

Этиология инсульта у детей

А.С. ПЕТРУХИН¹, М.Ю. БОБЫЛОВА^{2*}, С. В. МИХАЙЛОВА³

¹ГБОУ ВПО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва; ³ГБУЗ «Российская детская клиническая больница», Москва

Etiology of stroke in children

A.S. PETRUKHIN, M.YU. BOBYLOVA, S.V. MICHAILOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; St. Luka Children Neurology and Epilepsy Institute, Moscow; Russian Children Clinical Hospital, Moscow

Лекция содержит сведения по терминологии, этиологии и патогенезу инсульта у детей. Представлены современные статистические данные о распространенности инсульта в детской популяции, исходах и принципах ранней диагностики. Описаны различные состояния, осложняющиеся инсультом у детей.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, ишемический инсульт, болезни крови, болезни сердца, сосудистые мальформации, наследственные болезни обмена.

The lecture contains information on terminology, etiology and pathogenesis of stroke in children. The current statistics on the incidence of stroke in the pediatric population, prognosis and principles of early diagnosis are presented. Different states, complicating stroke in children are described.

Key words: stroke, hemorrhagic, ischemic, blood diseases, heart disease, vascular malformations, hereditary metabolic diseases.

Инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), проявляющееся внезапным (в течение нескольких минут или часов) развитием очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 ч или приводит к смерти больного в более короткий срок [1]. Детским называется инсульт, развившийся у пациента в возрасте от 1 мес жизни до 18 лет [2]. Актуальность изучения инсультов у детей связана с тем, что в отличие от взрослого ребенок, перенесший инсульт, вынужден развиваться на фоне сформировавшихся неврологических осложнений, а обеспечение потребностей такого ребенка (как медицинских, так и образовательных) весьма дорогостоящее. С 2003 по 2009 г. в США первичный инсульт был диагностирован у 1667 детей: геморрагический (ГИ) — у 703, ишемический (ИИ) — у 964. Средняя стоимость лечения одного ребенка с инсультом, включая затраты на реанимационные мероприятия, обследования, лечение и реабилитацию, составила 19 548 долл. (от 10 764 до 40 721). Лечение больного с ГИ обходится дороже (средняя стоимость лечения — 24 843 долл.), чем с ишемическим (16 954 долл.) [3]. В некоторых странах отмечается тенденция к росту

заболеваемости инсультом у детей. В настоящее время заболеваемость составляет 2—3 случая на 100 000 детей в год (у взрослых — от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год) [4]. В США заболеваемость инсультом у детей до 1 года составляет 7,8 случая на 100 000, от 1 года до 18 лет — 2—3 случая на 100 000 [5—7]. Распространенность ГИ составляет 2,9 на 100 000 детей в год, ИИ — 7,8 на 100 000 детей в год; 40% всех инсультов развивается у детей в возрасте до 1 года [8]. Общая смертность от детских инсультов в среднем составляет 12%; средний риск повторного инсульта — около 20% [9].

При обследовании большой выборки детей в возрасте от 3 мес до 18 лет включительно за 1997—2003 гг. ГИ был выявлен у 116 детей (средний возраст — 4,2 года) [10]. У 11 детей повторный ГИ развивался в среднем через 3 мес (от 7 дней до 5,7 года) после первого, 64% повторных ОНМК произошли в первые 6 мес после первого эпизода. У детей со спонтанным кровоизлиянием (29 из 116) повторных эпизодов не отмечалось. В то же время при артериовенозных мальформациях (АВМ), опухолях, болезнях крови, артериальной гипертензии и другой патологии риск повторного инсульта составляет 13%,

что значительно выше, чем у детей с криптогенным инсультом. Авторы считают, что спонтанное кровоизлияние редко рецидивирует, в то время как изменения сосудистого русла повышают риск повторного инсульта.

В Швеции с 2000 по 2006 г. обследована большая выборка детей (возраст — от 28 дней до 18 лет) [11]. Выявлен 51 пациент с инсультом (23 мальчика и 28 девочек), средний возраст — 13 лет; распространенность инсульта составила 1,8 на 100 000 детей. ИИ произошел в 51%, ГИ — в 41%, тромбоз венозных синусов — в 8% случаев; у 33% детей выявлены сосудистые мальформации. У 33% детей причина инсульта не была установлена. Смертность составила 4%, у 82% выживших сформировались стойкие неврологические нарушения, у 59% — интеллектуальные и поведенческие расстройства.

По данным W. Lo и соавт. [12], из 59 детей с ГИ 20 погибли в остром периоде. Субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние произошло у 45% детей. У большинства выживших сформировался неврологический дефицит разной степени выраженности, в том числе нарушение обучаемости и поведенческие расстройства. Лучший прогноз отмечался у детей с инсультом вследствие разрыва АВМ. В отличие от взрослых пациентов, внутрижелудочковое кровоизлияние не ухудшало прогноз. Сходные данные получены при обследовании 56 детей (29 девочек, 27 мальчиков) до 16 лет с ГИ [13]. Из них 13 погибли в остром периоде, у 9 развился повторный инсульт, оказавшийся смертельным еще для 3 пациентов. Эпилепсия развилась у 6 детей. У выживших имелись такие нарушения, как гемипарез (11 детей), атаксия (3), тетрапарез (2), интеллектуальные нарушения (15).

Анализ течения ГИ у 22 пациентов 4 — 16 лет (средний — 10 лет) показал, что причинами его ока-

зались опухоль, геморрагическая трансформация ИИ, венозный тромбоз [14]. Дебютными симптомами были головная боль (77%), очаговый дефицит (50%), нарушение сознания (50%), судорожный синдром (41%). Нейрохирургическое лечение проведено у 50%. В остром периоде погиб 1 пациент. Через 3 мес у 75% сохранялась очаговая симптоматика, 55% нуждались в постороннем уходе. Прогностически неблагоприятными факторами оказались кровоизлияние в ствол мозга и нарушения сознания в остром периоде.

В Москве заболеваемость ИИ составляет 0,79 на 100 000 детей в год [15]. Повторный ИИ развивается у 20—30% детей. У 70% детей, перенесших ИИ, сохраняется стойкий неврологический дефицит. В США и странах ЕЭС причина 20% ИИ у детей остается неуточненной, в России неуточненный инсульт у детей диагностируется в 60% случаев. Частыми факторами развития детских инсультов являются инфекционные заболевания и легкая травма головы, что нередко приводит к ошибочной диагностике энцефалита или черепно-мозговой травмы [15, 16]. Незнание причины инсульта, несвоевременная диагностика и неоказание специализированной помощи приводят к формированию стойкой инвалидизации [17]. В связи с этим необходимо понимание причин и факторов риска инсульта у детей.

