

## ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2005, приложение № 9.

© Чучин М.Ю., 2004

М.Ю. Чучин

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ СИНУС-ТРОМБОЗ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва

Острые нарушения мозгового кровообращения являются актуальной проблемой не только во взрослом, но и детском возрасте. Меняется и представление о безусловном преобладании церебральных геморагий в пользу ишемических расстройств; большинство зарубежных педиатрических публикаций посвящено именно ишемическим инсультам. Все большее внимание уделяется острым нарушениям венозного мозгового кровообращения, в частности, тромбозам церебральных синусов. Эта тема отечественными педиатрами и неврологами не освещалась и представляет определенный интерес.

**Эпидемиология.** Регистрируемая частота инсульта в детском возрасте имеет значительный разброс. Приводятся цифры от 2 до 13 на 100 000 детей ежегодно [1—6]. Регистрируемое соотношение церебральных ишемий к геморрагиям также значительно различается — от примерно равных соотношений до соотношения 3:1 [6—8]. В США частота ишемического инсульта определялась 2—3, в Канаде — 2,7—3,5, во Франции — 7,8 на 100 000 [3—5]. Острое нарушение мозгового кровообращения может быть представлено как артериальными, так и венозными окклюзиями. Частота тромбозов венозных синусов составляет от 0,29 до 0,67 на 100 000 детей в год [2, 9]. Некоторые исследователи к данной патологии относят 25% всех церебральных ишемий детского возраста, подчеркивая, что улучшающаяся диагностика синус-тромбоза увеличивает, соответственно, частоту его регистрации [10].

Среди детских инсультов предлагается выделение «неонатально-перинатального инсульта». Он определяется как «церебро-вазкулярное расстройство, возникшее между 28 неделями гестации и 28 днями постнатальной жизни» [3]. Частота его остается пока неуточненной. Так, в Канадском педиатрическом регистре инсульта (CPISR) — одном из наибольших когортных исследований — 25% детей с инсультом относились к новорожденным [11]. Еще в одном исследовании детей с неонатальными судорогами (возраст — старше 31-й недели гестации) инфаркт мозга регистрировался в 12% [12], его частота устанавливалась в 26,4 на 100 000 в год. Эти цифры

сопоставимы с приводимыми еще в одном исследовании — 28,6 на 100 000 в год [13]. NHDS (National Hospital Discharge Survey) определяет частоту инсульта у детей менее 30 дней жизни в 26,4 на 100 000, из них к ишемиям относятся 17,8:100 000 в год [3].

При неонатально-перинатальном инфаркте NHDS за 1980—1998 гг. к наиболее частым причинам относит инфекции, заболевания сердца и крови. Менее 5% инфарктов связывается с «асфиксией в родах» [3]. Нарушения коагуляции (врожденные протромботические состояния) регистрируются примерно у половины детей с церебральным тромбозом [14—16]. Также ответственными за развитие тромбоза могут быть материнские факторы риска — прохождение тромбами печеночного и легочного кругов кровообращения с достижением мозговых сосудов. Подчеркивается, что беременность является состоянием относительной гиперкоагуляции (снижение содержания активатора белков С и S, продукции тромбина, белка С и фибриногена) [17]. Тромбозы венозных синусов все чаще регистрируются у новорожденных и грудных детей [10, 18]. Предполагается, что около половины всех случаев регистрировавшихся церебральных тромбозов развивались в неонатальном периоде [18], приводятся цифры от 41% до 61,2% у новорожденных [10, 19]. Заслуживает внимания факт редкой встречаемости синус-тромбозов у недоношенных [20].

Чаще всего тромбируется верхний сагиттальный синус, вторым по частоте поражения является латеральный синус (поперечный и сигмовидный); тромбоз может распространяться на систему как поверхностных, так и глубоких вен мозга [9, 18].

**Факторы риска.** При синус-тромбозе факторы риска по тромбозу выявлялись в 77% случаев [18]. Ответственными за тромбообразование считаются как «местные», так и «общие» причины. В 60—65% регистрируются множественные факторы риска [9, 20].

**Возрастной фактор.** У новорожденного снижена способность плазмы генерировать тромбин — его образование отсрочено и образующееся количество меньше, чем у взрослых (оно сравнимо с количеством тромбина у взрослого человека, полу-

чающего терапевтические дозы гепарина). В раннем детском возрасте генерация тромбина нарастает, составляя примерно 75% от «взрослых» значений. Однако эта склонность к гипокоагуляции нивелируется сниженной концентрацией в плазме антитромбина (примерно 0,50 U/ml), которая начинает приближаться к «взрослым» показателям к 3 месяцам жизни. У плода содержание антитромбина еще меньше — от 0,2 до 0,37 U/ml при гестационном возрасте 19—38 недель. Также при рождении понижено содержание витамин К-зависимых коагулирующих факторов (II, VII, IX, X). Начиная с периода новорожденности уровень витамин К-зависимых белков быстро нарастает и к 6 месяцам уже приближается к показателям взрослых, однако до подросткового возраста остается ниже на 20%. Однако аналогичная динамика наблюдается для ингибирующих коагуляцию протеинов (белки С и S), составляя примерно половину от «взрослых» показателей у новорожденного. У новорожденного снижена концентрация плазминогена (до 50% «взрослых» значений), что замедляет образование плазмина и снижает способность к тромболизису. Тромбоциты новорожденного менее реактивны к тромбину, аденозиндифосфату/эпинефрину и тромбоксану А<sub>2</sub>. Парадоксально, но время кровотечения у новорожденных укорочено. Причинами считаются большие размеры красных кровяных клеток, высокий гематокрит и повышенное содержание фактора Виллебранда. Возрастные особенности свертывающих и антисвертывающих систем приводят исследователей к заключению, что новорожденные особенно склонны к тромбообразованию; частота тромбозов (разной локализации, как венозных, так и артериальных) устанавливается 0,51 на 10 000 в год. Основное число тромбозов у детей первого года жизни относится к венозным тромбозам [21]. Тромбозам венозных синусов способствуют более медленный кровоток и высокий гематокрит у новорожденных и грудных детей, пониженное содержание тромбомодулина в стенке синуса, равно как и большая подверженность стенки механической травматизации [10, 18].

