

Дніпровський державний медичний університет

# МОНОГЕННІ ІНСУЛЬТИ В ДІТЕЙ

За редакцією професорів  
Л. А. Дзяк та О. Є. Абатурова

*Навчальний посібник*

Дніпро | ЛІРА | 2025

УДК 616.831-005.1-053.2:575.224.2(075.8)

М 77

*Рекомендовано центральною-методичною комісією  
(протокол № 10 від 24.06.2025)*

*Рекомендовано вченою радою Дніпровського державного  
медичного університету (протокол № 13 від 24.06.2025)*

## **РЕЦЕНЗЕНТИ:**

**Акопян Гаяне Рубенівна** – директорка Інституту спадкової патології НАМН України, доктор медичних наук, професор;

**Танцура Людмила Миколаївна** – завідувачка відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина НАМН України», доктор медичних наук, старший науковий співробітник.

**М 77**

**Моногенні інсульти в дітей** / авт. кол.: Дзяк Л. А., Абатуров О. Є., Нікуліна А. О., Дитятковський В. О., Казанцева В. А., Кривуша О. Л., Мізякіна К. В., Русакова О. О., Сук В. М., Токарева Н. М., Шульга О. О., Бабич В. Л.; за ред. Л. А. Дзяк, О. Є. Абатунова. – Дніпро: ЛІРА, 2025. – 612 с.

ISBN 978-617-8519-95-7

У навчальному посібнику надано сучасні загальні відомості щодо визначення, етіології, епідеміології, класифікації та механізмів патогенезу моногенних інсультів у дітей. Автори наводять сучасні уявлення стосовно методів діагностики та ведення хворих дітей з інсультами. Надана клінічна та генетична характеристика моногенних синдромів, що асоційовані з інсультами. Пропонуються сучасні методи діагностики та лікування інсультів у дітей.

Навчальний посібник адресовано здобувачам освіти медичних факультетів, аспірантам та викладачам закладів вищої медичної освіти, а також фахівцям медичної галузі – лікарям-генетикам, лікарям загальної практики сімейної медицини, неврологам, педіатрам, неонатологам.

**УДК 616.831-005.1-053.2:575.224.2(075.8)**

© Дзяк Л. А., Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.,  
Дитятковський В. О., Казанцева В. А.,  
Кривуша О. Л., Мізякіна К. В., Русакова О. О.,  
Сук В. М., Токарева Н. М., Шульга О. О.,  
Бабич В. Л., 2025

© ЛІРА, 2025

**ISBN 978-617-8519-95-7**

# З М І С Т

Перелік умовних скорочень .....	5
ВСТУП.....	10
<b>РОЗДІЛ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ІНСУЛЬТІВ У ДІТЕЙ</b> .....	13
1.1. Дефініція інсульту.....	13
1.2. Типи інсультів у дітей.....	14
1.2.1. Артеріальний ішемічний інсульт у дітей.....	15
1.2.2. Геморагічний інсульт .....	36
1.2.3. Церебральний венозний тромбоз.....	47
<b>РОЗДІЛ 2. МОНОГЕННІ ЗАХВОРЮВАННЯ, АСОЦІЙОВАНІ З ІНСУЛЬТАМИ</b> .....	59
2.1. Спадкові захворювання сполучної тканини, асоційовані з інсультами .....	59
2.1.1. Спадкові колагенопатії .....	60
2.1.2. Спадкова патологія еластинових волокон .....	116
2.2. Моногенні захворювання дрібних судин головного мозку .....	200
2.2.1. Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією .....	206
2.2.2. Катепсин-А-пов'язана артеріопатія з інсультами та лейкоенцефалопатією .....	219
2.2.3. Васкулопатія сітківки з церебральною лейкоенцефалопатією та системними виявами .....	223
2.2.4. Церебральна аутосомно-рецесивна артеріопатія-підкіркові інфаркти-лейкоенцефалопатія ...	233
2.2.5. Дефіцит аденозиндезамінази 2 .....	245
2.2.6. Спадкова дифузна лейкоенцефалопатія зі сфероїдами ...	266
2.2.7. Хвороба Фабрі.....	278

2.2.8. Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактатацидозом та інсультподібними епізодами.....	301
2.3. Моногенні захворювання великих судин головного мозку .....	316
2.3.1. АСТА2-пов'язане цереброваскулярне захворювання .....	320
2.3.2. Хвороба мойя-мойя .....	335
2.3.3. Синдром Алажілля .....	357
2.3.4. Ras-патії.....	382
2.3.5. Серпоподібноклітинна анемія.....	443
2.3.6. Синдром Екарді – Гутьєр .....	468
2.3.7. Синдроми мікроцефального примордіального нанізму... ..	486
2.3.8. Синдром Гранж.....	532
2.3.9. Хвороба Менкеса.....	528

### **РОЗДІЛ 3. ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНСУЛЬТІВ У ДІТЕЙ**

<b>ІНСУЛЬТІВ У ДІТЕЙ</b> .....	547
3.1. Діагностика інсультів у дітей .....	547
3.1.1. Діагностика артеріального ішемічного інсульту у дітей ...	552
3.1.2. Діагностика геморагічного інсульту у дітей.....	563
3.1.3. Діагностика церебрального венозного тромбозу .....	565
3.1.4. Лабораторні обстеження.....	565
3.2. Принципи лікування інсультів у дітей .....	571
3.2.1. Принципи лікування артеріального ішемічного інсульту .	572
3.2.2. Принципи лікування геморагічного інсульту .....	575
3.2.3. Принципи лікування церебральних венозних тромбозів.....	579

ТЕСТИ ТА ЗАВДАННЯ.....	585
------------------------	-----

## Перелік умовних скорочень

- АД** – аутосомно-домінантний тип успадкування
- АКМ** – активовані кисневмісні метаболіти
- АР** – аутосомно-рецесивний тип успадкування
- ВАП** – відкрита артеріальна протока
- ВСА** – внутрішня сонна артерія
- ГГТ** –  $\gamma$ -глутамілтрансфераза
- ДЗН** – диск (головка) зорового нерва
- длДНК** – дволанцюжкова ДНК
- длРНК** – дволанцюжкова РНК
- ДМПП** – дефект міжпередсердної перегородки
- ДМШП** – дефект міжшлуночнової перегородки
- ЗМА** – задня мозкова артерія
- КТ** – комп'ютерна томографія
- ЛФ** – лужна фосфатаза
- МКБ** – Міжнародна класифікація хвороб
- МРА** – магнітно-резонансна ангиографія
- МРТ** – магнітно-резонансна томографія
- ПМА** – передня мозкова артерія
- СКТ** – спіральна комп'ютерна томографія
- СМА** – середня мозкова артерія
- СМР** – спинномозкова рідина
- ССС** – серцево-судинна система
- ЦНС** – центральна нервова система
- ААР** – Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics)
- АВСС6** – протеїн 6 субсемеїства с АТФ-зв'язувальної касети (ATP binding cassette subfamily c member 6)
- ACDU** – універсальна дифузна ангиокератома тулуба (angiokeratoma corporis diffusum universale)
- ACMG** – Американський коледж медичної генетики та геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics)
- ACS** – гострий грудний синдром (acute chest syndrome)
- ADA2** – аденозиндезаміназа 2 (adenosine deaminase 2)
- ADAMTS19** – металопептидаза ADAM з мотивом 19 тромбоспондину 1 типу (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 19)
- AGS** – синдром Екарді – Гутьєр (Aicardi-Goutieres syndrome)
- АНА** – Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association)
- AIS** – артеріальний ішемічний інсульт (arterial ischemic stroke)

- ALGS** – синдром Алажілля (Alagille syndrome)
- AOVD1** – синдром бікуспідального аортального клапана з аневризмом висхідної аорти (bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms; aortic valve disease 1)
- ARCD** – АСТА2-пов'язане цереброваскулярне захворювання (ACTA2-related cerebrovascular disease)
- ASA** – Американська асоціація з боротьби з інсультом (American Stroke Association),
- ASH** – Американське гематологічне товариство (American Society of Hematology)
- ATORS** – синдром артеріальної звивистості (arterial tortuosity syndrome)
- АТР7А** –  $\alpha$ -субодиниця мідь-транспортуючої АТФази (ATPase copper transporting alpha)
- AXIN1** – аксин 1 (axin 1)
- BDNF** – нейротрофічний фактор мозку (brain-derived neurotrophic factor)
- CADASIL** – церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)
- CALJA** – синдром кальцифікації суглобів та артерій (calcification of joints and arteries)
- CALM** – плями кольору кави з молоком (cafe-au-lait macules)
- CARASAL** – катепсин-А-пов'язана артеріопатія з інсультами та лейкоенцефалопатією (cathepsin-A related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy)
- CARASIL** – церебральна аутосомно-рецесивна артеріопатія-підіркові інфаркти-лейкоенцефалопатія (cerebral autosomal recessive arteriopathy-subcortical infarcts-leukoencephalopathy)
- CATSHL** – синдром камптодактилії, високого росту та втрати слуху (camptodactyly, tall stature, and hearing loss syndrome)
- CCF** – Каротидно-кавернозна фістула (carotid cavernous fistula)
- CCLA** – синдром центральних провідних лімфатичних аномалій (central conducting lymphatic anomalies syndrome)
- CFC** – кардіофациошкірний синдром (cardio-facio-cutaneous syndrome)
- cGAS** – циклічна ГМФ-АМФ-синтаза (cyclic GMP-AMP synthase)
- CGCG** – множинні центральні гігантоклітинні гранульоми (central giant cell granulomas)
- CM-AVM** – синдром артеріовенозної мальформації капілярів (capillary malformation arteriovenous malformation syndrome)
- COL1A1** –  $\alpha$ 1-ланцюг колагену 1 (collagen type I alpha 1 chain)
- COL1A2** –  $\alpha$ 2-ланцюг колагену 1 (collagen type I alpha 2 chain)
- COL3A1** –  $\alpha$ 1-ланцюг колагену 3 (collagen type III alpha 1 chain)
- COL4A1** –  $\alpha$ 1-ланцюг колагену 4 (collagen type IV alpha 1 chain)
- COL4A2** –  $\alpha$ 2-ланцюг колагену 4 (collagen type IV alpha 2 chain)
- COL5A1** –  $\alpha$ 1-ланцюг колагену 5 (collagen type V alpha 1 chain)
- COL5A2** –  $\alpha$ 2-ланцюг колагену 5 (collagen type V alpha 2 chain)
- COX** – цитохром с оксидаза (cytochrome c oxidase)
- CS** – синдром Костелло (Costello syndrome)
- CSF1R** – рецептор колоніестимулюючого фактору 1 (colony-stimulating factor 1 receptor)
- cSVD** – захворювання дрібних судин головного мозку (cerebral small vessel diseases)

- CSVТ** – церебральний венозний тромбоз (cerebral sinovenous thrombosis)
- CTGF** – фактор росту сполучної тканини (connective tissue growth factor)
- CTR1** – протеїн 1, що здійснює поглинання міді (copper uptake protein 1)
- CTSA** – катепсин А (cathepsin A)
- DADA2** – дефіцит аденозиндезамінази 2 (adenosine deaminase 2 deficiency)
- DAMP** – молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням (damage-associated molecular pattern)
- DBH** – дофамін β-гідроксилаза (dopamine beta-hydroxylase)
- DCN** – декорин (decorin)
- DHA** – дегідроаскорбінова кислота (dehydroascorbic acid)
- DMT1** – транспортер двовалентних металів 1 (divalent metal transporter 1)
- ECM** – екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix)
- EGF** – епідермальний фактор росту (epidermal growth factors)
- ENPP1** – ектонуклеотидна пірофосфатаза / фосфодіестераза 1 (ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1)
- FBN** – фібрилін (fibrillin)
- FD** – хвороба Фабрі (Fabry disease)
- FGF** – фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor)
- FGFR** – рецептор фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor)
- FN1** – фібронектин 1 (fibronectin-1)
- GACI** – загальна артеріальна кальцифікація немовлят (generalized arterial calcification of infancy)
- GATA5** – білок 5, зв'язувальний фактор GATA (GATA binding protein 5)
- GIST** – шлунково-кишкові стромальні пухлини (gastrointestinal stromal tumors)
- GLA** – α-галактозидаза А (α-galactosidase A)
- GRNG** – синдром Гранж (Grange syndrome)
- GUCY1A3** – α1-субодиниця солютабної гуанілатциклази (guanylate cyclase soluble subunit alpha-3)
- HANAC** – спадкова ангіопатія з нефропатією, аневризмами та м'язовими судомами (hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps)
- HBB** – β-субодиниця гемоглобіну (hemoglobin subunit beta)
- HbS** – гемоглобін S (hemoglobin S)
- HDLS** – спадкова дифузна лейкоенцефалопатія зі сфероїдами (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids)
- HOXA1** – гомеобокс А 1 (homeobox A1)
- HS** – геморагічний інсульт (hemorrhagic stroke)
- IBAT** – інгібітор транспортера жовчних кислот у клубовій кишці (inhibitor of the ileal bile acid transporter)
- ICH** – внутрішньомозковий крововилив (intracerebral hemorrhage)
- IFN** – інтерферон (interferon)
- IFNGS** – інтерференова сигнатура (type I IFN gene signature)
- IGF-1** – інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth factor 1)

