

Внутричерепные кровоизлияния у детей с гемофилией

М.И. Лившиц, В.Е. Попов, И.Е. Колтунов, П.В. Свиринов, А.В. Левов, И.Б. Миронов,
М.Ж. Чигибаев, В.Н. Умеренков, Э.Т. Герасимов, А.Б. Карпов, М.Г. Башлачев

Центр по лечению цереброваскулярной патологии при ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница»;
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контакты: Матвей Игоревич Лившиц milivshitz@mail.ru

Гемофилия – это наследственное X-сцепленное заболевание, проявляющееся нарушением коагуляционного гемостаза (первичный геморрагический диатез). Гемофилия А – рецессивная мутация в X-хромосоме, которая приводит к отсутствию или недостаточной активности в крови фактора свертывания (ФС) VIII (антигемофильного глобулина). Частота ее составляет от 1:5000 до 1:10000 рожденных мальчиков. Гемофилия В обусловлена дефицитом ФС IX (рецессивная мутация в X-хромосоме), частота ее составляет от 1:25000 до 1:30000 рожденных мальчиков.

Частота встречаемости геморрагического инсульта у детей составляет 0,7–5,1 (в среднем – 2,9) на 100 000. Сообщения о внутричерепных кровоизлияниях (ВЧК) у мальчиков большой гемофилией большая редкость, однако, по данным зарубежных авторов, они встретились у 1,7–11,7 % пациентов, что при соответствующем перерасчете составило 290–2142:100 000 в год. Таким образом, риск развития ВЧК у пациентов с гемофилией в 56–420 раз выше, чем в общей популяции. Медиана возраста детей с ВЧК колеблется в интервале от 5,9 мес до 8 лет. Тактика оперативного вмешательства не выработана.

Ключевые слова: дети, гемофилия, внутричерепное кровоизлияние, внутримозговая гематома

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-49-53

Intracranial haemorrhage in a children suffering from haemophilia

M.I. Livshitz, V.E. Popov, I.E. Koltunov, P.V. Svirin, A.V. Levov, I.B. Mironov, M.Zh. Chigibaev,
V.N. Umerenkov, E.T. Gerasimov, A.B. Karpov, M.G. Bashlachev

Center for the Treatment of Cerebrovascular Disease in Children and Adolescents in Morozov Children's Hospital;
1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Haemophilia is a hereditary X-linked disease manifested in coagulatory hemostasis disorder. Haemophilia A is a recessive mutation in X-chromosome which results in the absence or malfunction of blood clotting factor VIII. Its frequency from 1:5000 to 1:10,000 of born boys. Haemophilia B is caused by the factor IX deficiency (recessive mutation in X-chromosome), with an incidence from 1:25,000 to 1:30,000 of born boys.

Frequency of occurrence hemorrhagic stroke in children is 0.7–5.1 (average – 2.9) per 100,000. Reported intracranial hemorrhages (ICH) boys with haemophilia are rare, however, according to foreign authors encountered in 1.7–11.7 % of patients that with appropriate recalculation was 290–2142:100,000 per year. Thus, the risk of ICH patients with hemophilia in 56–420 times higher than the general population. The median age of children with ICH ranges from 5.9 months to 8 years. Operational tactics not developed.

Key words: children, hemophilia, intracranial hemorrhage, intracerebral hematoma

Гемофилия – это наследственное X-сцепленное заболевание, проявляющееся нарушением коагуляционного гемостаза (первичный геморрагический диатез). Среди пациентов с впервые диагностированной гемофилией около 30 % больных имеют спорадическое заболевание, т. е. не имеют семейного анамнеза гемофилии. Как правило, пациенты со спорадической гемофилией страдают тяжелой или среднетяжелой формой заболевания.

Гемофилия А – рецессивная мутация в X-хромосоме, которая приводит к отсутствию или недостаточной активности в крови фактора свертывания (ФС) VIII (антигемофильного глобулина).