### **Наследуемые протромботические расстройства**

Большинство детей, имеющих один врожденный (наследуемый или спорадический) протромботический фактор риска, не развивают первый тромботический эпизод до подросткового возраста. Однако ситуация может измениться, если будет наличествовать дополнительный (один или несколько) приобретенный фактор риска [9, 22]. Спонтанный тромбоз в результате врожденных нарушений коагуляции может впервые возникнуть и в грудном возрасте, что обязательно должно учитываться, особенно у здорового по другим параметрам ребенка.

Наиболее часто наследуются мутации V фактора Лейдена или протромбина (20210A), сопровождаемые дефицитом антитромбина, белков С и S, ги-

пергомоцистинемией и дисфибриногенемией [23, 24]. Сочетание наследуемых мутаций V фактора с дефицитом белков С и S или антитромбина, 20210A вариантом протромбина, 5-MTHFR или повышенным липопротеином (a) [Lp (a)] представляет особо высокий риск ранних сосудистых осложнений [25]. Среди прочих наследуемых нарушений системы коагуляции с риском развития тромбоза зафиксированы дефекты плазминогена [26], ингибитора активатора плазминогена [27, 28], дефицит 2-го кофактора гепарина [29], увеличение липопротеина (a) [Lp(a)] и VIII фактора [30, 31].

Риск возникновения повторных тромбозов также нарастает с увеличением числа наследуемых факторов риска. Nowak-Gottl устанавливает возрастание риска повторных тромбозов в 4,6 раза у детей с единственным тромбофилическим дефектом после первого тромботического эпизода и в 24 раза — при множественности наследуемых факторов [25].

Врожденные протромботические состояния обнаруживались в 31% тромбозов венозных синусов [32].

Вследствии мутации V фактора возникает резистентность плазмы к активированному белку С. Примерно 95% лиц с положительным тестом на резистентность к активированному белку С имеют данную мутацию. Остальные 5% составляют лица, использующие оральные контрацептивы, имеющие волчаночный антикоагулянт и другие редкие мутации V фактора [33]. Особенно часто мутация V фактора встречается среди лиц кавказской национальности, причем в качестве одиночной предрасполагающей к тромбозу мутации [28]. Данная мутация (G-A в нуклеotide 1765) наблюдается от 3% до 8% всей популяции и гомозиготна в 0,1% [23]. Сравнительно редко данная мутация встречается среди африканской и азиатской популяций [33]. Дети, гомо- или гетерозиготные по мутации V фактора, обычно развивают первый тромботический эпизод в пубертате, с частотой 0,28% [34]. Однако данная мутация очень часто регистрируется при тромботическом эпизоде у новорожденного и грудного ребенка. Гетерозиготность повышает риск тромбозов в 5—10 раз, а гомозиготность — в 80 раз [35]. Тромбозы могут возникать как в венозной, так и артериальной системе. Мутация зафиксирована при таких исходах церебральных расстройств, как порэнцефалия и ДЦП [36].

Частота мутации протромбина 20210A установлена в 4—5% в средиземноморской и в 2—3% в кавказской популяциях [21], что выводит данное расстройство на второе место по частоте среди всех наследуемых протромботических состояний. Гомозиготность регистрируется исключительно редко. В отличие от гомозигот по дефициту антитромбина III, белков С и S, которые ответственны за возникновение тромбозов в начале жизни, гомозиготы протромбина 20210A имеют более мягкие клинические проявления и разворачивают их в молодом возрасте [21].

Описаны два основных типа дефицита *анти-тромбина III*. Тип I — вызванный мутацией количественный дефект, реализующийся как в снижении синтеза, так и понижении функциональной активности антитромбина III. Тип II — дефект качественный, характеризующийся понижением активности антитромбина III при его нормальном содержании в плазме. Имеются сообщения о тромботических осложнениях дефицита антитромбина III у грудных детей, хотя обычно они манифестируют на втором десятилетии жизни; de Veber G. et al. докладывали около 60 случаев педиатрических венозных тромбозов [37]. U. Nowak-Gottl et al. определяют риск тромбообразования у гетерозигот в 10 раз выше, чем в контроле [25].

*Дефицит белка C* наследуется аутосомно-доминантно и представлен в виде 2 типов. Тип I — количественный дефицит с понижением как содержания белка C в плазме, так и его функциональной активности (примерно 50% от нормы). Тип II встречается менее часто и характеризуется снижением активности белка C при его нормальном содержании в плазме. Гетерозиготы определяются с частотой 0,2%. Тромбозы у гетерозигот не наблюдаются до 15 лет, однако у детей с тромбозами регистрация гетерозигот колеблется от 0 до 25%. Возникновение тромбозов в детстве связано с наличием дополнительных протромботических факторов риска [21, 38]. У гомозигот наблюдаются тяжелые клинические проявления тромбозов: при содержании белка C менее 0,01 U/ml — неонатальная фульминантная пурпура или диссеминированное внутрисосудистое свертывание, при более высоком содержании белка (от 0,05 до 0,25 U/ml) у выживших наблюдаются повторные тромботические эпизоды [21, 38].

*Дефицит белка S* также может быть 2 типов — с количественным и качественным дефицитом. Гетерозиготы обычно манифестируют тромботическими расстройствами (как венозными, так и артериальными) в молодом возрасте. Тем не менее в 3 исследованиях зарегистрировано 40 детей, гетерозиготных по дефициту белка S, манифестировавших тромботическими расстройствами [21, 38]. Среди новорожденных, развивавших фульминантную пурпуру, также зарегистрировано небольшое количество гомозигот или комбинированных с другими протромботическими факторами риска гетерозигот [21].

Классическая гомоцистинурия, сопровождающаяся *гипергомоцистинемией*, как причина детских тромбозов, известна достаточно давно [1]. Другим частым вариантом расстройства является полиморфизм гена *метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)*. Частота данного состояния подчеркивается выявлением аллеля у 60% лиц в кавказской популяции; в этом же исследовании гомозиготность полиморфизма по MTHFR составляла от 5 до 15% [39]. Мутации MTHFR установ-

лены как независимый фактор риска по развитию ишемического инсульта у детей.