- IGF1R** – рецептори 1 інсуліноподібного фактору росту (insulin like growth factor 1 receptor)
- IL** – інтерлейкін (interleukin)
- IPSO** – Міжнародна протинсультна педіатрична організація (International Pediatric Stroke Organization)
- ISG** – гени, що стимулюються IFN (IFN-stimulated genes)
- JXG** – ювенільна ксантогранульома (juvenile xanthogranuloma)
- LDS** – синдром Лойса – Дітца (Loeys-Dietz syndrome)
- LOX** – лізілоксидаза (lysyl oxidase)
- LS** – синдром Легіуса (Legius syndrome)
- MAPK** – мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen activated protein kinase)
- MAT2A** – метіонін-аденозилтрансфераза 2A (methionine adenosyltransferase 2A)
- MCPH** – первинна спадкова мікроцефалія (microcephaly primary hereditary)
- MD** – хвороба Менкеса (Menkes disease)
- MELAS** – мітохондріальна енцефаломіопатія з лактатацидозом та інсультподібними епізодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)
- MFS** – синдром Марфана (Marfan syndrome)
- MMD** – хвороба мойя-мойя (moaymoaya disease)
- MMP** – матриксна металопротеїназа (matrix metalloproteinases)
- MOPDII** – синдром Маєвського або мікроцефальний остеодиспластичний примордіальний нанізм II типу (Majewski syndrome, microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II)
- MPNST** – злоякісні пухлини оболонки периферичних нервів (malignant peripheral nerve sheath tumors)
- NCPE** – непігментований цилиарний епітелій (non-pigmented ciliary epithelium)
- NF1** – нейрофіброматоз 1 типу (neurofibromatosis type 1)
- NGS** – секвенування наступного покоління (next-generation sequencing)
- NHLBI** – Національний інститут серця, легенів та крові (National Heart Lung and Blood Institute)
- NIPT** – неінвазивне пренатальне тестування (noninvasive prenatal testing)
- NO** – оксид азоту
- NOS** – нітрооксидсинтаза (nitric oxide synthase)
- NS** – синдром Нуна (Noonan syndrome)
- NT5E** – екто-5'-нуклеотидаза (ecto-5'-nucleotidase)
- O<sub>2</sub><sup>-•</sup>** – супероксидний аніон-радикал
- OI1** – класичний недеформуєчий недосконалий остеогенез із блакитними склерами або недосконалий остеогенез 1 типу (osteogenesis imperfecta type I)
- ONOO<sup>-</sup>** – пероксинітрит
- PADMAL** – понтийна аутосомно-домінантна мікроангіопатія з лейкоенцефалопатією (pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy)
- PDGF** – тромбоцитарний фактор росту (platelet-derived growth factor)
- PDIA2** – протеїн дисульфід ізомерази A2 (protein disulphide isomerase A2)
- PPAR $\gamma$**  –  $\gamma$ -рецептор, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ )

- PRR** – образ-розпізнавальний рецептор (pattern recognition receptor)
- PTPN11** – протеїн-тирозин-фосфатаза нерелепторного типу 11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11)
- PXE** – еластична псевдоксантома (pseudoxanthoma elasticum)
- RBC** – еритроцити, що містять ядро (nucleated red blood cells)
- RCD** – регульована загибель клітин (regulated cell death)
- RLR** – рецептори, подібні до продукту гена 1, який індукується ретиноловою кислотою (RIG-I-like receptors)
- RNF213** – містерин (mysterin) або білок безіменного пальця 213 (ring finger protein 213)
- ROBO4** – рецептор 4 карусельного гомолога (roundabout guidance receptor 4)
- RVCL-S** – васкулопатія сітківки з церебральною лейкоенцефалопатією та системними виявами (retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations)
- SAH** – субарахноїдальний крововилив (subarachnoid hemorrhage)
- SCD** – серпоподібноклітинна анемія (sickle cell disease)
- SCH** – серпоподібноклітинна гепатопатія (sickle cell hepatopathy)
- SCKL** – синдром Секкеля (Seckel syndrome)
- SCN** – серпоподібноклітинна нефропатія (sickle cell nephropathy)
- sGC** – солютабна гуанілатциклаза (soluble guanylate cyclase)
- SLC2A10** – протеїн 10 сімейства переносників солютабних речовин 2 (solute carrier family 2 member 10)
- SNV** – однонуклеотидний варіант (single nucleotide variants)
- SSB** – селезінова секвестрація крові (splenic sequestration blood)
- SYNGAP1** – синдром інтелектуальної недостатності, пов'язаної з синаптичним білком 1, активуючим Ras ГТФази (synaptic RAS-GTPase-activating protein 1-related intellectual disability)
- TBX20** – протеїн T-box 20 (T-box 20)
- TGF- $\beta$**  – трансформуючий фактор росту  $\beta$  (transforming growth factor beta)
- TIA** – транзитрна ішемічна атака (transient ischemic attack)
- TIMP** – тканинний інгібітор металопротеїназ (tissue inhibitor of metalloproteinases)
- TREX1** – 3'-5' репараційна екзонуклеаза 1 (three prime repair exonuclease 1)
- TYR** – тирозиназа (tyrosinase)
- vEDS** – судинний тип синдрому Елерса – Данлоса (vascular Ehlers-Danlos syndrome)
- VEGFR** – рецептор фактора росту васкулярного ендотелію (vascular endothelial growth factor receptor)
- VOC** – кризи вазооклюзійного болю (vaso-occlusive crisis)
- VSMC** – судинні гладком'язові клітини (vascular smooth muscle cells)
- VTN** – вітронектин (vitronectin)
- Хзч** – Х-зчеплений тип успадкування
- YAP/TAZ** – Yes-асоційований протеїн (Yes-associated protein/tafazzin)
- YY1AP1** – протеїн 1, асоційований з Yin-Yang 1 (YY1) (YY1 associated protein 1)

## ВСТУП

*Інсульт це так раптово, так катастрофічно*

**Міріам Марголіс (Miriam Margolyes)**

Інсульт (інфаркт мозку) є життезагрозливим станом, який потребує невідкладної медичної допомоги.

Незважаючи на те що інсульт у дітей трапляється досить рідко, він може призвести до довічної інвалідності та навіть до летального наслідку. Приблизно 10 % людей, які живуть із наслідками інсульту, перенесли інсульт у дитинстві. У структурі дитячої смертності в Сполучених Штатах Америки інсульти посідають 10 місце, причому інцидентність інсультів у дітей віком від 29 днів до 18 років становить лише 2 випадки на 100 000 дітей на рік. Найчастішими факторами ризику інсульту у дітей є артеріопатії, хвороби серця, інфекції, гематологічні та метаболічні порушення, судинні аномалії та інші рідкісні причини. У дітей, на відміну від дорослих індивідуумів, ішемічні та геморагічні інсульти трапляються приблизно з однаковою частотою.

Серед захворювань, асоційованих з високим ризиком розвитку інсульту, істотну частку займають моногенні синдроми, зумовлені мутаціями генів, пов'язаних з аорто- та артеріопатіями, коагуло- та тромбоцитопатіями, порушеннями метаболізму та мітохондріальною дисфункцією. Генетично асоційовані інсульти переважно виникають у періоді дитинства. Інсульти, що виникають у періоді дитячого віку, асоційовані з високим рівнем ризику стійких неврологічних розладів, рецидивуючого перебігу та летального наслідку. В результаті проведених GWAS-досліджень (genome-wide association studies) ідентифіковано 35 локусів, пов'язаних із високим ризиком розвитку інсульту у дітей. Зокрема, продемонстровано, що гени *CARF*, *COL4A2*, *FAM117B*, *HTRA1*,

*ICA1L*, *NBEAL1*, *SCL25A44*, *ULK4* асоційовані з ризиком розвитку лакунарного інсульту. На сьогодні ідентифіковано приблизно 30 моногенних синдромів, пов'язаних із виникненням інсультів.

Вважаємо, що знання клінічних виявів цих моногенних синдромів, що асоціюються з високою ймовірністю виникнення інсультів у періоді дитячого віку, дозволить як своєчасно проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження інсультів, так і організувати невідкладну терапію хворим дітям.

### Рекомендована література

1. Askarova AE, Zhurkabayeva BD. Hemorrhagic stroke in children. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2024 Nov 1;16:11795735241289913. doi: 10.1177/11795735241289913. PMID: 39493255; PMCID: PMC11531028.
2. Baldovsky MD, Okada PJ. Pediatric stroke in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 Oct 6;1(6):1578–1586. doi: 10.1002/emp2.12275. PMID: 33392566; PMCID: PMC7771757.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12): e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. Epub 2018 Jan 31. Erratum in: *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12): e493. doi: 10.1161/CIR.0000000000000573. PMID: 29386200.
4. Bordes C, Sargurupremraj M, Mishra A, Debette S. Genetics of common cerebral small vessel disease. *Nat Rev Neurol*. 2022 Feb;18(2):84–101. doi: 10.1038/s41582-021-00592-8. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34987231
5. Mota LAT, Silva DRB, Pfeifer LI. Functional outcomes in children related to self-care, mobility, and social function after stroke in early childhood: a cohort study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 Jan;80(1):13–22. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0019. PMID: 35043927; PMCID: PMC9651499.
6. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. Stroke. 2013 Jul;44(7):2064–89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Stroke*. 2019 Aug;50(8): e239. doi: 10.1161/STR.0000000000000205. PMID: 23652265; PMCID: PMC11078537.

7. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kim H, Lo WD, Mackay MT, Wildgruber M. Childhood stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Feb 24;8(1):12. doi: 10.1038/s41572-022-00337-x. PMID: 35210461.
8. Sutherly LJ, Malloy R. Risk Factors of Pediatric Stroke. *J Neurosci Nurs*. 2020 Apr;52(2):58–60. doi: 10.1097/JNN.0000000000000489. PMID: 31985549.
9. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke*. 1995 Mar;26(3):361–7. doi: 10.1161/01.str.26.3.361. Erratum in: *Stroke* 1995 Aug;26(8):1504. Erratum in: *Stroke* 1995 Dec;26(12):2376. PMID: 7886707.
10. Traylor M, Persyn E, Tomppo L, et al.; Helsinki Stroke, Study Dutch Parelsoer Institute-Cerebrovascular Accident (CVA) Study Group; National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Genetics Network; UK DNA Lacunar Stroke Study Investigators; International Stroke Genetics Consortium. Genetic basis of lacunar stroke: a pooled analysis of individual patient data and genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2021 May;20(5):351–361. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00031-4. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773637; PMCID: PMC8062914.
11. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8): e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123. Epub 2023 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8): e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000001137. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4): e4. doi: 10.1161/CIR.0000000000001167. PMID: 36695182.

# РОЗДІЛ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ІНСУЛЬТІВ У ДІТЕЙ

## 1.1. ДЕФІНІЦІЯ ІНСУЛЬТУ

Ураження ЦНС нетравматичного генезу спочатку позначалися терміном «апоплексія» (з давньогрецької ἀποπληξία – параліч). Ще у 400 роках до нашої ери Гіппократ (Ἱπποκράτης) використовував термін «апоплексичний удар». Термін «інсульт» (з лат. *Insultus* – наскок, удар) вперше був введений у медичну лексику членом Колегії лікарів Англії Вільямом Коулом (William Cole, 1635–1716), який використав це слово в рукописі «*Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequency of Apoplexies*» в 1689 році (рис. 1).

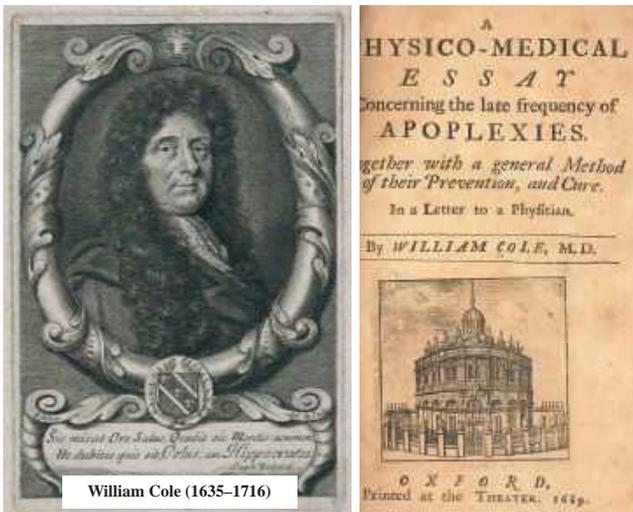


Рис. 1. Вільям Коул та перше видання (1689 рік) рукопису «*Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequency of Apoplexies*» [https://archive.org/details/bim\_early-english-books-1641-1700\_a-physico-medical-essay-\_cole-william\_1689]

На сьогодні під терміном «інсульт» розуміють гостре порушення мозкового кровообігу, яке супроводжується морфофункціональними змінами головного мозку, які викликають пролонговану клінічну симптоматику стійкого неврологічного дефіциту. Морфологічною основою інсульту є гостре ураження ділянки тканини центральної нервової системи (ЦНС), яке характеризується ознаками, що свідчать про наявність фокальної загибелі нейронів.

Інсульт є гетерогенним захворюванням, яке включає декілька патогенетичних підтипів ішемічного інсульту і крововилив у мозок.

Інсульт у дитячому віці – це проблема, яка відрізняється не лише за частотою порівняно з дорослою популяцією, вона зовсім інша за своїми факторами ризику, клінічним перебігом та наслідками.

## 1.2. ТИПИ ІНСУЛЬТІВ У ДІТЕЙ

Залежно від генезу виділяють ключові три типи інсультів: артеріальний ішемічний інсульт (arterial ischemic stroke – AIS), геморагічний (hemorrhagic stroke – HS) і церебральний венозний тромбоз (cerebral sinovenous thrombosis – CSVТ). Також, залежно від періоду життя дитини, розрізняють перинатальний і дитячий інсульти (табл. 1).

