії у дітей з клінічними ознаками ішемічного інсульту.

Визначення перерахованих факторів генетичної схильності є вкрай необхідним, оскільки для дітей зі спадковою схильністю до ішемічних інсультів за рахунок спадкової тромбофілії існує підвищений ризик виникнення тромбозів в судинах мозку або інших локалізацій, що потребує проведення більш активних профілактичних заходів. Для виявлення групи ризику розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці та наявності тромбофілії, за даними міжнародної літератури, слід проводити обов'язкове дослідження крові пацієнта за показниками, які наведені у таблиці 2 [16].

Багато досліджень вказує на збільшення частоти мутацій *FV G1691A* [12,13,15] та *FII G20210A* [13,15] у дітей з ішемічними інсультами порівняно з контрольною групою. Було проведено два великі дослідження з мета-аналізом стосовно асоціації ішемічного інсульту у дітей і наявністю мутацій *FV G1691A* та *FII G20210A* [14,15]. І хоча Наувоод et al в 2005 р. [14] вказували на те, що немає чіткої асо-

ціації між мутаціями генів *FV G1691A* та *FII G20210A* і збільшенням ішемічних інсультів, Kenet et al. [15] в 2010 р. статистично довели, що існує чіткий взаємозв'язок між інсультами та наявністю даних мутацій.

Раніше вважалося, що у дітей з першим епізодом інсульту тільки гомозиготність по Талелю поліморфного варіанту *C677T* гена *MTHFR* можна розглядати як фактор ризику розвитку інсульту. Але за даними мета-аналізу Kenet et al [15] продемонстрували, що мутація *MTHFR C677T* в гетерозиготному стані значно частіше зустрічається у дітей з ішемічними інсультами, ніж в контрольній групі у здорових дітей.

Дефіцит АТ, PS та PC також був досліджений в багатьох роботах при ішемічних інсультах у дітей, однак тільки дефіцит PC визначався як фактор ризику ішемічних інсультів порівняно з контролем [26].

Наступним клінічним фактором ризику, що може призвести до розвитку ішемічного інсульту, є *травма*. Травми, що призводять до розвитку інсультів, розподіляються на наступні види: тупа травма черепа, ротації або дислокації

Перелік досліджень, необхідних для встановлення діагнозу тромбофілії у дітей з ішемічним інсультом

Показники плазми крові	ДНК обстеження
Протеїн С активність та антиген Протеїн S вільний та загальний антиген Антитромбін активність та антиген Рівень ліпопротеїну Рівень гомоцистеїну (натще) Рівень фібриногену Рівень плазміногену Фактор VIIIС Фактор XII Вовчаковий антикоагулянт/ Антифосфоліпідні АТ	Фактор V G1691A (FV) Фактор II G20210A(FII) MTHFR C677T, A1298C

шийного відділу спинного мозку, порушення проходження крові по судинах внаслідок їх розриву. Інсульти після видимого пошкодження головного мозку або шийного відділу спинного мозку досить розповсюджені [17,18]. У деяких пацієнтів з'являється розшарування в каротидних або вертебробазиліарних артеріях, а у інших відмічаються зони ішемії, частіше в зоні базальних гангліїв [19].

Дефіцит заліза. Відомо, що анемія є фактором ризику розвитку інсульту за наявності серпоподібноклітинної хвороби та при дефіциті заліза у дітей з природженими вадами серця. Останнім часом з'явилися докази, що дефіцит заліза може бути самостійним важливим фактором розвитку і криптогенних інсультів у дитячому віці [20].

Відкрите овальне вікно та пароксизмальна емболія

Пароксизмальна емболія трапляється рідко і виникає, коли є зв'язок між правою та лівою частинами серця. Це може бути за наявності великих структурних порушень, а саме при дефекті перетинки між передсердями або шлуночками, а також при менших аномаліях, таких як відкрите овальне вікно, яке досить часто поєднується з аневризмою перетинки між передсердями або артеріовенозною фістулою легеневої артерії [21]. Фізіологічний скид крові зліва направо через відкрите овальне вікно відмічається у 10–18% здорових дорослих при проведенні контрастної ехокардіографії. Літературні дані вказують також на те, що у 40% пацієнтів, які мали інсульти після 55 років, при проведенні ехокардіографії було знайдено відкрите овальне вікно. Це ще більше стосується і пацієнтів дитячого віку.

