

Львова О.А.^{1,2}, Орлова Е.А.¹, Гаврилов И.В.², Гусев В.В.³, Партылова Е.А.⁴,
Черешнев К.И.², Лукашук М.Ю.⁵, Астрыхина И.И.², Кензина О.И.²

Транзиторные ишемические атаки, дебютирующие в детском и молодом возрасте: факторы риска и подходы к терапии

1 - МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбург, 2 - ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ г. Екатеринбург, 3 - МАУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбург, 4 - СОГУЗ СО ОКБ № 1 г. Екатеринбург, 5 - МБУ ДГБ № 10 «Городской перинатальный центр» г. Екатеринбург

Lvova O.A., Orlova E.A., Gavrilov I.V., Gusev V.V., Partylova E.A., Chereshev K.I.,
Lukashchuk M.Yu., Astryuhina I.I., Kenzina O.I.

Transient ischemic attack in children and young: risk factors and therapy approaches

Резюме

В статье обобщены сведения о факторах риска, выявленных у 70 пациентов с диагностированной транзиторной ишемической атакой (ТИА) в возрасте 0-18 лет. Показан подростковый возраст как наиболее частый для дебюта ТИА. Генетически детерминированная прокоагулянтная настроенность, дислипидемии, гипергомоцистеинемия, а также аномалии строения цереброваскулярного русла выступили в качестве наиболее вероятного этиопатогенетического фактора в этом возрастном периоде, однако верификация их произошла только после факта ТИА. Авторы показали наиболее вероятные тромбофильные ген-генные сочетания, носительство которых повышало вероятность ТИА в два и более раз. Предложенная тактика активной вторичной профилактики с использованием препаратов аспирина (кардиомагнил) и клопидогреля снижала риск повторного ТИА в 2-4 раза.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака, дети, молодой возраст

Summary

The article summarizes the risk factors identified in 70 patients with Transient Ischemic Attack (TIA), aged 0-18 years. Adolescence was showed as the most frequent age debut for TIA. Genetically determined procoagulant status, dyslipidemia, hyperhomocysteinemia and cerebrovascular abnormalities were the most likely etiopathogenetic factor in this age period, but their verification has occurred only after the fact of TIA. The authors found the most probable thrombophilic gene-gene combinations which increase the risk of TIA in two or more times. The proposed strategy of active secondary prevention with aspirin and clopidogrel reduced the risk of recurrent TIA 2-4 times.

Keywords: transient ischemic attack, children, young

Введение

Транзиторные ишемические атаки (ТИА), дебютирующие в нетипичном возрасте, остаются актуальной проблемой для научных исследований. Низкая распространенность и информированность врачей в отношении причин, клиники и профилактики ТИА в детском и молодом возрасте также не способствует своевременной верификации заболевания, ТИА остается сложной задачей как в рамках оказания неотложной помощи, так и на амбулаторном этапе. В тоже время, несмотря на несомненную редкость транзиторной ишемии на ранних этапах жизни, игнорировать ТИА на современном этапе – непозволительная роскошь; они остаются признанным фактором риска ишемических инсультов во всех возрастных пери-

одах, их своевременное распознавание и адекватная профилактика становится существенной мерой по снижению заболеваемости ОНМК [1].

Материалы и методы

Нами проведен анализ сведений из медицинской документации 70 детей, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в связи с диагностированной ТИА. Ведущими критериями включения пациентов в исследование стали: возраст от 0 до 18 лет; подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной и/или магнито-резонансной томографии головного мозга, люмбальной пункции диагноз ТИА; информированное согласие родителей или их законных представителей.

Проведен сбор клинических и лабораторных сведений из анамнезов жизни, семьи и болезни согласно существующих клинических рекомендаций [2]. Пациенты и их родители проанкетированы с использованием анкеты протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозоболоческих осложнений в онтогенезе» [3].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики и пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows, версия 7.0 и Microsoft Excel. Принятый уровень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы составлял не менее 95%. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$ и менее для всех видов анализа.