Гемофилия В обусловлена дефицитом ФС IX (рецессивная мутация в X-хромосоме).

Общая заболеваемость гемофилией составляет 1:10 000 новорожденных мальчиков, из них примерно 80 % приходится на гемофилию А, 20 % – на гемофилию В. Тяжелые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне активности VIII фактора до 20 %.

Ведущими симптомами гемофилии А и В являются геморрагические проявления, возникающие с первых месяцев жизни: гематомы различной локализации, в том числе гематомы кожи, мышц, подкожной клетчатки, внутричерепные гематомы; длительные, как правило, отсроченные кровотечения из ран; гематурия; кровотечения из желудочно-кишечного тракта; гемартрозы крупных суставов с вторичными воспалительными изменениями, которые приводят к формированию

Таблица 1. Частота ВЧК у детей с гемофилией

Автор, год публикации, страна	Период наблюдения/годы	Когорта (n)	Количество эпизодов ВЧК (n)/число пациентов (n)/частота ВЧК от когорты, %	Эпизоды ВЧК у детей в возрасте 0 месяцев – 20 лет (n)/частота встречаемости от числа пациентов с ВЧК, %	Повторные ВЧК (n)/пациенты с повторным ВЧК (n)
S.V. Antunes, 2003, Бразилия [3]	1987–2001/15	401	45/35/8,7	34/75,6	10/6
N. Stieltjes, 2005, Франция [6]	1991–2001/10,5	4000	123/106/2,7	58/47,2	17/?
J. Klinge, 1999, Германия–Австрия [5]	1975–1997/22	744	30/30/4,0	30/100	0
E. Zanon, 2012, Италия [8]	1987–2008/20	3683	112/88/2,4	56/50	24/23
C. Witmer, 2011, США [7]	1998–2008/10	5829	?/98/1,7	98/49,2	?/61
M.E. Eyster, 1978, США [4]	1965–1976/11	2500	65/65/2,6	48/67,6	20/14

нию контрактур и анкилозов. Диагноз «гемофилия» устанавливается на основании соответствующих клинических проявлений и результатов исследования показателей гемостаза [1, 2].

К настоящему времени опубликовано достаточное количество работ, посвященных изучению распространенности, клинической картине, формам, исходам и факторам риска внутримозгового кровоизлияния (ВЧК) у пациентов с гемофилией в общенациональных когортах или группах больных, которые наблюдались в крупных госпиталях. В исследования включались от 172 до 5829 пациентов. В части исследований анализируются данные, начиная с 1960-х годов. Опубликованы работы, освещающие состояние проблемы ВЧК у пациентов с гемофилией только в педиатрических группах той или иной страны. Необходимо отметить, что в исследованиях общенациональных когорт пациентов с гемофилией детей в возрасте от 0 дней до 15–20 лет было от 47,2 до 100 % (табл. 1) [3–8].

В исследованиях, проводимых в общенациональных когортах с 1978 по 2012 г. в разных странах, пропорциональное распределение по возрастам среди пациентов с гемофилией и ВЧК было следующим (табл. 2) [3, 4, 6–8].

Таблица 2. Распределение ВЧК с гемофилией по возрасту

Возрастная группа	ВЧК, %
0–10 лет	24,1–60
10–20 лет	12,5–27,3
Старше 20 лет	13,3–50,7

Однако в Германии в 1999 г. был проведен анализ 27 детей с ВЧК, больных гемофилией, в возрасте от 0 до 3 лет. Распределение по возрастам было следующим (табл. 3) [5].

Частота встречаемости геморрагического инсульта у детей составляет 0,7–5,1 (в среднем – 2,9) на 100 000 [9, 10]. Среди больных гемофилией ВЧК встретились

у 1,7–11,7 % пациентов [3–8, 11], что при соответствующем перерасчете составило 290–2142:100 000 в год. Таким образом, риск развития ВЧК у пациентов с гемофилией в 56–420 раз выше, чем в общей популяции (табл. 4) [12–19].

