

ТРАНЗИТОРНЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ АРТЕРИОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТЕЧЕНИЯ

УДК 616.8–005

Кессель А.Е.¹, Щедеркина И.О.¹, Колтунов И.Е.^{1,2}, Дроздова И.М.¹, Гузева В.И.³¹ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков²Российский Университет Дружбы народов, Россия³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

TRANSIENT CEREBRAL ARTERIOPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND COURSE

Kessel A.E.¹, Shchederkina I.O.¹, Koltunov I.E.^{1,2}, Drozdova I.M.¹, Guzeva V.I.³¹Morozov Child City Hospital, Center for treatment of cerebrovascular disease in children and adolescents²Russian University of Friendship of Peoples, Russia³Saint Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of Russia

Ишемический инсульт (ИИ) в педиатрической практике является относительно редкой патологией. По разным данным частота встречаемости ИИ у детей составляет от 1,2 до 7,6 на 100 тыс [1–3]. Между тем, инсульт одна из частых причин смерти у детей [4], около 50% детей, перенесших артериальный ишемический инсульт (АИИ), имеют стойкие неврологические или психические нарушения [4], что приводит к значительной социальной дезадаптации. У почти 40% процентов пациентов детского возраста, перенесших ИИ, не удается установить этиологию [5, 6]. Специальная классификация подтипов артериального ишемического инсульта у детей (Paediatric Stroke Classification (PSC)) была предложена в 2005 г. на основе классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). При разработке данной классификации была проанализирована литература, включившая исследования ишемического инсульта у детей, с 1970 г. В PSC все варианты артериального ишемического инсульта у детей были разделены на 8 подтипов:

1. АИИ у больных серповидно-клеточной анемией;
2. кардиоэмболический АИИ;
3. АИИ вследствие цервикальной артериальной диссекции;
4. АИИ при синдроме мойя-мойя;
5. АИИ вследствие стено-окклюзивной церебральной артериопатии;
6. АИИ вследствие другой установленной этиологии;
7. АИИ вследствие нескольких возможных причин;
8. АИИ неустановленной этиологии [7].

Несмотря на очевидные преимущества, PSC однако не нашла широкого применения, вероятно, в связи с отсутствием консенсуса между специалистами и трудностями оценки динамики артериопатии [8].

В ноябре 2007 г. в рамках Международного исследования детского ишемического инсульта (International Pediatric Stroke Study (IPSS)), была создана рабочая группа из 14 врачей (10 детских невропатологов, 2 детских гематолога и 1 детский ревматолог) для разработки основанной на принципах доказательной медицины классификации детского ишемического инсульта и унификации терминологии. Первая версия стандартизированной классификации детского ишемического инсульта (Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation (CASCADE)) являлась компиляцией классификации PSC, критериев диагностики артериопатий детского возраста G. Seibire и критериев первичного ангиита ЦНС L. Calabrese и J. Mallek [9,10]. В последующих версиях был сформулирован основной принцип новой классификации – классификация должна основываться на анатомической системе.

С целью минимизации субъективности классификация в значительной степени основывается на объективных анатомических доказательствах причины инсульта, включая нарушения в работе сердца, шейных и внутричерепных сосудов. Однако, классификация CASCADE не включает случаи инсульта, наблюдающегося до 29 дня после рождения.

Надежность классификации была подтверждена статистически: коэффициент IRR (Inter-rater reliability) был признан высоким ($k=0,78$, 95% ДИ 0,49, – 0,94)[8].

В классификации CASCADE были разработаны 3 раздела:

- I. Классификация острого АИИ у детей (период до 1 мес с момента возникновения симптомов заболевания);
- II. Критерии типов острого АИИ у детей;

III. Эволюция церебральной артериопатии – классификация хронического АИИ у детей (период более 1 мес с момента дебюта заболевания).

Согласно данной классификации острый артериальный ишемический инсульт у детей можно определить как:

1. Инсульт вследствие артериопатии мелких сосудов мозга (АМС);
2. Инсульт вследствие унилатеральной/фокальной церебральной артериопатии детства (УФЦА);
3. Инсульт вследствие билатеральной церебральной артериопатии (БЦА) детства;
4. Инсульт вследствие аорто-цервикальной артериопатии (АЦА);
5. Кардиоэмболический инсульт;
6. Инсульт вследствие другой установленной или неустановленной этиологии;

Мультифакториальный инсульт [11].

В классификации CASCADE разнообразные факторы риска (Secondary Classification System) приведены как приложение к основной классификации острого артериального ишемического инсульта [8].

Артериопатии

В последнее десятилетие было доказано, что одной из основных причин артериального ИИ у детей является церебральная артериопатия различной этиологии [10, 12]. Так, анализ данных пациентов после первичного артериального ишемического инсульта в период с 1978 г. до 2000 г., включенных в педиатрическую неврологическую систему (Pediatric Neurology service) показал, что у 79% детей наблюдались отклонения при проведении магнитно-резонансной ангиографии (МРА) [13].

По результатам международного исследования детского ИИ, проведенного в 2009 и включавшего 676 пациентов в возрасте от рождения до 19 лет (IPSS), при нейровизуализации артериопатия была выявлена у 53% пациентов, у тех детей, которым проводилось исследование церебральных сосудов [12].

В другом наблюдении 2006 года, включавшем 50 детей с первичным артериальным ИИ, патология интракраниальных и цервикальных артерий была зафиксирована у 86% детей [14].

В 2004 г. Sebire G., Fullerton H. и соавторы представили более полную систематизацию церебральных васкулопатий детского возраста [10, 15]:

1. Невоспалительные васкулопатии

1.1. Артериальная диссекция

1.2. Синдром Мойя-мойя: первичный (болезнь Мойя-мойя), вторичный (при серповидно-клеточной анемии, воздействии радиации, туберозном склерозе, нейрофиброматозе, синдроме Дауна).

1.3. Фокальная транзиторная церебральная артериопатия.

1.4. Врожденная дизгенезия церебральных сосудов.

1.5. Фибромышечная дисплазия.

1.6. Лекарственная васкулопатия (при употреблении кокаина, амфетамина, метилфенидата, фенилпропаноламина).

2. Первичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы.

2.1. С поражением больших сосудов (артериит Такаясу).

2.2. С поражением средних сосудов (узелковый периаартериит, гигантоклеточный артериит, болезнь Кавасаки).

2.3. С поражением малых сосудов (первичный ангиит ЦНС, синдром Шурга–Штрауса, гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейн–Геноха).

3. Вторичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы.

3.1. Коллагенозы.

3.2. Инфекционные васкулиты.

3.2.1. Вирусные (Varicellazoster, Cytomegalovirus, ВИЧ).

3.2.2. Бактериальные (при бактериальном менингите, болезни Лайма, туберкулезе).

3.2.3. Грибковые.

3.2.4. Паразитарные (цистицеркоз).

Патогенетической составляющей артериопатий является повреждение эндотелия сосуда с образованием стеноза в сочетании с реакцией гиперкоагуляции и с последующим тромбообразованием внутри сосуда [16].

Фокальная транзиторная церебральная артериопатия (ФТЦА) является наиболее частым типом артериопатии, выявляемой при ИИ у детей [10, 16], ее частота составляет по разным источникам от 25% [12] до 48% [16].