Причины инсультов у детей разнообразны (см. таблицу). Основными этиологическими факторами ИИ являются: 1) болезни системы крови, 2) васкулопатии, 3) болезни сердца, 4) врожденные нарушения метаболизма и 5) васкулиты. Артериопатии вызывают 50—80% инсультов [18, 19], далее по частоте стоят болезни сердца и крови [10], возможно также сочетание этиологических факторов. Известно также, что дети, переболевшие ветряной оспой, в 3 раза чаще переносят инсульт, чем в среднем в популяции [16].

Причины инсульта у детей разного возраста [21]

Возраст	ИИ	ГИ
0—1 мес	Нейроинфекция (<i>Haemophilus influenzae</i>), врожденные пороки сердца, экстравазальная компрессия позвоночной артерии, дефицит протеинов С и S, гипергомоцистеинемия, токсикоз-эксикоз, болезнь моямая, гиперкоагуляция при мутации фактора Лейдена	Стремительные роды, низкая масса тела, разрыв артериальных аневризм и АВМ
1 мес — 10 лет	Врожденные пороки сердца, аномалии развития церебральных сосудов (аплазии, гипоплазии, патологическая извитость), антифосфолипидный синдром, серповидно-клеточная анемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне онкологических заболеваний, артерииты (болезни Такаясу, Кавасаки, системная красная волчанка), гомотцистеинурия, полицитемия, болезнь моямая, MELAS-синдром, травма шеи с экстравазальной компрессией позвоночных артерий	Разрыв артериальных аневризм и АВМ, васкулиты (инфекционные, аутоиммунные, медикаментозные), заболевания крови (гемофилия, болезнь Верльгофа и др.)
Подростки	Врожденные пороки сердца, аномалии развития церебральных сосудов (аплазии, гипоплазии, патологическая извитость), антифосфолипидный синдром, серповидно-клеточная анемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне онкологических заболеваний, артерииты (Такаясу, Кавасаки, системная красная волчанка), гомотцистеинурия, полицитемия, болезнь моямая, MELAS-синдром, травма шеи с экстравазальной компрессией позвоночных артерий, артериальная гипертензия	Разрыв аневризм и АВМ, васкулиты (инфекционные, аутоиммунные, медикаментозные), заболевания крови (гемофилия, болезнь Верльгофа и др.), наркомания (кокаин, амфетамин и др.);

При обследовании 676 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, перенесших инсульт, у 54 (9%) из них причина заболевания не была установлена [20]. Установленными причинами ИИ оказались артериопатии (53%), болезни сердца (31%), инфекции (24%), острые травмы головы и шеи (23%), осложнения системных болезней (22%), хронические системные заболевания (19%), тромбоцитопатии (13%), атеросклероз (2%), в 22% имелось сочетание нескольких факторов. Основными причинами ГИ явились сосудистые мальформации (40–90% случаев) [14], реже — опухоли и болезни крови; при этом 9–23% инсультов у детей являются криптогенными.

Атеросклероз характеризуется диффузным поражением артерий сердца, мозга, конечностей, при этом страдает интима сосудов среднего или крупного калибра (аорта, коронарные, церебральные артерии). У детей существуют формы наследственной гиперлипидемии, которая сопровождается повышением уровня холестерина в крови и повышенным риском поражения коронарных сосудов.

Прогерия характеризуется ранним атеросклерозом церебральных и коронарных сосудов и гиперхолестеринемией с грудного возраста. Наследование аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное; встречается у 1 на 8 млн новорожденных. Фенотипически отмечаются короткий рост, алопеция, краниофасциальный дисморфизм, микрогнатия, писклявый голос, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, остеопороз, а также другие признаки преждевременного старения. Смерть обычно наступает на втором десятилетии вследствие поражения коронарных или церебральных артерий.

Кардиоэмболия является причиной ИИ у молодых людей в 20–30% случаев. Эмбол может состоять из тромбоцитов, фибрина, кальция, микроорганизмов или фрагментов опухоли [5, 9, 22].

Врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются у 5–10 из 1000 живорожденных детей, при этом в 3–4 случаях требуется хирургическое вмешательство в неонатальном периоде. ВПС — наиболее частая причина ИИ у детей в возрасте до 2 лет. Неврологические осложнения ВПС возникают по механизму ишемии, кровоизлияния, гипоксии, а также являются осложнением кардиохирургии. ИИ может быть следствием системной или парадоксальной эмболии, осложнением искусственного кровообращения. У детей с ВПС и низким уровнем гемоглобина высок риск артериальных инсультов, а при повышенном гематокрите более вероятен церебральный венозный тромбоз [23].

Дефект межпредсердной перегородки является одним из наиболее распространенных врожденных пороков сердца, диагностируемых у взрослых. У детей, как правило, он протекает бессимптомно.

Открытое овальное окно присутствует у 35% людей в возрасте от 1 года до 29 лет и у 25% людей стар-

ше 30 лет и сопровождается сбросом справа налево и увеличением давления в правом предсердии.

Коарктация аорты сопряжена с риском внутричерепных аневризм. Их разрыв с развитием субарахноидального кровоизлияния обычно происходит у детей старше 10 лет. Другой причиной внутримозгового кровоизлияния у пациентов с коарктацией аорты является артериальная гипертензия. Коарктация аорты может быть одним из симптомов синдрома Шерешевского—Тернера (кариотип 45, X0). Для него характерны низкий рост, короткая шея с кожными складками, большие уши, микрогнатия, «готическое небо», гипермобильность суставов и дисгенезия гонад.

Тетрада Фалло характеризуется сбросом крови справа налево, поэтому у больных выражен цианоз. Хроническая гипоксия приводит к развитию полицитемии, истощению запасов железа и микроцитозу. У детей старшего возраста полицитемия и повышение гематокрита предрасполагают к тромбозам, особенно при дегидратации.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рендю—Ослера—Вебера) — аутосомно-доминантная сосудистая дисплазия, способная приводить к церебральной эмболии. При этом заболевании также могут развиваться внутричерепное кровоизлияние и инфекционная эмболия с абсцессом мозга. В головном мозге часто обнаруживают АВМ, телеангиэктазии и аневризмы.

Осложнения операции на сердце: у детей на 1-м году жизни после операции на сердце возможно развитие инсультов как в раннем (до 1 мес), так и в отдаленном послеоперационном периодах, риск инсульта не превышает 3%. Может возникать парадоксальная церебральная эмболия вследствие отрыва тромбов от швов или из правого предсердия. Современные технологии позволяют свести к минимуму возникновение парадоксальной эмболии. Характерно, что в момент возникновения инсульта у пациентов не нарушены показатели свертываемости и цитоз крови. Спинальные инсульты возникают у детей после операции на дуге аорты в результате жировой или воздушной эмболии.

