



РЕСПУБЛИКАНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
**НЕВРОЛОГИИ И  
НЕЙРОХИРУРГИИ**

# **Тромболитическая терапия и тромбэкстракция при инфаркте мозга у детей**

Левшук О.Н., Куликова С.Л., Лихачев С.А.

13 МАРТА 2024 ГОДА | МИНСК

# Актуальность

Заболеваемость артериальным ишемическим инсультом/инфарктом мозга в детском возрасте варьирует от 0,2 до 7,9 случаев на 100 000 детского населения в год в зависимости от территории и времени регистрации

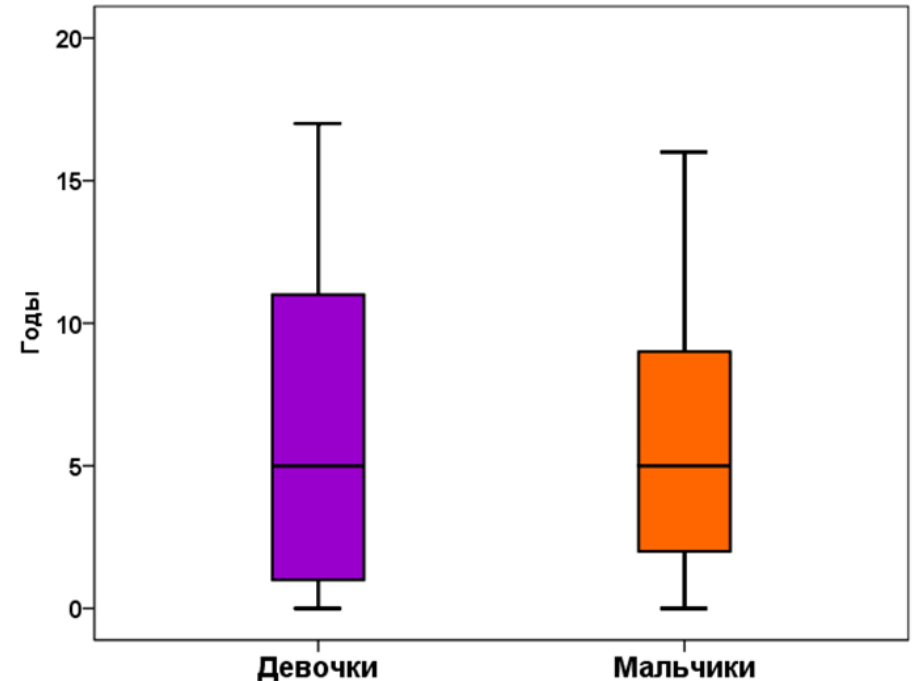
# Половозрастные показатели АИИ у детей

Всего 127 случаев (2013-2022):

- ✓ 50 (39,4%) девочек
- ✓ 77 (60,6%) мальчиков
- ✓ М в 1,5 раза чаще Д

Медиана возраста дебюта АИИ:

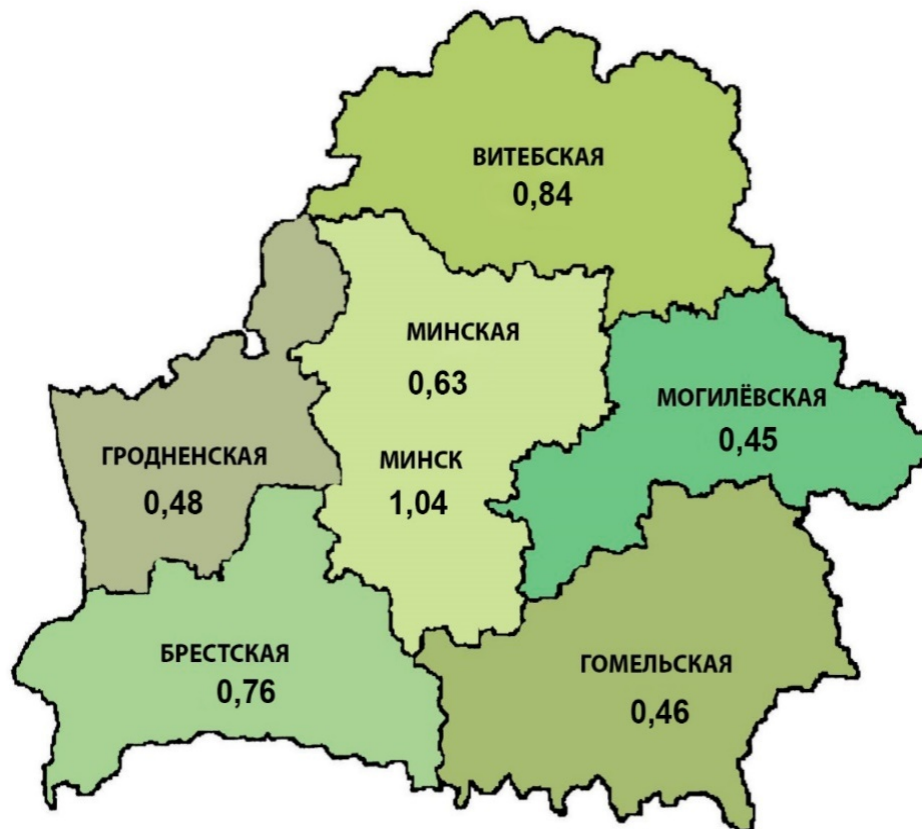
- ✓ девочки - 5,0 лет [95% ДИ 5,20–8,28],
- ✓ мальчики – 5,0 лет [95% ДИ 4,77–6,82]