В настоящее время, наиболее вероятным механизмом возникновения фокальной церебральной артериопатии считается воспаление. Так, в одном из больших исследований ИИ у детей в 2009 г. было установлено, что у 25% детей и подростков имело место ФТЦА. Использование как однофакторной, так многофакторной модели, показало, что единственным фактором риска фокальной церебральной артериопатии являлись недавно перенесенные инфекции верхних дыхательных путей, а также наблюдалась тенденция связи с младшим школьным возрастом (5–9 лет). Одновременно отсутствовала связь фокальной церебральной артериопатии с полом, расой, наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, системной красной волчанки, онкологических злокачественных заболеваний крови, недавней лихорадкой, сепсисом [12].

В пользу инфекционно-воспалительной природы ФТЦА говорит и обнаружение у детей высоко специфичных для воспаления ангиографических проявлений (симптом «четок», нерегулярное мультисегментарное поражение) [16, 17]. В отличие от артериального ИИ «не-артериопатической» природы, клинические симптомы у большинства детей с ишемическим инсультом, обусловленным артериопатией, возникают не внезапно, а постепенно, и в первые несколько дней наблюдается ухудшение состояния. Прогрессирующее развитие симптомов связано с инсультом, возникшим вследствие артериопатии, особенно с предполагаемыми воспалительными артериопатиями [18]. Внезапное развитие наблюдается только у 32% детей с ИИ, связанным с артериопатией. Известно, что многие случаи ФТЦА связаны с вирусом ветряной оспы [19].

Исследование 50 детей с первичным АИИ показало, что артериопатия часто прогрессирует после детского инсульта, при этом вероятность рецидива была в три раза выше (отношение рисков в модели регрессии Кокса составила 3.2; 95% ДИ от 0,5 до 20,3; $p < 0,22$), чем при инсультах другой этиологии [14].

В связи с нарастающей актуальностью проблемы детского инсульта на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» Приказом Департамента здравоохранения города Москвы №169 от 27.02.2014 г. был создан «Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков» с целью изучения проблемы детского инсульта, организации помощи детям с острым нарушением мозгового кровообращения/транзиторными ишемическими атаками (ОНМК/ТИА), разработки эффективных методов лечения и профилактики. На базе Центра было проведено про-

спективное наблюдение детей с ИИ различной этиологии, с оценкой факторов риска, особенностей клинического течения и исходов. В нашей работе представлены результаты обследования пациентов с транзиторной церебральной артериопатией, как наиболее часто встречающейся патологией сосуда у детей с ИИ [12, 20].

Цель исследования: изучение основных факторов риска, особенностей клинических проявлений, течения и исходов артериального ИИ у детей, обусловленного транзиторной церебральной артериопатией (ТЦА).

Материалы и методы

В исследование включен 61 пациент с подтвержденным диагнозом артериального ИИ, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за период с 2013 по 2018 гг.

Всем пациентам было проведено стандартное обследование согласно утвержденному в Центре по лечению цереброваскулярной патологии у детей, диагностическому протоколу, используемому при подозрении на ОНМК у детей, поступающих в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», и включающий: неврологический осмотр с оценкой неврологического дефицита (шкала PedNIHSS – Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale) на 1-е, 7-е, 30-е сутки; оценка сознания по шкале Глазго; компьютерная томография (КТ) и магнитнорезонансная томография (МРТ) головного мозга, МР-ангиография интра- и экстракраниальных сосудов; клинический и биохимический анализ крови, включая маркеры воспаления, токсикологический тест; уровень глюкозы; оценка системы гемостаза (расширенная коагулограмма, генетический анализ на частые мутации генов системы гемостаза); ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи; ЭКГ (по показаниям холтеровское мониторирование); Эхо-КГ; анализ мочи; контроль артериального давления (по показаниям суточный мониторинг); контроль кислотно-щелочного состояния; термометрия; консультация специалистов (гематолог, ЛОР, кардиолог, нейрохирург, инфекционист, генетик – по показаниям); исход оценивался по шкале Рэнкин.

Результаты

В анализ вошел 61 пациент, из них 37 мальчиков, средний возраст детей – 7,8 лет. Период наблюдения составил от 16 месяцев до 5 лет (в среднем 2,6 года). У всех пациентов диагноз ИИ подтвержден клинически и по данным нейровизуализации. В острейшем и остром периоде (от 12 часов до 5 суток) проводилось МРТ головного мозга с МР-ангиографией головы и шеи.

При интерпретации результатов нейровизуализации использовались критерии диагностики артериопатий [5, 15]. К артериопатиям относят «любые аномалии артерий по данным ангиографии, исключая резкие окклюзии, которые могут соответствовать кардиоэмболии и особенности развития сосудов (гипоплазия позвоночных артерий, незамкнутый Виллизиев круг и др.), которые снижают компенсаторные возможности мозгового кровотока, однако, не способны самостоятельно привести к развитию инсульта».

В нашем наблюдении у 35 детей из 61, по данным нейровизуализации, в остром периоде выявлены признаки артериопатии. Из них у 24/31 зафиксированы признаки одностороннего фокального стеноза дистальной части внутренней сонной артерии (ВСА) и/или средней мозговой артерии (СМА) и/или передней мозговой артерии (ПМА) с/без окклюзии, не соответствующие по клинко-

рентгенологической картине другим видам артериопатий, которые были расценены в рамках ФЦА [12, 15]. В динамике нейровизуализация проводилась с учетом клинических проявлений (от 3 до 12 исследований у одного пациента): минимум двукратно через 3–6 и 9–12 месяцев. 28 пациентам проведена КТ-ангиография в промежутки от 7 суток – 4 месяцев от момента появления клинических симптомов инсульта (1 пациент двукратно), 8 – прямая катетерная ангиография.

Динамическое наблюдение и дообследование позволило уточнить тип артериопатии у пациентов с ФЦА: в 2 случаях – васкулит, дважды – прогрессирующая артериопатия, однократно диссекция ВСА с распространением на СМА, у 19 пациентов – транзиторная церебральная артериопатия (ТЦА).

Таким образом, в наше исследование вошло 19 пациентов от 1 года до 16 лет (соотношение мальчики vs девочки – 11 vs 8) с впервые возникшим ишемическим инсультом и подтвержденной транзиторной церебральной артериопатией. Группу контроля из 20 пациентов составили дети и подростки, перенесшие ИИ в бассейне кровоснабжения ВСА без признаков артериопатии, сопоставимые по полу и возрасту с группой ТЦА: возраст от 11 месяцев до 17 лет (средний – 5,1 год), пол (мальчики vs девочки – 15 vs 5). У одного пациента группы контроля инсульт был повторным.

В табл. 1 представлены типы артериопатий у всех пациентов, вошедших в анализ.

Нами был проведен анализ факторов риска развития ИИ в группе детей с ТЦА и в группе контроля, который представлен в табл. 2.

Основным фактором риска в основной группе явилось наличие инфекции в анамнезе (7 – инфекция верхних дыхательных путей, 1 – инфекция мочевыделительной системы, 1 – персистирующая герпесвирусная инфекция (Эпштейн-Барри вирус ветряной оспы), в 4 случаях перенесенная ветряная оспа в течение 12 месяцев от манифестации симптомов ОНМК. В группе контроля инфекционные заболевания встречались реже: трижды – инфекция верхних дыхательных путей, дважды – воспаление придаточных пазух носа.