Результаты и обсуждение

Распределение по полу показали сопоставимые значения: 47,14% ($n=33$) и 52,86% ($n=37$) для мальчиков и девочек соответственно. Возраст детей на момент первого эпизода ТИА составил от 3,1 до 18 лет, средний возраст выборки $12,04 \pm 0,31$ лет. Большая часть первых эпизодов ТИА приходилась на возраст с 12-ти до 15-ти лет (55,38%, $n=36$), в период с 7-ми до 12-ти лет чуть менее 33,85% ($n=22$), на периоды с года до 3-х и с 3-х до 7-ми лет пришлось по 1,54% ($n=1$), старше 15 лет - 7,69% ($n=5$), с 15-ти до 18-ти лет - 5 детей, пациентов до года не наблюдалось.

Только 17,46% ($n=11$) детей были госпитализированы по поводу ТИА впервые; остальные уже имели в анамнезе эпизоды ТИА, диагноз которых был установлен анамнестически у половины пациентов (37,10%, $n=23$). Среднее число эпизодов составило $3,33 \pm 0,48$, максимальное случаев ТИА - до 20 в месяц (1,64%, $n=1$), которые длительное время трактовались как резистентные парциальные эпилептические приступы.

При оценке анамнеза жизни было отмечено, что перинатальное поражение ЦНС на первом году жизни имел каждый второй ребенок (53,23%, $n=33$, почти все они в дальнейшем регулярно наблюдались участковым неврологом (50,00%, $n=31$). Каждый третий ребенок относился к группе часто болеющих (31,25%, $n=20$). Не имели признаков соединительнотканной дисплазии только и/или имел симптомы недифференцированной соединительно-тканной дисплазии 10,54%. Анализ семейной тромбофильной предрасположенности удалось оценить в 57 случаях. Среди исследуемой группы детей обращала внимание частота тромбофилических состояний различной локализации (в том числе нецеребральной) у родственников первой или второй линии родства - 40,35% ($n=23$), три из которых закончились летальным исходом. Заподозрить прокоагулянтную настроенность у ребенка до факта ТИА было возможно также по фоновой гемокоцентрации вне острых состояний, которая стойко фиксировалась в медицинских документах у 38 обследуемых (59,38%). Среднее

содержание эритроцитов было $5,15 \pm 0,18 \cdot 10^{12}/л$, а уровень гемоглобина - $149,03 \pm 0,18$ г/л.

Идентифицировать факторы, спровоцировавшие симптоматику ТИА, удалось в единичных случаях: очаговая симптоматика появилась непосредственно после легкой травмы у 3,17% ($n=2$), на фоне признаков ОРВИ - у 1,59% ($n=1$); как правило, дебют заболевания развивался на фоне видимого благополучия и удовлетворительного самочувствия детей.

В неотложном порядке за помощью обратились 60,32% ($n=38$), однако у трети больных диагноз ТИА был поставлен ретроспективно по результатам амбулаторного консультирования - 37,10% ($n=23$). Расхождение направительного при поступлении и окончательного диагнозов отмечено в 65,08% ($n=41$). Наиболее частыми стартовыми диагнозами стали: вегетативная дисрегуляция, мигрень, эпилепсия, черепно-мозговая травма, отравление фармацевтическими препаратами.

Детям, поступившим в стационар, была проведена нейровизуализация при поступлении, а также в динамике. Ишемических инфарктов, изменений, характерных для демиелинизирующей патологии, инфекционных поражений, а также признаков черепно-мозговой травмы обнаружено не было. У значительной части обследуемых - 42,86% ($n=24$) зарегистрировали аномалии строения цереброваскулярного русла (как правило в виде незамкнутого Виллизиева круга, гипоплазий или удвоения сегментов церебральных артерий и пр.), в том числе редкие - у трех детей была верифицирована болезнь Мойя-Мойя, у одного - фибромускулярная дисплазия.

Всем пациентам была проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы, которая показала малые аномалии строения сердца в 62,86% ($n=44$), нарушения ритма разной степени клинической значимости - в 78,57% ($n=55$), в сочетании с эмбологическим синдромом - в 18,57% ($n=13$) случаях.

Лабораторный блок обследования пациентов включал поиск дислипидемий, оценку уровня лактата и гомоцистеина (таблица 1).