Таблиця 1

Варіанти інсультів залежно від періоду життя дитини

Варіант інсульту	Віковий період дитини при виникненні інсульту	Особливості
Перинатальний інсульт	З 20-го тижня внутрішньоутробного життя до 28 дня постнатального життя	–

Закінчення табл. 1

Варіант інсульту	Віковий період дитини при виникненні інсульту	Особливості
Пренатальний інсульт (інсульт плода)	З 20-го тижня внутрішньоутробного життя до дня народження	У більшості випадків інсульт плода відразу після народження дитини може не супроводжуватися вираженими клінічними ознаками ураження ЦНС і не діагностуватися при первинному ультразвуковому скринінговому дослідженні. У більшості випадків фетальні інсульти мають геморагічний генез і характеризуються внутрішньошлуночковим крововиливом
Інсульт новонародженого	З моменту народження до 28-го дня життя	Найчастіше спостерігається AIS (70%). Зона ушкодження ЦНС відповідає певній судинній території, найчастіше середньої мозкової артерії
Дитячий інсульт	З першого місяця життя до 18 років	Частота AIS та HS приблизно однакова

### 1.2.1. АРТЕРІАЛЬНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ У ДІТЕЙ

Згідно з визначенням експертами Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association – AHA) і Американської асоціації з боротьби з інсультом (American Stroke Association – ASA), AIS – це епізод неврологічної дисфункції, викликаного вогнищевим інфарктом головного мозку в певному судинному басейні, який проявляється симптомами, що тривають понад 24 години або до летального наслідку, а також нейровізуалізаційними й/або іншими об'єктивними ознаками вогнищевих ішемічних ушкоджень.

В Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) XI перегляду типи церебральної ішемії викладенні в класі 08 – «Хвороби нервової системи», розділ «Цереброваскулярні захворювання» 8B0–8B2, рубрика «Церебральна ішемія» (8B10–8B1Z).

Повний блок церебральної ішемії в МКХ–XI наведений у табл. 2

Таблиця 2

## Церебральна ішемія (МКХ–ХІ)

Код	Назва
8B10	<b>Транзиторна ішемічна атака</b>
8B10.0	Амавроз фугакс
8B10.Y	Друга поточна транзиторна ішемічна атака
8B10.Z	Транзиторна ішемічна атака неуточнена
8B11	<b>Церебральний ішемічний інсульт</b>
8B11.0	Церебральний ішемічний інсульт внаслідок атеросклерозу великої екстракраніальної артерії
8B11.1	Церебральний ішемічний інсульт внаслідок атеросклерозу великої внутрішньочерепної артерії
8B11.2	Церебральний ішемічний інсульт внаслідок емболічної оклюзії
8B11.3	Церебральний ішемічний інсульт внаслідок оклюзії дрібної артерії
8B11.4	Церебральний ішемічний інсульт внаслідок іншої відомої причини
8B11.5	Церебральний ішемічний інсульт невідомої причини
8B1Y	Інша уточнена церебральна ішемія
8B1Z	Церебральна ішемія, неуточнена

Атеросклероз, як правило, не є причиною інсульту в дітей, хоча встановлено, що атеросклеротичний процес, який призводить до інсульту в дорослому віці, може розпочатися в дитинстві, й дисліпідемія, як правило, більш розповсюджена серед дітей, які перенесли AIS.

Також до гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу належить транзиторна ішемічна атака (transient ischemic attack – TIA), яка являє собою – транзиторний епізод неврологічної дисфункції внаслідок фокальної ішемії головного мозку без формування вогнища інфаркту (табл. 3).

Таблиця 3

## Критерії TIA

Короткочасний епізод неврологічного дефіциту, викликаний вогнищевою ішемією головного мозку з клінічними симптомами, що тривають $\leq 24$ годин
Відсутність ознак гострого інфаркту головного мозку за даними нейровізуалізації (в тому числі МР-послідовності дифузно-зваженого зображення)

Транзиторна ішемічна атака може передувати AIS.

### 1.2.1.1. Епідеміологія

У перинатальному періоді життя дітей AIS становить майже 80 % усіх інсультів. Частота зустрічальності артеріального AIS у дітей коливається від 8 до 13 на 100 000 дітей. У дітей віком від 29 днів до 18 років, частка AIS становить приблизно 1 % всіх інсультів, а частота його виявлення в розвинених країнах – 1–3 на 100 000.

### 1.2.1.2. Етіологія

#### 1.2.1.2.1. Інсульт новонародженого

У перинатальному періоді фактори ризику можуть бути як материнськими, так і перинатальними. Нормальна активація факторів згортання крові у матері і низькі рівні факторів у немовляти безпосередньо перед та після пологів можуть сприяти підвищенню ризику інсульту в новонародженого. У новонароджених з AIS іноді спостерігається спадкова тромбофілія. Інші фактори ризику, пов'язані з перинатальним AIS, включають ураження серця, порушення коагуляції, інфекції, травми та асфіксію. Поренцефалія та внутрішньоутробний інсульт пов'язані з мутацією *COL4A1*, який є субодиницею колагену типу IV і відіграє роль в ангиогенезі. Материнські фактори, які можуть бути пов'язані з перинатальним AIS, включають анамнез безпліддя, хоріоамніоніт, маловоддя, передчасний розрив плодових оболонок, вакуум-екстракцію, екстрений кесарів розтин, порушення коагуляції та прееклампсію. Імовірність перинатального AIS різко зростає зі збільшенням кількості факторів ризику, але в багатьох випадках неможливо визначити єдину причину.

#### 1.2.1.2.2. Дитячий інсульт

AIS у дітей старших за 28 днів може бути викликаний кількома факторами, серед яких найпоширенішими є неатеросклеротичні артеріопатії та кардіальні порушення. Гіпертромботичні стани, що викликають тромбоемболічні оклюзії мозкових кровоносних судин та активацію складного каскаду подій, що призводять до постійного пошкодження мозку (табл. 4).

Таблиця 4

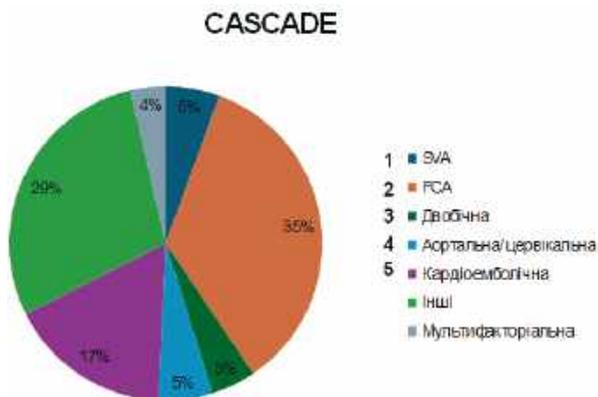
**Фактори ризику AIS у дітей від 28 днів до 18 років**  
[Gerstl L. та співавт., 2018]

<b>Генез</b>	<b>Нозологія</b>
Артеріопатії (21–53%)	Хвороба мойя-мойя
	Серпоподібноклітинна артеріопатія
	Артеріальна дисекція
	Первинні васкуліти ЦНС
	Пара / постінфекційні васкуліти
	Фіброзно-м'язова дисплазія
Кардіальна патологія (24–31%)	Вроджені / набуті захворювання серця
	Відкрите овальне вікно
	Аритмії
	Попередні операції на серці / катетеризації
	Ендокардит
	Інші
Гострі системні стани (9–22%)	Інфекційні захворювання
	Сепсис
	Шок
	Ацидоз
	Аноксія
	Інше
Гематологічні / онкологічні захворювання (9–19%)	Серпоподібноклітинна анемія
	Гемолітична /залізодофіцитна анемія
	Гематологічні злоякісні новоутворення
	Солідні екстракраніальні пухлини
	Інше
Гіперкоагуляційні стани (13–28%)	Дефіцит білка C (proC)
	Дефіцит білка S (proS)
	Мутація фактору V Лейдена (G1691A)
	Мутація в гені <i>MTHFR</i> (поліморфізм C677T)
	Мутація протромбіну (PTG20210A)
	Підвищений фактор VIII
	Гіперліпопротеїнемія $\alpha$
	Дефіцит тромбіну III
	Вовчаковий антикоагулянт

Закінчення табл. 4

Генез	Нозологія
Хронічні захворювання голови та шиї (9–10%)	Пухлини головного мозку
	Аневризми / артеріовенозні мальформації
	Інші пухлини черепа, шиї
	Мігрень
	Інше
Генетичні та метаболічні порушення (10%)	Мітохондріопатії (хвороба MELAS, мутація <i>POLG1</i> )
	Хвороба Фабрі
	Синдром PHACE, мутація <i>ACTA2/COL4A1</i>
	Трисомія 21
	Дефіцит аденозиндезамінази 2
	Хвороби сполучної тканини (синдром Елерса – Данлоса, Марфана, Лойса – Дітца та інші)
Інше	Попередня операція на головному мозку
	Травма

Загальна етіологія дитячого артеріального ішемічного інсульту на основі критеріїв CASCADE, згідно з даними Швейцарського нейропедіатричного реєстру інсульту (Swiss NeuroPaediatric Stroke Registry – SNPSR) 2021 року, узагальнена на рис. 2.



**Рис. 2. Етіологія дитячого артеріального ішемічного інсульту**

**Примітка:** 1) SVA – артеріопатія дрібних судин; 2) FCA – вогнищева церебральна артеріопатія в дитинстві; 3) двобічна церебральна артеріопатія в дитинстві; 4) аортальна / шийна артеріопатія; 5) кардіоемболічна артеріопатія.

### 1.2.1.3. Патогенез AIS

Артеріальні ішемічні інсульти (AIS) розвиваються внаслідок раптового зниження перфузії певної ділянки головного мозку, що призводить до втрати відповідної неврологічної функції.

До основних механізмів ішемічного артеріального інсульту відносяться:

- емболія (пасаж емболічного матеріалу з кардіальних, аортальних чи артеріальних джерел в церебральні артерії);
- тромбоз (тромботична обструкція екстра- і/або інтракраніальної артерії *in situ*);
- гіперперфузія (зниження системного чи регіонального церебрального кровотоку з переважним ураженням зон суміжного кровопостачання).

#### 1.2.1.3.1. Розвиток гострої фази AIS

Зниження рівня перфузії ділянки тканини ЦНС супроводжується вираженим дефіцитом забезпечення киснем, поживними речовинами та АТФ клітин, розташованих у вогнищі ураження. Енергетична та киснева депривація клітин ЦНС в гостру фазу AIS призводить до перемикання нейронів з аеробного на анаеробне дихання, розвитку лактатацидозу, ексайтотоксичності, оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції, нейрозапалення та загибелі нейронів.

#### **Ексайтотоксичність**

Недостатність у забезпеченні молекулами АТФ клітин ділянки тканини ЦНС спричиняє виникнення дисфункції АТФ-залежних каналів, що призводить до підвищення вмісту іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в нейронах. Встановлено, що протягом декількох хвилин після початку цереброваскулярної події виникає критичне виснаження пулу АТФ, обумовлюючи деактивацію  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазної помпи ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТPase – NKA) та обмінник ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange – NCX). АТФазна помпа NKA переміщує іони  $\text{Na}^+$  з цитоплазми клітини в позаклітинний простір, використовуючи енергію, що вивільняється

ся при гідролізі АТФ. Обмінник NCX транспортує три іони  $\text{Na}^+$  у цитоплазму клітини в обмін на один іон  $\text{Ca}^{2+}$ , який він виводить із клітини. Різке зниження функціонування АТФазної помпи NKA та обмінника NCX призводить до припинення інфлюксу іонів  $\text{Na}^+$  та, як наслідок, інгібування вивільнення іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Зниження ефективності ефлюксу іонів  $\text{Ca}^{2+}$  закономірно призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, що індукує як вивільнення нейронами глутамату в позаклітинний простір, так і зниження активності його зворотного захоплення. Висока концентрація глутамату викликає надмірну стимуляцію рецепторів N-метил-D-аспартату (N-methyl-D-Aspartate receptors – NMDAR), рецепторів  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor – AMPAR) та кайнатних рецепторів (kainate receptor – KAR). Активація рецепторів NMDAR, AMPAR, KAR сприяє подальшому підвищенню внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Надлишок іонів  $\text{Ca}^{2+}$  викликає генерацію активованих кисневмісних метаболітів (АКМ), що своєю чергою індукує розвиток оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та, зрештою, ініціацію загибелі клітини. Властивість надмірної активації глутаматних рецепторів індукувати загибель нейронів отримала назву «ексайтотоксичність». Цікавим є те, що активація рецепторів NMDAR, які містять субодиницю GluN2B, супроводжується ефектами ексайтотоксичності, тоді як AIS-опосередкована активація рецепторів NMDAR, що містять субодиницю GluN2A, має нейропротекторну дію.

Вважають, що ексайтотоксичність робить істотний внесок у порушення нейронної пластичності, зниження когнітивних здібностей, пам'яті та навчання, які пов'язані з AIS.

### ***Оксидативний стрес***

В основі оксидативного стресу при AIS лежить надлишкове продукування АКМ, таких як: супероксидний аніон-радикал ( $\text{O}_2^-$ ), гідроксильний радикал ( $\text{HO}^\bullet$ ), пероксидний радикал ( $\text{ROO}^\bullet$ ),

невільнорадикальні сполуки: перекис водню ( $H_2O_2$ ) та синглетний кисень ( $^1O_2$ ). Основними генераторами головного представника АКМ –  $O_2^{\cdot-}$  є такі ферменти, як ксантинооксидаза (xanthine oxidase – XO) і НАДФН-оксидази 2 (NADPH oxidase 2 – NOX2), активація яких під час AIS обумовлена дефіцитом АТФ і гіперзбудженням рецепторів NMDAR відповідно. Локальний дефіцит АТФ викликає накопичення в осередку ураження субстратів XO, таких як гіпоксантин та ксантин, а активація NMDAR викликає збудження синтази NOX2 мікроглії, що сприяє генерації  $O_2^{\cdot-}$ . Продемонстровано, що в мишей з нокаутом гена *Nox2* спостерігається значно менше ураження ЦНС в осередку інфаркту, ніж у диких мишей. Вважають, що окислювальний стрес, спричинений НАДФН-оксидазою, відіграє визначальну роль у пошкодженні нервової тканини при AIS. Помірне збільшення внутрішньоклітинної концентрації  $O_2^{\cdot-}$  призводить до утворення  $H_2O_2$  у мікромолярних концентраціях, що стимулює проліферацію різних клітин. У високих концентраціях  $H_2O_2$  викликає арешт клітинного циклу та/або апоптоз клітини, а в мілімолярних концентраціях  $H_2O_2$  може спричинити виражене пошкодження внутрішньоклітинних структур.