При исследовании системы гемостаза в обеих груп-

Таблица 1. Типы артериопатий в обследованной группе пациентов

Тип артериопатии	Количество (общее 35)
Транзиторная церебральная артериопатия (ТЦА)	19
Диссекция:	6
Экстракраниальные сосуды	3
Интракраниальные сосуды	2
Сочетание экстра – и интракраниальных артерий	1
Васкулит	5
Вторичный	2
Системная красная волчанка	1
Криптогенный	2
Прогрессирующая артериопатия (с/без формирования ангиопатии мойя-мойя)	4 (2\2)
Отсроченный сосудистый спазм вследствие субарахноидального кровоизлияния	1

Таблица 2. Факторы риска развития АИИ в обследованных группах

	Группа с ТЦА		Группа контроля	
Инфекция верхних дыхательных путей	9	47,4%	5	25,0%
Ветряная оспа за 12 мес до ИИ	4	21,1%	0	
Мигренеподобные головные боли	3	15,8%	1	5,0%
Головные боли напряжения	2	10,5%	4	20,0%
Тромбофилия: снижение уровня протеина С и/или S	5	26,3%	6	30,0%
Дислипидемия	2	10,5%	3	15,0%
Гипергомоцистеинемия	3	15,8%	3	15,0%
Мутации генов системы гемостаза:	7	36,8%	11	55,0%
Мутация гена метилентетрагидро-Фолатредуктазы (MTHFR)	2	10,5%	5	25,0%
Мутация гена протромбина (FII)	1	5,3%	2	10,0%
Мутация Лейдена (FV)	1	5,3%	1	5,0%
PAL-1 (ингибитор активатора плазминогена)	2	10,5%	3	15,0%
ITG-2 (Интегрин альфа-2)	1	5,3%	0	
Ушиб головы за сутки до ИИ	5	26,3%	6	30,0%
ЗЧМТ: сотрясение головного мозга за 12 ч до ИИ	-		1	5,0%
Ожирение	2	10,5%	3	15,0%
Артериальная гипертензия	3	15,8%	6	30,0%
Открытое овальное окно	2	10,5%	5	25,0%

пах с равной частотой отмечены признаки коагулопатии, при этом частота мутаций генов системы гемостаза чаще выявлялись у пациентов из группы контроля.

Обращает на себя внимание, что мигренеподобные головные боли несколько чаще встречались у детей из основной группы (3vs1). При кардиологическом дообследовании изменения чаще диагностировались в группе контроля в виде: артериальной гипертонии I-II ст. – 6 пациентов; острой ревматической лихорадки (эндокардита) – 1 пациент; открытого овального окна (ООО) – 5; нарушения ритма сердца – 3 пациента. В группе ТЦА артериальная гипертензия отмечена только у 3 пациентов и дважды ООО.

Также был проанализирован семейный анамнез, результаты которого представлены в табл. 3.

Существенной разницы между группами в нашем наблюдении отмечено не было, хотя обращает на себя внимание высокий процент ишемических поражений сердца и головного мозга в обеих группах.

Начальные клинические проявления артериального ИИ у анализируемых пациентов существенно не отличались от описанных ранее в литературе, и представлены на диаграмме 1.

Основным клиническим проявлением являлся геми-

парез контрлатерально очагу инсульта и составил в группе контроля 100%, в группе пациентов с ТЦА 94,7% (n=18). У одного пациента группы с ТЦА за 48 часов до формирования стойкого гемипареза отмечались повторные пароксизмальные состояния в виде гемикрании, дизартрии, слабости в руке, расцененные как ТИА. Прозопарез встречался приблизительно с равной частотой в обеих группах. Дизартрия чаще выявлялась в группе контроля. Обращает на себя внимание характер головной боли в первые 12 часов ИИ до появления неврологического дефицита. У пациентов с ТЦА головная боль носила преимущественно локальный характер, ипсилатерально очагу инсульта (почти в половине случаев), реже была диффузной. Среди пациентов группы контроля чаще фиксировались пароксизмальные нарушения в виде синкопальных состояний и судорожных приступов (генерализованные тонико-клонические, фокальные).

Тяжесть неврологического дефицита при поступлении и в динамике оценивалась с использованием международной шкалы PedNIHSS (диаграмма 2).

В двух случаях у пациентов из группы с ТЦА за время пребывания в стационаре было отмечено нарастание неврологического дефицита в виде утяжеления гемипареза и дизартрии, при этом у одного из них при контрольном МРТ исследовании зафиксировано формирование нового очага ишемии в зоне кровоснабжения пораженной ранее артерии (см. клинический пример).

В группе контроля у 1 пациента в остром периоде (12 суток от развития ОНМК) фиксировались повторные гемиклонические приступы, потребовавшие назначения противосудорожной терапии.

Данные нейровизуализации в исследованных группах представлены в табл. 4.

Как было указано выше, всем пациентам в острейшем и остром периоде проведено МРТ головного мозга с МР-ангиографией сосудов головы и шеи, при этом все дети из основной группы имели очаг ишемии в области ленти-

Таблица 3. Семейный анамнез в обследованных группах

	Группа ТЦА	Группа контроля
Ишемическая болезнь сердца	9 (47,4%)	10 (50,0%)
Ишемический инсульт	6 (31,6%)	8 (в 1 – инсульт до 40 лет) 40%
Сахарный диабет	12 (63,2%)	9 (45,0%)
Тромбозы	6 (31,6%)	4 (20,0%)