*Повышение содержания Lp (a)* у взрослых лиц связывается с увеличением риска развития атеросклероза [40]. Роль расстройства при венозных тромбозах пока остается неясной. Однако последние данные предполагают считать повышение Lp (a) независимым фактором риска по тромбозам у детей [30].

Пока еще неизвестен конкретный механизм, обуславливающий постоянное *повышение VIII фактора свертывания*. В одном исследовании повышение VIII фактора более 1500 IU/l фиксировалось в 25% всех венозных тромбозов [31]. Лейденская группа по изучению тромбофилии констатировала, что данное расстройство является независимым фактором риска по развитию венозного тромбоза. Лица с увеличением концентрации VIII фактора более 1500 IU/l имеют риск в 6 раз выше тех, у кого его концентрация ниже 1000 IU/l [21].

Зафиксировано примерно 45 вариантов *дисфибриногенемий*, возникающих в основном благодаря точечным мутациям и предрасполагающих к развитию тромбозов [41]. Обычное наследование — аутосомно-рецессивное; встречаемость редкая (при тромбозах у взрослых устанавливалась в 0,8%). Более часто дисфибриногенемии ассоциируются с кровотечениями, однако M. Mosesson регистрировал их у 20% лиц с тромбозами, в том числе и венозными. Гомозиготность встречается очень редко, ассоциируется с ювенильными артериальными инсультами, окклюзией брюшной аорты и послеоперационным тромбоэмболизмом. Возможно провоцирование тромбообразования инфузиями фибриногена [41].

### **Приобретенные факторы риска**

*Инфекции*. Серьезным фактором риска развития тромбофилии, в том числе и внутрочерепных венозных тромбозов, является бактериальный сепсис [10, 18]. При гнойных менингитах, в частности менингококковом, при менингококкемии избыточное потребление белков C, S и антитромбина III, повреждение активированного эндотелиального комплекса белка C признаются ответственными за развитие тромбозов [42, 43].

Хорошо известны тромботические осложнения у детей при ветряной оспе. В первую очередь, ответственными за развитие тромбофилии является преходящий дефицит белка S, возникающий вследствие образования циркулирующих в крови антител к нему [44, 45]. Помимо этого, показано присутствие волчаночного антикоагулянта у здоровых в остальном детей, развивавших локальные тромбозы, ДВС и фульминантную пурпуру после острой варицеллезной инфекции [45]. Данные состояния не имеют отношения к давно известному осложнению ветряной оспы — преходящим васкулитам церебральных артерий, при-

водящим к развитию ишемических артериальных инсультов у детей.

Среди ВИЧ-инфицированных лиц тромбофилия чаще наблюдалась у взрослых и при оппортунистических инфекциях. Ответственным за тромбоцистические осложнения может быть зафиксированное увеличение антител к кардиолипидам (антифосфолипидный синдром — АФЛ-синдром) [21].

Локальная инфекция, обычно вызываемая *Fusobacterium septicemia*, может быстро прогрессировать до развития тромбозов больших шейных вен [46]. Гнойный тромбоз вен внутренней яремной вены (синдром Lemierre'a) является редкой причиной тромбозов у детей. Однако в некоторых сериях наблюдений частота эмболических осложнений и смертность весьма высоки, что заставляет помнить о возможности данного заболевания [47]. К тромбозу венных синусов может приводить локальная инфекция параназальных синусов, периротальная и периорбитальная инфекция, так же как и гнойный мастоидит [18].

**Нефротический синдром.** Ответственными за развитие тромбозов считаются протеинурия и потеря плазменных низкомолекулярных белков, особенно антитромбина III, также наблюдающееся увеличение уровня свертывающих белков, в частности фибриногена. Дополнительными факторами риска являются гемоконцентрация, повышение вязкости крови, использование диуретиков и гиподинамия [48, 49]. Тромбообразование возможно как в венах, так и в артериях. Чаще поражаются почечные вены, однако локализация окклюзии может быть любой, в том числе и внутричерепной [48]. Большинство эпизодов тромбоза фиксируется в течение 3 месяцев от развития нефротического синдрома [49].

**Аутоиммунные заболевания.** Нередко диагноз аутоиммунного заболевания устанавливается после первого тромботического осложнения, особенно при наличии дополнительных факторов риска по тромбофилии [50]. Венозные тромбозы зафиксированы при иммунном поражении толстого кишечника, болезнях Кавасаки, Бехчета, системной красной волчанке, синдроме Sjögren, пурпуре Шенлейна — Геноха [9, 10, 18]. Механизмы развития тромбозов до конца не ясны; предполагается истощение тканевого ингибитора — антикоагулянта, модулирующего специфические факторы свертывания (VIIa/тканевой фактор, Ха, тромбин) [51]. Данная тромбофилия не соотносится с развитием васкулитов (в том числе и церебральных), являющихся независимым фактором риска по тромбозу [52].

**Антифосфолипидный синдром** относится к самостоятельным факторам риска по развитию тромбозов, в том числе и церебральных [53]. Он определяется или наличием волчаночного антикоагулянта, удлиняющего фосфолипид-зависимое тромбообразование, или наличием антикардиолипидных антител. Природа данных антител и механизмы реали-

зации тромбозов остаются до конца неясными. Независимо от происхождения, антитела способны провоцировать дальнейшее тромбообразование и повторные эпизоды ишемии. Их наличие не предсказывает увеличение риска по развитию инсульта у детей; уровень антител, связанный с наибольшим риском развития инсульта, пока не установлен [21].

**Центральный венозный катетер.** Катетеризация крупных вен является одним из факторов риска по развитию тромбоза, независимо от возраста пациента [49]. В некоторых наблюдениях связь неонатальных венозных тромбозов с катетеризацией фиксировалась в 90% случаев [54]; регистрация церебральных тромбозов у новорожденных наблюдалась в 29% [20].