Поражение клапанов сердца может быть ревматическим, воспалительным, инфекционным, дегенеративным, вследствие протезирования, миксомы, травмы или врожденного порока. Ревматизм является самой частой причиной приобретенного митрального стеноза, который в половине случаев сочетается с регургитацией. Чаще болеют лица женского пола. Фибрилляция предсердий значительно повышает риск инсульта при ревматизме. Стеноз митрального клапана в 20% случаев приводит к тромбоэмболии. Аортальный стеноз может протекать бессимптомно или сопровождаться инфекционным эндокардитом. Церебральные эмболы при этом редки. Риск инсульта повышается после его

хирургического лечения, в частности протезирования аортального клапана, поэтому такие пациенты должны пожизненно получать антикоагулянты. Частота тромбоэмболических осложнений увеличивается, если стеноз сочетается с фибрилляцией предсердий.

Пролапс митрального клапана характеризуется аутосомно-доминантным наследованием, как правило, сочетается с рядом наследственных болезней соединительной ткани. Несмотря на высокую распространенность в общей популяции (до 15%), он крайне редко приводит к ИИ.

Инфекционный эндокардит часто осложняет ревматические или врожденные пороки сердца и в 20% случаев осложняется инсультом. Наиболее часто эмболы вызывают грибы, стрептококки В и С, золотистый стафилококк, гемофильная палочка. Инфекционный эндокардит следует заподозрить в случае лихорадки у пациента с инсультом и шумом при аускультации сердца. В этом случае у больного можно отметить петехиальные кровоизлияния в подушечки пальцев рук и ног, геморрагии или эритему на ладонях и подошвах, мелкие кровоизлияния в сетчатку на глазном дне, спленомегалию, гематурию, протеинурию. Часто наблюдаются анемия, лейкоцитоз. Для диагностики этиологии важен посев культуры крови. Ангиография выявляет аневризмы [24].

Синдром слабости синусового узла, характеризующийся чередованием бради- и тахикардии, может наблюдаться при различных нервно-мышечных болезнях. Полная блокада синусового узла часто выявляется у пациентов с синдромом Кернса—Сейра. Синдром имеет высочайший риск эмболий. Риск системных эмболий существует даже после установки кардиостимулятора.

Мерцательная аритмия редко встречается у детей. Она бывает пароксизмальной или персистирующей; 30% пациентов с мерцательной аритмией переносят ИИ. К мерцательной аритмии приводят гипертиреоз, ревматизм, синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, перикардит, осложнения операции на сердце.

Инсульты могут возникать при кардиомиопатиях, для которых характерны симптомы легочной гипертензии или сердечной аритмии. Кардиомиопатия сочетается с рядом наследственных болезней (митохондриальные, миодистрофии Дюшенна и Беккера, миотонии, атаксия Фридрейха, болезни Рефсума, Помпе и мукополисахаридозы, неатеросклеротические церебральные васкулопатии — болезнь моямая, васкулиты.

Гипоплазия и агенезия брахиоцефальных сосудов, S- и C-образная извитость внутренних сонных артерий встречаются нечасто. В этих случаях кровоснабжение компенсируется путем анастомозов и редко осложняется инсультом. Гипоплазия позво-

ночных артерий (чаще — правой) отмечается значительно чаще. Стеноз и извитость в одном или нескольких сегментах внутренней сонной артерии обусловлены избыточной длиной сосуда и приводят к S-образному изгибу. Ишемия головного мозга может возникать при окклюзии артерий, поворотах головы и микроэмболизации.

Диссекция брахиоцефальных сосудов также может вызывать инсульт у детей. Причиной разрыва обычно является тупая или проникающая травма сосуда. Сама по себе травма может быть очень легкой, но у детей с дисплазией соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса—Данлоса, болезнь моямая, артериит) разрыв может возникнуть спонтанно; проявляется он ишемией сетчатки, полушария, структур задней черепной ямки. При этом возникают наружная и внутренняя офтальмоплегия, церебральный инфаркт или субарахноидальное кровоизлияние.

Болезнь моямая имеет 2 пика дебюта — до 10 лет и старше 30 лет. Болезнь может иметь наследственную природу, а может осложнять перинатальное поражение головного мозга, менингит, лептоспироз, глиому зрительного нерва, нейрофиброматоз, туберозный склероз, опухоль головного мозга, узелковый периаартериит, синдромы Марфана, Вильямса, Дауна, гипомеланоз Ито, серповидно-клеточную анемию, талассемию, гликогенозы. Возможно хирургическое лечение — наложение анастомозов между сосудами мозга и его оболочками [25].

Фиброзно-мышечная дисплазия брахиоцефальных артерий клинически проявляется транзиторными ишемическими атаками, церебральными инфарктами и субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва внутричерепных аневризм. Оптимального лечения пока не разработано. Эффективна пластика экстракраниальных артерий [8].

Церебральные васкулиты следует заподозрить при развитии рецидивирующих инсультов на фоне лихорадки, снижения массы тела, артралгий, миалгий, кожных высыпаний, нарушения функции почек, анемии, гематурии и повышения СОЭ. Церебральный васкулит редко встречается у детей, однако может наблюдаться у ослабленных реконвалесцентов после нейроинфекции. Церебральные инфаркты развиваются на фоне воспаления и тромбоза артерий и вен. Чаще страдают крупные артерии мягкой мозговой оболочки и внутримозговые артерии среднего калибра. Частые этиологические факторы — вирус простого герпеса, ВИЧ. При большинстве васкулитов показаны кортикостероиды и цитостатики.

Церебральные инфаркты и кровоизлияния часто связаны с аутоиммунными заболеваниями (саркоидоз, болезнь Бехчета, злокачественный атрофический папулез, синдром Шегрена, язвенный колит, гемолитико-уремический синдром, узелковый

периартериит). Инсульты при системной красной волчанке наблюдаются редко. При синдроме Кавасаки частота неврологических осложнений составляет около 1%. Этот тип васкулита характерен для детей младшего и школьного возраста, характеризуется лихорадкой, конъюнктивитом, лимфаденитом, воспалением кожи и слизистых оболочек, формированием множественных аневризм. Лечение включает применение аспирина, внутривенное введение высоких доз гамма-глобулина; назначение кортикостероидов противопоказано.

Пурпура Геноха—Шенлейна — васкулит детского возраста, редко осложняется церебральным инфарктом и внутричерепным кровоизлиянием. Является некротической ангиопатией неизвестной этиологии, характеризуется исключительным или преимущественным поражением сосудов головного и спинного мозга — как артерий, так и вен. Отмечаются головные боли, очаговые неврологические симптомы. В цереброспинальной жидкости могут выявляться лимфоцитоз, повышение белка и нормальный уровень глюкозы. Ангиография может быть в норме, а может выявлять изменения артерий в виде нитей бисера. Биопсия мозга и мягкой оболочки имеет важное значение для диагностики. В связи с фокальной природой васкулита отрицательный результат биопсии не исключает диагноз.