Також з літературних джерел відомо, що близько однієї чверті пацієнтів, які мають захворювання серця і яким було проведено хірургічне втручання або катетеризація порожнин серця, мали ішемічний інсульт.

Цереброваскулярні захворювання внаслідок інфекції або запалення

У дитячому віці досить важливим фактором ризику розвитку ішемічного інсульту є інфекції [22]. Значні інфекції, такі як сепсис або менінгіт, вже довгий час розглядаються як фактори ризику розвитку інсульту. Останні двадцять років все більш публікацій свідчать про існування зв'язку між незначними інфекціями та інсультами. Крім вітряної віспи [23], інші патогени, зокрема Боррелія, мікоплазма, ентеровірус, парвовірус, також можуть провокувати розвиток церебральної ішемії. Одним із найбільш важливих патофізіологічних механізмів інфекції, як тригерного механізму в розвитку церебральної ішемії, є наявність транзиторної фокальної церебральної артеріопатії [9,23]. Останнім часом підкреслюється, що інфекції дихальної системи можуть призводити до розвитку транзиторних артеріопатій [22], все більше інформації про те, що запальна реакція організму грає важливу роль у розвитку ідіопатичних ішемічних інсультів у дітей [24,25].

Виявлення інфекційного фактору при розвитку інсультів дуже важливе через необхідність призначення

етіотропної терапії на ранніх етапах. Тому слід ретельно вивчати анамнез захворювання та життя, допускаючи, що інфекційний агент може бути в комбінації з іншими факторами ризику [24].

Також існують так звані **додаткові фактори ризику**, що можуть провокувати та впливати на розвиток ішемічного інсульту. За даними літератури, більш чітко окреслені додаткові фактори у дорослих, до яких належать:

- зниження рухової активності (довготривалий ліжковий режим, довготривала автомобільна подорож, авіапереліт тощо) або раптове значне фізичне навантаження;
- зловживання жирною їжею;
- надлишкова вага та ожиріння;
- куріння;
- вагітність та пологи;
- вживання гормональних препаратів;
- наявність хронічного стресу.

Для дітей ці механізми також розглядаються як додаткові фактори, проте найбільш впливовим залишається вітряна віспа.

Наводимо клінічний випадок, на якому демонструється роль генетичних та середовищних факторів у виникненні гострого ішемічного інсульту у підлітка.

Клінічний випадок. Дівчинка К., 14 років, була доставлена у відділення неврології МДКЛІ № 1 каретою швидкої медичної допомоги у зв'язку з гострим виникненням неврологічної симптоматики.

Напередодні ввечері почувалася добре, вечеряла жирною рибою. Наступного дня після інтенсивної їзди на велосипеді раптово на деякій час втратила свідомість, двічі була блювота, потім спостерігалось порушення свідомості за типом сопоу. Лікар швидкої медичної допомоги розцінив стан дитини як гостру кишкову інфекцію або отруєння, тому пацієнтку направили у інфекційне відділення. Проведені загальні аналізи крові, сечі, коагулограма та обстеження спинно-мозкової рідини не виявили патологічних змін.

Комп'ютерна томографія головного мозку через 9 годин після початку захворювання була без патологічних змін.

Через 12 годин після початку захворювання різко зросла неврологічна симптоматика: сонливість, при збереженні можливості відкривати очі, інструкції практично не виконувала, мова була відсутня, спостерігалась реакція на біль, відмічалась асиметрія зиниць та обличчя, зниження м'язового тонусу та рефлексів справа, наявність патологічних пірамідних симптомів справа. Дівчина була терміново переведена у неврологічне відділення.