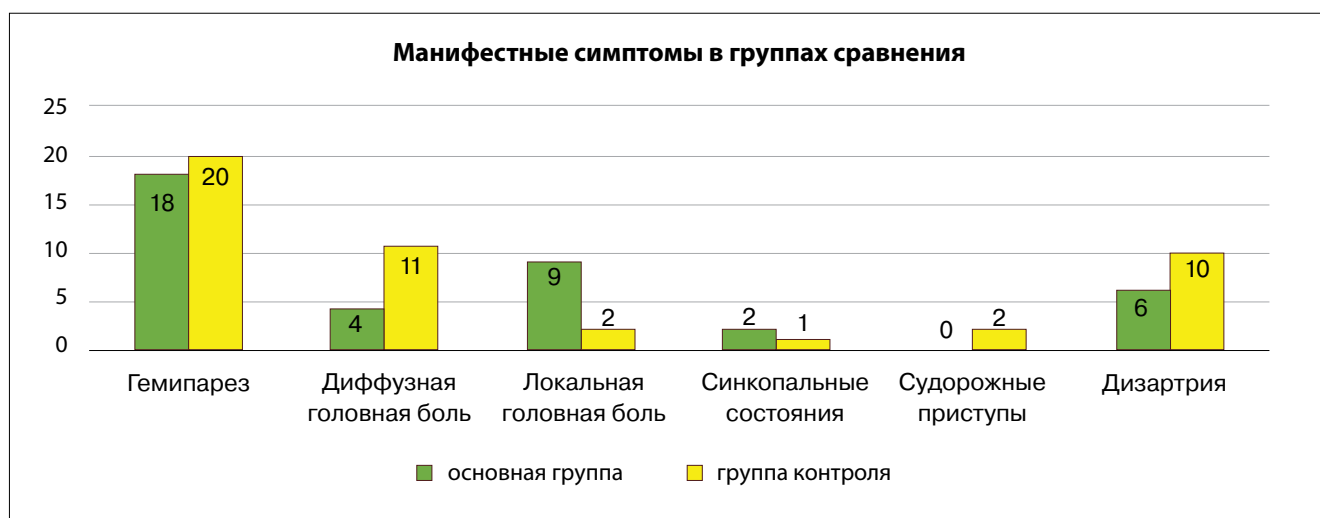


Диаграмма 1. Начальные проявления ОНМК в анализируемых группах

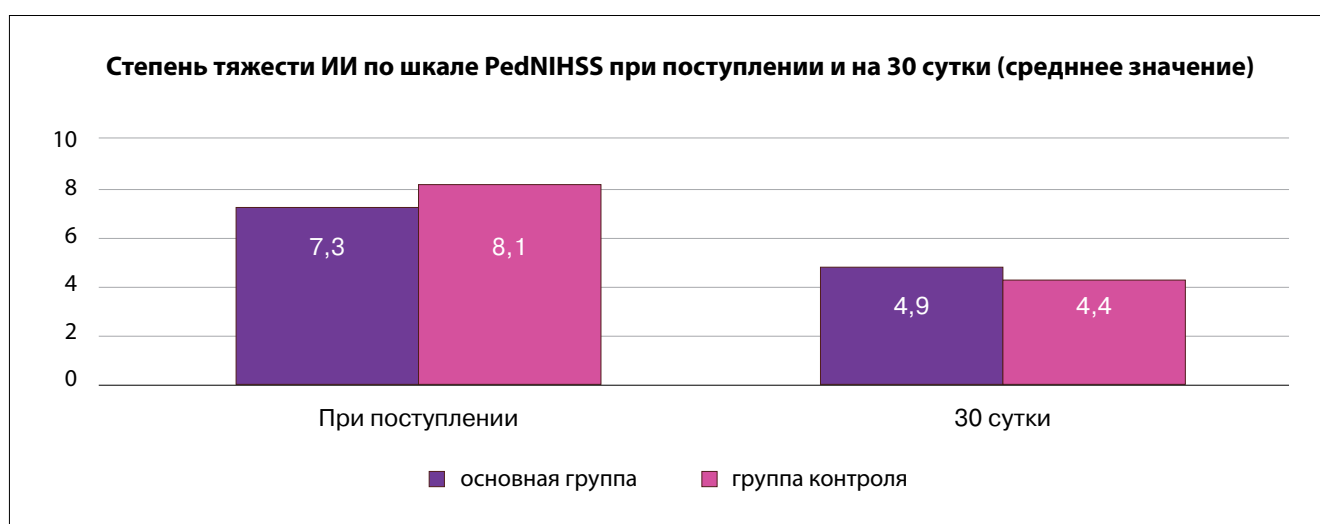


Диаграмма 2. Тяжесть инсульта по PedNIHSS (среднее значение) в анализируемых группах при поступлении и на 30-е сутки ИИ

Таблица 4. Локализация поражения по данным нейровизуализации в остром периоде ОНМК

Локализация ишемического поражения головного мозга	ТЦА	группа контроля
Лентикулостриарные ветви	14	10
Корковые ветви	0	3
Сочетание коркового\подкоркового поражения	5	6
Граница водораздела СМА\ПМА	0	1
Геморрагическая трансформация очага ишемии	2	4

кулостриарных артерий, в четверти случаев с участками ишемии в области корковых ветвей СМА (табл. 4) и МР-картина соответствовала критериям ТЦА.

В группе же контроля у 18 пациентов при проведении МР-ангиографии изменений не зафиксировано, а у двух пациентов отмечена резкая окклюзия СМА, соответствующая эмболии.

Динамическое МР-исследование (диаграмма 3) в период от 3-х до 6 месяцев: отмечена положительная динамика в виде полного восстановления кровотока – 3; нарастание стеноза – 4 (в одном случае с формированием окклюзии); уменьшение степени стеноза – 9; без динами-

ки относительно острого периода – 3.

При проведении МР-ангиографии через 9–12 месяцев: полное восстановление кровотока – 9; уменьшение степени стеноза (неполное восстановление) – 7.

Исходы

За время наблюдения у двух пациентов из группы контроля развились повторные эпизоды нарушения мозгового кровообращения: у 1 пациента рецидив через 9 месяцев от первого эпизода ИИ в том же сосудистом бассейне; у 1 пациента – через 6 месяцев, контралатерально первому очагу ИИ. Стоит отметить, что в обо-

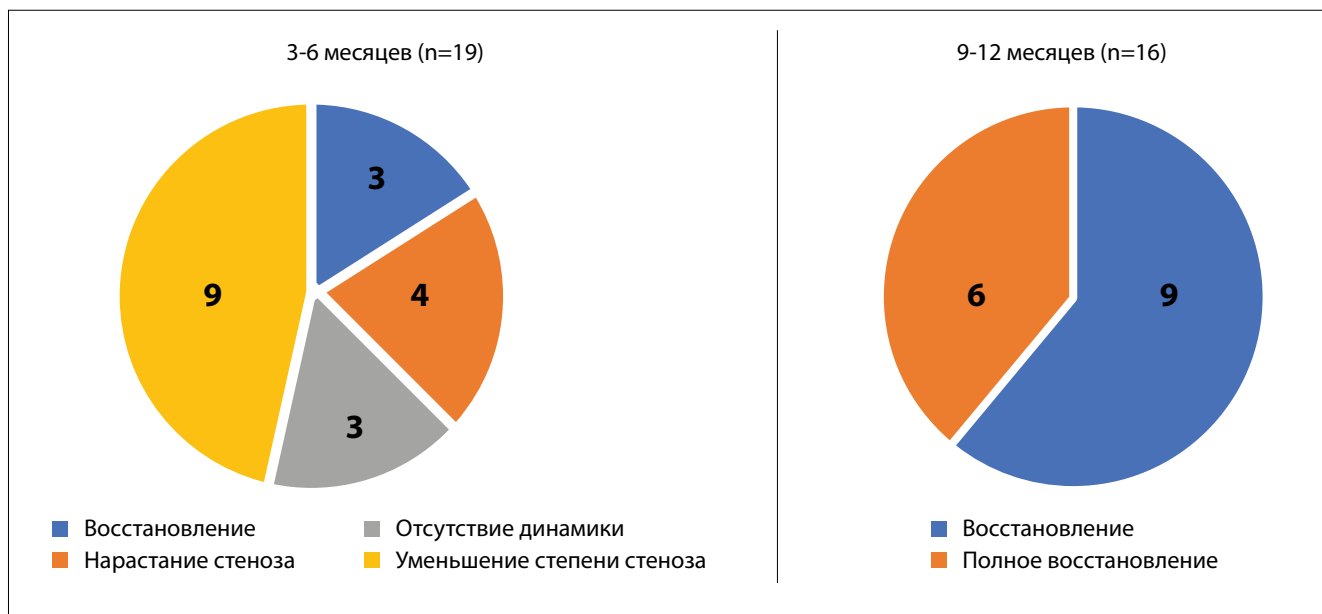


Диаграмма 3. Динамика МР-изменений при ТЦА. Через 9–12 месяцев оценивались пациенты с сохраняющимися изменениями церебральных артерий