Таблица 3. Распределение ВЧК у детей до 3 лет с гемофилией

Возрастная группа	ВЧК, %
< 1 недели	45,8
1 неделя – 6 месяцев	16,7
6–12 месяцев	12,5
1–3 года	25
Всего	100

В детской популяции частота встречаемости ВЧК выше у детей раннего возраста, чаще в первые 2 года жизни. Медиана возраста детей с ВЧК колеблется в интервале от 5,9 месяца до 8 лет [18, 20].

Травма головы, предшествующая развитию клиники ВЧК, описана в 31,2–80,8 % случаев среди мальчиков с гемофилией и ВЧК [3–6, 8]. Необходимо отметить, что клиника ВЧК после минимальной травмы головы у части детей появляется отсрочено, иногда на 10–30-й день после травмы.

Дополнительными факторами риска часть авторов считают: ингибиторную форму гемофилии, недоступность для использования в заместительной терапии ФС, гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека и уменьшение ежегодного количества визитов к гематологу [3, 6–8, 12].

В клинической картине у детей с гемофилией в остром периоде ВЧК наблюдались следующие симптомы: нарушение уровня сознания – 21–42,2 % [3, 4, 6, 8], головная боль – 45,5–66,7 % [3, 4, 6, 8], рвота – 27,6–49,2 % [3, 4, 6, 8], очаговый неврологический дефицит – 16,9–37,8 % [3, 6, 8]. Гидроцефалия в остром периоде кровоизлияния была диагностирована в 11,1 % случаев [18].

Таблица 4. Частота ВЧК у детей с гемофилией

Авторы, год исследования	Когорта, n	Период исследования, годы	ВЧК, n	Частота ВЧК от всей когорты, %	Частота, n/100000 пациентов в год
N. Stieltjes et al., 2005 [6]	4000	10	123	3,1	290
R. Nuss et al., 2001 [13]	3269	5	88	2,7	540
M. de Tezanos Pinto et al., 1992 [14]	1410	31	156	11,1	356
J. Klinge et al., 1999 [5]	744	20	30	4	202
W.A. Andes et al., 1984 [15]	140	2	6	4,5	2142
K. Ghosh et al., 2005 [19]	600	9	43	7,1	796
N. Bentancor et al., 1992 [16]	64	25	10	15,6	625
S. Revel-Vilk et al., 2004 [18]	172	16	18	10,5	654
S.V. Antunes et al., 2003 [3]	401	15	45	11,2	748
C. Traivaree et al., 2007 [17]	176	9	11	6,3	694

В разных популяционных сериях наблюдений детей с гемофилией локализация ВЧК была следующей: эпидуральная гематома – 1,5–16,7 %, субдуральное кровоизлияние – 16,7–53,3 %, паренхиматозное кровоизлияние – 4,4–46,7 %, субарахноидальное – 2,3–16,8 %, внутрижелудочковое – 2,2–21,1 % и мультифокальное – 4–39,8 %. В нейрохирургическом оперативном лечении нуждались 17,8–42,1 % детей с гемофилией и ВЧК (табл. 5) [3–6, 8, 11, 18, 19]. Однако показания к оперативному вмешательству в общенациональных когортах не указаны.

В исследовании, проведенном в Гонконге в 1981–1984 гг., всем 16 детям с ВЧК, спонтанным или травматическим, проводилось гематологическое обследование (активированное частичное тромбопластиновое время и определение уровня ФС VIII). При этом что

интересно, у 2 пациентов при отсутствии семейного анамнеза гемофилия была выявлена впервые [21].

После установления диагноза «внутричерепное кровоизлияние» показания к операции должны определяться в соответствии с общими критериями для пациентов с ВЧК. Однако у пациентов с гемофилией проведение операции предпочтительно в кратчайшие сроки, после восстановления дефицита ФС [22, 23].

В исследуемой литературе нам не встретились данные о времени с момента диагностики кровоизлияния до оперативного вмешательства. Также нет данных об интраоперационном использовании кровосберегающих систем, таких как реинфузия аутоэритроцитов.