Радиационная васкулопатия возникает как осложнение лечения внутричерепной опухоли или лейкоза. Лучевая терапия поражает кровеносные сосуды, причем более уязвимы мелкие сосуды. Происходит повреждение эндотелия с накоплением пенных клеток, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом. В крупных сосудах (сонные артерии и ветви виллизиева круга) развивается фиброз сосудистой стенки. Интервал от начала лучевой терапии до появления симптомов зависит от диаметра сосуда — чем больше диаметр, тем позже проявляются симптомы. Радиационная васкулопатия внутричерепных сосудов часто наблюдается у молодых пациентов. Симптомы могут манифестировать в течение нескольких месяцев после лечения.

Наркотики могут стать причиной церебрального инфаркта и кровоизлияния у подростков, принимающих амфетамин, кокаин, героин, эфедрин, ЛСД, а также у токсикоманов. Инсульт может развиваться вследствие инфицирования при внутривенном введении наркотиков. В остальных случаях наркотики вызывают спазм церебральных артерий, который приводит к ишемии. Риск инсульта увеличивается, если пациент одновременно ВИЧ-инфицирован или имеет инфекции, передающиеся половым путем.

Мигрень может осложняться инфарктом. Мигренозный инсульт диагностируют, если головная боль и аура продолжается не менее 7 дней и соответ-

ствует нейрорадиологическим изменениям. Обычно поражаются корковые ветви задней мозговой артерии, реже инсульт возникает в бассейне передней мозговой артерии. Внутричерепное кровоизлияние крайне редко осложняет приступ мигрени. Семейная гемиплегическая мигрень дебютирует в возрасте от 5 до 30 лет. Заболевание является каналопатией, мутантный ген кальциевых каналов картирован на хромосоме 19p13. На этой же хромосоме находится ген церебральной аутосомно-доминантной ангиопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), которая часто сочетается с мигренью. Биопсия мозга или кожи выявляет осмиофильный материал в базальной мембране миоцитов сосудов. Дифференциальный диагноз следует проводить с наследственной эндотелиопатией с ретинопатией, нефропатией и инсультом (HERNS) [26].

Гиперкоагуляция является причиной инсульта у детей в 2—7% случаев. Нарушение нормального гемостаза способствует тромбообразованию, приводит к тромбозу глубоких вен голени, мигрирующему тромбофлебиту (синдром Труссо), эмболии легочной артерии, инфаркту головного мозга, тромбозам церебральных вен. Артериальные тромбозы связаны с повреждением эндотелия, повышенной активностью тромбоцитов [18, 27].

Злокачественные новообразования, особенно лимфомы, карциномы и солидный рак, часто осложняются инсультами. К тромбозу приводят лейкоцитоз и высокая вязкость крови. Венозный тромбоз вызывают метастазы нейробластом. Повышенная свертываемость крови характерна для аденокарциномы, лейкоза, опухоли мозга. Аденокарцинома желудочно-кишечного тракта, легких и яичников может вызывать инфаркт мозга путем окклюзии церебральных сосудов муцином. Причина гиперкоагуляции часто полиэтиологичная: повышенная свертываемость, поражение стенок сосудов, эмболы, повреждение эндотелия вследствие химиотерапии, вегетации при небактериальном эндокардите, воздействие опухоли на соседние ткани.

Нефротический синдром (протеинурия более 3 г за 24 ч, гипоальбуминемия) осложняется тромбозами, в результате которых развиваются артериальные и венозные инфаркты мозга.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкое расстройство гемопоэза, характеризуется хронической гемолитической анемией, нейтропенией, тромбоцитопенией, гипоплазией костного мозга, а также венозным тромбозом печени, головного мозга и кожи, в редких случаях — церебральным артериальным тромбозом. Для лечения применяют тромболитики и антикоагулянты, а также трансплантацию костного мозга.

Гомозиготные пациенты с серповидно-клеточной анемией имеют высокий риск развития инсуль-

та (6—12%) и высокий уровень смертности в детском возрасте. У 8% пациентов инсульт происходит в возрасте до 14 лет (в среднем — в 8 лет). У таких пациентов существует высокая вероятность рецидива инсульта. Развитие его связано с артериопатией дистальных внутричерепных сегментов внутренней сонной артерии и проксимальных сегментов передней и средней мозговых артерий. Повышение риска инсульта связано с гипергомоцистеинурией, обструкцией верхних дыхательных путей. У детей с серповидно-клеточной анемией развиваются ИИ, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, которые могут встречаться у одного и того же пациента. Наиболее распространенные клинические симптомы — гемипарез (гемиплегия), афазия, дизартрия, нарушения полей зрения, психозы, кома. Когнитивные нарушения могут возникнуть в результате «молчаливых» (асимптомных) инфарктов. Кома чаще развивается при внутричерепном кровоизлиянии. При отсутствии помощи смертность достигает 20%. У 70% выживших в течение 3 лет инсульт повторяется. Высокий риск развития инсульта имеется у пациентов с тяжелой анемией, высоким содержанием ретикулоцитов, низкой концентрацией гемоглобина. Характерны гиперплазия интимы, тромбоз внутричерепных артерий (средняя и передняя мозговая и дистальные отделы внутренних сонных артерий). Инфаркты чаще встречаются на границе бассейнов передней и средней мозговых артерий. Для серповидно-клеточной анемии при ангиографии характерны изменения по типу болезни моямая [28].

Тромбоцитопеническая пурпура характеризуется гемолитической анемией, поражением почек, лихорадкой и различными неврологическими нарушениями. Пик заболевания приходится на возраст 20—25 лет. В артериолах и капиллярах обнаруживаются тромбоцитарные гиалиновые тромбы. Происходят повреждение эндотелия, агрегация тромбоцитов, внутрисосудистое образование микротромбов. Отмечаются множественные микроинфаркты разных органов. Терапия включает плазмаферез, назначение кортикостероидов, аспирин.

Метаболические расстройства [29]

Гомоцистеинурия — врожденное нарушение обмена аминокислот с аутосомно-рецессивным наследованием. Накопление гомоцистеина в кровеносных сосудах приводит к повышению агрегации тромбоцитов, повреждению эндотелия. Характерны марфаноподобные черты — высокое небо, эктопии хрусталика, миопия, глаукома, атрофия зрительных нервов, поведенческие расстройства, умственная отсталость, эпилепсия, остеопороз, сколиоз, вальгус нижних конечностей, склонность к артериальным и венозным тромбозам. Инсульты развиваются в любом возрасте; риск тромбоэмболии повышается

после 10 лет жизни. Провоцирующим фактором часто служат оперативные вмешательства. Поскольку коферментом при синтезе гомоцистеина является пиридоксин, назначение его у половины больных улучшает состояние, также рекомендуются фолиевая кислота и кобаламин. Лечение проводят высокими дозами пиридоксина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Также рекомендуется диета с низким содержанием метионина и цистеина.