**Медикаменты и химические препараты.** Инсульты (как ишемические, так и геморрагические), развивающиеся в результате приема медикаментов или употребления химических средств, нечасты, но легко распознаваемы. Регистрируются при употреблении амфетаминов, экстази, кокаина, фенциклидина, нюханий клея, лечении препаратами L-аспарагиназы,  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, применении анаболиков и оральных контрацептивов [10, 21]. Употребление оральной контрацепции повышает риск тромбообразования в 4 раза, особенно у лиц с тромбофилией. При наличии мутации V фактора и 20210A протромбина риск повышается соответственно в 35 и 16 раз [21].

**Беременность.** Во время беременности риск тромбообразования возрастает в 5 раз [21], поскольку беременность является гиперкоагуляционным состоянием — повышается уровень vWF, V и VIII факторов и фибриногена, понижается уровень белка S, подавляется фибринолиз с понижением ингибиторов плазминогена 1 и 2 [55].

**Малигнизация.** Тромбообразованию может способствовать как опухолевый процесс, так и применение химиотерапии (в основном L-аспарагиназы). Врожденные протромботические нарушения и приобретенные факторы риска (например, длительная венозная катетеризация) являются дополнительными факторами риска. Так, у 309 детей с острым лимфобластным лейкозом протромботические факторы выявлялись у 21% из всех пациентов и у 88% из детей с развившимся тромбозом. В другом исследовании среди 77 детей с аналогичным заболеванием тромбозы отмечены у 14%. Из этой группы у 64% были врожденные протромботические факторы риска, у 18% ассоциировались с терапией L-аспарагиназой и у 27% — с катетеробусловленной бактериемией [21].

**Травма** — давно зафиксированный фактор риска по развитию синус-тромбоза. Неоднократно подчеркивается преимущественная роль непроникающей травмы головы, причем нередко травма достаточно легкая — так называемая «тривиальная травма головы». Особое значение данный фактор приобретает у новорожденных и грудных детей. Незакры-

тые черепные швы способствуют большему механическому смещению стенок венозного синуса, вызывая их повреждение — расслаивающие гематомы и отрыв лоскута интимы [56].

*Дегидратация* относится к важным факторам риска по развитию венозных тромбозов, возникающих вследствие сгущения и повышения вязкости крови [9, 10, 18].

*Врожденные заболевания сердца.* Ответственными за тромбозы венозных синусов при врожденных пороках сердца считаются полицитемия и высокий гематокрит [10].

*Заболевания печени* — самостоятельный фактор риска по развитию тромбозов в результате нарушения синтеза белков коагуляционного каскада [9, 10, 18].

### Клинические проявления

Клинические проявления тромбоза синусов во многом зависимы от возраста и могут варьировать от очень незначительных (отказ от пищи, возбудимость, сонливость) до очень выраженных (кома). Генерализованные судороги, повышение температуры тела, угнетение или возбудимость, респираторный дистресс — частые симптомы у новорожденных и грудных детей [9, 10, 18]. В более старшем возрасте чаще отмечаются клинические признаки повышения внутричерепного давления — головная боль, рвоты, застойные явления на глазном дне, парез отводящего нерва [9, 10, 18, 57]. При тромбозе латерального синуса (поперечного и сигмовидного) нередко картина «псевдоопухоли мозга» (доброкачественной внутричерепной гипертензии). В настоящее время считается необходимым исключать синус-тромбоз у всех лиц с синдромом доброкачественной внутричерепной гипертензии. Иногда головная боль может быть интенсивной, напоминая таковую при субарахноидальном кровоизлиянии. Дисфункция черепных нервов может быть представлена наружным офтальмопарезом в сочетании с гипостезией в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва, экзофтальмом и хемозом (тромбоз кавернозного синуса); парезом отводящего нерва, вестибулярной нейропатией, шумом в ухе, парезом лицевого нерва (тромбоз латерального синуса); парезом бульбарной группы нервов (синдром яремного отверстия) и развитием синдрома Lemierre'a при тромбозе яремной вены. При переходе тромбоза на корковые вены (корковый венозный инфаркт мозга) чрезвычайно типичны парциальные судороги и местное (в той же области, где отмечались судороги) развитие пареза. Венозные инфаркты в этом случае располагаются кортикально-субкортикально, проходя со временем геморрагическую трансформацию. При переходе тромбоза на прямой синус и глубокие вены мозга развиваются двусторонние инфаркты глубинных структур мозга (подкорковых узлов), верхних отделов ножек мозга и мозжечка, также с последующей геморрагической трансформа-

цией, что проявляется снижением уровня сознания и генерализованными судорогами [9, 10, 18, 58].

Возможны спонтанное разрешение тромбоза — реканализация тромба, катастрофическое течение — эпистатус, выраженные церебральные геморрагии (как осложнение тромбоза), неконтролируемое повышение внутричерепного давления [9, 10].

### Параклиническая диагностика

Верификация диагноза тромбоза церебральных венозных синусов, так же как и венозного инфаркта мозга, осуществляется методами нейровизуализации. Подчеркивается, что частота регистрации данной патологии, с расширением употребления нейровизуализационных технологий, все более возрастает [9, 10]. НСГ считается допустимым скрининговым методом — у доношенных новорожденных выявление внутрижелудочковых или перивентрикулярных кровоизлияний (конкретно геморрагий в хвостатое ядро или таламус) чрезвычайно подозрительно на тромбоз синусов и требует более валидизированной нейровизуализации [2, 20]. Так, в одном исследовании у доношенных новорожденных с синус-тромбозом внутрижелудочковые кровоизлияния определялись в 33%, кровоизлияния в хвостатое ядро — в 20% и таламус — в 16% случаев [20].