Активні кисневмісні метаболіти мають здатність окислювати ліпіди, протеїни, ДНК. Супероксидний аніон-радикал, який утворюється при перенесенні одного електрона до молекули кисню, переважно окислює протеїни, що містять залізо-сірчані кластери. Гідроксильні радикали зумовлюють перекисне окислення ліпідів мембран клітин, що проходить за типом ланцюгової реакції. До оксидантної атаки особливо високо чутливі амінокислоти, такі як: пролін, аргінін, лізин та треонін. Окислення тіолових груп цистеїнових амінокислотних залишків може призвести до утворення дисульфідних зв'язків та виникнення аномальної структури протеїну. Неправильно фолдовані протеїни втрачають функціональну активність і набувають здатності до агрегації, що призводить клітини до загибелі.

Також розвиток AIS супроводжується підвищенням активності нейрональної нітрооксидсинтази (neuronal nitric oxide synthase – nNOS), яка генерує оксид азоту (NO). Висока концентрація NO сприяє розвитку запального процесу, викликає пошкодження ДНК, інгібує тканинне дихання, сприяє посиленню апоптозу клітин, модулює функціональну активність різних імуніцитів. Взаємодія  $O_2^{\cdot-}$  та NO призводить до утворення пероксинітриду (ONOO<sup>-</sup>). Встановлено, що рівень пероксинітриду різко збільшується в мікросудинах та астроцитарних відростках після цереброваскулярної події. Швидкість утворення пероксинітриду в кілька разів перевищує швидкість генерації  $O_2^{\cdot-}$ . Пероксинітрид є високореактивним радикалом, який окислює та нітрозилує ароматичні амінокислоти, ліпіди та ДНК, а також чинить цитотоксичну дію.

Таким чином, оксидативний стрес при AIS зумовлює пошкодження молекул і різних структур клітин, що може призвести як до зниження їх функціональних можливостей, так і загибелі клітин мозку.

### ***Мітохондріальна дисфункція***

Мітохондрії відіграють ключову роль у підтримці енергетичного гомеостазу клітини, що надає їм особливу значущість при розвитку AIS. Підвищення концентрації іонів  $Ca^{2+}$  призводить до порушення мембранного потенціалу мітохондрій. У міру підвищення вмісту іонів  $Ca^{2+}$  відбувається відкриття мітохондріальної пори перехідної проникності (mitochondrial permeability transition pore – mPTP), що зумовлює вивільнення цитохрому c. Надалі цитохром c активує ефекторні каспази, що призводить до розвитку апоптотичної смерті нейрона. Деполяризація мембран мітохондрій супроводжується надмірною генерацією АКМ, зниженням продукування АТФ та розвитком мітохондріальної відповіді на неправильно згорнуті протеїни.

### **Нейрозапалення**

Характер та інтенсивність процесу нейрозапалення залежать від тяжкості ішемічного ураження мозку та фази розвитку AIS. Ініціація запальної реакції при AIS визначається через кілька годин після цереброваскулярної події, проте процес запалення може зберігатися протягом кількох тижнів, а можливо, і місяців.

Під час гострої фази AIS в ініціації нейрозапалення ключову роль відіграють порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра та активація мікроглій, які в тканині мозку являють собою резидентні макрофагоподібні клітини та астроцити. Порушення гематоенцефалічного бар'єра створює умови для переміщення імуніцитів із загального русла циркулюючої крові в ЦНС, тоді як активація мікроглій та астроцитів супроводжується продукуванням хемоатрактантів, які рекрутують ефektorні імуніцити. Так, у надгострій фазі AIS гіпоксія, що виникла раптово, викликає зниження експресії білків щільних контактів, що збільшує парацелюлярну проникність гематоенцефалічного бар'єра та активність процесу інфільтрації імунними клітинами осередку ураження мозку. Молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням (damage-associated molecular pattern – DAMP), які вивільняються в екстрацелюлярний простір із клітин ЦНС, зруйнованих переважно механізмами некроптозу, активують мікроглії та астроцити. Активовані мікроглії набувають амебоїдної морфології та функціональних здібностей, які ідентичні активованим макрофагам. У тому числі вони набувають здатності фагоцитувати, продукувати матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMP), протизапальні цитокіни, залежно від свого  $M_1$ - або  $M_2$ -фенотипу та презентувати антигени. Матриксні металопротеїнази викликають структурні порушення гематоенцефалічного бар'єра. Переважання продукування протизапальних молекул запобігає розвитку запалення, а переважання продукування прозапальних інтерлейкінів (IL- $\beta$ , IL-6), цитокінів (TNF- $\alpha$ ) та хемокінів (CXCL8/IL-8) сприяє рекрутингу ефektorних імуніцитів та продовженню

і посиленню запального процесу. Активація астроцитів супроводжується посиленням експресії гліального фібрилярного кислого білка (glial fibrillary acidic protein – GFAP), а також прозапальних цитокінів, таких як IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Також після інсульту через деактивацію Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазної помпи астроцити збільшуються в обсязі та перестають підтримувати водно-електролітний баланс, що індукує підвищення внутрішньомозкового тиску та знижує церебральну перфузію. Продемонстровано, що активація мікроглії та астроцитів при AIS має патогенний характер і сприяє подальшому розвитку нейрозапальних і навіть нейродегенеративних захворювань. Залучення клітин вродженої та адаптивної імунних систем супроводжується посиленням запальної відповіді та розвитком специфічної імунної реакції.

Першими імуноцитами вродженої імунної системи, які при AIS рекрутуються в ЦНС, є нейтрофіли. Продемонстровано, що вже через 30 хвилин після цереброваскулярної події в осередку інфаркту мозку ідентифікуються нейтрофіли. Представництво пулу нейтрофілів досягає максимуму до кінця першої чи третьої доби розвитку інсульту. Ферменти нейтрофілів викликають деградацію морфологічних структур гематоенцефалічного бар'єра та тканини мозку. Тому висока ферментативна активність нейтрофілів може викликати геморагічну трансформацію ішемічного інсульту. Продемонстровано, що рівень інфільтрації нейтрофілами тканини мозку в інфарктному осередку прямо пропорційно залежить від тяжкості процесу та асоційований з ризиком несприятливого наслідку захворювання. Майже одночасно з нейтрофілами в осередок ураження залучаються і дендритні клітини.

Макрофаги рекрутуються в осередок ураження мозку дещо пізніше, їхнє представництво в інфільтраті досягає максимального значення через 3–7 днів після цереброваскулярної події. У гострій фазі AIS в осередку враження переважають макрофаги з M<sub>1</sub>-фенотипом, які активно продукують прозапальні цитокіни, такі як IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ . Переважання пулу M<sub>1</sub>-макрофагів над пулом

протизапальних  $M_2$ -макрофагів визначається протягом майже двох тижнів після виникнення інфаркту мозку.

Першими клітинами адаптивної імунної системи, які рекрутуються в осередок ураження, є Т-лімфоцити. При AIS в інфільтраті ураженої тканини мозку Т-клітини ідентифікуються через кілька годин після події та можуть там виявлятися протягом 30 діб. З усіх субпопуляцій Т-клітин першими в ішемізовану ділянку мозку траслюються цитотоксичні  $CD8^+$ Т-клітини, які спричиняють загибель певних нейронів, активуючи перфорин / гранзимопосередкований апоптоз. Перфорин індукує формування пори в мембрані таргетної клітини, через яку в клітину-мішень проникають гранзими з групи серинових протеаз й індукують розвиток апоптозу. Надалі залучаються й інші субпопуляції Т-клітин. У гостру фазу AIS рекрутуються переважно прозапальні  $\gamma\delta$ T-,  $Th_1$ - і  $Th_{17}$ -клітини.

Нейрозапалення під час гострої фази інсульту високо асоційовано з загибеллю нейронів, активність якої, зрештою, зумовлює перебіг захворювання та ймовірність несприятливого результату.

### ***Загибель клітин***

Критичні внутрішньоклітинні зміни індукують загибель клітин переважно апоптотичним шляхом. Первинна енергетична недостатність супроводжується неконтрольованим вивільненням збуджувальних нейротрансмітерів та прозапальних молекул. Пролонгована ішемія викликає розвиток вторинної енергетичної недостатності, яка супроводжується оксидативним стресом, мітохондріальною дисфункцією та нейрозапаленням. Різні типи клітин ЦНС зазнають різних морфологічних змін, стикаючись з ішемічними ушкодженнями. В ішемічному ядрі нейрони зазнають морфологічних змін, при яких зникають клітинні тіла та аксони. Набряк цитоплазми та зникнення ядерця часто спостерігаються як у нейронах, так і в гліальних клітинах. У той час як на периферії ішемічного вогнища (в зоні пенумбри або напівтіні) ней-

рони, які отримали назву «ішемічні нейрони», зберігають свою життєздатність. В ішемічних нейронах визначається деградація ендоплазматичних рибосом та тілець Ніссля. За відсутності своєчасного лікарського втручання настає загибель ішемічних нейронів.

Нейрони, розташовані в ядрі інфаркту, гинуть некроптотичною смертю, що супроводжується вивільненням алармінів та глутамату, що призводить до ексайтотоксичного пошкодження клітин сусідніх ділянок. У клітинах, розташованих в зоні пенумбри, активуються молекулярні механізми, що призводять до інших варіантів регульованої загибелі клітин (regulated cell death – RCD), таких як: апоптоз, аутофагічна загибель, партанатоз, піроптоз, фероптоз, фагоптоз (табл. 5).

Таблиця 5

#### Коротка характеристика варіантів загибелі нейронів при AIS

Варіант клітинної загибелі	Характеристика
Некроптоз	Некроптоз супроводжується вивільненням внутрішньоклітинного вмісту в екстрацелюлярний простір і, як наслідок, розвитком запалення. Першим молекулярним кроком некроптозу є збудження рецептор-взаємодіючих протеїнкіназ (receptor-interacting protein kinase – RIPK) 1 і 3, що викликають фосфорилування змішаного білка, подібного до домену кінази (mixed lineage kinase domain-like protein – MLKL). Активований протеїн MLKL транслокується до цитоплазматичної мембрани та руйнує її, порушення цілісності цитолемми завершується загибеллю клітин
Аутофагічна загибель клітини	Різне зниження рівня глюкози в осередку AIS призводить до зниження активності кінази mTORC1, що спричиняє активацію механізмів аутофагії. З одного боку, аутофагія видаляє пошкоджені клітинні компоненти та сприяє виживанню клітин, а з іншого боку, пролонгована та інтенсивна аутофагія може призвести до неконтрольованої деградації клітинних структур і, як наслідок, до загибелі нейронів
Апоптоз	Каспазозалежний варіант RCD, для якого характерна дегідратація клітини без вивільнення її вмісту у позаклітинному просторі. «Муміфікація» клітин супроводжується утворенням апоптотичних тіл

Закінчення табл. 5

Варіант клітинної загибелі	Характеристика
Партанатоз	Тип RCD, який залежить від полі(АДФ-рибозо)полімерази (poly (ADP-ribose) polymerase 1 – PARP1). У розвитку партанатозу ключову роль відіграє гіпергенерація АКМ мітохондріями. Оксидативний стрес та пошкодження ДНК активують PARP1, що призводить до надмірного споживання НАД <sup>+</sup> та АТФ. Дефіцит енергоносіїв, що виник, зумовлює загибель клітини. На відміну від апоптозу, партанатоз не призводить до утворення апоптотичних тіл та невеликих фрагментів ДНК, але супроводжується розривом цитоплазматичної мембрани
Піроптоз	Варіант RCD, який опосередкований газдерміном D. Збудження NLRP3- та NLRP4-інфламасом призводить до активації каспаз 1 та 4, які розщеплюють як пре-IL-1 $\beta$ , пре-IL-18, так і пороутворювальний протеїн газдермін D
Фероптоз	Тип RCD, який індукується залізо залежним перекисним окисленням ліпідів. Так, продемонстровано, що в ішемічній ділянці відбувається не тільки накопичення заліза, а й залізо-асоційована загибель нейронів
Фагоптоз	Тип загибелі нейронів шляхом погіршення та перетравлення їх мікроглією

Певною мірою різні види загибелі клітин можуть перехресно регулювати один одного.

### 1.2.1.3.2. Фаза розрішення AIS

Після гострого періоду інфаркту мозку настає хронічна фаза, яка включає розрішення хронічного запалення, астрогліоз, а також відновлення та ремоделювання тканин.

Після гострої фази AIS мікроглії набувають фагоцитарного фенотипу, який надає їм можливості ефективної елімінації клітинного детриту, що забезпечує розрішення інфаркту мозку. Також в осередку ураження мозку відбувається зменшення кількості нейтрофілів, змінюється структура макрофагального та Т-клітинного пулу. Зокрема, починають переважати M<sub>2</sub>-макрофаги, Th<sub>2</sub>-лімфоцити та регуляторні Treg-клітини, які мають проти-запальну та нейропротекторну дію. Зокрема, M<sub>2</sub>-макрофаги продукують інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth

factor-1 – IGF-1) та нейротрофічний фактор мозку (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), які мають нейропротекторну дію на білу та сіру речовину. Регуляторні Treg-клітини індукують продукування нейротрофічних чинників, інгібують синтез прозапальних цитокінів, пригнічують генерацію АКМ.