Болезнь Фабри — X-сцепленное рецессивное нарушение обмена гликофинголипидов. Характеризуется дефицитом лизосомальной галактозидазы. Церамиды накапливаются в клетках эндотелия и гладких мышцах, роговице, центральной, периферической и вегетативной нервной системе. Отмечаются помутнение роговицы, повторные эпизоды болезненного жжения вследствие периферической нейропатии, лихорадка, боли в животе, гипогидроз, нарушение функции почек, артериальная гипертензия, сердечная аритмия, ишемия миокарда и кардио-мегалия. Пролiferация эндотелиальных клеток приводит к формированию микроаневризм, что в свою очередь осложняется полиорганный ишемией, особенно страдают мозг и сердце. Сердечная аритмия также приводит к эмболии церебральных сосудов. У девочек она проявляется в легкой форме или субклинически.

Болезнь Менкеса — X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением обмена меди. Содержание меди в головном мозге и печени снижено, а в слизистой оболочке кишечника повышено. Волосы бесцветные, выующиеся. Отмечаются эпилепсия, мышечная гипотония и гипотермия. Ангиография позволяет выявить извилистые и удлиненные внутричерепные сосуды, нередко — их окклюзии. Лечение болезни Менкеса — доставка меди внутрь клеток, где расположены медьсвязывающие ферменты.

Болезнь Тангера — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом или отсутствием липопротеидов высокой плотности в плазме крови, при котором развивается атеросклероз. Концентрация в крови общего холестерина снижена, триглицеридов — в норме или повышена. Могут отмечаться симптомы острой или рецидивирующей нейропатии. Отмечается поражение сердечно-сосудистой системы в связи с отложением холестериновых бляшек. Специфического лечения не разработано.

Митохондриальные болезни

MELAS-синдром — митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами. Заболевание манифестирует эпизодами нарушенного сознания, снижением когнитивных функций, эпизодической рвотой, мигренью и прогрессирующей тугоухостью. Неврологическая картина характеризуется внезапным развитием гемипа-

реза, афазии, гемианопсии, атаксии или корковой слепоты, которые могут частично или полностью регрессировать. Приступы провоцирует лихорадка. Другие симптомы — кардиомиопатия, лактатацидоз, низкорослость, мышечная слабость, «рваные красные волокна» при биопсии мышц, непереносимость физических нагрузок. Поражаются преимущественно задние отделы мозга и базальные ядра. Клиническая картина разворачивается в возрасте до 40 лет. Неврологическая симптоматика не всегда связана с определенным сосудистым бассейном. Для терапии рекомендуют коэнзим Q₁₀, карнитин, витамин С, рибофлавин, кортикостероиды.

Органические ацидурии проявляются в раннем детстве острым эпизодом метаболического ацидоза, опасного для жизни. Может отмечаться гипогликемия. Провоцирующие факторы — интеркуррентные заболевания с лихорадкой, эксикоз и неправильная диета (повышенное употребление белка). Нейрорадиологические исследования могут выявить очаговые изменения.

Метилмалоновая ацидемия у детей до 1 года проявляется вялостью, гипотонией, задержкой развития, рвотой, гепатомегалией. В более старшем возрасте отмечаются повторные эпизоды кетоацидоза, лейкопении, тромбоцитопении, анемии. Острый экстрапиримидный синдром в виде вторичной дистонии может возникать вследствие билатерального некроза бледных шаров. У некоторых пациентов эффективны высокие дозы цианокобаламина (1—2 мг внутримышечно ежедневно) вместе с левокарнитином. У выживших после криза обычно формируются хореоатетоз и дистония с грубой умственной отсталостью. Возможный терапевтический эффект приносит пересадка печени.

Для пациентов с изовалериановой ацидезией характерны необычный запах «потных ног», «сырный» запах мочи. Отмечаются нейтропения и тромбоцитопения. Иногда эффективны высокие дозы рибофлавина (100—300 мг в день). Глутаровая ацидурия характеризуется прогрессирующей дистонией, развивающейся после периода нормального развития. Начало острое, после интеркуррентной инфекции. При МРТ выявляется повреждение хвостатых ядер и скорлупы.

Наследственные синдромы

Синдром Марфана — аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, связанное с количественными и качественными дефектами фибриллина. Описано более 30 мутаций. Характерны разнообразные нарушения формирования скелета, глазных яблок и сердечно-сосудистой системы. У таких больных отмечаются арахнодактилия, удлиненные дистальные отделы конечностей, нестабильность суставов, недостаточность аортального клапана, часто расширена аорта, могут наблюдаться

коарктация аорты, пролапс и кальциноз митрального клапана. Дилатация и разрыв восходящей аорты приводят к ишемии головного, спинного мозга или нервных сплетений. Недостаточность аортального клапана осложняется инфекционным эндокардитом. Выявляются мешотчатые аневризмы внутричерепных или сонных артерий.

Синдром Элерса—Данлоса — аутосомно-доминантный дефект синтеза коллагена, проявляется гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов и ломкостью сосудов, что часто осложняется кровотечениями. Фенотипической диагностики для данного синдрома недостаточно, необходимо выявление дефекта коллагена. Отмечаются разрывы артерий, венозные свищи и внутричерепные аневризмы. Сердечно-сосудистые нарушения у таких больных включают дефекты межжелудочковой перегородки, недостаточность аортального клапана, пролапс митрального клапана.

Эластическая псевдоксантома проявляется избыточным образованием складок кожи и мелкими выпуклыми оранжево-желтыми папулами («куриная кожа») в складках. Характерны поражения коронарных артерий и инфаркт миокарда. Инсульты встречаются редко, к ним приводит сопутствующая артериальная гипертензия. Часты кровоизлияния в сетчатку, внутричерепные аневризмы.

Нейрофиброматоз — аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью. Может сочетаться с окклюзиями сосудов головного мозга, образованием анастомозов в базальных ганглиях, напоминающих болезнь моямая. Инсульты связаны с тяжелой артериальной гипертензией.

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное полисистемное заболевание. Инфаркт мозга, вызванный рабдомиомой сердца, отмечается в 30% случаев, однако развитие гемипареза нехарактерно. Ангиография выявляет внутричерепные аневризмы.