Среди биохимических «находок» у наших больных превалировала гипергомоцистенемия, причем превышение возрастных нормативов зафиксированы у каждого второго пациента. По результатам повышенного содержания лактата на более углубленный поиск митохондриальной патологии отправлен каждый третий ребенок, однако данная патология ни у кого не подтверждена. Нетипичное для детского возраста нарушение липидного обмена зафиксирована у каждого пятого пациента. При этом удалось верифицировать изолированную гипо- α -холестеринемия у 15 человек, атерогенную дислипидотеинемия IV типа по ВОЗ - у 4, IIa типа по ВОЗ - у 7 детей.

Результаты качественного и количественного анализа гемостазиограмм и агрегатограмм у пациентов с ТИА не показали существенных изменений по всем звеньям системы свертывания: только у единичных пациентов были зарегистрированы дефицит естественных антикоагулянтов, гиперкоагуляция за счет тромбоцитарного звена или гиперфибриногенемия.

Таблица 1. Показатели биохимического обмена у детей с ТИА

Показатели	%	Абс.
Глюкоза, ммоль/л	4,95±0,09	
Глюкоза повышена	10,94	7
Лактат, ммоль/л	1,96±0,17	
Лактат острый период повышен	27,91	12
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,04±1,17	
Гомоцистеин повышен	47,37	18
Триглицериды, ммоль/л	0,98 ± 0,06	
Триглицериды повышены	5,71	4
Холестерин, ммоль/л	4,19 ± 0,11	
Холестерин повышен	10,00	7
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,25 ± 0,04	
Липопротеиды высокой плотности снижены	11,42	8
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,51 ± 0,13	
Липопротеиды низкой плотности повышены	11,42	8
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,45 ± 0,03	
Липопротеиды очень низкой плотности повышены	1,43	1
Индекс атерогенности	2,53 ± 0,17	
Индекс атерогенности повышен	18,57	13

Таблица 2. Варианты ген-генных сочетаний у пациентов с ТИА (n=70) и здоровых (n=117)

Варианты сочетаний*	ТИА, n=70	Контроль, n=117	ОШ	ДИ, 95%	Критерий Фишера
FGB: -455 G>A + PAI-1: -675 5G>4G	21	27	1,52	0,77-3,02	0,146
FGB: -455 G>A + ITGB3: 1565 T>C	8	15	0,92	0,36-2,35	0,652
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T	19	12	2,69	1,24-5,84	0,002
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T + PAI-1: -675 5G>4G	10	5	3,93	1,25-12,32	0,013
FGB: -455 G>A + ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G	7	11	1,11	0,40-3,09	0,503
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T + ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G	7	3	4,43	1,08-18,28	0,029
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T + ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G + MTHFR: 677 C>T	5	2	4,64	0,84-25,45	0,062
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T + ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G + MTR 2756 A>G	4	4	1,79	0,42-7,64	0,321
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T + ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G + MTHFR: 677 C>T + MTHFR: 1298 A>C	4	3	2,41	0,51-11,48	0,220
FGB: -455 G>A + ITGA2: 807 C>T + ITGB3: 1565 T>C + PAI-1: -675 5G>4G + MTHFR: 677 C>T + MTHFR: 1298 A>C + MTR 2756 A>G + MTRR 66 A>G	0	1	-	-	-

Где: * - сочетание засчитывалось при выявлении как гетеро- так и гомозиготного полиморфизма;

ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОШ – отношение шансов при сравнении здоровых копи-пар и ТИА,

ДИ – доверительный интервал.

Нами проведена оценка вклада носительства полиморфизма генов прокоагулянтного и протромботического спектра (однонуклеотидных полиморфизмов, ОНП) в качестве факторов риска у детей с ТИА (n=70) и здоровых детей и молодых взрослых, не имевших к возрасту 15 – 45 лет тромботических событий любой локализации (n=117). Количественный анализ показал отсутствие достоверных отличий по числу ОНП как в генах тромбофилии, так в генах, кодирующих работу ферментов фолатного цикла. Качественный анализ также не показал достоверных отличий при оценке носительства так называемых полиморфизмов высокого риска: F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A, FGB: -455 AA и MTHFR: 677 TT. Однако при анализе комбинаций ОНП мы выявили те ген-генные сочетания, носительство

которых повышало в два-четыре шанса перенести транзиторный тромбоз сосудов церебральной локализации в детском или молодом возрасте (таблица 2).