#### **1.2.1.4. Клінічні ознаки AIS**

Спектр клінічних виявів AIS залежить від віку хворого, локалізації вогнища та обсягу ураження. У більшості випадків AIS характеризується поступовим посиленням симптомів враження ЦНС, що спостерігається протягом кількох годин, а можливо і до трьох днів. Однак у третини хворих на AIS захворювання розвивається гостро.

##### **1.2.1.4.1. Перинатальний AIS**

Маніфестація клінічних ознак перинатального AIS у 60 % – 70 % визначається в неонатальному періоді, а у 30 % – 40 % випадків виникає в постнеонатальному періоді – через тижні або навіть місяці після нейросудинної події. Ключовою клінічною ознакою перинатального інсульту є судоми, які спостерігаються у 70 % – 90 % випадків інсульту в новонароджених дітей. Крім того, для перинатального AIS характерні такі загально мозкові дифузні симптоми, як зміна свідомості, ірирація або пригніченість, порушення м'язового тону, апное, проблеми з прийманням їжі. Необхідно наголосити, що при перинатальному AIS осередкові ознаки ураження ЦНС майже не спостерігаються.

##### **1.2.1.4.2. Дитячий AIS**

###### ***Класифікація дитячого AIS***

Консенсусом експертів Міжнародної протиінсультної педіатричної організації (International Pediatric Stroke Organization – IPSO) у 2012 році розроблені критерії стандартизованої класифікації ішемічного інсульту в дітей (Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation – CASCADE).

Класифікація CASCADE побудована за анатомічним принципом, суть якого полягає у визначенні основного джерела тромбозу / емболії артерій головного мозку (дрібні церебральні артерії, великі церебральні артерії, аорта й артерії шиї, серце) і, відповідно, передбачає певні діагностичні втручання (табл. 6).

Таблиця 6

### Класифікація CASCADE

<p><b>I. Класифікація гострого ішемічного інсульту в дітей (період до 1 місяця з моменту виникнення симптомів захворювання):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Інсульт, обумовлений артеріопатією дрібних судин мозку (АДС).</li> <li>2. Інсульт, обумовлений унілатеральною фокальною церебральною артеріопатією дитячого віку (УФЦА).</li> <li>3. Інсульт, обумовлений білатеральною церебральною артеріопатією дитячого віку (БЦА).</li> <li>4. Інсульт, обумовлений аорто-цервікальною артеріопатією (АЦА).</li> <li>5. Кардіоемболічний інсульт.</li> <li>6. Інсульт, обумовлений іншою встановленою чи невстановленою етіологією.</li> <li>7. Мультифакторний інсульт</li> </ol>
<p><b>II. Еволюція церебральної артеріопатії – класифікація хронічного ішемічного інсульту в дітей (період більше ніж 1 місяць з моменту дебюту захворювання):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прогресуюча артеріопатія.</li> <li>2. Стабільна артеріопатія.</li> <li>3. Рекурентна артеріопатія.</li> <li>4. Неуточнена артеріопатія</li> </ol>

Основні критерії CASCADE визначають дитячий AIS так:

1. Неврологічний дефіцит з гострим початком.
2. Рентгенографічне зображення (магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія, на якій виявлено паренхіматозний інфаркт(и), що відповідає відомому(им) артеріально-му(им) басейну(ам) з відповідними клінічними виявами.
3. Виникнення в дітей у віці від 29 днів до 18 років.

Стандартизована класифікація й діагностична оцінка AIS надана в табл. 7.

Таблиця 7

**Стандартизована класифікація й діагностична оцінка AIS у дітей**

Підтип	Критерії діагнозу
Інсульт, обумовлений артеріопатією дрібних судин мозку	<p><b>A.</b> Підтверджений – мультифокальний стеноз артерій малого калібру при ангіографічному дослідженні, підтвердження артеріопатії дрібних судин при біопсії.</p> <p><b>B.</b> Рентгенологічно підтверджений – мультифокальне артеріальне звуження судин дрібного калібру на рентгенконтрастній ангіограмі.</p> <p><b>C.</b> Підтверджений біопсією.</p> <p><b>D.</b> Вірогідний – локалізація вогнища / вогнищ відповідає зоні кровопостачання дрібних артерій (дані безконтрастної (неінвазивної) нейровізуалізації та/або наявність супутнього патологічного процесу)</p>
Інсульт, обумовлений унілатеральною фокальною церебральною артеріопатією дитячого віку	<p><b>A.</b> Каротидний басейн з колатераліями (включає ангіопатію мойя-мойя та первинний ангіїт ЦНС) – однобічний стеноз або нерівномірність судини великої артерії (СМА, ВСА, ПМА), що кровопостачає зону інфаркту – надмірна колатеральна сітка дрібних судин дистальніше ділянки стенозу.</p> <p><b>B.</b> Каротидний басейн без колатералей (включає транзиторну церебральну артеріопатію, поствітрянкову артеріопатію та первинний ангіїт ЦНС з ураженням великих судин): однобічний стеноз або нерівномірність великої артерії (СМА, ВСА, ПМА), що кровопостачає зону інфаркту – відсутність колатеральної сітки дрібних судин дистальніше за ділянку стенозу.</p> <p><b>C.</b> Вертебробазиліарний басейн – однобічний стеноз або нерівномірність просвіту великої внутрішньочерепної артерії (ЗМА, базиліарна), що кровопостачає зону інфаркту і не відповідає критеріям розшарування.</p> <p><b>D.</b> Інше</p>
Інсульт, обумовлений білатеральною церебральною артеріопатією дитячого віку	<p><b>A.</b> З колатераліями (хвороба або синдром мойя-мойя): двобічний стеноз або нерівномірність судини великої артерії (СМА, ВСА, ПМА), що кровопостачає зону інфаркту – надмірна колатеральна сітка дрібних судин дистальніше за ділянку стенозу.</p> <p><b>B.</b> Без колатералей (включає ангіопатію мойя-мойя, ангіїт ЦНС): двобічний стеноз або нерівномірність просвіту великої артерії (СМА, ВСА, ПМА), що кровопостачає зону інфаркту – відсутня колатеральна сітка дрібних судин дистальніше за ділянку стенозу.</p> <p><b>C.</b> Інше</p>

Закінчення табл. 7

Підтип	Критерії діагнозу
Артеріопатія судин шії	<p><b>A.</b> Дисекція – ангиографічні дані «подвійного просвіту», флутуючого клаптя інтими чи псевдоаневризми, наявність гіперінтенсивного сигналу від стінки артерії за даними МРТ в режимі пригнічення сигналу жирової тканини. Анамнестичні дані про травму шії чи голови, що характеризується шийним чи головним болем менше ніж за 6 тижнів до виявлення стенозу / оклюзії артерії шії. Стеноз чи оклюзія хребетної артерії на рівні тіла С2 хребця навіть без відомого травматичного анамнезу.</p> <p><b>B.</b> Артеріїт Такаясу – стеноз (оклюзія) аорти та/чи її гілок плюс хоча б один з таких критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– зниження пульсу на периферичних артеріях та/або переміжна кульгавість;</li> <li>– різниця артеріального тиску на кінцівках більше ніж 10 мм.рт.ст;</li> <li>– аускультативні шуми над аортою та її основними гілками;</li> <li>– артеріальна гіпертензія.</li> </ul> <p><b>C.</b> Інше (вроджені аномалії)</p>
Кардіоемболічний інсульт	<p><b>A.</b> Підтверджений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наявність супутнього стану з високим ризиком емболії (наприклад вроджена вада серця з гемодинамічними порушеннями, аритмія, ендокардит) або кардіохірургічне втручання протягом місяця до розвитку інсульту);</li> <li>– зона ішемії відповідає кровопостачанню великою / середньою мозковою артерією або двом чи більше басейнам кровопостачання.</li> </ul> <p><b>B.</b> Вірогідний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– зона ішемії відповідає двом або більше басейнам кровопостачання у дитини без іншої ідентифікованої етіології та одного з таких критеріїв;</li> <li>– відкрите овальне вікно зі скидом крові справа наліво або інша незначна серцева аномалія;</li> <li>– оклюзія: дискретне і раптове закупорювання артерії, що відповідає локалізації тромбу, без будь-яких нерівностей чи стенозу, що вказувало б на артеріопатію</li> </ul>
Інше	<p><b>A.</b> Невизначена етіологія – етіологія не з'ясована, незважаючи на повне обстеження (включаючи УЗД серця, МРТ і візуалізацію судин голови та шії).</p> <p><b>B.</b> Інше – локалізація ідентифікованого захворювання, яке не може бути класифіковане</p>
Багатофакторний	Понад одна анатомічна локалізація захворювання (тобто пацієнти, у яких є >1 локалізації первинної класифікації і в яких ми не можемо визначити переважаючу локалізацію захворювання)

### ***Симптоматологія AIS***

Дитячий AIS відрізняються від симптоматології перинатального AIS наявністю ознак фокального ураження ЦНС.

Дитячий AIS клінічно, як правило, характеризується: гострим початком захворювання, наявністю загально мозкових та фокальних симптомів.

До загально мозкових симптомів AIS належать:

- головний біль;
- біль в очних яблуках, що посилюється під час руху очей;
- порушення свідомості від приголомшеності до повної втрати свідомості;
- запаморочення;
- нудота;
- блювання;
- почуття жару,
- підвищена пітливість;
- відчуття серцебиття;
- сухість у роті.

Характерними фокальними симптомами AIS є:

- геміпарез (м'язова слабкість та зниження виконання довільних рухів кінцівками з одного боку);
- м'язова слабкість та втрата чутливості з одного боку тулуба;
- одностороннє оніміння обличчя, асиметрія лица;
- дизартрія (невиразність мовлення, утруднення вимови чи спотворення вимови звуків чи слів);
- афазія (порушення розуміння чи висловлювання слів);
- геміанопсія (випадання частини зорового поля із зорового сприйняття);
- диплопія (зорове сприйняття одного об'єкта у вигляді подвоєного зображення);
- парестезії (безпричинне виникнення нетипових відчуттів (парестезій) у ділянці шкіри у вигляді «мурашок», оніміння, поколювання, печіння);

- порушення зору чи рухів очей;
- порушення ковтання і жування;
- порушення ходи;
- втрата координації руху та рівноваги.

Ювенільний AIS у більшості випадків виявляється гострими загальномозковими (головним болем, нудотою, блюванням) і фокальними афебрильними симптомами (геміпарезом і афазією). У дітей молодшого віку провідними ознаками AIS, особливо в гостру фазу, є судоми; водночас як у дітей старшого віку – гострий геміпарез. Розвиток ювенільного AIS може супроводжуватися лихоманкою та серцево-легеневою недостатністю.

Особливості клінічних виявів AIS залежно від локалізації вогнища ураження наведені в табл. 8

Таблиця 8

#### Клінічні ознаки AIS при різній локалізації вогнища ураження

Осередок ураження ЦНС	Особливості клінічних виявів AIS
<b>1. Інфаркт у каротидно-му басейні</b>	Порушення вищих кіркових функцій, геміпарез, гомонімна (одностороння) геміанопсія на боці ураження, зниження всіх видів чутливості на протилежному боці щодо фокального ураження
1.1. Оклюзія внутрішньої сонної артерії в екстракраніальному відділі	Синдром Ласко – Радовича (геміпарез або геміплегія) (повна втрата довільних рухів на одному боці тіла, протилежному боці оклюзії та зниження гостроти зору або сліпота з боку оклюзії)
1.2. Оклюзія внутрішньої сонної артерії всередині черепа	Виражені загальномозкові ознаки, розлади свідомості, геміплегія, геміанопсія, геміанестезія (втрата чутливості однієї половини тіла) з протилежного боку оклюзії
1.3. Оклюзія в басейні русла середньої мозкової артерії	Контрлатеральна геміплегія, геміанестезія, гомонімна геміанопсія (синдром «трьох гемі»); контрлатеральний парез погляду; афазія (при ураженні домінантної півкулі); апраксія, агнозія, асоматогнозія та анозогнозія (при ураженні недомінантної півкулі). При ураженні гілок СМА виникають «неповні» синдроми: моторна афазія + контрлатеральний парез руки і лицьового нерва (при оклюзії верхніх гілок СМА); сенсорна афазія (при оклюзії нижніх гілок СМА)

Закінчення табл. 8

Осередок ураження ЦНС	Особливості клінічних виявів AIS
1.4. Оклюзія у басейні русла передньої мозкової артерії	Парез / параліч контрлатеральної ноги, контрлатеральний хапальний рефлекс, спастичність з мимовільним спротивом пасивним рухам, абулія, абазія, персеверації, нетримання сечі
1.5. Оклюзія задньої мозкової артерії	Контрлатеральна гомонімна геміанопсія +амнезія+ дизлексія без дизграфії+легкий контрлатеральний геміпарез з геміанастезією; ураження іпсилатерально окорухового нерва+контрлатеральні мимовільні рухи, контрлатеральна геміплегія чи атаксія
<b>2. Порушення кровотоку у вертебро-базиллярному басейні</b>	При порушенні кровотоку у вертебро-базиллярному басейні клінічна картина залежить від рівня ураження судин
2.1. Оклюзія гілок базилярної артерії	Іпсилатеральна атаксія, контрлатеральна геміплегія та геміанастезія, іпсилатеральний парез погляду з контрлатеральною геміплегією, ураження лицьового нерва, міжядерна офтальмоплегія, ністагм+запаморочення+нудота та блювота, шум у вухах і втрата слуху, міоклонія м'якого піднебіння та осцилопсія
2.2. Оклюзія стовбура основної (базиллярної артерії) чи обох хребетних артерій	Тетраплегія, двобічний горизонтальний парез погляду, кома або синдром ізоляції (синдром «замкненої людини»)
2.3. Оклюзія внутрішньочерепного (інтракраніального відділу хребетної артерії або задньонижньої мозочкової артерії)	Виявляється різними синдромами ураження довгастого мозку
2.4. Латеральний синдром довгастого мозку	Ністагм, запаморочення, нудота, блювота, дисфагія, дисфонія; іпсилатеральні порушення чутливості на обличчі, синдром Горнера та атаксія; контрлатеральне порушення больової і температурної чутливості

### 1.2.1.5. Прогноз

Артеріальний ішемічний інсульт у дітей асоційований з численними наслідками, такими як: розумова відсталість, порушення мовлення, рухові розлади, епілепсія, сенсомоторний дефіцит та інші. Ризик несприятливого прогнозу інсульту пропорційно пов'язаний із тяжкістю захворювання. Приблизно у третини хворих на AIS розвивається інвалідність або вони помирають

протягом місяця після виникнення інсульту. Ризик летального наслідку протягом року після першого AIS у дорослих становить 17 %. Через 5 років після перенесеного інсульту, згідно з результатами когортного дослідження, проведеного у Сполученому Королівстві, у 39 % хворих була встановлена інвалідність, а 47 % хворих не дожили до контрольного часу.