КТ мозга является, как правило, первым нейровизуализационным методом при подозрении на острую церебральную ишемию. КТ без контрастирования способствует диагностике, однако может быть неинформативной в 10—40% случаев; многое определяется квалификацией радиолога [57, 58]. «Прямыми» признаками тромбоза синусов считаются симптом «шнура» («хорды», cord sign), гиперденсивности синусового стока (dense triangle sign) и при контрастировании симптом «пустой дельты» (empty delta sign) [58—61]. Симптом «шнура» регистрируется достаточно редко (до 7%), определяется довольно легко и представлен усилением плотности тромбированной крупной кортикальной вены, дренирующей в синус (рост тромба из синуса в вену). Симптом гиперденсивности синусового стока регистрируется легко и часто, однако следует обязательно учитывать определенные возрастные особенности. У новорожденных и грудных детей, вследствие медленного церебрального венозного кровотока, синусовый сток и в норме часто имеет повышенную плотность (гиперденсивность) на КТ, это относится и к плотности верхнего сагиттального синуса, хорошо визуализируемого в стандартных аксиальных проекциях [60]. Поэтому данный признак приобретает значимость при наличии дополнительных радиологических симптомов. Также можно встретить физиологическое «удвоение» синуса в области стока — в виде правого и левого или верхнего и нижнего сегментов. Поперечный синус в стандартных аксиальных проекциях визуализируется редко; изменения его плотности имеют те же возрастные

особенности; односторонняя гиперденсивность является, безусловно, диагностически значимой. Немаловажное значение имеют другие симптомы тромбоза синусов, выявляемые при КТ без контрастирования. В хорошо визуализируемом верхнем сагиттальном синусе легко заметить ограниченную расслаивающую стенку синуса гематому, имеет значение и визуализация лакун синуса в виде треугольных участков его наружного контура. Большое значение имеет равномерное усиление сигнала (повышение плотности) от намета мозжечка — симптом «яркого мозжечка», — наблюдающееся при тромбозе латерального синуса [62—63]. При тромбозе крупных венозных коллекторов, каковыми являются синусы, нередко регистрируется нейровизуализационная картина отека мозга в виде «щелевидных» боковых желудочков, сглаженности борозд, некоторых цистерн и изменения нормального соотношения плотности между белым и серым веществом мозга. Однако неоднократно подчеркивалось, что данные признаки не являются облигатными при тромбозе синусов [58, 63]. При КТ с контрастированием легко узнаваем симптом «пустой дельты» (выявляемый в 30% случаев) в виде гиподенсивного треугольного участка в синусовом стоке (обтекаемый контрастом тромб) [58, 59, 61]. Кортиковые венозные инфаркты на КТ представлены гиподенсивными зонами. Они часто наблюдаются при тромбозе верхнего сагиттального синуса, располагаясь кортикально-субкортикально, нередко в обоих полушариях мозга. Венозные инфаркты, в отличие от артериальных, имеют четко пониженную плотность даже на ранних стадиях возникновения, их границы определяются достаточно хорошо, нередко медиальная граница зоны пониженной плотности прилежит к стенке сагиттального синуса; область расположения инфаркта не соответствует зоне васкуляризации конкретного артериального бассейна. При тромбировании латерального синуса можно регистрировать корковые инфаркты в конвекситальных отделах височной доли мозга и мозжечке; распространение тромбоза на базальные мозговые вены ведет к инфарктам базальных отделов височных и лобных долей мозга. Тромбирование прямого синуса и глубоких вен мозга приводит к двусторонним глубинным венозным инфарктам, захватывающим область подкорковых ганглиев, верхних отделов ножек мозга и мозжечка. В первые дни границы инфарктов практически неразличимы из-за выраженного перифокального отека; характерным признаком данной ситуации является чрезвычайно резкий отек глубинных структур мозга и белого вещества, с резким отграничением серого вещества коры и подлежащих структур, последние имеют сильно пониженную плотность [62, 63]. В дальнейшем (в различные сроки, чаще на 2—3-й неделе, иногда раньше) наблюдается геморрагическая трансформация венозных инфарктов. Она может быть

представлена как «лентовидное» усиление плотности контура извилин очага, как «пальцевые отпечатки» повышенной плотности в глубине очага (соответствуют диапедезным кровоизлияниям) или как сливная гематома в глубине очага. При тромбозе глубоких вен наблюдается симметричное геморрагическое пропитывание глубинных структур мозга, верхних отделов ножек мозга и мозжечка [63].

МРТ мозга визуализирует как венозные инфаркты, так и сам тромб в синусе; тромб представлен повышением интенсивности сигнала T1-T2, со временем интенсивность сигнала изменяется, соответственно меняющимся парамагнитным характеристикам крови. Еще более валидным методом является МР-венография [64]. В настоящее время «методом выбора» для диагностики синус-тромбоза считается МРТ и МР-венография; в сомнительных случаях показана ангиография [58, 64].

Большое значение протромботических расстройств в генезе синус-тромбоза обуславливает рекомендации расширенного лабораторного исследования. Помимо общеизвестных показателей предлагается определять протромбин (INR), частичное тромбопластиновое время, активность и количество белка С, активность и количество белка S, антитромбин III и его активность, резистентность к активированному белку С, мутацию V фактора Лейдена, мутацию протромбина 20210A, уровень гомоцистеина, MTHFR-полиморфизм, липидный профиль, Lp (a), антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, фибриноген и его активность, VIII фактор свертывания [10].

#### Терапевтические подходы

Рандомизированные исследования по лечению ишемического инсульта (как артериального, так и венозного) в детском возрасте отсутствуют. Также нет мультицентровых контролируемых количественных исследований по эффективности и безопасности первичной и вторичной профилактики инсульта, за исключением такового при серповидно-клеточной анемии. Это связывается с более редкой частотой инсульта по сравнению со взрослым возрастом, большим количеством и нередким сочетанием факторов риска по инульту у детей, гетерогенностью исследуемых детских популяций и поздним поступлением в стационар [3, 9, 10]. Лечение обычно экстраполируется с такового у взрослых пациентов, хотя эффективность и безопасность применяемых методов непосредственно для «детского» инсульта остается неустановленной или же рекомендации по лечению основываются на небольших, нерандомизированных группах наблюдений [3, 10].

К неспецифическим методам относятся контроль оксигенации, дегидратации, гипертермии, аспирации, глюкозы сыворотки, судорог, возвышенного положения головы, резких колебаний внутричерепного давления.