Синдром Штурге—Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз) характеризуется односторонним пятном красного цвета, расположенным в зонах первой и второй ветвей тройничного нерва. На противоположной стороне отмечаются гемипарез и гомонимная гемианопсия. На стороне пятна ангиоматоз поражает и мягкую оболочку, причем на поверхности коры откладываются кальцификаты, что провоцирует фокальные эпилептические приступы и умственную отсталость различной степени. Может развиваться гемигипертрофия лица. Типичны монокулярный буфтальм (бычий глаз) вследствие ангиоматоза сосудистой оболочки и глаукома.

Синдром Клиппеля—Треноне—Вебера — нейрокожный синдром, характеризуется триадой: кожные гемангиомы с нарушениями развития глубоких вен системы и лимфатических сосудов и гипертрофии соответствующих костей и мягких тканей. Чаще поражаются конечности, но страдать может лю-

бая часть тела. Лечение консервативное (лимфодренажный массаж). Характерны АВМ спинного мозга, церебральные артериовенозные фистулы, церебральные аневризмы и аплазия виллизиева круга.

Недержание пигмента (синдром Блоха—Сульцбергера) — X-сцепленный доминантный синдром, фатальный для лиц мужского пола. Характерны «закрученные» участки гиперпигментации, особенно на туловище («мраморный торт»). Поражения кожи проявляются поэтапно, вначале — воспалительные везикулы, затем — папулы, затем — гиперкератоз и позже — гиперпигментация. Пигмент обычно исчезает в старшем возрасте (после 30 лет). Поражение ЦНС отмечается у 30% пациентов и проявляется умственной отсталостью, эпилепсией (включая инфантильные спазмы) и двигательными нарушениями. Также отмечается целый ряд аномалий глазных яблок, ногтей, волос и зубов. Дифференциальный диагноз следует проводить с гипомеланозом Ито, при котором кожные повреждения гипопигментированные, в виде полос и пятен. Неврологические нарушения включают умственную отсталость, двигательные нарушения и эпилепсию.

Воздушная эмболия возникает как осложнение различных операций, применения центральных венозных катетеров, церебральной ангиографии, искусственного прерывания беременности, пневмоторакса, а также при дайвинге и приеме внутрь перекиси водорода. Попавший в артериальное русло газ способен вызвать воздушную эмболию мозговых артерий. Церебральная воздушная эмболия может протекать субклинически или сопровождаться тяжелыми неврологическими нарушениями и смертью. Для лечения рекомендуют гипербарическую кислородную терапию. Жировая эмболия — тяжелое осложнение переломов костей. Характерны нарушения сознания, судороги, петехиальная сыпь на коже, дыхательные нарушения.

Сосудистые мальформации ЦНС включают АВМ, кавернозные, венозные мальформации, теле-

ангиэктазии и мальформации вены Галена (ВГМ), которые могут привести к спонтанным внутричерепным кровоизлияниям. Риск ГИ при венозных мальформациях и капиллярных телеангиэктазиях крайне низок. Клиническая диагностика внутричерепного кровоизлияния у ребенка младшего возраста очень сложна. Основные симптомы — выбухание большого родничка и судороги — могут отмечаться при многих состояниях. Очень редко развивается синдром внезапной смерти от недиагностированных мальформаций. Обширная гематома у грудного ребенка может приводить к гиповолемии. Характерный симптом — потеря сознания после травмы, с последующим периодом активного сознания («мнимого благополучия») и нарастающей тяжестью состояния [30].

АВМ часто манифестируют у детей в возрасте до 15 лет; 80—85% церебральных АВМ расположены в полушариях, остальные находятся в задней черепной ямке. Только 12—18% АВМ манифестируют в детстве (рис. 1). Клинические проявления — головная боль, эпилепсия, очаговые неврологические симптомы, рвота, менингеальные симптомы, сонливость и кома. Более вероятно кровотечение из мелких АВМ. Крупные АВМ манифестируют судорогами и комой. Лечение — облитерация или резекция АВМ. Иссечение АВМ не всегда возможно в связи с локализацией в таких важных областях, как таламус или гипоталамус. Возможна эндovasкулярная облитерация. До 70% пациентов после оперативного лечения АВМ находятся в ремиссии эпилепсии и обходятся без противоэпилептической терапии, у 11% детей есть риск развития эпилепсии в послеоперационном периоде [31].

Кавернозные мальформации состоят из слоя эндотелиальных клеток, группирующихся и отделенных друг от друга коллагеновой стромой, могут располагаться супра- или инфратенториально. Предположительная распространенность 0,4—0,9%. Имеют семейный характер, с аутомно-доминантным на-

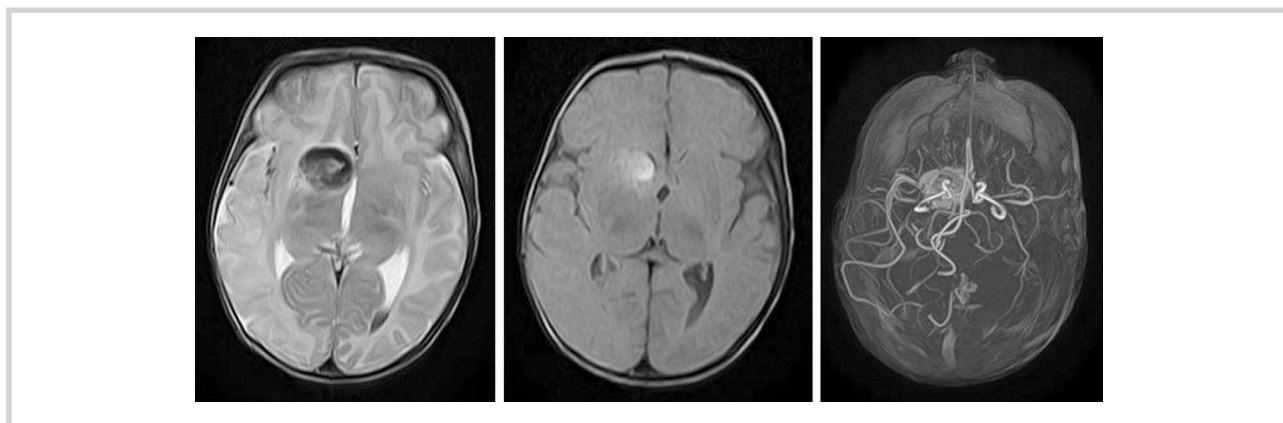


Рис. 1. Пациентка К., 10 мес. Диагноз: неонатальное ОНМК (10 дней). АВМ.

Магнитно-резонансные томографии (МРТ) и ангиография (МРА) на 23-и сутки жизни. В 10 мес: левосторонний гемипарез. Психомоторное развитие соответствует возрасту. ЭЭГ: региональное замедление биоэлектрической активности в левой центрально-височной области.