З анамнезу життя відомо, що дитина від другої фізіологічної вагітності, мати ліків (у тому числі вітамінів для вагітних або фолієвої кислоти) під час вагітності не приймала. Пологи вчасні, фізіологічні; народилась з вагою 2500 г; на 1-му році розвиток відповідав віковим нормам. У віці одного року спостерігалась геморагічна висипка, був вста-

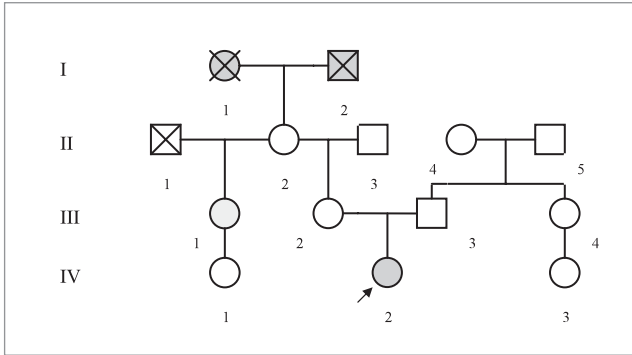


Рис. Родовід пацієнтки К, 14 р.

новлений діагноз тромбоцитопенії (за даними амбулаторної картки), повторних епізодів висипки не було. Лікування або додаткове обстеження не проводилося.

Генеалогічним дослідженням (рис.) було встановлено, що по материнській лінії прабабуся (I,1) та прадідусь (I,2) померли від інсульту у віці близько 70 років, тітка по лінії матері (III,1) страждає від цукрового діабету другого типу, який розвинувся після 30 років.

Обстеження

При проведенні МРТ головного мозку через 20 годин після початку захворювання були виявлені зміни у підкірковій ділянці (а саме у шкарлупі) зліва, які відповідали ішемічному інсульту.

Повторне МРТ (рис. 2, зображення А-Д) через 5 днів після появи симптомів: у базальних ядрах лівої гемісфери головного мозку (задня ніжка внутрішньої капсули, поширюючись на шкарлупу та гачок парагіпокампулярної звивини) візуалізувалась ділянка неправильної форми розмірами 13x30x38 мм з відносно чіткими контурами з ознаками слабо вираженого «мас-ефекту», із слабгогіпоінтенсивним МР-сигналом на T1-33 (А) послідовностях, з гіперінтенсивним МР-сигналом на T2-33 (В), FLAIR (Б) послідовностях; також відмічалось чітке зниження коефіцієнта зображення при проведенні видимого розсіювання (apparent diffusion coefficient) (Д) та високий коефіцієнт зображення при проведенні обтяженого відтворювання (Diffusion weighted imaging) (Г). Ці зміни відповідали гострому ішемічному інфаркту лівої гемісфери головного мозку (басейн лівої середньої мозкової артерії).

При магнітно-резонансній ангіографії (МРА) встановлені зміни, які з більшою ймовірністю відповідали гіпоплазії лівої внутрішньої сонної артерії, лівої передньої мозкової артерії, лівої середньої мозкової артерії, гемодинамічно значущому зниженню кровотоку сегменту А1 лівої передньої мозкової артерії, сегменту М1 лівої середньої мозкової артерії (рис. 2, зображення Е,Ж).

При системній ангіографії виявлено тромбоз дистальних відділів лівої внутрішньої сонної артерії (ВСА) та фіброзно-м'язову дисплазію лівої ВСА (рис. 2, зображення З).

За висновком нейрохірурга у дитини мало місце гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом зліва з тромбозом дистальних відділів лівої ВСА та фіброзно-м'язовою дисплазією лівої ВСА; нейрохірургічного лікування дитина не потребувала.

Обстеження кардіолога: ЕКГ в нормі; Ехо-КГ – порожнини серця не збільшені, скорочувальна функція міокарда задовільна, пролапс мітрального клапану, додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка, передня стулка МК пухка до 3–4 мм в діаметрі при нормі до 2 мм.

Загальний аналіз крові та коагулограма без патології. Біохімічний аналіз крові: рівень глюкози, печінкові проби, лактат крові без змін.

Після консультації в Центрі метаболічних захворювань НДСЛ «ОХМАДИТ» було призначено додаткове біохімічне та молекулярно-генетичне обстеження: рівень гомоцистеїну крові підвищений до 16,7 ммоль/л (при нормі до 5 ммоль/л), фолієва кислота в незначному дефіциті – 4,5 нг/мл (норма – 5,38 нг/мл і більше), антитіла IgG до кардіоліпідів, антитіла IgM до кардіоліпідів, вовчаківий антикоагулянт та рівень вітаміну В12 в нормі.