**Заместительная терапия** свежезамороженной плазмой или концентратами белка С использовалась для лечения гомозиготного дефицита белков С и S [65]. Поскольку в период новорожденности и нескольких последующих месяцев жизни низкий уровень антитромбина III и плазминогена может угнетать эффект антикоагулянтов и тромболитиков, свежезамороженная плазма (для поднятия их уровня) улучшает эффективность терапии [66]. Свежезамороженная плазма давно используется с заместительной целью и в более старших возрастах, в частности при тяжелых бактериальных инфекциях.

**Антикоагулянтная терапия.** Показано, что дети, особенно новорожденные и грудные, отвечают на антикоагуляционную и тромболитическую терапию отлично от взрослых [21]. Это отражает возрастные изменения в развивающейся системе гемостаза и требует возраст- и весозависимых дозировок препаратов. Антикоагулянтная терапия начинается с гепаринов, предпочтительнее низкомолекулярных; продолжительность ее от 5 до 10 дней, но может требоваться и более длительный срок при тромбозе венозных синусов [67]. Переход от парентеральных гепаринов к пероральным кумаринам (варфарину) требует еще 5—10 дней комбинированного приема обоих препаратов, пока не будет достигнута терапевтическая «варфариновая» антикоагуляция. Это время комбинированной терапии имеет решающее значение при предполагаемом дефиците белков С и S, чей уровень может снижаться варфарином. Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от преходящих или персистирующих факторов риска по тромбозу. В общем, установлены 3 месяца лечения после первого тромботического эпизода с разрешившимся фактором протромботического риска; при сохраняющемся факторе риска или остаточной сосудистой обструкции рекомендуется 6 месяцев приема антикоагулянтов. Более пролонгированное лечение применяется при персистирующих факторах риска по тромбозу или повторных тромботических эпизодах [21]. При тромбозе венозных синусов у детей нет установленных правил; это обуславливает (по данным CPISR) отсутствие применения антикоагулянтной терапии у  $\frac{2}{3}$  новорожденных и  $\frac{1}{3}$  более старших детей с синус-тромбозом [9].

**Стандартный гепарин** является наиболее часто используемым препаратом как у взрослых, так и детей [68]. У новорожденных и грудных детей увеличение клиренса гепарина и связанного с белками плазмы гепарина, так же как и низкая концентрация плазменного антитромбина III, требуют больших дозировок препарата. Болюсная доза от 75 до 100 U/кг позволяет достигать терапевтического уровня активированного частичного тромбопластинового времени у 90% пациентов. Поддерживающие дозы возраст-зависимы, наивысшие у новорожденных и грудных детей — 28 U/кг/ч, для более старших — 18—20 U/кг/ч [69]. Побочными

эффектами могут быть увеличивающийся риск кровотечения, гепариновая тромбоцитопения и, при длительном лечении, остеопороз.

Безопасность и эффективность *низкомолекулярных гепаринов* подтверждены для лечения и профилактики педиатрических тромбозов [70, 71]. Однако контролируемых сопоставлений лечения стандартным и низкомолекулярными гепаринами у детей нет. Терапевтический уровень после 4 ч от введения равен примерно 0,6—1,0 анти-Xa U/ml и может быть постепенно достигнут при дозе эноксипарина 1,0 мг/кг подкожно каждые 12 ч. Большие дозы — 1,5 мг/кг / 12 ч подкожно — требуются для достижения данного уровня у новорожденных и детей менее 2 месяцев жизни [71]. Длительное лечение требует контроля возможного развития остеопороза.

**Оральные антикоагулянты.** Варфарин успешно используется у детей и контролируется определением протромбинового времени (International Normalised Ratio), увеличивающегося в 2—3 раза, хотя имеются сообщения, что и меньший уровень может быть адекватным. Определение терапевтического уровня особо значимо для новорожденных и грудных детей, так как он подвержен колебаниям под влиянием диеты, конкурирующих определенных медикаментов, вирусных инфекций и желудочно-кишечных расстройств [67, 69].

**Тромболитики.** Тканевой активатор плазминогена применяется у новорожденных и более старших детей для лечения как артериальных, так и венозных тромбозов и считается безопасным при дозе от 0,1 мг/кг/ч до 0,5 мг/кг/ч при продолжающейся инфузии; число фиксируемых побочных эффектов незначительно [69, 72]. Открытое нерандомизированное исследование фиксировало эффективность и безопасность применения комбинации тромболитиков (урокиназы) и антикоагулянтов (гепарина) при детских тромбозах [73]. Однако при синус-тромбозе использовалось только местное введение тромболитиков — с помощью микрокатетера или при операции тромбэктомии. Возможными осложнениями считаются трудности местного введения катетера, местное и дистантное кровотечение и повреждение сосуда. Роль тромболитиков при лечении детского синус-тромбоза остается невыясненной, хотя имеется ряд сообщений об их успешном применении [37, 74, 75].

**Новые препараты.** Синтетические пентасахариды и прямые ингибиторы тромбина расцениваются как возможная альтернатива стандартным и низкомолекулярным гепаринам; у детей, однако, они не применялись [21].

**Антиагреганты.** Неонатальные тромбоциты менее активны по отношению к тромбину, аденозиндифосфату/эпинефрину и тромбоксану  $A_2$ . Однако время кровотечения у новорожденных укорочено вследствие больших размеров красных клеток крови, повышенного гематокрита и увеличенного

содержания фактора Виллебранда. Эти отличия затрудняют подбор оптимальных доз антиагрегантов. У более старших детей для профилактики цереброваскулярных тромбозов использовались эмпирически низкие дозы аспирина от 1 до 5 мг/кг/сут, дипиридамол 2—5 мг/кг/сут, однако данных, подтверждающих их эффективность, недостаточно [3, 69]. Также нет исследований о применении тиклопидина, клопидрогеля и новых препаратов — антагонистов гликопротеина IIa/IIb в педиатрической практике [69].