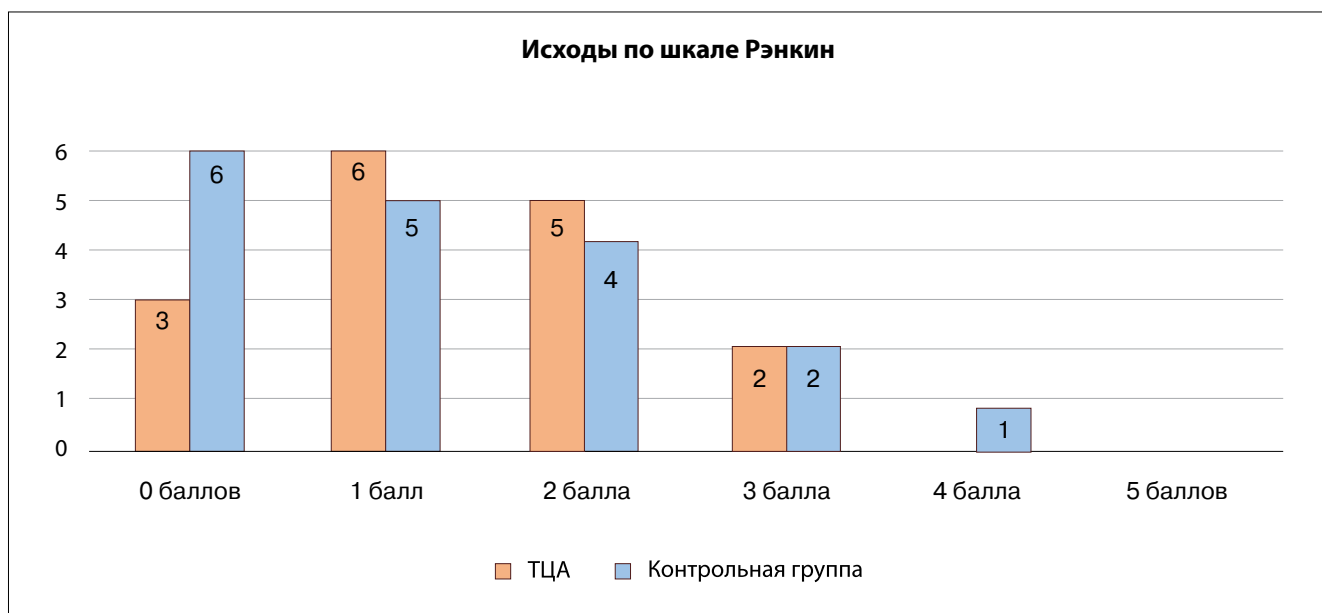


Диаграмма 4. Исходы ИИ по шкале Рэнкин в анализируемых группах

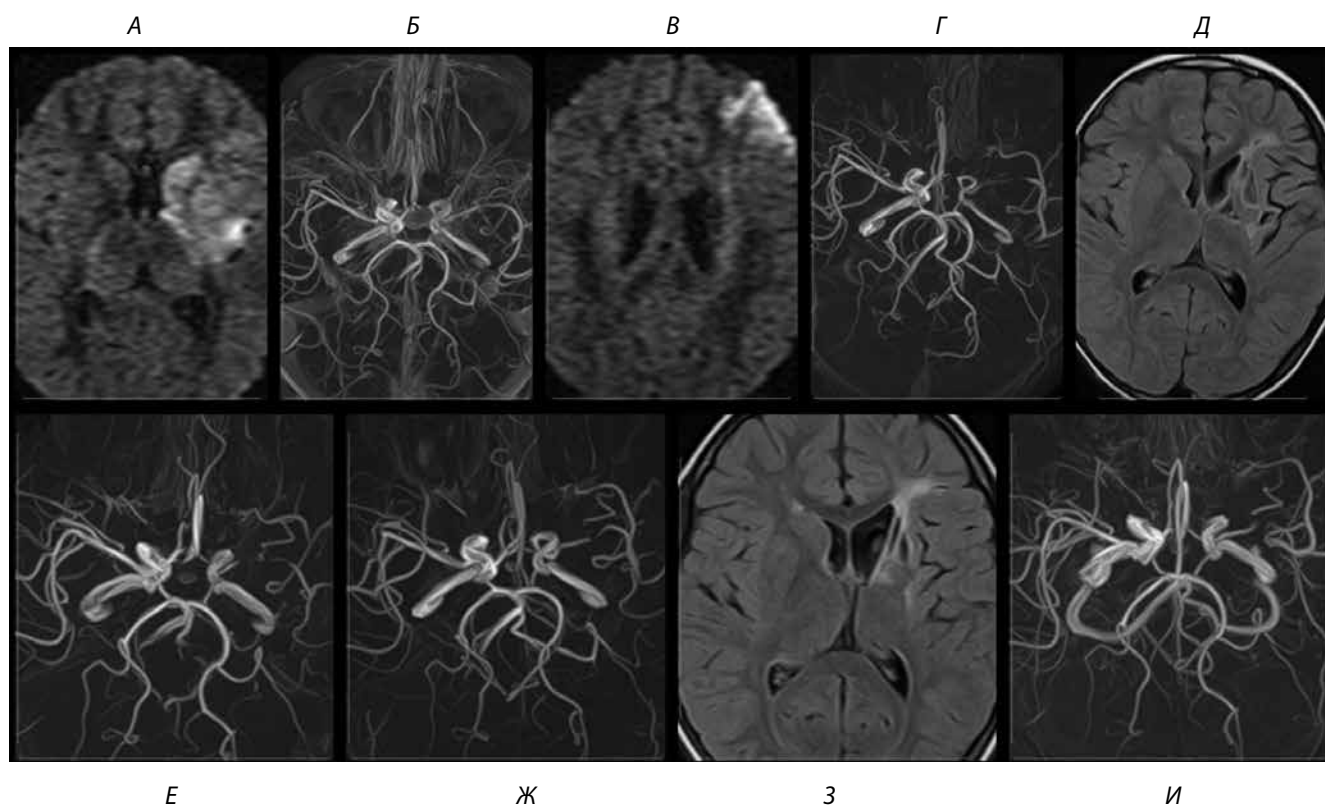
их случаях отмечена некомплаентность, оба пациента не принимали назначенную антиагрегантную терапию. У троих пациентов фиксировались ТИА (у двоих – дважды). В группе с ТЦА повторных эпизодов ОНМК не отмечалось, ТИА возникли у семерых детей: у 5 – однократно, у одного – дважды, у 1-го – трижды. Большинство эпизодов преходящего нарушения мозгового кровообращения возникали в период между 1-м и 5-м месяцем после перенесенного ИИ (5 пациентов), у троих из них ТИА сопровождалась нарастанием стеноза ранее пораженной артерии.