# Заболеваемость АИИ у детей по областям РБ за 2013-2022 гг.

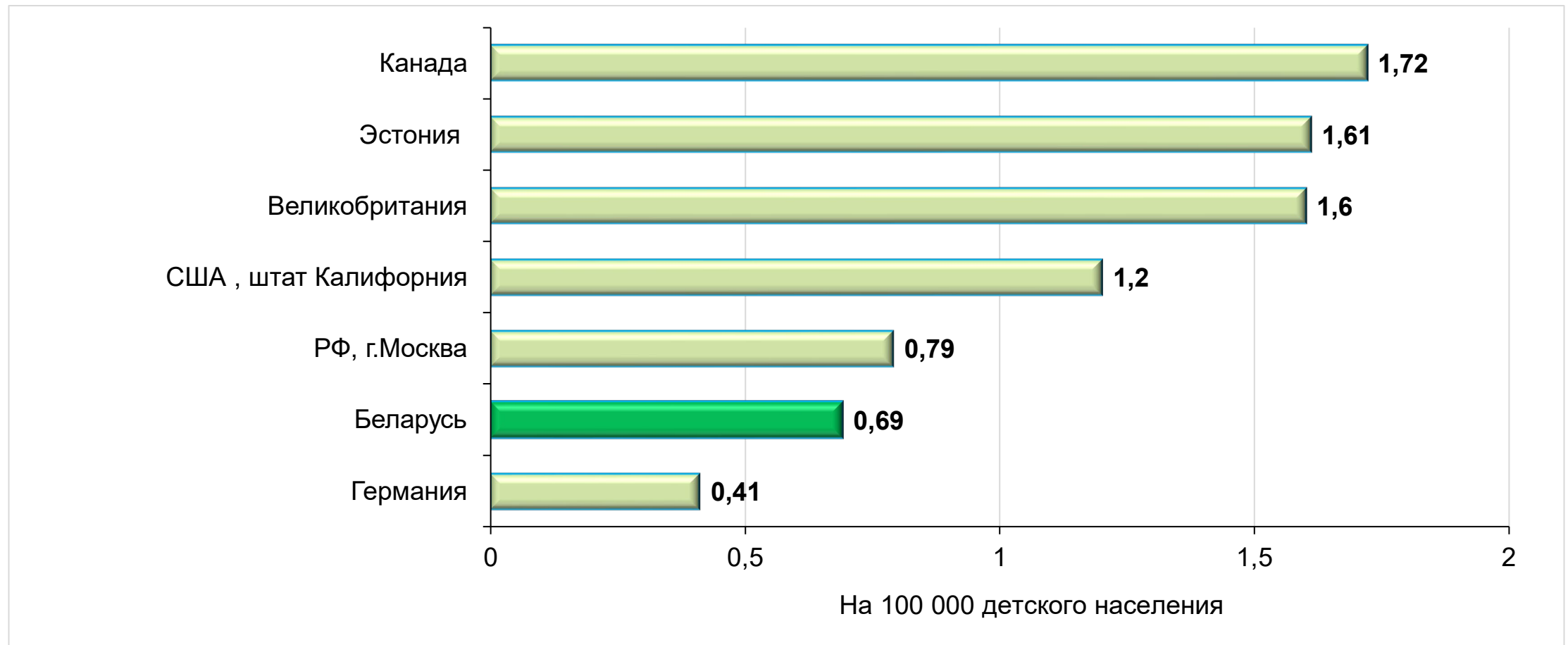
Ретроспективная группа  
(2013-2017)  
46 пациентов