### Исходы

При тромбозе венозных синусов худший исход отмечается у новорожденных и детей первого года жизни [9, 10, 18, 57]. У более старших детей зарегистрирован более оптимистичный исход — 50% выходили без дефекта [10, 18]; некоторые исследователи приводят и более высокий процент благополучного исхода [57, 76]. Данные результаты не имеют удовлетворительного объяснения и, видимо, связаны с различными методологическими подходами. Тромбоз глубоких вен мозга (или переход тромбоза на глубокие вены) регулярно при-

водит к тяжелой инвалидности [57]. Повторные тромбозы синусов в педиатрических исследованиях не отмечались [18, 57]; хотя в наблюдениях у взрослых в течение первого года после эпизода тромбоза у 11% лиц возникали повторы [10]. Смертность от цереброваскулярных заболеваний является одной из 10 наиболее частых причин в детском возрасте [3]. Смертность при ишемическом инсульте ниже, чем при геморрагическом [6]. Однако, признавая драматическое уменьшение смертности детей от инсульта за последние 20 лет в целом, подчеркивается наименьшее ее снижение при церебральных ишемиях — с 0,1 до 0,08 на 100 000 в год [77]. Наиболее высок риск смертности на первом году жизни, причем преимущественно при неоперинатальном инсульте [78]. По данным National Center of Health Statistics (США), на 1994 г. в возрасте меньше года смертность остается неизменной за истекшие 40 лет [3]; в США за 1998 г. смертность составляла 7,8 на 100 000 в год [78]. Частота летальных исходов при синус-тромбозе (исследуемая группа — 143 ребенка) составляла в 8%; множественный тромбоз синусов увеличивал смертность [79].

### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2005, приложение № 10.

© Коллектив авторов, 2004

А.С. Колбин <sup>1)</sup>, Н.П. Шабалов <sup>1)</sup>, О.И. Карпов <sup>2)</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПЕДИАТРИИ

<sup>1)</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,

<sup>2)</sup> Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Практика использования фторхинолонов (ФХ) в педиатрии распространена во всем мире. В то же время во многих странах, в том числе и в России, эти лекарственные средства (ЛС) имеют возрастные ограничения к использованию [1]. Подобное явление описано в литературе, посвященной фармакоэпидемиологическим аспектам, как использование ЛС с категорией «unlicensed» (нелицензированные) [2]. Назначая нелицензированные ЛС, педиатры рискуют понести ответственность. К сожалению, если они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения, у педиатров нет выбора. В то же время имеющаяся в распоряжении практикующего врача информация об эффективности и безопасности использования ФХ

у детей ограничена, а единичные публикации по результатам их применения не всегда соответствуют принципам доказательной медицины. Целью настоящего обзора явился анализ имеющейся литературы по эффективности и безопасности использования ФХ у детей на основе принципов доказательной медицины.

Анализируя использование ФХ у детей, мы опирались на исследовательскую стратегию «Medline» (с 1980 г. по декабрь 2003 г.), а также данные Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на декабрь 2003 г.), Red Book (2003), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003), Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001,

1. Schoenberg B.S., Mellinger J.F., Schoenberg D.G. // Neurology. — 1978. — Vol. 28. — P. 763—768.
2. Broderick J., Talbot G.T., Prenger E. et al. // J. Child Neurol. — 1993. — Vol. 8. — P. 250 —255.
3. Lynch J.K., Deborah G.H., de Veber G. // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109. — P. 116—123 .
4. Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. et al. // J. Clin. Epidemiol. 1995. Vol. 48. — P. 1343—1348.
5. Kittner S.J., Adams R.J. // Curr. Opin. Neurol. — 1996. — Vol. 9. — P. 53 — 56.
6. Lanthier S., Carmant L., David M. et al. // Neurology. — 2000. — Vol. 54. — P. 371 — 378.
7. Lanska M.J., Lanska D.J., Horwitz S.J., Aram D.M. // Pediatr. Neurol. — 1991. — Vol. 7. — P. 333 — 341.
8. Gabis L.V., Yangala R., Lenn N.J. // Pediatrics. — 2002. — Vol. 110. — P. 924 — 928.
9. De Veber G., Andrew M. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 417— 423.

10. Carvalho K.S., Garg B.P. // *Neurol. Clin.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1061—1077.
11. De Veber G. // *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry.* — *Paediatr. Child Health*, 2000. — A17.
12. Estan J., Hope P. // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1997. — Vol. 76. — F88—F93.
13. Yager J.Y., Thornhill S.A. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1997. — Vol. 21. — P. 167—174.
14. De Veber G., Chan A., Monagle P. et al. // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 1533—1537.
15. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. // *Arch. Neurol.* — 1999. — Vol. 56. — P. 967—971.
16. Golomb M.R., MacGregor D.L., Domi T. et al. // *Ann. Neurol.* — 2001. — Vol. 50. — P. 163—168.
17. Delorme M.A., Burrows R.F., Oforu F.A., Andrew M. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1992. — Vol. 18. — P. 81—90.
18. Carvalho K.S., Bodensteiner J.B., Connolly P.J., Garg B.P. // *J. Child. Neurol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 574—580.
19. De Veber G., Andrew M., Adams M. et al. // *Ann. Neurol.* — 1995. — Vol. 38. — Suppl. — S 32.
20. Wu Y.H., Miller S.P., Chin K. et al. // *Neurol.* — 2002. — Vol. 59. — P. 315—320.
21. Hoppe C., Matsunada A. // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2002. — Vol. 49. — P. 521—539.
22. Andrew M. // *Thromboembolic complications during infancy and childhood.* / Eds. Andrew M.M.P., Brooker L. — Hamilton, 2000. — P. 47—110.
23. Dahlback B. // *Blood.* — 1995. — Vol. 85. — P. 607—614.
24. Rosendaal M., Mayen A., de Koning A. et al. // *Leukemia.* — 1997. — Vol. 11. — P. 1281—1289.
25. Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz K. et al. // *Blood.* — 2001. — Vol. 97. — P. 858—862.
26. Dolan G., Preston F. // *Fibrinolysis.* — 1988. — Vol. 2. — P. 26—34.
27. Sartori M. // *Thromb. Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 956.
28. Ridker P., Hennekens C., Schmitz C. et al. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 385—388.
29. Weisdorf D., Edson J. // *Haematol.* — 1991. — Vol. 77. — P. 125—126.
30. von Depka M., Nowak-Gottl U., Eisert R. et al. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 3364—3368.
31. O'Donnel J., Laffan R., Hartmeier M. et al. // *Clin. Lab.* — 2001. — Vol. 47. — P. 1—6.
32. DeVeber G., Adams M., Andrew M. et al. // *Can. J. Neurol. Sci.* — 1995. — Vol. 22. — Suppl. — S21—24.
33. Zoller B., Hillap A., Berntorp E. et al. // *Ann. Rev. Med.* — 1997. — Vol. 48. — P. 45—58.
34. Simioni P., Sanson B., Prandoni P. et al. // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 81. — P. 198—202.
35. Rosendaal F. // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 610—619.
36. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Grethner J.K., Philips T.M. // *Ann. Neurol.* — 1998. — Vol. 44. — P. 663—675.