Таким образом, у большинства обследуемых невозможно было выделить ведущий фактор риска, который неизбежно привел бы к ТИА; у большинства пациентов генез заболеваний был многофакторным, определялось четыре и более состояния, совокупность которых могла быть клинически реализована в виде ТИА.

В течение 5 лет мы наблюдали наших пациентов с ТИА. На момент первой оценки, до внедрения тактики активной вторичной профилактики, только 14,28% (n=10) из них была назначена дезагрегантная терапия в стационаре или на выписку, а ее отсутствие не было обосновано.

После принятия решения об активном сопровождении больных с дебютом ТИА в детском возрасте, каждый из них рассматривался с точки зрения назначения препаратов антитромботической группы с целью вторичной профилактики сразу на этапе стационара или при первой встрече на амбулаторном этапе. Антитромботическая терапия была предписана во всех случаях, когда не было выявлено клинических или лабораторных противопоказаний. Выбор препарата определялся патогенетическим типом ТИА, сочетанием факторов риска рецидива, а также с учетом данных генетического и лабораторного профиля тромбофильности пациентов. В течение периода наблюдения и оценки эффективности выбранной тактики сопровождения детей с ТИА спектр препаратов распределялся следующим образом: аспирин (в виде препарата кардиомагнил) – 71,42%, клопидогрель – 15,72 % исследуемых.

С учетом комбинированности этиологических факторов ОНМК, лабильности системы гемостаза у детей, возможной резистентности к терапии, возрастных особенностей фармакокинетики препаратов, потенциально высокого риска осложнений, в т.ч. негеморрагического спектра, нами было принято решение о необходимости мониторинга профиля безопасности у наших пациентов. Все больные приглашались с периодичностью 1 раз в месяц для оценки переносимости и эффективности получаемой терапии. Помимо опроса, осмотра кожных покровов/слизистых, все пациенты, были обследованы на уровень агрегации с арахидоновой кислотой/коллагеном (если принимали аспирин) и АДФ (если получали клопидогрель) на аппарате импедансного агрегометра Multiplate analyzer (Roche, Швейцария).

Титрование дозировки препаратов вели из расчета на килограмм массы тела и начиналось с минимально рекомендованной: у кардиомагнила - 2 мг/кг/сутки, у клопидогреля – 0,2 мг/кг/сутки. Целевые значения агрегации считали достигнутыми при снижении соответствующих показателей агрегации ниже 30 U [4, 5, 6]. До достижения целевых значений пациенты пересдавали уровень агрегации с периодичностью 1 раз в месяц, затем 1 раз в полгода. Терапевтический диапазон составил 3,5±0,12 мг/кг/сут и 1,2±0,11 мг/кг/сут для кардиомагнила и клопидогреля соответственно и соответствовал рекомендациям ведущих специалистов по педиатрическому ТИА и ОНМК [7, 8, 9, 10]. Изменение режима дозирования, смена препарата или назначение комбинированной анти-

тромботической терапии осуществлялось при условии повторения тромботических событий, непереносимости или появления побочных явлений, при подозрении на резистентность в проводимой терапии. Такие коррективы понадобились 21,42% (n=15) детей с ТИА: при этом пришлось снизить дозировку трем, назначить комбинированную терапию пяти, поднять дозировку семи, сменить препарат – трем больным.

Продолжительность применения лекарственной терапии на регулярной ежедневной основе, без «лекарственных каникул», была рекомендована сроком на два года от достижения терапевтического значения лабораторных данных и отсутствия повторения тромботических событий. По окончании этого срока вставал вопрос об отмене антитромботических средств. Пациенты проходили спектр лабораторного обследования, отвечающий их патогенетическому типу ТИА и известному перечню факторов риска. Если показатели всех лабораторных исследований оставались в пределах референсных значений, риск повторных тромбозов любой локализации рассценивался как относительно низкий, мы проводили отмену терапии на полгода с повторной явкой и оценкой всех профильных показателей через полгода. В настоящее время (через пять лет от старта программы) таким условиям соответствовали 50,00 % детей (n=35). Остальные пациенты продолжают получать антитромботическую терапию в связи незавершенным сроком вторичной профилактики, носительством комбинации тромбофильных полиморфизмов генов высокого риска, лабораторными признаками тромбофильной настроенности, сохраняющимся эмбологенным синдромом, повторяющимися эпизодами ТИА. Эффективность выбранной тактики ведения детей мы оценивали по уровню рецидивирования тромботических событий (табл. 3).