Проспективная группа  
(2018-2022)  
81 пациент

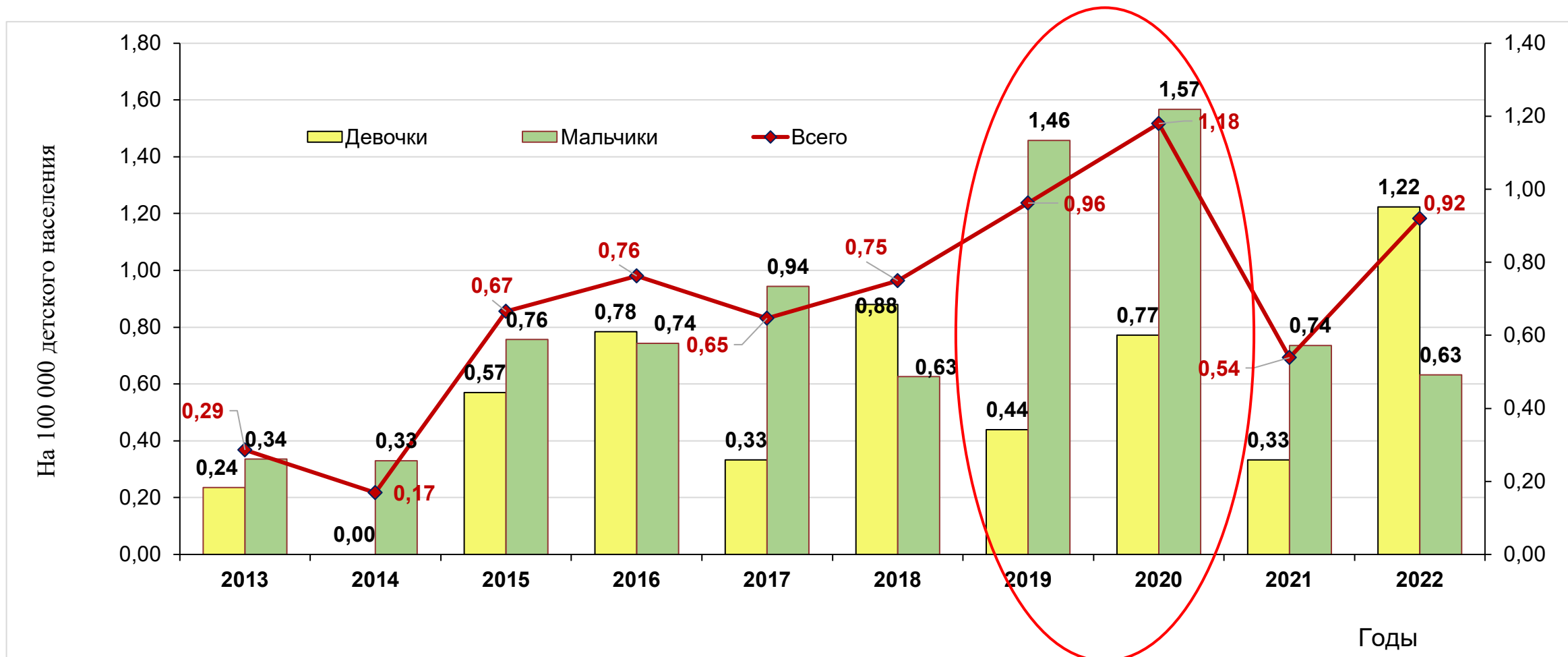


Заболеваемость в РБ составила 0,69 на 100 000 детского населения

# Заболееваемость АИИ у детей в отдельных странах в возрасте от 1 мес. до 18 лет

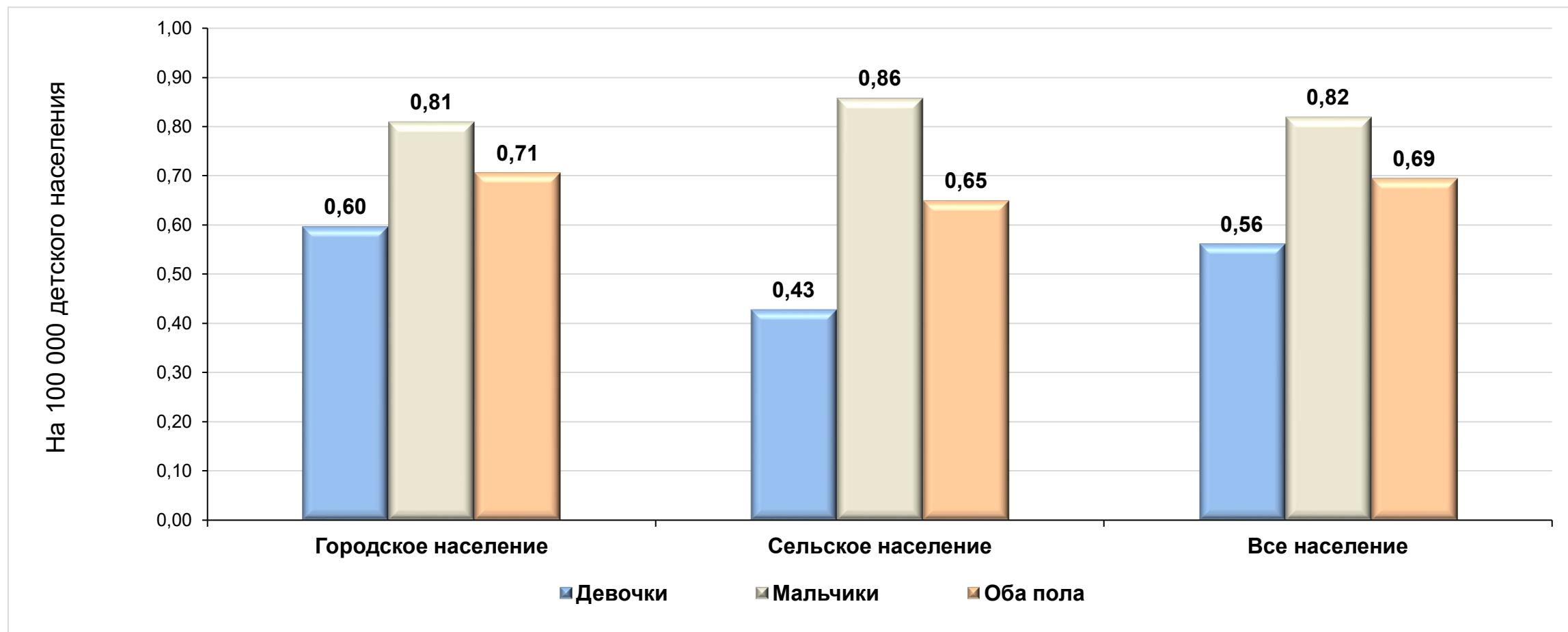


# Заболееваемость АИИ у детей в РБ по годам



Пик заболеваемости пришелся на 2020 год – 1,18 на 100 000 детского населения

# Заболееваемость АИИ у детей в РБ за 2013–2022 годы в зависимости от места жительства (город/село)



# Этиологические факторы инфаркта мозга у детей

Категории факторов риска	Категории факторов риска в зависимости от нозологии
Кардиогенные	Врожденные / приобретенные пороки сердца
	Изолированное открытое овальное окно
	Дилатационная/гипертрофическая кардиомиопатия
	Предшествующая операция на сердце
	Аритмия
	Инфекционный эндокарит
	Другие
Протромботические состояния	Мутация протромбина (G20210A)
	Мутация V Лейдена (G1691A)
	Другая генетическая тромбофилия
	Врожденный дефицит протеина C
	Мутация MTHFR (C677T):
	гомозиготный тип+ гипергомоцистеинемия
	гетерозиготный тип+
	гипергомоцистеинемия
	гипергомоцистеинемия
	Приобретенная тромбофилия (АФС)
Повышенный фактор VIII	
Артериопатии (воспалительные)	Очаговая церебральная артериопатия
	Артериопатия после ветряной оспы
	Пара-/постинфекционный васкулит
Артериопатии (невоспалительные)	Диссекция
	Болезнь мойя-мойя
	Другие неуточненные артериопатии
Острые заболевания головы	Малая травма головы
Другие этиологические факторы	Гематологические, хронические заболевания головы и шеи, факторы риска атеросклероза во взрослом возрасте, заболевания соединительной ткани, генетические заболевания, острые инфекционные заболевания



# Что известно о тромболитической терапии у детей на сегодняшний день?

- В настоящее время информация о детях с ИМ, получавших тромболитическую терапию, состоит из описания небольших серий клинических наблюдений, отчетов об отдельных случаях заболевания и документации из больничных баз данных.
- Данный метод лечения у детей проводится только в рамках клинических исследований.
- Оной из основных причин, представляющей сложность проведения клинических исследований с использованием тромболитической терапии является задержка в диагностике ИМ (выход за пределы терапевтического окна (4,5 ч))

# Исследование TIPS

В 2012 г. было начато первое проспективное исследование по лечению острого ишемического инсульта у детей – Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS).