Проведене молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів 6 генів (табл. 3).

У даній пацієнтки було виявлено несприятливий ТТ-генотип гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) та GG-генотип гена метилтрансфераза редуктази (MTRR).

Комбінація ТТ-генотипу за геном MTHFR та GG-генотипу за геном MTRR в асоціації з гіпергомоцистеїнемією, за літературними даними [13], підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці.

Стан дівчини був досить важкий, але з чіткою позитивною динамікою. Через 2 місяці після початку захворювання спостерігалися виразний правобічний геміпарез, виснажування психічних процесів, часткова втрата навичок, наявність семантичної афазії. Пацієнтка постійно отримувала відновну терапію, спрямовану на зменшення м'язового тону та збільшення активних рухів.

На підставі проведеного аналізу літературних джерел та результатів клініко-інструментального та молекулярно-генетичного обстеження дівчинки К., 14 років, яка перенесла гострий інсульт за ішемічним типом, можна зробити висновки щодо причин розвитку захворювання у даній пацієнтки на фоні повного соматичного здоров'я:

1) дівчина мала обтяжений сімейний анамнез, який виявив повторні випадки смерті від інсульту у близьких родичів;

2) обтяжений анамнез життя, а саме епізод геморрагічної висипки у віці одного року, за наявності якої був встановлений діагноз тромбоцитопенії і не проводилося подальше спостереження та лабораторний контроль;

3) завеликий рівень гомоцистеїну крові та ТТ-генотип по гену MTHFR та GG-генотип по гену MTRR, комбінація яких, за даними літератури [13], в асоціації з гіпергомоцистеїнемією підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту у дітей;

Таблиця 3

Результати молекулярно-генетичного дослідження у пацієнтки К., 14 років

№	Ген	Поліморфізм	Результат аналізу
1	v- fibrinogen	C148T	CC
2	MTRR	A66G	GG
3	MTHFR	C677T	TT
4	MTHFR	A1298C	AA
5	Factor V	G1691A	GG
6	Factor II	G20210A	GG

4) негативний вплив на організм значного фізичного навантаження після вживання жирної їжі, що не було взято до уваги.

Тому можливо зробити загальний висновок, що не були вчасно враховані відомості з анамнезу життя та сімейного анамнезу, які у поєднанні з наявністю несприятливих варіантів генів *MTHFR* та *MTRR* та додаткових факторів (жирна їжа та значне фізичне навантаження) призвели до гострого інсульту, з розвитком стійкого неврологічного дефекту.

У зв'язку з високим ступенем спадкової схильності у пацієнтки К., існує ризик розвитку повторних інсультів, вона потребує нагляду у гематолога, невролога, контролю рівня гомоцістеїну крові та коагулограми 1 раз на 3 місяці з відповідною корекцією.

Слід зазначити, що близька родичка, а саме кузина по материнській лінії (IV, 1), належить до групи ризику розвитку інсульту і також потребує проведення молекулярно-генетичного дослідження, тому що і її прадідусь та

прабабуся померли від ішемічного інсульту, а мати хворіє на цукровий діабет.

Висновки

Всі діти, які мають обтяжений сімейний анамнез, а саме близьких родичів, які перенесли інсульт чи померли від інсульту, мають потребу в проведенні молекулярно-генетичного обстеження для вчасного виявлення поліморфізму генів, що відповідають за розвиток ішемічного інсульту і визначення індивідуального ризику розвитку тромбозу з метою корекції способу життя та уникнення дії тригерних факторів, попередження можливого гострого захворювання.