### 1.2.2. ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Геморагічний інсульт – поліетіологічне захворювання, яке включає всі форми нетравматичного внутрішньочерепного крововиливу.

Крововилив у паренхімі мозку вважають внутрішньомозковим крововиливом (intracerebral hemorrhage – ICH), у шлуночки мозку – внутрішньошлуночковим крововиливом (intraventricular hemorrhage – IVH), екстравазацію крові між м'якою та «павутинною» оболонкою та речовиною мозку – субарахноїдальним крововиливом (subarachnoid hemorrhage – SAH).

В Міжнародній класифікації хвороб (МКБ) XI перегляду типи (HS) представлені в класі 08 – «Хвороби нервової системи», розділ 8B0–8B2 «Цереброваскулярні захворювання», рубрика 8B00–8B0Z «Внутрішньочерепні крововиливи». Повний блок внутрішньочерепних крововиливів нетравматичної етіології в МКХ–XI наведений у табл. 9.

Таблиця 9

#### Внутрішньочерепний крововилив (МКХ–XI)

Код	Назва
8B00	<b>Внутрішньомозковий крововилив (8B00–8B0Z)</b>
8B00.0	Глибокий гемісферний крововилив
8B00.1	Лобарний крововилив
8B00.2	Крововилив у стовбур мозку
8B00.3	Крововилив у мозочок
8B00.4	Внутрішньошлуночковий крововилив без паренхіматозного крововиливу
8B00.5	Крововилив у кількох ділянках

Закінчення табл. 9

Код	Назва
8B00.Z	Внутрішньомозковий крововилив, локалізація неуточнена
8B01	<b>Субарахноїдальний крововилив (8B01–8B01.2)</b>
8B01.0	Аневризмальний субарахноїдальний крововилив
8B01.1	Неаневризмальний субарахноїдальний крововилив
8B01.2	Субарахноїдальний крововилив невідомий, аневризмальний або неаневризмальний
8B02	<b>Нетравматичний субдуральний крововилив</b>
8B03	<b>Нетравматична епідуральна кровотеча</b>
8B0Z	Внутрішньочерепний крововилив неуточнений

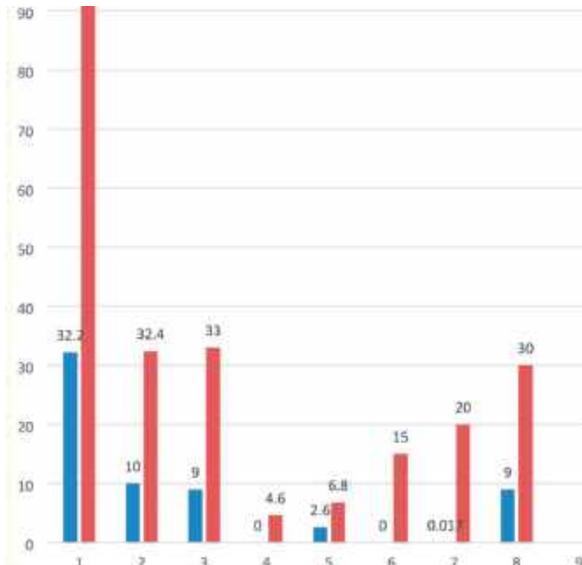
### 1.2.2.1. Епідеміологія

Серед усіх інсультів у дітей на HS доводиться близько 35–54 %, тоді як серед дорослих осіб його доля у структурі інсультів становить лише 7,5–19 %. У розвинених країнах рівень захворюваності на HS у дітей коливається в діапазоні від 26,4 до 40,0 на 100 000 новонароджених дітей та від 2 до 5 на 100 000 дітей старшого віку. Внутрішньомозковий крововилив трапляється з частотою 0,71–1,4 на 100 000 дітей, SAH становить 18–22 %.

### 1.2.2.2. Етіологія

Найчастішою причиною HS у дітей є цереброваскулярна патологія, серед якої аномалії судинної системи спричиняють 91 % випадків HS. Аномалії судинної системи включають: артеріовенозні мальформації (AVM), артеріальні аневризми (AA) та кавернозні мальформації (CM). На сьогодні AVM розглядають як одну з основних причин кровотечі у дітей зі спонтанним ICH (рис. 3).

З'ясовано, що у 53 % пацієнтів кровотеча відбувається як гостра подія, а у 47 % випадків спостерігається тривала кровотеча з AVM. Наступними поширеними аномаліями судинної стінки, що супроводжуються HS, є AA, які в основному спричиняють SAH (57 %), та CM, які є причиною ICH у дітей у 5–15 % випадків.



**Рис. 3. Фактори ризику розвитку ІС**  
[Askarova AE, Zhurkabayeva BD, 2024]

**Примітка:** 1 – цереброваскулярна патологія (32,2–91 %); 2 – порушення гемостазу (10–32,4 %); 3 – інфекції (9–33 %); 4 – васкуліти (0–4,6 %); 5 – серцево-судинні захворювання (2,6–6,8 %); 6 – онкологічні захворювання (0–15 %); 7 – генетичні поліморфізми, спадкові захворювання (0–20 %); 8 – невідомо (9–30 %).

### 1.2.1.3. Патогенез

В основі виникнення ІС в першу чергу лежить розрив кровоносної судини та екстравазація крові або в паренхіму мозку та шлуночки, або в субарахноїдальний простір. Вважають, що критичним фактором, що визначає клінічний результат ІС, є обсяг геморагії. Гематома здавлює навколишні тканини мозку, викликаючи загальнономозкові та локальні неврологічні розлади. Різні молекулярні компоненти крові, що вивільнилися з кровоносного русла, активують цитотоксичні, ексайтотоксичні, окислювальні та запальні сигнальні шляхи.

### 1.2.2.4. Клінічні ознаки

#### 1.2.2.4.1. Перинатальний HS

Перинатальний HS виникає у новонароджених немовлят під час або близько до народження та зазвичай виявляється незабаром після початку інсульту фокальними судомами або енцефалопатією.

Також зафіксовані такі вияви HS, коли поряд з дратівливістю або сонливістю спостерігалися проблеми з годуванням дитини, зригування або блювота та симптоми периферичних гемодинамічних розладів, випинання великого джерельця.

Внутрішньомозкові крововиливи (за винятком SAH та IVH у недоношених дітей) виявляються у новонароджених неспецифічними синдромами: у 65 % судомами, енцефалопатією, що призводить до підозри на гіпоксично-ішемічне ураження мозку.

**Внутрішньочерепні крововиливи гіпоксичного генезу у немовлят** трапляються частіше у недоношених дітей, низького гестаційного віку. При крововиливі в перивентрикулярну ділянку та судинні сплетіння клінічна картина характеризується ступенем внутрішньошлуночкового крововиливу (табл. 10).

Таблиця 10

**Ступені внутрішньошлуночкових крововиливів (IVH) у немовлят**

Ступінь IVH	Локалізація та обсяг крововиливу	Клінічна картина
I ступінь	Субependимальний крововилив	Специфічні неврологічні симптоми відсутні
II ступінь	Субependимальний + інтравентрикулярний крововилив	Шок, апное, глибоке пригнічення фізіологічних рефлексів до коми, швидко або повільно прогресуюча внутрішньочерепна гіпертензія
III ступінь	Субependимальний + інтравентрикулярний + перивентрикулярний крововилив	Шок, апное, судоми (частіше тонічні), глибоке пригнічення фізіологічних рефлексів до коми, швидко або повільно прогресуюча внутрішньочерепна гіпертензія з дисфункцією каудальних відділів стовбура мозку

Більшість перинатальних інсультів виявляється судомами та енцефалопатією на першому тижні життя.

**Крововилив у паренхіму головного мозку** у недоношених немовлят супроводжується клінічною картиною, яка залежить від локалізації та обсягу крововиливу. Спостерігаються гіперзбудливість ЦНС або глибоке пригнічення свідомості до коми, фокальні судоми, геміпарез, внутрішньочерепна гіпертензія.

**Внутрішньомозочкові крововиливи** виявляються розвитком від перших днів життя (у доношених немовлят – частіше протягом перших 24 годин) до перших тижнів життя. У клінічній картині переважають ознаки компресії стовбура мозку (нерегулярність дихання, брадикардія, апное), ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску та розвитку гострої гідроцефалії (джерельце, що випинає; розходження черепних швів); іноді парез лицевого нерва; періодичне тонічне напруження кінцівок; опістотонус, в'ялий тетрапарез. Прогноз несприятливий при ранньому або прогресуючому розвитку симптоматики у недоношених немовлят.

**Первинний субарахноїдальний крововилив** частіше спостерігається у недоношених немовлят та супроводжується клінічною картиною гіперзбудливості ЦНС, гіперестезією шкіряних покривів, фокальними клонічними судомами, розвитком гострої гідроцефалії.

**Перивентрикулярно-інтравентрикулярні крововиливи** у немовлят частіше розвиваються протягом перших 72 годин життя до 1 тижня постнатального періоду, особливо у недоношених немовлят з респіраторним дистрес-синдромом, що потребує проведення штучної вентиляції легень. Залежності тяжкості ВШК та супутнього паренхіматозного ураження у клінічній картині спостерігаються: пригнічення свідомості до глибокого ступору або коми, генералізовані тонічні судоми, децеребраційна ригідність, фіксовані зіниці, в'ялий тетрапарез, випинаючі джерельця, системні порушення, розвиток гострої гідроцефалії (рис. 4).



**Рис. 4. Нейросонографія головного мозку у немовляти**

**Примітка:** внутрішньошлуночковий крововилив, внутрішня гідроцефалія у недоношеного хлопчика у віці 1 тиждень. Власне спостереження.

#### 1.2.2.4.2. Дитячий НС

У дітей віком до 6 років найпоширенішими ознаками НС є як судоми, так і зміни психічного стану, блювання, респіраторний дистрес-синдром, млявість, слабкість.

У дітей старшого віку основними ознаками НС є: сильний головний біль, блювота, сонливість, запаморочення або раптова сплутаність свідомості, проблеми з вимовою або розумінням слів або речень, порушення зору або окоорухові розлади, проблеми з ходом або втрата рівноваги й координації, оніміння однієї сторони тіла або обличчя, гемі- та тетраплегія, судоми.

Порушення свідомості оцінюється за модифікованою шкалою ком Глазго для немовлят та дітей.

За характером крововиливу НС у дітей може бути внутрішньомозковим, внутрішньошлуночковим чи субарахноїдальним або комбінованим (рис. 5).



**Рис. 5. СКТ головного мозку дівчини у віці 11 років**

**Примітка:** комбінований крововилив у праву скроневу частку та шлуночки мозку. Власне спостереження.

Незалежно від локалізації крововиливу ознаками HS у дітей є такі симптоми:

- підвищення внутрішньочерепного тиску – ВЧТ (70 %),
- порушення чутливості (50 %),
- слабкість кінцівок (36 %),
- судоми (28 %).

У дітей зі спонтанними внутрішньомозковими гематомами головний біль, втрата свідомості та блювота є поширеними симптомами.

### ***Внутрішньомозковий крововилив***

При IVH у дітей частіше спостерігаються непритомний стан, порушення ритму дихання з гіповентиляцією, апное, генералі-

зовані тонічні судоми або децеребраційна ригідність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, випинання великого джерельця, тетрапарез.

При ІVН у дітей виявляються симптоми стиснення стовбура головного мозку: брадикардія, апное, підвищення внутрішньочерепного тиску з випинанням великого джерельця, розбіжність швів черепа, помірне розширення шлуночків, а також парез мімічної мускулатури, тетрапарез, опістотонус.

### ***Субарахноїдальний крововилив***

Спонтанний SAH у дітей може виявлятися раптовим початком, гострим головним болем, нудотою, блювотою, втратою свідомості, дратівливістю, фотофобією, втратою зору, нездатністю рухати кінцівками, утрудненням мови, періодичними судомами та менінгеальним синдромом.

При субдуральному крововиливі спостерігаються ознаки компресії стовбура мозку: анізокорія без фотореакції зіниць, сопор або кома, а також ригідність потиличних м'язів, опістотонус та брадикардія. Бульбарна дисфункція та дизартрія вказують на ураження стовбура мозку, тоді як афазія свідчить про ураження базальних гангліїв, таламуса або півкуль мозку.