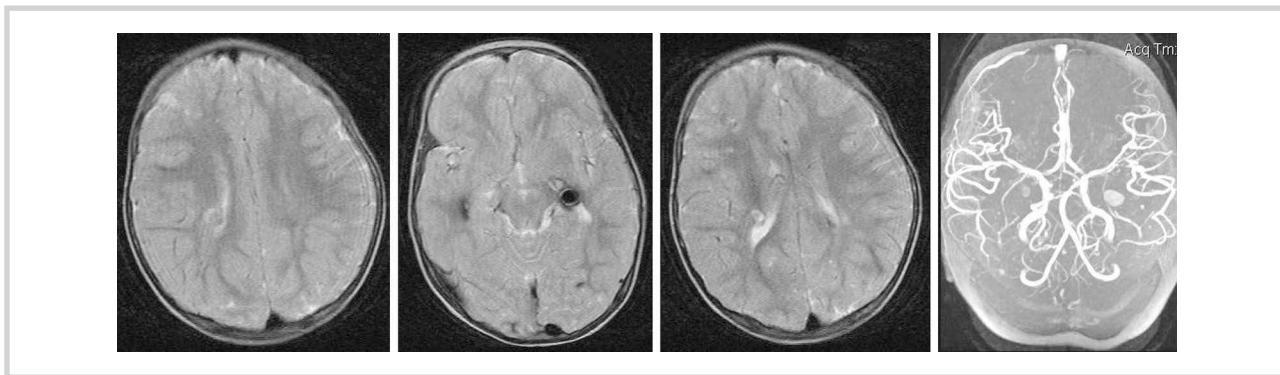


Рис. 2. Пациент П., 6 лет. Множественные кавернозные ангиомы больших полушарий и мозжечка.

Симптоматическая фокальная эпилепсия. ЭЭГ: региональная эпилептиформная активность (правая височно-затылочная область, левая затылочная область). В неврологическом статусе: норма.

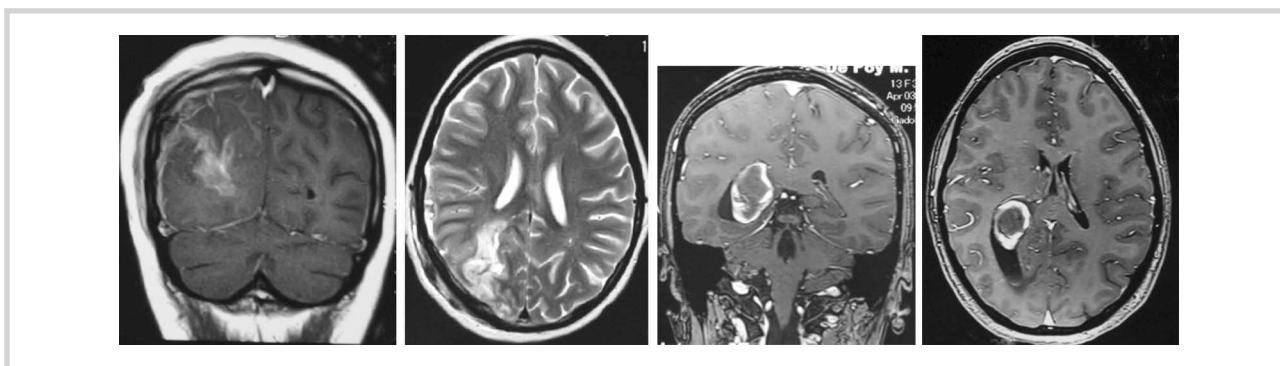


Рис. 3. Пациентка П., 13 лет. Идиопатический ГИ.

Симптоматическая фокальная эпилепсия. Неврологический статус: анизокория OS>OD, левосторонняя гемианопсия, туловищная атаксия слева.

следованием и вариабельной пенетрантностью. Инфратенториальные мальформации находятся между мозжечком и стволом мозга (рис. 2). Дебютным симптомом могут быть судороги. У 30% пациентов заболевание манифестирует с кровоизлияния; у 25% неоперированных пациентов в течение 1 года происходит повторное кровоизлияние [32].

Венозные мальформации — самый частый вариант сосудистых мальформаций ЦНС. Они часто протекают субклинически и выявляются случайно при МРТ, которую обычно проводят из-за головной боли, эпилепсии или по другим показаниям. Риск кровотечений из них ничтожно мал — не выше 0,15% в год. Резекция венозных мальформаций может привести к венозному инфаркту.

Капиллярные телеангиэктазии состоят из расширенных капилляров. Паренхима гистологически нормальна. Риск кровотечений крайне мал.

ВГМ составляют около 30% мальформаций у детей в возрасте до 1 года. Клинически проявляются макроцефалией, гидроцефалией и эпилепсией. В более старшем возрасте обнаруживаются головные боли, гидроцефалия, эпилепсия, умственная отсталость, происходят субарахноидальные кровоизлияния. Гидроцефалия является результатом венозной гипертензии или стеноза синусов Вальдьева водо-

провода. Редко манифестируют паренхиматозным или субарахноидальным кровоизлиянием. Внутричерепное кровоизлияние можно лечить эндоваскулярно. Современное лечение проводят путем транскатетерной эмболизации. У большинства пациентов требуется дополнительное шунтирование при гидроцефалии [33].

Внутричерепные аневризмы являются редкостью у детей. Только 1—2% всех аневризм отмечаются у детей младше 18 лет. Субарахноидальное кровоизлияние является наиболее распространенным их проявлением. Детские аневризмы по локализации и виду отличаются от взрослых, почти 1/3 аневризм сосудов головного мозга у детей находятся в вертебрально-базилярной системе (рис. 3). Треть составляют гигантские аневризмы. Мальчики страдают чаще девочек. Аневризмы могут сочетаться с коарктацией аорты, фиброзно-мышечной дисплазией, болезнью моямой, поликистозом почек, серповидно-клеточной анемией, синдромами Марфана, Элерса—Данлоса, эластической псевдоксантомой, синдромами Клиппеля—Треноне—Вебера и Козна (марфаноидный фенотип, умственная отсталость, микроцефалия, микрогнатия). Внутричерепные аневризмы сочетаются с различными аномалиями ЦНС (гипоплазия мозолистого тела, стеноз

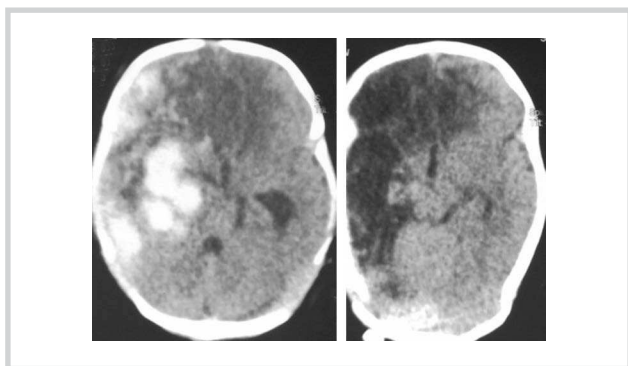


Рис. 4. Пациент К., 2 года. ГИ в возрасте 1 мес. Гемофилия А.
В неврологическом статусе: левосторонний гемипарез, моторная алалия.