Для цього необхідно пройти комплексне медичне обстеження та провести дослідження поліморфних варіантів наступних генів:

- поліморфізм *G20210A* гена протромбіну (*FII*),
- поліморфізм *G1691A* гена *FV* (Лейденська мутація),
- поліморфізм *C677T* і *A1298C* гена *MTHFR*,
- поліморфізм *A66G* гена *MTRR*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lynch J. K. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke / J.K. Lynch, D.G. Hirtz, G. deVeber // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109 (1). — P. 116–123.
2. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates / Agrawal N., Johnston S. C., Wu Y.W. [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3415–21.
3. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: A population based study / Laugesaar R., Kolk A., Tomberg T. [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 2234–40.
4. Male predominance in childhood ischemic stroke: finding from the international pediatric stroke study / Golomb M. R., Fullerton H. J., Nowak-Gottl U., DeVeber G. // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40 (1). — P. 52–57.
5. Mallic A. The epidemiology of childhood stroke / A. Mallic, F. O'Callaghan // *Eur. J. Pediatr Neurol*. — 2010. — Vol. 14 (3). — P. 197–205.
6. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach / Lanni G., Catalucci A., Conti L. [et al.] // *Stroke Res Treat*. — 2011. — doi:10.4061/2011/172168.
7. Dlamini N. Cerebral venous (sinovenous) thrombosis in children / N. Dlamini, L. Billinghurst, F. J. Kirkham // *Neurosurg Clin N Am*. — 2010. — Vol. 21. — P. 511–27.
8. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke / Ganesan V., Prengler M., McShane M. A. [et al.] // *Ann Neurol*. — 2003. — Vol. 53. — P. 167–73.
9. International Pediatric Stroke Study group. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study / Amlie-Lefond C., Bernard T. J., Sebire G. [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119. — P. 1417–23.
10. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study group / Mackay T. M., Wiznitzer M., Benedict S. L. [et al.] // *Ann Neurol*. — 2011. — Vol. 69. — P. 130–40.
11. de Moerloose P. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review / P. de Moerloose, F. Boehlen // *Semin Hematol*. — 2007. — Vol. 44. — P. 106–13.
12. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke / Duran R., Biner B., Demir M. [et al.] // *Clin. Appl. Thromb Haemost*. — 2005. — Vol. 11. — P. 83–8.
13. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack and migraine / Herak D. C., Antolic M. R., Krljeza J. L. [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 653–60.
14. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review / Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V. // *Arch Dis Child*. — 2005. — Vol. 90. — P. 402–5.
15. Impact of thrombophilia on arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in children: a systematic review & meta analysis of observational studies / Kenet G., Herak D. C., Lutkhoff L. K. [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1838–47.
16. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke / Ganesan V., Prengler M., McShane M. A., Kirkham F. J. // *Ann Neurol*. — 2003. — Vol. 53 (2). — P. 167–173.
17. Rana K. S. Ischemic stroke following mild head injury: is it the cause / K. S. Rana, M. K. Behera, K. M. Adhichari // *Indian Pediatr*. — 2006. — Vol. 43 (1). — P. 994–997.
18. Ischemic Stroke after Minor Head Trauma in Children / Kargl S., Parsaei B., Sekyra P., Wurm J., Pumberger W. // *Eur. J. Pediatr Surg*. — 2012. — Vol. 22 (2). — P. 168–170.
19. Extracranial traumatic carotid artery dissection in children: a review of current diagnosis and treatment options / Chamoun R. B., Mawad M. E., Whitehead W. E. [et al.] // *J. Neurosurg Pediatr*. — 2008. — Vol. 2 (2). — P. 101–118.
20. Maguire J. L. Association between iron deficiency anemia and stroke in young children / J. L. Maguire, G. deVeber, P. C. Parkin // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120 (5). — P. 1053–1057.
21. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale / Agnetti A., Carano N., Sani E. [et al.] // *Neuropediatrics*. — 2006. — Vol. 37. — P. 53–56.
22. Amlie-Lefond C. Rashes, sniffles and stroke: a role for infection in ischemic stroke of childhood / C. Amlie-Lefond, H. J. Fullerton // *Infect Disord Drug Targets*. — 2010. — Vol. 10 (2). — P. 67–75.
23. Amlie-Lefond C. Neurologic manifestation of varicella zoster virus infection / C. Amlie-Lefond, B. Jubelt // *Curr Neurol Neurosci Rep*. — 2009. — Vol. 9 (6). — P. 430–434.
24. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis and treatment of arterial ischemic stroke / Riou E. M., Amlie-Lefond C., Echenne B. [et al.] // *Pediatr Neurol*. — 2008. — Vol. 38(1). — P. 1–9.
25. The association of CTLA-4 and CD28 gene polymorphisms with idiopathic ischemic stroke in the pediatric population / Wang J.J., Jiang L.Q., Shi K.L. [et al.] // *Int. J. Immunogenet*. — 2009. — Vol. 36 (2). — P. 113–118.
26. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D. Herak // *Biochimica Medica*. — 2012. — Vol. 22 (3). — P. 298–310.