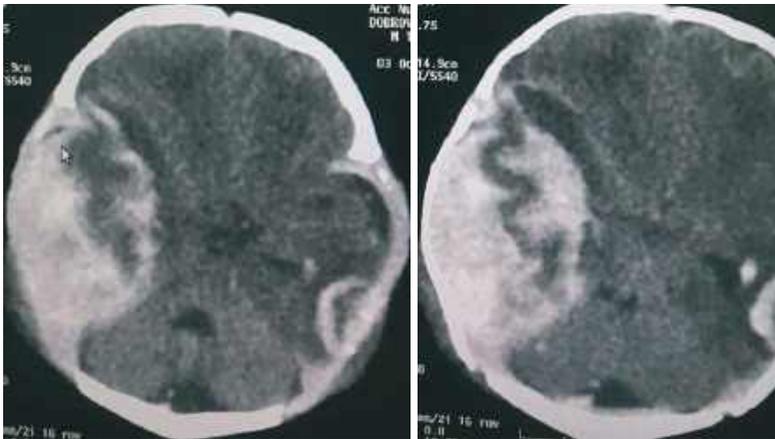
### **Клінічні ознаки HS залежно від його причини**

#### ***Клінічні ознаки HS внаслідок розриву AVM***

За клінічною картиною виділяють такі варіанти перебігу артеріовенозних мальформацій у дітей:

- геморагічний,
- з судомними нападами,
- псевдотуморозний,
- за типом перинатальної енцефалопатії,
- змішаний.

Найчастіше зустрічається геморагічний варіант (рис. 6).



**Рис. 6. СКТ головного мозку хлопчика у віці 1 місяць**

**Примітка:** крововилив внаслідок розриву AVM. Власне спостереження.

Судомні напади характерні для AVM великих розмірів з поверхневим розташуванням. Для псевдотуморозного варіанта, притаманного AVM великих розмірів та глибинного розташування, характерний прогресуючий розвиток неврологічної симптоматики. У дітей від народження або починаючи з раннього віку з перинатальною патологією в анамнезі AVM за типом перинатальної енцефалопатії характеризується: затримкою психомоторного розвитку, вогнищевою неврологічною симптоматикою та гідроцефалією.

У клінічній картині AVM у дітей можуть також спостерігатись доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія або мігренозний головний біль.

### ***Клінічні ознаки HS внаслідок розриву AA***

Клінічна картина прояву артеріальної аневризми у дітей найчастіше дебютує як апоплексична форма перебігу захворювання з розвитку спонтанного SAH або ICH.

Маніфестація спонтанного SAH або ICH варіює залежно від віку дитини та частіше трапляється в дітей віком до 2 років або у віці 6–15 років.

Раптовий гострий головний біль характеризує розрив АА, який частіше виникає під час фізичного або емоційного напруження, іноді він може бути спровокований травмою голови, протягом 3–4 тижнів після неї.

Розрив АА може виникати без будь-якої зовнішньої причини. Одночасно з появою головного болю розвиваються нудота, блювота. Приблизно у половині випадків розрив АА супроводжується втратою свідомості. Також можуть виникати інші клінічні ознаки, такі як судомні напади, приблизно в 10 % випадків.

Для дітей характерний швидкий розвиток менінгеального симптомокомплексу та підвищеного внутрішньочерепного тиску. Часто спостерігається лихоманка до 38–38,5 °С.

Ураження черепних нервів характерно для розриву базальних АА. Частіше спостерігається парез окорухового нерва на боці крововиливу з АА, яка розташована в місці розгалуження задньої сполучної артерії від внутрішньої сонної артерії. Візуалізація аневризми церебральної артерії наведена на рис. 7.



**Рис. 7. КТА (3-D режим) артерій головного мозку у дівчини віком 15 років**

**Примітка:** аневризма лівої середньої мозкової артерії. Власне спостереження.

Серед вогнищевих симптомів у дітей переважають рухові порушення у вигляді парезів, паралічів, розладів мовлення. При ІСН або ІVН стан хворих більш тяжкий та характеризується втратою свідомості, перевагою загально мозкової і стовбурової симптоматики над вогнищевою.

Паралітична форма перебігу АА може бути тривалий час безсимптомною. В деяких випадках вона виявляється компресією черепних нервів, розвитком судом, тривалим головним болем, епізодами порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом.

Тяжкість стану хворих зі спонтанним SAH оцінюють, використовуючи класифікацію за Hunt-Hess [Hunt WE, Hess RM., 1968] (табл. 11).

Таблиця 11

### Шкала оцінки тяжкості стану хворих зі спонтанним SAH

Критерії	Бали*
Відсутність симптомів, легкий головний біль, слабка ригідність потиличних м'язів	1
Помірний або сильний головний біль, ригідність потиличних м'язів, відсутність неврологічних розладів, крім паралічу черепно-мозкових нервів	2
Приглушеність або сплутаність свідомості, легкий вогнищевий дефіцит	3
Сопор, помірний або виражений геміпарез	4
Кома, децеребраційна ригідність	5

\* Передумови до раннього оперативного втручання після САК – встановлення діагнозу та хірургічне втручання протягом 72 годин після початку головного болю, ангіографічне підтвердження аневризми, отримання пацієнтом оцінки 1–3 бали за шкалою Hunt-Hess.

Передумови до пізнього оперативного втручання після САК – крововилив принаймні за 14 днів раніше, ангіографічне підтвердження аневризми, виключення судинних спазмів за допомогою транскраніальної доплерографії, фактичний клінічний статус 1–3 бали за шкалою Hunt-Hess незалежно від початкового балу.

Більшість пацієнтів з хворобою мойя-мойя мають субарахноїдальні крововиливи. Клінічний перебіг у 20 % випадків захворювання може виявлятися HS з прогресуючими неврологічними розладами, геміплегією, судомами, розумовою відсталістю та моторним дефіцитом.

## **Наслідок геморагічного інсульту у дітей**

Середній ризик рецидиву HS у дітей становить 20–35 %. У дітей з одним виявленим фактором ризику HS ймовірність рецидиву HS перебуває в межах 8 %, при поєднанні двох і більше факторів рецидив HS становить 42 %. Діти з гематологічними порушеннями, судинними мальформаціями мали високий ризик рецидиву. У дітей з тромбоцитопенією, артеріальною гіпертензією та іншою соматичною патологією п'ятирічна кумулятивна частота рецидивів становить 13 %. Довгостроковий неврологічний дефіцит після HS спостерігається у 45–50 % дітей. Помірний або тяжкий дефіцит трапляється у 5 % дітей через два роки після перинатального HS. Характер неврологічних ускладнень після HS у дітей старшого віку визначається геміпарезом, афазією, епілептичними нападами, гідроцефалією.

### **1.2.2.5. Прогноз**

Показник смертності при HS у дітей варіює залежно від типу. Геморагічний інсульт входить до десятки основних причин смерті у дитячому віці, що становить 2–3 випадки на 100 000 дітей. Летальність може становити до 54 %. Ризик смерті значно збільшується при повторних епізодах HS, ніж при одноразовому епізоді HS, а також при ICH, що локалізується в стовбурі мозку, мозочку, у пацієнтів з оцінкою по GCS 3–5 балів. Виявлено найбільший зв'язок зі смертністю у пацієнтів з комою та коагулопатією.

## **1.2.3. ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ВЕНОЗНИЙ ТРОМБОЗ**

Церебральний венозний тромбоз є станом, що характеризується розладами, пов'язаними з тромбозом поверхневої дуральної або глибокої венозної системи, що призводить до порушення венозного дренажу та внутрішньочерепної гіпертензії.

### **1.2.3.1. Епідеміологія**

Частота виникнення HS при CSVT у дітей становить 6,5–25 випадків на 100 000 дітей. Частка CSVT у структурі інсультів

у дітей становить приблизно 10 %, причому приблизно 30–50 % випадків CSVT припадає на новонароджених дітей.

Найчастіше тромбується верхній сагітальний синус (55 %), наступним за частотою ураження є латеральний синус (поперечний та сигмоподібний); також тромбоз може поширюватися на систему як поверхневих, так і глибоких вен мозку (рис. 8).

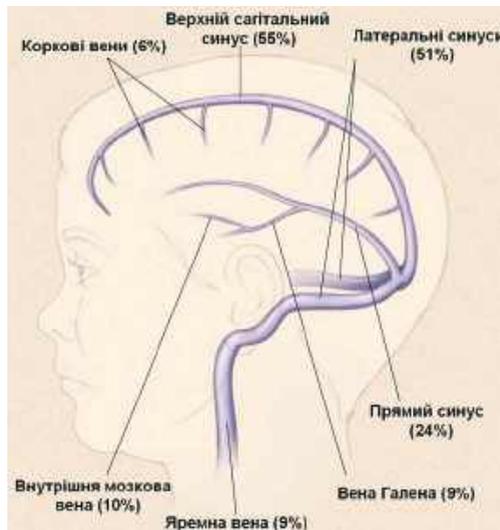


Рис. 8. Частота зустрічальності CSVT залежно від локалізації в церебральній венозній системі [de Veber G. та співавт., 2001]

### 1.2.3.2. Етіологія

Церебральний венозний тромбоз є мультифакторним захворюванням з різними причинами виникнення. Фактори ризику розвитку тромбозів церебральних синусів та вен можуть бути:

- з боку матері: протромботичні порушення, що викликають стан гіперкоагуляції, безпліддя, прееклампсія, а також цукровий діабет;
- перинатальні фактори ризику: аномалії серцевого ритму плоду (дистрес плоду), асфіксія при народженні, затримка внутрішньоутробного розвитку, хоріонамніоніт і тривалий безводний період;

- неонатальні фактори ризику: зневоднення, сепсис, бактеріальний менінгіт, ушкодження голови та шиї, поліци- темія, вроджені вади серця, а також про- або тромботичні фактори.

До протромботичних факторів відносять спадкові та набуті тромбофілії: мутація фактору згортання крові V – F V Leiden (FAK-tur five LIDE-n) та протромбіну, гомоцистинурия та гіперго- моцистеїнемія, дефіцит фізіологічних антикоагулянтів – протеїну C і S, антитромбіну III, а також F XII, серповидно-клітинна анемія.

### **1.2.3.3. Патогенез церебрального венозного тромбозу**

Церебральний венозний тромбоз призводить до обструкції венозного відтоку, і як наслідок, до венозного застою, підвищення центрального венозного тиску та внутрішньочерепної гіпертензії. Своєю чергою внутрішньочерепна гіпертензія обумовлює знижен- ня рівня перфузії тканини ЦНС та розвиток церебральної ішемії.

### **1.2.3.4. Клінічні ознаки**

У більшості новонароджених (81 %) зі значним тромбозом неспецифічна клінічна симптоматика представлена судомою (55 %), виявами респіраторного дистрес-синдрому (РДС) (19 %), апное (19 %) і може визначатися як безпосередньо при народ- женні, так і протягом першого тижня життя.

Рання поява клінічних симптомів пов'язана з наявністю таких факторів, як РДС, асфіксія, недоношеність, що нерідко асоціюються з низькою оцінкою за шкалою Апгар. Тромбози, спровоковані дегідратацією, характеризуються пізньою появою клінічних симптомів.

Судомний синдром, підвищення температури тіла, пригнічення церебральної активності, а також дихальні порушення та апное – часті симптоми тромбозів у новонароджених та немовлят. Судоми часто мають складнопарціальний та генералізований характер, і такі діти потребують застосування парентеральних протисудомних препаратів та базових антиконвульсантів. При ураженні кіркових

вен (кірковий венозний інфаркт мозку) типові парціальні судоми та розвиток парезу з боку, де визначалися судоми.

Характерною особливістю CSVT вважають симптоматику, яка асоційована з підвищеним внутрішньочерепним тиском. Гостра внутрішньочерепна гіпертензія може вимагати негайної медичної допомоги.

У новонароджених CSVT є частою причиною внутрішньошлунчкових крововиливів. Меншою мірою CSVT викликає первинні субдуральні та субарахноїдальні крововиливи.

Водночас симптоми можуть бути ледь помітними та неспецифічними, що створює труднощі для швидкої діагностики й лікування, наприклад наявність головного болю, що:

- розвивається поступово;
- на шаровується на симптоми супутніх захворювань.

В старшому дитячому віці характерною особливістю CSVT вважають симптоматику, яка асоційована з підвищеним внутрішньочерепним тиском.

Найчастіше діти старшого віку, у 88,8 % випадків, скаржаться на головний біль. Як правило, інтенсивність головного болю наростає повільно, протягом декількох днів, але іноді головний біль відразу є інтенсивним, мігреноподібним, може мати колючий характер.

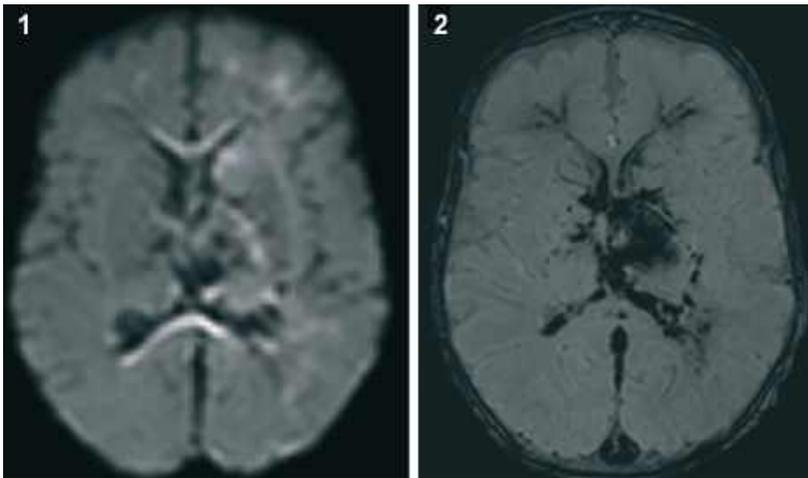
Характерними ознаками CSVT є судоми (39,3 %) та парези (37,2 %). При CSVT із залученням верхнього сагітального синуса інструментальною частою знахідкою є набряк диска зорового нерва. Однак для тромбозу нижнього, сагітального, сигмоподібного або прямого синусів не характерна наявність набряку диска зорового нерва.

Тромбоз кавернозного синуса має більш специфічну картину з одностороннім проптозом та паралічем черепних нервів (III–VI) у межах кавернозного синуса.