Заместительная терапия ФС должна начинаться сразу при подозрении на ВЧК [1, 24]. Рекомендации по заместительной терапии у пациентов с гемофилией

Таблица 5. Частота ВЧК у детей с гемофилией по локализации

Автор, год публикации, страна	Эпидуральное ВЧК, n/%	Субдуральное ВЧК, n/%	Субарахноидальное ВЧК, n/%	Внутриозговое ВЧК, n/%	Внутрижелудочковое ВЧК, n/%	Мультифокальная форма ВЧК, n/%	Оперированные эпизоды ВЧК, n/%
S.V. Antunes, 2003, Бразилия [3]	4/8,9	12/26,7	7/15,5	2/4,4	1/2,2	17/37,8	8/17,8
N. Stieltjes, 2005, Франция [6]	?	54/44,20	20/16,8	55/46,2	26/21,1	49/39,8	39,30
J. Klinge, 1999, Германия–Австрия [5]	0	5/16,7	0	14/46,7	1/3,3	9/30	Не указано
E. Zanon, 2012, Италия [8]	4/3,6	30/26,8	6/5,4	49/43,8	12/10,7	Не указано	40/35,7
M.E. Eyster, 1978, США [4]	1/1,5	19/29,2	17/26,2	22/33,8	Объединен с субарахноидальным кровоизлиянием	4/6,2	20/30,8
S. Revel-Vilk, 2004, Канада [18]	4/16,7	11/45,8	1/4,2	0	1/4,2	6/25	Не указано
M.D. Nelson Jr., 1999, США [11]	5/10,4	15/31,3	8/16,7	7/14,6	6/12,5	4/8,3	42,10
K. Ghosh, 2005, Индия [19]	5/11,6	23/53,5	1/2,3	14/32,6	0	0	Не указано

и ВЧК у разных авторов различаются. По одним данным, поддержание активности ФС на уровне 30–50 % в течение 10–14 дней считается адекватным [1, 4]. Другие авторы рекомендуют поддерживать активность ФС на уровне не менее 100 % в интраоперационном периоде и на уровне 50–70 % в послеоперационном периоде на протяжении 2 нед [25, 26]. Третьи считают, что активность ФС у пациентов с гемофилией должна поддерживаться на уровне 100 % с момента подозрения или диагностики ВЧК, во время операции и в течение 3 дней после оперативного вмешательства, а затем – на уровне 50 % до 10 дней [21].

Необходимость раннего хирургического лечения – в течение первых часов при отсутствии положительной динамики со стороны неврологического статуса и недостаточность заместительного лечения, как монотерапии, ФС для стабилизации состояния пациента с гемофилией и ВЧК, отражены также в публикации U. Martinowitz et al. (1986) [27].

Частота повторных ВЧК составляет 13,8–62,3 % [3, 4, 6–8]. Сроки развития повторного ВЧК зависели от состава проводимой заместительной терапии после первого эпизода кровотечения: у пациентов, получавших заместительную терапию свежзамороженной плазмой, повторные кровотечения развивались через месяц и ранее. У пациентов, получавших заместительную терапию ФС, повторные кровотечения развивались не ранее, чем через 5 мес [4].

В связи с тем, что гемофилия является редким заболеванием, опыт ведения пациентов с гемофилией и ВЧК ограничен. Несмотря на широкое распространение эффективной заместительной терапии ФС, результаты лечения ВЧК у данной категории пациентов непостоянны, с сохраняющейся высокой летальностью. Основными причинами неудач в лечении таких больных можно считать невозможность или задержку в установлении точной локализации кровоизлияния, отсутствие или несвоевременное хирургическое лечение, направленное на эвакуацию гематомы, и недостаточную коррекцию дефекта гемостаза. Известно, что