Исходы по шкале Рэнкин представлены в диаграмме 4 (оценено у 16 пациентов группы с ТЦА и 18 из группы контроля). Основной причиной инвалидизации в обеих группах явился стойкий гемипарез и дизартрия (ТЦА – 15, группа контроля – 12 пациентов). У 12 пациентов с ТЦА и 9

пациентов группы контроля психологом фиксировалась астеническая симптоматика (снижение работоспособности, памяти, эмоциональная лабильность, частые головные боли).

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 8 лет, была доставлена СМП в ГБУЗ «Морозовская ДГКБДЗМ» с жалобами на общую слабость, вялость, нарушение речи. Из анамнеза известно, что заболела остро: во время урока у ребенка возникло пароксизмальное состояние в виде потери постурального тонуса, отключения сознания длительностью до нескольких минут. Затем у девочки отмечена выраженная слабость, повторная рвота, интенсивная головная боль по типу левосторонней гемикрании. При осмотре в приемном отделении доминировала общемозговая симптоматика:



выраженная односторонняя головная боль, адинамия. Неврологический статус – PedNIHSS 4 балла. Проведено КТ головного мозга – патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено. Госпитализирована в неврологическое отделение. Ранний анамнез – без особенностей, моторное и психоречевое развитие соответствовало возрасту. В 7 лет перенесла ветряную оспу (за 9 месяцев до госпитализации). Семейный анамнез отягощен по сосудистой патологии: бабушка по материнской линии – артериальная гипертензия; дед по отцовской линии – повторные ишемические инсульты. В течение суток в состоянии ребенка отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания общемозговой симптоматики, прогрессирования неврологического дефицита за счет появления правостороннего гемипареза, дизартрии (PedNIHSS 7 баллов). При проведении МРТ головного мозга (20 часов от появления первых симптомов) выявлены гиперинтенсивные очаги в T2, FLAIR, DWI, гипотенсивные в T1 в области базальных ядер левого полушария, соответствующие обширной зоне ишемии (рис 1. Б). По данным МР-ангиографии зафиксирован пролонгированный стеноз проксимального отдела левой СМА и дистального отдела ВСА (рис. 1. А). Проведенное обследование не обнаружило значимых изменений в системе гемостаза; патологии со стороны сердечно-сосудистой системы также не выявлено. На 12 сутки состояние ребенка ухудшилось: выросла тяжесть гемипареза справа (мышечная сила снизилась до 1 балла), выросла дизартрия, прозопаз по центральному типу, возобновилась головная боль по типу гемикрании слева, повторная рвота (PedNIHSS 9 баллов). Ребенку повторно проведена МРТ головного мозга, выявившая «свежие» очаги ишемии в бассейне левой СМА (рис 1Г); при МР-ангиографии – нарастание стеноза с участком окклюзии левой СМА (рис 1. В). На фоне проводимой терапии (антикоагулянты, инфузионная, сосудистая, ноотропная терапия, витамины группы В; ЛФК, массаж) в состоянии ребенка наблюдалась выраженная положительная динамика: мышечная сила вырос-

ла до 4 баллов, сохранялась правосторонняя пирамидная недостаточность (повышение тонуса, гиперрефлексия), нарушение походки, дизартрия. PedNIHSS на 30 сутки – 3 балла. Диагноз при выписке: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне СМА слева, фокальная транзиторная церебральная артериопатия. При обследовании в динамике через 3 и 10 месяцев (рис. 1. Г-Ж) отмечено неполное восстановление кровотока с нарастанием участка окклюзии СМА через 3 месяца. За период трехлетнего наблюдения, на фоне постоянной терапии антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота в дозе 3 мг/кг/сутки), повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения не отмечено, неврологический статус без отрицательной динамики (рис 1. З, И).

Обсуждение

Современные методы нейровизуализации позволили значительно улучшить диагностику детского инсульта, с уточнением характера и степени поражения церебральных сосудов, что очень важно при определении тактики ведения детей и подростков. У половины пациентов детского возраста с ИИ определяются признаки поражения интра/экстракраниальных артерий, что проявляется в виде стеноза/окклюзии сосуда на ангиограмме [12, 21]. По накопленным литературным данным транзиторная церебральная артериопатия является наиболее распространенным типом артериопатий [12, 21, 22]. Это монофазное артериальное поражение церебральных сосудов, характеризующееся односторонним очаговым или сегментарным стенозом, который может вовлекать дистальные части сонной артерии и/или проксимальную часть передней и/или средней мозговой артерии, с полным или частичным разрешением [20]. В нашем наблюдении частота артериопатии при ИИ у детей составила 57%, при этом ТЦА занимала ведущее место в структуре стенозирующих артериопатий у наших пациентов.

Патогенез ТЦА до конца не изучен. Наибольшее рас-

пространение получила воспалительная гипотеза патогенеза ТЦА, что подтверждается высокой частотой инфекционных заболеваний, предшествующих или сопутствующих развитию ТЦА, а также частую связь с перенесенной ветряной оспой. Предположить воспалительный генез развития ТЦА [12, 20, 23] позволяют и некоторые рентгенологические признаки: симптом «четок» (некоторые авторы относят его к проявлению воспалительного процесса), возможное нарастание стеноза в первые месяцы от дебюта заболевания. В нашем наблюдении инфекции верхних дыхательных путей и ветряная оспа встречались достоверно чаще в группе с ТЦА, что не противоречит ранее опубликованным данным.

В первые 3–6 месяцев часть пациентов с ТЦА имели признаки нарастания стеноза по данным МР-ангиографии, что может соответствовать течению воспалительного процесса [17, 19, 20]. С учетом длительности сохраняющегося стенозирующего поражения, по данным нейровизуализации, сосудистый спазм маловероятен. Однако, наличие в анамнезе у наших пациентов мигреноподобных головных болей не позволяет полностью исключить сочетания транзиторной церебральной артериопатии с ангиоспазмом. Выявленные изменения в системе гемостаза (тромбофилия) у детей с ТЦА дополняют теорию воспалительного генеза ТЦА: эндогенные факторы (тромбофилия) в сочетании с экзогенным воздействием (воспаление) приводит к формированию тромбоза – теория «двойного удара» [24, 25].

Диагностика ТЦА представляет определенные трудности. Несмотря на то, что критерии ТЦА определены [15], для подтверждения диагноза необходимо исключения широкого спектра состояний, приводящих к развитию фокального стеноза сосуда (диссекция, ангиопатия мигрирующая, васкулит). Основные сложности связаны с часто сходной клинко-рентгенологической картиной различных артериопатий, особенно в остром периоде заболевания, не позволяющие четко дифференцировать типы артериопатии. Значимой частью правильной диагностики является проведение динамической нейровизуализации (МРТ, МР-ангиография, КТ-ангиография). Именно развитие артериопатии во времени, позволяет поставить правильный диагноз, но откладывает своевременное начало патогенетической терапии. Также стоит отметить возможное нарастание стеноза в первые месяцы артериопатии, что может затруднять дифференциальную диагностику.

Несмотря на то, что прямая рентгеноконтрастная ангиография считается «золотым» стандартом диагностики поражения церебральных сосудов, в большинстве случаев для верификации типа артериопатии достаточно проведения МР- и КТ-ангиографии [13, 17, 26]. Наибольшие сложности представляет собой дифференциальная диагностика с изолированным васкулитом ЦНС, для подтверждения которого часто необходимо проведение биопсии из очага поражения [27, 28].