37. De Veber G., Monagle P., Chan A. et al. // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 1539—1543.
38. Israels S., Seshia S. // *J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 111. — P. 5624.
39. McColl M., Chalmers E., Thomas A. et al. // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 81. — P. 690—694.
40. Peng D., Zhao S., Wang J. // *J. Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 6. — P. 1—6.
41. Mosesson M. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1999. — Vol. 25. — P. 311—319.
42. Achtman M. Global epidemiology of meningococcal disease. // *Meningococcal disease.* / Ed. Cartwright K. — Chicester, 1995. — P. 159—175.
43. Faust S., Levin M., Harrison O. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 408—416.
44. Josephson C., Nuss R., Key N. et al. // *Pediatr. Res.* — 2001. — Vol. 50. — P. 345—352.
60. Faust S., Levin M., Harrison O. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 408—416.
45. Kurugol Z., Vardar F., Ozkinay F. et al. // *Acta Paediatr.* — 2000. — Vol. 89. — P. 1186—1189.
46. Turay U., Ergogan Y., Ergun P. et al. // *Respirology.* — 2001. — Vol. 6. — P. 171—173.
47. Hagelskjaer Kristensen L., Prag J. // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P. 524—532.
48. Andrew M., Brooker L. // *Pediatr. Nephrol.* — 1996. — Vol. 10. — P. 88—99.
49. Andrew M. // *Nathan and Orkin's hematology of infancy and childhood.* / Eds. Nathan D., Orkin S.H. — Philadelphia, 1998. — P. 155—157.
50. Ko S., Kang S., Lee S. et al. // *J. Korean Med. Sci.* — 2001. — Vol. 16. — P. 814—816.
51. Ertenli I., Kiraz S., Celik I. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60. — P. 1149—1151.
52. Grip O., Svensson P., Lindgren S. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 35. — P. 619—623.
53. Yuen S., Lan K., Steinberg A. et al. // *J. Paediatr. Child Health.* — 2001. — Vol. 37. — P. 405—408.
54. Massicotte M., Dix D., Monagle P. et al. // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 133. — P. 770—776.
55. Bonnar J., Green R., Norris L. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1999. — Vol. 25. — P. 481—485.
56. Newton T.H., Gooding C.A. // *Neuroradiol.* — 1975. — Vol. 115. — P. 635.
57. Barron T.F., Gusnard D.A., Zimmermann R.A., Clancy R.R. // *Pediatr. Neurol.* — 1992. — Vol. 8. — P. 112—116.
58. Ameri A., Bousser M. // *Neurol. Clin.* — 1992. — Vol. 10. — P. 87—111.
59. Buonanno F.S., Moody D.M., Ball R.M. // *Neurol.* — 1982. — Vol. 12. — P. 288—292.
60. Kriss V.M. // *Pediatr. Radiol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 817—819.
61. Virapongse C., Cazenave C., Quisling R. et al. // *Radiol.* — 1987. — Vol. 162. — P. 779—785.
62. Osborn A.G. *Diagnostic neuroradiology.* — 1<sup>st</sup> ed. — Chicago, 1994.
63. Fishbein N.J., Dillon W.P., Barkovich A.J. *Teaching atlas of brain imaging.* — New-York; Stuttgart; Thieme, 2000. — P. 329—332.
64. Medlock M.D., Olivero W.C., Hanigan W.C. et al. // *Neurosurg.* — 1992. — Vol. 31. — P. 870—876.

65. Schmidt B., Andrew M. // *Pediatrics*. — 1995. — Vol. 96. — P. 939—943.
66. Andrew M., Vegh P., Jhonston M. et al. // *Blood*. — 1992. — Vol. 80. — P. 1998—2005.
67. Streif W., Andrew M. // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1283—1312.
68. Merli G., Spiro T.E., Olsson G.G. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 191—202.
69. Dix D., Andrew M., Marzinotto V. et al. // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 439—445.
70. Massicotte P., Adams M., Marzinotto V. et al. // *J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 128. — P. 313—318.
71. Knofler R., Dinger J., Kabus M. et al. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2001. — Vol. 27. — P. 169—174.
72. Manco-Johnson M.J., Nuss R., Hays T. et al. // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 446—453.
73. Greisemer D.A., Theodorou A.A., Berg R.A. et al. // *Pediatr. Neurol.* — 1994. — Vol. 10. — P. 78—80.
74. Higashida R.T., Helmer E., Halbach V.V. et al. // *Am. J. Neuroradiol.* — 1989. — Vol. 10. — Suppl. — S. 4—6.
75. Monagle P., Michelson A.D., Bovill E., Andrew M. // *Chest*. — 2001. — Vol. 19. — Suppl. — 344S—370S.
76. Schevell M.I., Silver K., O'Gorman A.M. et al. // *Pediatr. Neurol.* — 1989. Vol. 5. — P. 161—165.
77. Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al. // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59. — P. 34—39.
78. Murphy S. Death: Final Data for 1998. *National Vital Statistics Reports*. — National Center for Health Statistics, 2000.
79. De Veber G., MacGregor D., Curtis R., Mayank S. // *J. Child Neurol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 316—324.