одним из факторов, определяющих исход ВЧК, является уровень комы, определяемый по шкале Глазго. Как было показано A.D. Meyer-Heim, оценка комы 7 и менее баллов по шкале Глазго (в среднем 7 баллов среди умерших пациентов и 10 среди выживших) является предиктором более тяжелого исхода у пациентов с ВЧК [28], развившимся на фоне различных заболеваний, в том числе и на фоне заболеваний крови и системы гемостаза. Это справедливо и для популяции пациентов с гемофилией, но вместе с тем в изученных публикациях данные о распределении пациентов с гемофилией и ВЧК по уровню комы отсутствуют. В изученных материалах отсутствуют сведения о влиянии на прогноз у детей с гемофилией и ВЧК объема и локализации гематомы, признаков компьютерной томографии (КТ) поперечной и аксиальной дислокации.

Среди мальчиков, страдающих гемофилией и переживших ВЧК, неврологический дефицит (инвалидизация) в виде когнитивных нарушений, психологических проблем, моторной недостаточности, нарушений походки, судорог, гидроцефалии, был диагностирован в 19,5–75,9 % случаев (табл. 6) [4, 6, 8, 18, 29]. В катмнезе эпилепсия встретилась в 8,9 % случаев [6, 8].

ВЧК играет ведущую роль в танатогенезе среди данной категории пациентов [4, 20, 24] – до 40 % случаев смерти у пациентов с гемофилией. Летальность среди детей с гемофилией и ВЧК составила от 2 до 57,1 % (см. табл. 6) [3–8, 11, 19, 27].

Основываясь на результатах имеющихся исследований, могут быть выделены следующие рекомендации относительно диагностики и лечения детей с гемофилией и ВЧК: всем пациентам с гемофилией, обращающимся в медицинское учреждение с общемозговой симптоматикой, даже при отсутствии очаговых неврологических симптомов, следует выполнять визуализационное исследование (КТ, магнитно-резонансная томография, нейросонография) в кратчайшие сроки, даже если появление неврологической симптоматики не связано с травмой; всем педиатрическим пациентам с симптомами ВЧК не обусловленными травмой, сле-

Таблица 6. Частота неврологического дефицита и летальность у детей с ВЧК и гемофилией

Автор, год публикации, страна	Период наблюдения/годы	Когорта, n	Неврологический дефицит среди выживших, n/%	Летальность, n/%
S.V. Antunes, 2003, Бразилия [3]	1987–2001/15	401	3/9,4	3/8,6
N. Stieltjes, 2005, Франция [6]	1991–2001/ 10,5	4000	19/19,5	7/12,1
J. Klinge, 1999, Германия–Австрия [5]	1975–1997/ 22	744	22/75,9	1/3,3
E. Zanon, 2012, Италия [8]	1987–2008/20	3683	20/30,3	22/25
C. Witmer, 2011, США [7]	1998–2008/10	5829	Не указано	2/2,0
M.E. Eyster, 1978, США [4]	1965–1976/11	2500	22/46,8	23/35,4
U. Martinowitz, 1986, Израиль [27]	1972–1982/10	288	Не указано	4/57,1

дует выполнять исследование гемостаза, даже если в семье случаи коагулопатий отсутствуют; заместительная терапия ФС должна быть начата немедленно при подозрении на ВЧК. Раннее хирургическое вмешательство показано пациентам с доказанной внутричерепной гематомой и установленной ее локализацией; оптимальный уровень активности ФС должен быть на уровне 100 % в периоперационном периоде и поддерживаться на уровне не менее 50 % в течение 10 дней после операции с обязательным ежедневным мониторингом гемостаза; оказание помощи и наблюдение таких пациентов должны осуществляться кооперировано нейрохирургической и гематологической службами в специализированных учреждениях, при доступности современных диагностических методов визуализации, современных гематологических лабораторий, позволяющих точно оценить состояние гемостаза.