Хотя в нашем наблюдении и были отмечены различия

в манифестных симптомах в группе ТЦА и группе контроля (характер головной боли, наличие судорожных приступов в дебюте заболевания), они были статистически не значимы и не позволяли по клиническим проявлениям определить тип артериопатии. Течение острого периода в группе с ТЦА имело свои особенности: в двух случаях отмечалось резкое ухудшение клинической картины, однократно с формированием новых очагов ишемии. Обращает на себя внимание, что степень тяжести ИИ, оцененная по шкале PedNIHSS, в обследованных группах при поступлении была выше в группе контроля (ТЦА 7,3 баллов vs контроль 8,1 баллов), в то время как на 30-е сутки выше у пациентов с ТЦА (ТЦА 4,9 б vs контроль 4,4 б). Вероятно, это и приводит к более высокому проценту неблагоприятных исходов при ТЦА. При оценке по шкале Рэнкин уровень инвалидизации в группе ТЦА был выше, чем в контрольной. Интересен факт, что среди пациентов с ТЦА не было отмечено повторных эпизодов ОНМК, в то же время в группе контроля таких пациентов было двое. Данный результат нашего наблюдения требует дальнейшего изучения.

Начатая нами работа по изучению транзиторной церебральной артериопатии, позволила отметить, что поражение сосудистой стенки с формированием артериопатии является частой причиной ИИ у детей и в нашем наблюдении встречалась в более половины случаев ИИ у детей. Для диагностики необходимо своевременное и качественное проведение нейровизуализации сосудов головы и шеи, а при выявлении артериопатии динамические исследования (МРТ, МР-ангиография, КТ-ангиография) как минимум в срок 3–6 и 9–12 месяцев для исключения прогрессирующего характера артериопатии. Алгоритм нейровизуализации в динамике определяется индивидуально с учетом клинических проявлений, соматического статуса, анамнеза заболевания. Несмотря на высокую чувствительность метода МР-ангиографии, для исключения других форм непрогрессирующей артериопатии в некоторых случаях требуются дополнительные методы нейровизуализации (прямая рентгеноконтрастная ангиография, перфузионные методы исследования). У обследованных нами детей основными факторами риска развития ТЦА явились перенесенные инфекционные заболевания в сочетании тромбофилией. В нашем наблюдении группа пациентов с ТЦА имела относительно доброкачественное течение (отсутствие повторных эпизодов ОНМК), но, тем не менее, именно дети из этой группы имеют повышенный риск возможного нарастания стеноза с увеличением размеров очага инсульта (в т.ч. формирование «немного» инсульта) и нарастание неврологического дефицита. Требуется проведение дальнейших исследований с целью наиболее ранней верификации типа артериопатии в остром периоде для начала соответствующей патогенетической обоснованной терапии и разработки вторичной

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol*. 1995 Nov;48(11):1343–8
2. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2)
3. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology*. 1978 Aug;28(8):763–8
4. Haug V, Linder-Lucht M, Zieger B, Korinthenberg R, Mall V, Mader I. Unilateral venous thalamic infarction in a child mimicking a thalamic tumor. *Child Neurol*. 2009 Jan;24(1):105–9
5. Ganesan V et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol*. 2003. Vol. 53, №2. P. 167–173.

6. Roach E. S., Golomb M.R.; Adams R.; Iller J.; Daniels S.; deVeber G.; Ferriero D.; Jones B.V.; Kirkham F.J.; Scott R.M.; Smith M.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.
7. Wraige E., Pohl K., Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children // *Dev. Med. Child Neurol.* 2005. Vol. 47, №4. P. 252–256.
8. Bernard T.J. et al. Towards a Consensus-based Classification of Childhood Arterial Ischemic Stroke // *Stroke*. 2012. Vol. 43(2). P. 371–377.
9. Calabrese L. Primary angiitis of the central nervous system: The penumbra of vasculitis // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28, №3. P. 465–466.
10. Sébire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood // *Lancet*. 2006. Vol. 368, №9529. P. 8–10.
11. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация Cascade Артериального Ишемического Инсульта В Детском Возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013. Vol. 5. P. 10–15.
12. Amlie-Lefond C. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke; Results of the international pediatric stroke study // *Circulation*. 2009. Vol. 119, №10. P. 1417–1423.
13. Lanni G., Catalucci A., Conti L., Di Sibio A., Paonessa A., Gallucci M. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach. // *Stroke Res Treat.* 2011;2011:172168
14. Danchaiwitt N. et al. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke // *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59, №4. P. 620–626.
15. Sébire G., Fullerton H., Riou E., deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2004 Dec. 16(6):617–22.
16. Зыков В.П., Комарова И.Б., Ушакова Л.В. Диагностика и лечение артериального ишемического инсульта у детей в остром периоде // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Vol. 10, №4. P. 70–77.
17. Aviv R.I. et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood // *Am. J. Neuroradiol.* 2006. Vol. 27, №1. P. 192–199.
18. Braun K.P.J. et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children // *Stroke*. 2007. Vol. 38, №2. P. 298–302.
19. Chabrier S. et al. Transient Cerebral Arteriopathy: A Disorder Recognized by Serial Angiograms in Children With Stroke // *J. Child Neurol.* 1998. Vol. 13, №1. P. 27–32.
20. Braun K. P. J., Bulder M. M. M., Chabrier S., Kirkham F. J., Uiterwaal C. S. P., Tardieu M., and Sébire G. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):544–57
21. Wintermark M, Hills NK, deVeber GA, Barkovich AJ, Elkind MS, Sear K, Zhu G, Leiva-Salinas C, Hou Q, Dowling MM, Bernard TJ, Friedman NR, Ichord RN, Fullerton HJ; VIPS Investigators. Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: results of the vascular effects of infection in pediatric stroke study. // *Stroke*. 2014 Dec. 45(12):3597–605
22. Yeon Je Young, M. Shin HyungJin. Nonprogressive Unilateral Intracranial Arteriopathy in Children with Arterial Ischemic Stroke *J Korean Neurosurg Soc.* 2015 Jun; 57(6): 401–407
23. Mitchell S. V. Elkind, MD, MS, Nancy K. Hills, Carol A. Glaser, Warren D. Lo, Catherine Amlie-Lefond, Nomazulu Dlamini, Rachel Kneen, Eldad A. Hod, Max Wintermark, Gabrielle A. deVeber, Heather J. Fullerton. VIPS Investigator Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPS // *Circulation*. 2016 Feb 23; 133(8): 732–741
24. Федеральное руководство по детской неврологии/ под ред. В.И.Гузево. – М:ООО «МК», 2016. – 656 с.
25. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния/Н.Л.Козловская//Клиническая фармакология и терапия. – 2003.Т.12, №1. – С. 74–79
26. Amlie-Lefond C., Sébire G., Fullerton H.J. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke // *Lancet Neurol.* 2008 May; 7(5):425–35
27. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol.* 2010 Nov;68(5):602–10
28. Susanne M. Benseler, Earl Silverman, Richard I. Aviv, Rayfel Schneider, Derek Armstrong, Pascal N. Tyrrell and Gabrielle deVeber Primary central nervous system vasculitis in children // *Arthritis & Rheumatism* Vol. 54, No. 4, April 2006, pp. 1291–1297

профилактики.