Очевидно, что примененная нами политика активного сопровождения пациентов с ТИА показала себя эффективной, как в индивидуальном плане, так и в виде динамики статистических показателей. Среднее число повторных тромботических событий, а также ТИА и их диапазон достоверно уменьшились на фоне организованных мероприятий вторичной профилактики и наоборот. Факт назначения или отсутствия назначения средств антитромботической направленности на всех этапах наблюдения показал относительно сильную связь между этим модифицируемым фактором риска и повторными ТИА (по коэффициенту ϕ согласно рекомендациям Rea

Таблица 3. Динамика показателей рецидивирования тромботических событий

Показатель	до	после
Показатель рецидивирования, % (n)	37,10 (23)*	14,28 (10)
Количество повторных тромботических событий, M±m	6,45±0,7*	1,69±0,09
Количество повторных ТИА, M±m	3,33±0,48*	1,07±0,07
Диапазон повторных ТИА, абс.	2-19	1-6
ОР (ДИ, КФ, ϕ) на этапе выписки из стационара	2,42 (1,19-3,34; 0,003; 0,32)	
ОР (ДИ, КФ, ϕ) на амбулаторном этапе	4,12 (2,54-7,27; 0,009; 0,33)	

Где: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после назначения мероприятий вторичной тромбопрофилактики; ОР (ДИ, КФ, ϕ) – относительный риск (доверительный интервал, критерий Фишера и коэффициент ϕ) при назначении антитромботической терапии.

& Parker), и повышение вероятности рецидивирования ТИА в два и более раза.

Заключение

Данные, проанализированные нами в ходе работы, позволяют сделать ряд выводов о фоновых состояниях и факторах риска, совокупность которых может привести к реализации в виде ТИА в нетипичном возрасте.

Именно подростковый период остается одним из самых угрожаемых с точки зрения дебюта острых нарушений мозгового кровообращения на ранних этапах жизни [7, 9, 13, 11]. Скорее всего, гормональные перестройки становятся триггером дисбаланса в системе церебральной гемодинамики и/или гемостаза. Кроме того, именно с этого возраста дети способны детально описать «необычные» и незнакомые ощущения (например, парестезии или гемипарезию) таким образом, что становится возможным заподозрить острое развитие очаговой неврологической симптоматики и проводить диагностику или дифференциальную диагностику с ТИА. В детском возрасте ТИА остается диагнозом, который плохо верифицируется родителями и специалистами как «грозный», как возможный вариант острого нарушения мозгового кровообращения, требующий urgentных мер помощи в специализированном отделении (в неотложном порядке обратились чуть больше половины семей, такой же процент расхождения диагнозов).

Влияние таких триггерных факторов, как инфекционные заболевания, травмы и ветряная оспа на ТИА оказалось незначительным. В то же время, при анализе протромботической настроенности в семье и у ребенка показана недооценка сведений из анамнеза (никому из пациентов до факта ТИА не был выставлен диагноз тромбфилии). В тоже время в первые сутки болезни очевидных признаков гиперкоагуляции в системе гемостаза не зафиксировано. Мы полагаем, что это связано с проходящим характером нарушений в системе свертывания (возможно в связи с активным состоянием системы естественных антикоагулянтов), которая клинически благополучно разрешилась в виде ТИА, не развернув инфаркт в тканях головного мозга.

Фоновая гипергомоцистеинемия, амбулаторно верифицированная гемоконцентрация, носительство сочетаний ОНП прокоагулянтного и протромботического спектра позволяют говорить о преимущественно тромботическом патогенетическом варианте ТИА в оцениваемом возрастном периоде. А также о необходимости длительного динамического наблюдения и формировании тактики активного (в том числе медикаментозного) сопровождения таких пациентов.

Известно, что назначение современных антитромботических препаратов (кроме варфарина) не требует лабораторного контроля в виду их рецепторной ориентированности, испытанного режима дозирования и множества исследований, показавших безопасность использования лекарственных средств в рекомендованных производителем дозировках [14, 15, 16]. Однако эти утверждения правомочны для популяции взрослых больных, не могут быть безоговорочно экстраполированы на ранние этапы жизни.