Вогнищеві симптоми та ознаки пов'язані з венозним інфарктом і крововиливом.

При тромбозі в системі прямого синуса та глибоких вен мозку розвиваються двосторонні інфаркти таламусів з набряком глибинних структур мозку, з можливою подальшою геморагічною трансформацією венозних інфарктів на кшталт «пальцевих відбитків» або у вигляді зливної гематоми у глибині вогнища. Нерідко спостерігається розвиток тяжких внутрішньошлуночкових крововиливів. Усе це виявляється клінічною картиною набряку мозку, зниженням рівня свідомості, комою, важкими генералізованими судомними, що визначає несприятливий прогноз.

При візуалізації головного мозку за допомогою КТ виявляють гіператенуацію розширених вен та дефекти наповнення вен при проведенні ангіографії (рис. 9).



**Рис. 9. Внутрішньочерепний венозний тромбоз у доношеній дитини на 24-й день життя з судомами та обтяженим сімейним анамнезом за глибоким венозним тромбозом [Sarma A. та співавт., 2023]**

**Примітка:** 1) аксіальне дифузійно-зважене зображення показує венозний інфаркт вздовж глибоких медулярних вен, а також у лівому хвостатому ядрі та таламусі. Низька дифузійність мозолистої оболонки зумовлена аксональною дегенерацією; 2) аксіальне зображення, зважене за сприйнятливістю, показує великий артефакт розвітку, пов'язаний з тромбом, у глибоких медулярних, субепендимальних та лівих таламічних венах та верхньому сагітальному синусі.

Порушення венозного відтоку мозку може призвести до внутрішньочерепної гіпертензії, інфаркту (часто геморагічного) та/або набряку мозку.

### 1.2.3.5. Прогноз

Приблизно 15 % хворих на CSVT помирають або мають втрату здоров'я різного ступеня, що спричиняє обмеження однієї чи декількох категорій життєдіяльності. Факторами несприятливого перебігу CSVT вважають аномальний психічний стан, інфікування ЦНС, тромбоз глибокої венозної системи, внутрішньочерепний крововилив, наявність будь-якої злоякісної пухлини. Своєчасне призначення препаратів групи низькомолекулярного гепарину зумовлює сприятливий наслідок CSVT у 80 % випадків.

### Рекомендована література

1. Askarova AE, Zhurkabayeva BD. Hemorrhagic stroke in children. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2024 Nov 1;16:11795735241289913. doi: 10.1177/11795735241289913. PMID: 39493255; PMCID: PMC11531028.
2. Buompadre MC, González Rabelino G. Accidente cerebrovascular isquémico arterial pediátrico [Arterial ischemic stroke in childhood]. *Medicina (B Aires).* 2023 Sep;83 Suppl 4:89–94. Spanish. PMID: 37714129.
3. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke.* 2022 May;53(5):1473–1486. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.036946. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35387495; PMCID: PMC9038693.
4. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000.
5. Chowdhury SS, See AP, Eriksson LP, Boulouis G, Lehman LL, Hararr DB, Zabih V, Dlamini N, Fox C, Waak M. Closing the Gap in Pediatric

- Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review. *Semin Pediatr Neurol.* 2022 Oct;43:101001. doi: 10.1016/j.spn.2022.101001. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36344021.
6. Cole L, Dewey D, Letourneau N, Kaplan BJ, Chaput K, Gallagher C, Hodge J, Floer A, Kirton A. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1;171(3):230–238. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4151. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2017 Jun 1;171(6):602. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0584. PMID: 28114647
  7. Cole W. A Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequency of Apoplexies Together With a General Method of Their Prevention and Cure: In a Letter to a Physician. Oxford, United Kingdom; The Theater; 1869. Reprinted by: New York, NY: Classics of Neurology & Neurosurgery Library; 1995.
  8. Cornelius LP, Elango N, Jeyaram VK. Clinico-Etiological Factors, Neuroimaging Characteristics and Outcome in Pediatric Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 Nov-Dec;24(6):901–907. doi: 10.4103/aian.AIAN\_221\_21. Epub 2021 Dec 17. PMID: 35359540; PMCID: PMC8965941.
  9. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017 Jan;110(1):9–12. doi: 10.1177/0141076816680121. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28084167; PMCID: PMC5298424.
  10. Davis RJ et al: Head and spinal cord injury. In *Textbook of Pediatric Intensive Care*, edited by MC Rogers. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987
  11. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J; Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001 Aug 9;345(6):417–23. doi: 10.1056/NEJM200108093450604. PMID: 11496852.
  12. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, Shevell M, Surmava AM, McCusker P, Massicotte MP, MacGregor D, MacDonald EA, Meaney B, Levin S, Lemieux BG, Jardine L, Humphreys P, David

- M, Chan AK, Buckley DJ, Bjornson BH. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 2017 Apr;69:58–70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28254555.
13. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 Sep;67:23–33. doi: 10.1016/j.bcmed.2017.03.003. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28336156.
  14. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, deVeber G, Ichord RN, Jordan LC, Massicotte P, Meldau J, Roach ES, Smith ER; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Mar;50(3): e51-e96. doi: 10.1161/STR.000000000000183. PMID: 30686119.
  15. Fileva N, Bertamino M, Tortora D, Severino M. Arterial Ischemic Stroke in Children. *Neuroimaging Clin N Am*. 2024 Nov;34(4):579–599. doi: 10.1016/j.nic.2024.08.010. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39461766.
  16. García-Granado JF, Galindo-Cordero A, Hernández-Pérez S, Pérez-García MP, Pérez-Hernández P, de Varona-Frolov S, Volo-Pérez G, González-Hernández AN. Dysarthria-clumsy hand syndrome and multiple sequential acute limb embolisms as a form of presentation of aortic arch embolism. *Rev Neurol*. 2024 Sep 16;79(6):175–178. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7906.2024203. PMID: 39267403; PMCID: PMC11469099.
  17. Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Schroeder AS, Bonfert MV, Borggraefe I, Tacke M, Vill K, Landgraf MN, Kurnik K, Olivieri M. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):380–386. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.001. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29370976.
  18. Goun J., Byung C. L., Jong-Hee C. Pediatric Stroke. *J Korean Neurosurg Soc* 2015. 57 (6): 396–400. 10.3340/jkns.2015.57.6.396.

19. Hippocrates. *The Genuine Works of Hippocrates: Translated From the Greek With a Preliminary Discourse and Annotations by Francis Adams.* Adams F, trans-ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1939.
20. Hua X, Liu M, Wu S. Definition, prediction, prevention and management of patients with severe ischemic stroke and large infarction. *Chin Med J (Engl).* 2023 Dec 20;136(24):2912–2922. doi: 10.1097/CM9.0000000000002885. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38030579; PMCID: PMC10752492.
21. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968 Jan;28(1):14–20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014. PMID: 5635959.
22. Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke.* 2009 Feb;40(2):400–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518761. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19023102; PMCID: PMC2764740.
23. Krishnarajah S, Becher B. TH Cells and Cytokines in Encephalitogenic Disorders. *Front Immunol.* 2022 Mar 7;13:822919. doi: 10.3389/fimmu.2022.822919. PMID: 35320935; PMCID: PMC8934849.
24. Kumar R, Shukla D, Mahapatra AK. Spontaneous intracranial hemorrhage in children. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45(1):37–45. doi: 10.1159/000202622. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19221461
25. Lazzareschi I, Curatola A, Gatto A, Maellaro F, Frassanito P, Basso M, De Cristofaro R, Valentini P. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis in children: a single-center retrospective analysis. *Childs Nerv Syst.* 2021 Jan;37(1):153–160. doi: 10.1007/s00381-020-04958-z. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33156360.
26. Leach JL, Derinkuyu BE, Taylor JM, Vadivelu S. Imaging of Hemorrhagic Stroke in Children. *Neuroimaging Clin N Am.* 2024 Nov;34(4):615–636. doi: 10.1016/j.nic.2024.08.023. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39461768.
27. Lehman LL, Beslow LA, Steinlin M, Kossorotoff M, Mackay MT. What Will Improve Pediatric Acute Stroke Care? *Stroke.* 2019 Feb;50(2):249–256. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022881. PMID: 30661501.
28. Liberman AL. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2023 Apr 1;29(2):519–539. doi: 10.1212/CON.0000000000001211. PMID: 37039408.

29. Liu L, Chen D, Zhou Z, Yuan J, Chen Y, Sun M, Zhou M, Liu Y, Sun S, Chen J, Zhao L. Traditional Chinese medicine in treating ischemic stroke by modulating mitochondria: A comprehensive overview of experimental studies. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 22;14:1138128. doi: 10.3389/fphar.2023.1138128. PMID: 37033646; PMCID: PMC10073505.
30. Ludhiadch A, Sharma R, Muriki A, Munshi A. Role of Calcium Homeostasis in Ischemic Stroke: A Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2022;21(1):52–61. doi: 10.2174/1871527320666210212141232. PMID: 33583386.
31. Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2854–61. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001584. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23920019; PMCID: PMC4946627.
32. Maida CD, Norrito RL, Rizzica S, Mazzola M, Scarantino ER, Tuttolomondo A. Molecular Pathogenesis of Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Background and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 7;25(12):6297. doi: 10.3390/ijms25126297. PMID: 38928006; PMCID: PMC11203482.
33. Malone LA, Felling RJ. Pediatric Stroke: Unique Implications of the Immature Brain on Injury and Recovery. *Pediatr Neurol.* 2020 Jan;102:3–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.016. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31371122; PMCID: PMC6959511.
34. Mastrangelo M, Bove R, Ricciardi G, Giordo L, Papoff P, Turco E, Lucente M, Pisani F. Clinical profiles of acute arterial ischemic neonatal stroke. *Minerva Pediatr (Torino).* 2024 Dec;76(6):767–776. doi: 10.23736/S2724-5276.23.07301-9. Epub 2023 May 31. PMID: 37255397.
35. Maus V, Rogozinski S, Borggreffe J, Barnikol UB, Saklak M, Mpotsaris A. Clinical presentation of posterior cerebral artery occlusions – Clinical rationale for a more aggressive therapeutic strategy? *eNeurologicalSci.* 2021 Sep 4;25:100368. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100368. PMID: 34765752; PMCID: PMC8571698.
36. McClintock A, Desai SA, Pinto SM. Unusual Presentation of a Posterior Cerebral Artery Stroke: A Clinical Vignette. *Am J Phys Med Rehabil.*

- 2022 Sep 1;101(9): e139-e142. doi: 10.1097/PHM.0000000000002033. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35474189
37. Moraes Junior AAA, Conforto AB. Cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5 Suppl 1):53–59. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S108. PMID: 35976298; PMCID: PMC9491445.
  38. Morray JP, Tyler DC, Jones TK, et al: Coma scale for use in brain-injured children. *Critical Care Medicine* 12:1018–1020, 1984 doi: 10.1097/00003246-198412000-00002
  39. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246–4260. doi: 10.2174/1381612826666200708133912. PMID: 32640953.
  40. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020 Apr;26(2):268–286. doi: 10.1212/CON.0000000000000840. PMID: 32224752.
  41. Rawanduzy CA, Earl E, Mayer G, Lucke-Wold B. Pediatric Stroke: A Review of Common Etiologies and Management Strategies. *Biomedicines*. 2022 Dec 20;11(1):2. doi: 10.3390/biomedicines11010002. PMID: 36672510; PMCID: PMC9856134.
  42. Salerno A, Strambo D, Nannoni S, Dunet V, Michel P. Patterns of ischemic posterior circulation strokes: A clinical, anatomical, and radiological review. *Int J Stroke*. 2022 Aug;17(7):714–722. doi: 10.1177/17474930211046758. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34581223; PMCID: PMC9358301.
  43. Sarma A, Martin D, Pruthi S, Jones R, Little SB. Imaging the Cerebral Veins in Pediatric Patients: Beyond Dural Venous Sinus Thrombosis. *Radiographics*. 2023 Feb;43(2): e220129. doi: 10.1148/rg.220129. PMID: 36656758.
  44. Siegler JE, Klein P, Yaghi S, Vigilante N, Abdalkader M, Coutinho JM, Abdul Khalek F, Nguyen TN. Cerebral Vein Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021 Aug;52(9):3045–3053. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035613. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34304601; PMCID: PMC8378439.
  45. Singh J, Slim M, Moharir M, Westmacott R, Krishnan P, MacGregor D, Dlamini N, Parthasarathy S, Musaphir S, Domi T, deVeber G. Long-Term

- Neurologic Outcomes in Pediatric Arterial Ischemic Stroke: The Impact of Age and Lesion Location. *Stroke*. 2024 Nov;55(11):2622–2631. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.046518. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39466892.
46. Skajaa N, Adelborg K, Horváth-Puhó E, Rothman KJ, Henderson VW, Thygesen LC, Sørensen HT. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study. *Neurology*. 2022 Jan 24;98(4): e329–e342. doi: 10.1212/WNL.0000000000013118. PMID: 34845054.
  47. Slujitoru AS, Enache AL, Pintea IL, Rolea E, Stocheci CM, Pop OT, Predescu A. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):917–26. PMID: 23303014.
  48. Stence NV, Mirsky DM, Neuberger I. Perinatal Ischemic Stroke: Etiology and Imaging. *Clin Perinatol*. 2022 Sep;49(3):675–692. doi: 10.1016/j.clp.2022.05.005. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36113929.
  49. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30570990/
  50. Tam D. Calculated decisions: Pediatric NIHSS Stroke Scale (PedNIHSS). *Pediatr Emerg Med Pract*. 2023 May 1;20(5 Suppl): CD1-CD2. PMID: 37079905.
  51. Whitaker EE, Cipolla MJ. Perinatal stroke. *Handb Clin Neurol*. 2020;171:313–326. doi: 10.1016/B978-0-444-64239-4.00016-3. PMID: 32736758.