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ У ДЕТЕЙ: ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ*Н.Е. Смутьская, Н.Г. Горовенко, И.С. Зозуля, З.И. Россоха, Н.А. Пичкур*

Городская детская клиническая больница №1, г. Киев

Кафедра медицинской и лабораторной генетики НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кафедра медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины, г. Киев

Центр метаболических заболеваний, г. Киев

Проведен анализ причин развития ишемических инсультов в детском возрасте и детальный разбор тромбофилии — состояния, которое является одним из факторов риска развития ишемического инсульта. На примере клинического случая ишемического инсульта в подростковом возрасте проанализирована роль генетических факторов, приводящих к развитию ишемического инсульта, а именно полиморфизм генов, которые отвечают за развитие тромбофилии и семейный анамнез. Даны рекомендации по планированию дальнейшей жизни.

Ключевые слова: ишемический инсульт у детей, факторы риска, тромбофилия.

ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD: RISK FACTORS AND POSSIBLE REASONS*N.O. Smulska, N. G. Gorovenko, I.S. Zozulia, Z. I. Rossokha, N.O. Pichcur*

City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv

Department of Medical and Laboratory Geneticists of the P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

Department of Medicine Emergency Conditions of the P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

Reference Center of Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Metabolic Diseases Center, Kyiv

This paper analyses reasons about development ischemic stroke in childhood and detail studies thrombophilia as a one condition or risk factor of ischemic stroke. We demonstrate clinical case of ischemic stroke in adolescence and show a role of genetics factors, especially typical for thrombophilia genes polymorphism and family history. We gave a recommendation about planning of a further life for patient.

Keys words: ischemic stroke in childhood, risk factors, thrombophilia.

НОВОСТИ**Совет защиты прав пациентов предлагает разрешить украинцам возвращать лекарства в аптеки**

Президент Всеукраинского совета защиты прав и безопасности пациентов Виктор Сердюк в эфире телеканала «Рада» предложил правительству позволить украинцам возвращать лекарства в аптеки.

Сердюк пояснил, что из-за страха якобы исчезновения из аптек Украины импортных лекарств вследствие вступления в силу норм закона об их лицензировании, украинцы начали массово скупать лекарства иностранного происхождения. По словам Сердюка, это является результатом специально спланированной «паники», чтобы предприятия могли увеличить доходы.

«К сожалению, на эмоциональные аргументы рациональные не срабатывают. Поэтому мы выходим с предложением к правительству изменить соответствующий пункт постановления Кабмина относительно того, что нельзя возвращать в аптеки купленные лекарства. Временно эту норму нужно приостановить, и как только это произойдет — что можно будет возвращать навязанные по сути лекарства, сразу исчезнет вся паника. Фармацевты перестанут сами продавать больше, чем одну упаковку», — сказал Сердюк.

Напомним, нормы Закона «О лицензировании импорта лекарств» вступают в силу с 1 марта. Недавно вице-премьер-министр Украины К.Грищенко заверил, что лицензионные требования к импорту лекарств будут вводиться поэтапно.

По разным данным около 20% импортных лекарств могут быть неэффективными. Вместе с этим на отечественном рынке практически отсутствуют подделки лекарств украинского производства.

«Подделок украинских лекарств очень мало, они почти отсутствуют. Это обусловлено тем, что сейчас действуют очень строгие правила, которые определяют, у кого аптеки имеют право закупать лекарства, какие документы они должны проверять у поставщиков. Кроме того, качество и условия хранения препаратов постоянно проверяет Государственная служба Украины по лекарственным средствам. Кроме того, украинские лекарства нет смысла подделывать из-за их ценовой доступности», — сказала генеральный директор Борщаговского химико-фармацевтического завода Людмила Безпалько.

Источник: <http://medexpert.org.ua>