В данном обзоре литературы предпринята попытка осуществить синтез существующих публикаций, по-

священных проблеме геморрагического инсульта у детей с гемофилией, знания о котором на сегодняшний день ограничены. Одна из основных проблем — отсутствие четких рекомендаций по лечению детей с данной патологией. Один из немаловажных вопросов касается заместительной терапии. Учитывая широкий спектр современных препаратов ФС с различными свойствами (плазматические, ФС VIII с различным содержанием фактора Виллебранда, антиингибиторные комплексы, ФС IX с различным содержанием компонентов протромбинового комплекса, рекомбинантные ФС), а также доступной на сегодняшний день технологии интраоперационной трансфузии аутоэритроцитов, остается открытым вопрос о выборе оптимальной тактики гемостатической терапии в случае развития ВЧК и хирургического лечения у пациентов с патологией коагуляционного гемостаза. Все это еще раз указывает на необходимость проведения дополнительных исследований и наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

- Silverstein A. Intracranial bleeding in hemophiliacs. *Arch Neurol* 1960;3:141–57.
- World Federation of Hemophilia. <http://www.wfh.org/index.asp?lang=EN>.
- Antunes S.V., Vicari P., Cavalheiro S., Bordin J.O. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia* 2003;9:573–7.
- Eyster M.E., Gill M.F., Blatt P.M. et al. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Blood* 1978;51:1179–88.
- Klinge J., Auberger K., Auerswald G. et al.; The Paediatric Group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs — a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 3):162–5.
- Stieltjes N., Calvez T., Demiguel V. et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11:452–8.
- Witmer C., Presley R., Kulkarni R. et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol* 2011;152(2):211–6.
- Zanon E., Iorio A., Rocino A. et al.; The Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012;18:39–45.
- Lynch J.K. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:129–38.
- Roach E.S., Golomb M.R., Adams R. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008;39(9):2644–91.
- Nelson M.D. Jr, Maeder M.A., Usner D. et al. Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. The Hemophilia Growth and Development Study. *Haemophilia* 1999;5(5):306–12.
- Ljung R.C. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378–84.
- Nuss R., Soucie J.M., Evatt B.; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001;68(1):37–42.
- de Tezanos Pinto M., Fernandez J., Perez Bianco P.R. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992;22(5):259–67.
- Andes W.A., Wulff K., Smith W.B. Head trauma in hemophilia. A prospective study. *Arch Intern Med* 1984;144(10):1981–3.
- Bentancor N., Lavalle E., Vila V.M. et al. [Intracranial hemorrhage in hemophiliacs. Study of 10 episodes]. *Sangre (Barc)* 1992;37(1):43–6.
- Traivaree C., Blanchette V., Armstrong D. et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period — the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552–9.
- Revel-Vilk S., Golomb M.R., Achonu C. et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr* 2004;144(4):490–5.
- Ghosh K., Nair A.P., Madkaikar M. et al. Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia* 2005;11:459–62.
- Mishra P., Naithani R., Dolai T. et al. Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia* 2008;14:952–5.
- Yue C.P., Mann K.S. The surgical management of intracranial hematomas in hemophilic children. *Childs Nerv Syst* 1986;2(1):5–9.
- Hoyer L.W. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994;330(1):38–47.
- Visconti E.B., Hilgartner M.W. Recognition and management of central nervous system hemorrhage in hemophilia. *Paediatrician* 1980;9:127–37.
- Seeler R.A., Imana R.B. Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia. *J Neurosurg* 1973;39:181–5.
- Davies Jones G.A.B., Preston F.E., Timperley W.R. Neurological complications in clinical haematology. Blackwell, Oxford, 1980. Pp. 143–173.
- Kasper C.K. Hematologic care. In: Boone D.C. (ed.). *Comprehensive management of hemophilia*. Davis, Philadelphia, 1976. Pp. 3–17.
- Martinowitz U., Heim M., Tadmor R. et al. Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia. *Neurosurg* 1986;18(5):538–41.
- Meyer-Heim A.D., Boltshauser E. Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. *Brain Dev* 2003;25:416–21.
- Kerr C.B. Intracranial haemorrhage in haemophilia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27:166–73.