сильвиева водопровода, энцефалоцеле, гипоплазия мозжечка и гидромиелия). Церебральная ангиография имеет важное значение при разрыве аневризм сосудов головного мозга. При высоком риске разрыва аневризмы (например, при коарктации аорты, поликистозе почек) предпочтительно проведение не ангиографии, а МРА или спиральной КТ с трехмерной реконструкцией. Лечение — эндоваскулярная облитерация [34].

Болезни крови, наследственные или приобретенные, являются частой причиной внутричерепных кровоизлияний у детей. Внутричерепное кровоизлияние при гемофилии отмечается у 1—2% детей (рис. 4), при тромбоцитопении — до 8%, при дефиците витамина К — у 63—65%. Внутричерепные кровоизлияния могут также отмечаться у пациентов с гипофибриногемией, гипопротромбинемией, болезнью Виллебранда, полицитемией и повышенной вязкостью крови.

Опухоль-ассоциированные внутричерепные кровоизлияния могут быть начальным проявлением

опухоли мозга. Большинство кровоизлияний происходят в злокачественные первичные опухоли или метастазы. Кровотечение, очевидно, возникает в случае богатой васкуляризации опухоли. Кровоизлияние может произойти в опухоль нейроэктодермального происхождения, медуллобластому, нейрочитому, ангиому сосудистого сплетения, глиобластому, аденому гипофиза, гемангиобластому и опухоли астроцитарного и эпендимального происхождения.

Комплексная терапия лейкозов в 1—2% случаев может привести к тромбозу сосудов головного мозга или кровоизлиянию. Другие причины кровоизлияний у детей включают абсцесс мозга, герпетический энцефалит и ВИЧ-инфекцию, лечение с применением АКТГ и химиотерапии, церебральные васкулиты и васкулопатии, наркоманию (кокаин, амфетамин), интоксикации этанолом, болезни соединительной ткани, наследственные болезни обмена (болезнь Менкеса, гиперцитруллинемия, глутаровая ацидурия и изовалериановая ацидурия), осложнения стоматологических манипуляций [17].

В необходимые диагностические исследования при подозрении на инсульт входят: 1) клинический анализ крови, время свертывания и время кровотечения; 2) определение глюкозы, электролитов; 3) липидный профиль; 4) серология на сифилис; 5) СОЭ; 6) тест на беременность; 7) рентгенография грудной клетки; 8) электрокардиография; 9) эхокардиограмма; 10) КТ/МРТ; 11) дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов; 12) МРА.

Таким образом, при диагностике инсульта у детей следует учитывать многообразие причин и провоцирующих факторов, частоту их осложнений и своевременно назначать необходимые диагностические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Детский инсульт в практике семейного врача. Актуальные вопросы заболеваний сердечно-сосудистой системы. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Тыва: Кызыл; 2005;115-123.
3. Yock-Corrales A, Mackay M, Mosley I. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2011;58:2:156-163.
4. Turney C, Wang W, Seiber E, Lo W. Acute pediatric stroke: contributors to institutional cost. *Stroke.* 2011;42:11:3219-3225.
5. Go A. AHA Statistical Update, Heart Disease and Stroke Statistics — 2013. *A Report from the American Heart Association.* 2012.
6. Fullerton H, Wu Y, Zhao S, Johnston S. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology.* 2003;61:2:189-194.
7. Morgenstern L, Hemphill J III, Anderson C. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010;41:9:2108-2129.
8. Kirkham F, Hogan A. Risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *CNS Spectr.* 2004;9:454-464.
9. Kramarow E, Lentzner Rooks H. Health and aging chartbook: Health, United States, 1999. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 1999;30-38; 92-93.
10. Fullerton H, Wu Y, Sidney S, Johnston S. Recurrent hemorrhagic stroke in children: a population-based cohort study. *Stroke.* 2007;38:10:2658-2662.
11. Christerson S, Strömberg B. Childhood stroke in Sweden, I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatr.* 2010;99:11:1641-1649.
12. Lo W, Hajek C, Pappa C. Outcomes in children with hemorrhagic stroke. *JAMA-Neurol.* 2013;70:1:66-71.
13. Blom I, De Schryver E, Kappelle L. Prognosis of hemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:4:233-239.
14. Beslow L, Licht D, Smith S. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. *Stroke.* 2010;41:2:313-318.
15. Зыков В.П., Комарова И.Б., Ушакова Л.В. Ишемический инсульт у детей. *Российский медицинский журнал.* 2008;6:27-31.
16. Launthier S, Carmant L, David M et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology.* 2000;54:371-378.
17. Jordan L, Hillis A. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:4:199-208.

18. Amlie-Lefond C. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation*. 2009;119:1417-1423.
19. Ganesan V, Prengler M, McShane M. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Annals of Neurology*. 2003;53:167-173.
20. Mackay M, Wiznitzer M, Benedict S. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011;69:1:130-140.
21. Mallick A, Ganesan V, Kirkham F. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014;13:1:35-43.
22. Roach E, Golomb M, Adams R. 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;39:2644-2691.
23. Kuhle S, Massicotte P, Chan A. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost*. 2004;92:4: 722-728.
24. Venkatesan C, Wainwright M. Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases. *Pediatr Neurol*. 2008;38:4:243-247.
25. Scott R, Smith E. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:1226-123.
26. Okeda R, Arima K, Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke*. 2002;33:2565-2569.
27. De Veber G, Roach E, Riela A, Wiznitzer M. Stroke in Children: Recognition, Treatment, and Future Directions. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2000;7:309.
28. Balkaran B, Char G, Morris J. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1992;120:360-366.
29. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков*. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литера; 2011;241.
30. Хачатрян В.А. и др. *Цереброваскулярная патология у детей*. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. СПб.: Деятка; 2006;147-181.
31. Тиссен Т.П. Диагностика и эндоваскулярное лечение АВМ спинного мозга у детей. II Всероссийская конференция «Детская нейрохирургия. НИИ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко. Материалы конференции, Екатеринбург; 27-29.06.2007;93-94.
32. Орлов Ю.А., Орлов М.Ю. Каверномы головного мозга у детей (обзор литературы и анализ собственных наблюдений). ИНХ им. акад. А.П. Ромоданова. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2005;1:42-50.
33. Петрухин А.С. *Клиническая детская неврология*. М.: Медицина; 2008;1088.
34. Jordan L, Kleinman J, Hillis A. Intracerebral hemorrhage volume predicts poor neurologic outcome in children. *Stroke*. 2009;40:5:1666-1671.