REFERENCES:

1. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol.* 1995 Nov;48(11):1343–8
2. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. // *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2)
3. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology*. 1978 Aug;28(8):763–8
4. Haug V, Linder-Lucht M, Zieger B, Korinthenberg R, Mall V, Mader I. Unilateral venous thalamic infarction in a child mimicking a thalamic tumor. // *J Child Neurol.* 2009 Jan;24(1):105–9
5. Ganesan V. et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 53, №2. P. 167–173.
6. Roach E. S., Golomb M.R.; Adams R.; Iller J.; Daniels S.; deVeber G.; Ferriero D.; Jones B.V.; Kirkham F.J.; Scott R.M.; Smith M.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.
7. Wraige E., Pohl K., Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children // *Dev. Med. Child Neurol.* 2005. Vol. 47, №4. P. 252–256.
8. Bernard T.J. et al. Towards a Consensus-based Classification of Childhood Arterial Ischemic Stroke // *Stroke*. 2012. Vol. 43(2). P. 371–377.
9. Calabrese L. Primary angiitis of the central nervous system: The penumbra of vasculitis // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28, №3. P. 465–466.
10. Sébire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood // *Lancet*. 2006. Vol. 368, №9529. P. 8–10.
11. Komarova I.B., Zy'kov V.P. Klassifikatsiya Cascade Arterial' nogo Ishemicheskogo Insul'ta V Detskom Vozraste // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*. 2013. Vol. 5. P. 10–15.
12. Amlie-Lefond C. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke; Results of the international pediatric stroke study // *Circulation*. 2009. Vol. 119, №10. P. 1417–1423.
13. Lanni G., Catalucci A., Conti L., Di Sibio A., Paonessa A., Gallucci M. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach. // *Stroke Res Treat.* 2011;2011:172168
14. Danchaiwitt N. et al. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke // *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59, №4. P. 620–626.
15. Sébire G., Fullerton H., Riou E., deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2004 Dec. 16(6):617–22.
16. Zy'kov V.P., Komarova I.B., Ushakova L.V. Diagnostika i lechenie arterial' nogo ishemicheskogo insul'ta u detej v ostrom periode // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2011. Vol. 10, №4. P. 70–77.
17. Aviv R.I. et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood // *Am. J. Neuroradiol.* 2006. Vol. 27, №1. P. 192–199.
18. Braun K.P.J. et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children // *Stroke*. 2007. Vol. 38, №2. P. 298–302.
19. Chabrier S. et al. Transient Cerebral Arteriopathy: A Disorder Recognized by Serial Angiograms in Children With Stroke // *J. Child Neurol.* 1998. Vol. 13, №1. P. 27–32.
20. Braun K. P. J., Bulder M. M. M., Chabrier S., Kirkham F. J., Uiterwaal C. S. P., Tardieu M., and Sébire G. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):544–57
21. Wintermark M, Hills NK, deVeber GA, Barkovich AJ, Elkind MS, Sear K, Zhu G, Leiva-Salinas C, Hou Q, Dowling MM, Bernard TJ, Friedman NR, Ichord RN, Fullerton HJ; VIPS Investigators. Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: results of the vascular effects of infection in pediatric stroke study. // *Stroke*. 2014 Dec. 45(12):3597–605
22. Yeon Je Young, M. Shin HyungJin. Nonprogressive Unilateral Intracranial Arteriopathy in Children with Arterial Ischemic Stroke *J Korean Neurosurg Soc.* 2015 Jun; 57(6): 401–407
23. Mitchell S. V. Elkind, MD, MS, Nancy K. Hills, Carol A. Glaser, Warren D. Lo, Catherine Amlie-Lefond, Nomazulu Dlamini, Rachel Kneen, Eldad A. Hod, Max Wintermark, Gabrielle A. deVeber, Heather J. Fullerton. VIPS Investigator Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPS // *Circulation*. 2016 Feb 23; 133(8): 732–741
24. Federal' noe rukovodstvo po detskoj nevrologii/ pod red. V.I.Guzevoj. – М:ООО «МК», 2016. – 656 с.
25. Kozlovskaya N.L. Trombofilicheskie sostoyaniya/N.L.Kozlovskaya//Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – 2003.Т.12, №1. – С. 74–79
26. Amlie-Lefond C., Sébire G., Fullerton H.J. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke // *Lancet Neurol.* 2008 May;7(5): 425–35
27. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol.* 2010 Nov;68(5):602–10
28. Susanne M. Benseler, Earl Silverman, Richard I. Aviv, Rayfel Schneider, Derek Armstrong, Pascal N. Tyrrell and Gabrielle deVeber Primary central nervous system vasculitis in children // *Arthritis & Rheumatism* Vol. 54, No. 4, April 2006, pp. 1291–1297

РЕЗЮМЕ

Проблема детского инсульта стала актуальной в последние десятилетия. У более 50% детей с ишемическим инсультом диагностируется артериопатия. В статье представлено наблюдение за 61 пациентом с подтвержденным диагнозом артериального ишемического инсульта (ИИ), проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за период с 2013 по 2018 гг. 37 из них были мальчики, средний возраст детей – 7,8 лет. Период наблюдения составил от 16 месяцев до 5 лет (в среднем 2,6 года). У 35 детей из 61, по данным нейровизуализации, в остром периоде выявлены признаки артериопатии. Из них у 24/31 зафиксированы признаки одностороннего фокального стеноза церебральных артерий, не соответствующие по клинико-рентгенологической картине другим видам артериопатий, которые были расценены в рамках фокальной церебральной артериопатии (ФЦА). Проведен анализ клинических, лабораторных и нейровизуализационных особенностей в группах детей с транзиторной церебральной артериопатией (ТЦА) и без нее. Было выявлено прогрессирование неврологического дефицита и менее благоприятный исход у детей в группе с ТЦА. Отмечена необходимость выделения пациентов с артериопатией для определения тактики динамического наблюдения и лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериопатия, стеноз церебральных артерий.

ABSTRACT

The problem of a paediatric stroke has become relevant in recent decades. More than 50% of children with ischemic stroke are diagnosed with arteriopathy. The article presents observation of 61 patients with a confirmed diagnosis of arterial AI who underwent inpatient treatment at the Morozov City Child Clinic for the period from 2013 to 2018. 37 of them were boys, the average age of children was 7.8 years. The follow-up period was 16 months to 5 years (an average of 2.6 years). In 35 children from 61, according to neuroimaging, in the acute period, signs of arteriopathy were revealed. Of these, 24/31 revealed signs of unilateral focal stenosis of the cerebral arteries that did not correspond to the clinical and radiological picture of other types of arteriopathies, which were regarded in the framework of the focal cerebral arteriopathy. The analysis of clinical, laboratory and neuroimaging characteristics in groups of children with transient cerebral arteriopathy (TCAs) and without it was carried out. Progression of the neurological deficit and a less favorable outcome in children in the TCA group was noted. The need to isolate patients with arteriopathy is noted, which determines the tactics of dynamic observation and treatment.

Keywords: ischemic stroke, arteriopathy, stenosis of cerebral arteries.

Контакты:

Кессель А.Е. E-mail: kessela@yandex.ru