Внедренная нами практика амбулаторного сопровождения пациентов, перенесших ТИА в нетипичном возрасте, подразумевала не только мониторинг тромботических событий, но и активное управление назначением препаратов антитромботического спектра с оценкой их эффективности по клиническим и лабораторным данным. Такой индивидуальный подход к мониторингу профиля эффективности и безопасности антитромботической терапии привел к изменению в тактике медикаментозного сопровождения детей в каждом третьем случае. Оценка результатов введенной схемы наблюдения показала снижение числа повторных ТИА, а также их диапазона в полтора раза и более, несмотря на целый перечень факторов риска немодифицируемого круга (носительство комбинаций тромбофильных полиморфизмов генов, пороки сердца и т.д.).

Представленные нами данные в совокупности с накопленными и постоянно пополняемыми сведениями других когортных исследований могут быть положены в основу разработки длительной программы изучения факторов риска, разработки терапевтических стратегий и пакета мер вторичной профилактики ТИА, конечной целью которых станет стратегия управления тромботическими событиями любой локализации в нетипичном возрасте. ■

Львова О.А., МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбург, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ г. Екатеринбург, Орлова Е.А., МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбург, Гаврилов И.В., ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ г. Екатеринбург, Гусев В.В., МАУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбург, Партылова Е.А., СОГУЗ СО ОКБ № 1 г. Екатеринбург, Черешнев К.И., ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ г. Екатеринбург, Лукашук М.Ю., МБУ ДГБ № 10 «Городской перинатальный центр» г. Екатеринбург, Астриюхина И.И., ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ г. Екатеринбург, Кензина О.И., ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Львова Ольга Александровна, к.м.н., доцент ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Ретина, д.3, olvova@bk.ru, служебный телефон +7-343-3723259

Литература:

1. Chabrier S., Kossorotoff M., Darteyre S. Antithrombotic medications and childhood stroke. *Presse Med* 2013; 42(9 Pt 1): 1259 - 66.
2. Зыков В.П., Камарова И.Б., Дьяконова Е.Н., Гусев

ва В.И., Львова О.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению инсультов у детей в кн. Детская неврология. Вып. 2: клинические рекомендации. Москва: ООО «МК»; 2014. 54 – 120.

3. Мамот А.П., Ройтман Е.В., Елыкомов В.А. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические и клинические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе». *Тромбоз, гемостаз, реология* 2010; 3: 30-78.
4. Sibbing D., Braun S., Jawansky S., Vogt W., Mehilli J., Schömig A., Kastrati A., von Beckerath N. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008; Jan; 99(1): 121-126.
5. Würtz M., Hvas A.M., Christensen K.H., Rubak P., Kristensen S.D., Grove E.L. Rapid evaluation of platelet function using the Multiplate® Analyzer. *Platelets* 2014; 25(8): 628-33.
6. Pedersen S.B., Grove E.L., Nielsen H.L., Mortensen J., Kristensen S.D., Hvas A.M. Evaluation of aspirin response by Multiplate whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. *Platelets* 2009; Sep; 20(6): 415-20.
7. Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 2644 - 91.
8. Nowak-Gottl U., Straeter R., Sebire G., Kirkham F.J. Antithrombotic drug treatment of pediatric patients with ischemic stroke. *Paediatric Drugs* 2003; 5(3): 167-175.
9. Ganesan V., Chong K., Evans J. et al. (The Pediatric Stroke Working Group) *Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation* [Электронный ресурс] http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf ссылака активна на 18.02.2016.
10. Dosing of Clopidogrel for Platelet Inhibition in Infants and Young Children: Primary Results of the Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (PICOLO) Trial. *Circulation* 2008; 117: 553 - 9.
11. Lynch J.K. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; Mar 4(2): 129 - 38.
12. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307.
13. Lo W., Stephens J., Fernandez S. Pediatric stroke in the United States and the impact of risk factors. *J Child Neurol* 2009; 24: 194 - 203.
14. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71 - 86.
15. Farrel B., Godwin J. et. al. The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Phychiatry* 1991; 54: 1044 - 54.
16. Taylor D.W., Barnett H.J.M. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179-83.