## Задачи:

- ✓ изучение безопасности и оптимальных дозировок, возможности проведения терапии с внутривенным введением tPA у детей с острым ишемическим инсультом;
- ✓ оценка фармакокинетики tPA и 90-дневных исходов у пациентов, прошедших tPA-терапию

- ❖ Разработка исследования длилась несколько лет при участии членов Международного педиатрического исследования инсульта (IPSS), специалистов по инсульту у взрослых и исследователей центра TIPS.
- ❖ Работа по подготовке к TIPS включала 200 встреч в течение трех лет, включая наблюдение NINDS и FDA за дизайном исследования.
- ❖ Было запланировано три уровня дозирования (0,75, 0,9, 1,0 мг/кг внутривенного tPA). Дозу tPA внутривенно планировалось вводить в течение одного часа; десять процентов от общей дозы болюсно в течение 5 минут, а остальные 90% - в течение последующих 55 минут

## **В TIPS вошли центры, удовлетворявшие основным требованиям к клиникам, проводящим тромболизис:**

- ✓ возможность ускоренной диагностики инсульта,
- ✓ проведение нейровизуализации по cito (при необходимости с использованием анестезиологического пособия),
- ✓ наличие средств для лечения возможных осложнений инсульта и тромболизиса (реанимация, нейрохирургия, лаборатория для контроля коагулограммы).

Большинство клиник, принимавших участие в TIPS, использовали МРТ (DWI и МР-ангиография), подтверждавшую артериальную обструкцию

## В декабре 2013 г. исследование было закрыто

- ✓ набор пациентов в данное исследование был недостаточно быстрым,
- ✓ число детей с острым ИМ, поступавших в пределах терапевтического окна (4,5 ч) и являвшихся кандидатами для тромболизиса, было очень небольшим

# Франция

Многоцентровое общенациональное когортное ретроспективное исследование (Kid Clot), в которое были включены пациенты в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которым был проведен внутривенный тромболитический (ВВТ) и/или эндovasкулярное лечение (механическая тромбэкстракция).

**Задача:** Являются ли ВВТ и/или механическая тромбэкстракция безопасными и эффективными методами у детей с острым ишемическим инсультом?

## Результаты

- ✓ 68 детей, получавших ВВТ (n=44) и/или эндоваскулярное лечение (n=40); 16 пациентов из 68 до проведения ЭВЛ получили ВВТ;
- ✓ благоприятный неврологический исход наблюдался у 78% через 1 год (оценка по шкале Рэнкина 0-2);
- ✓ частота осложнений при использовании данных методов была низкой, а основные результаты существенно не различались между группами с применением эндоваскулярного лечения и без него, хотя состояние пациентов, получивших ЭВЛ, изначально было более тяжелым.

**Вывод:** Результаты этого группового исследования позволяют предположить, что использование ВВТ и/или ЭВЛ может быть безопасным у детей с острым ишемическим инсультом

## Исследование «Спасти детей» («Save ChildS»)

Ретроспективное многоцентровое когортное исследование, в котором были проанализированы базы данных 27 центров инсульта в Европе и США. В исследование были включены пациенты в возрасте до 18 лет с ишемическим инсультом, перенесшие эндоваскулярную реканализацию. Медиана времени наблюдения составила 16 месяцев.

**Задача:** определение целесообразности и безопасности эндоваскулярной реканализации при детском инсульте



## **Результаты:**

- ✓ 73 ребенка, получивших эндоваскулярное лечение;
- ✓ эндоваскулярная реканализация оказалась безопасной и имела положительные результаты (доля успешной реканализации 87%);
- ✓ неврологический исход у детей был в основном благоприятными (оценка по шкале Рэнкина через 1 год - 0-1) и сопоставим с таковыми, отмеченными в исследованиях у взрослых.

**Выводы:** данное исследование подтверждает уровень доказательств в пользу эндоваскулярной реканализации у детей с острой окклюзией крупных сосудов

# Австралия

Австралийский Консультативный комитет по детскому инсульту в 2017 г. подготовил клинические рекомендации по диагностике и лечению инсульта у детей, где тромболизис внесен в главу, посвященную реперфузионной терапии

**Клинические наблюдения 3 пациентов с АИИ,  
у которых в лечении использовалась  
тромболитическая терапия**

- **Средний возраст пациентов – 14,3 года.**
- **Пол: 2 девочки, 1 мальчик.**
- **Этиологические факторы АИИ:**
  - ✓ 1 пациент - диссекция левой ВСА;
  - ✓ 2 пациент - COVID - 19-ассоциированный васкулит;
  - ✓ 3 пациент – васкулит ассоциированный с герпетической вирусной инфекцией (zoster)

## **Применяемые методы лечения:**

- ✓ 1 пациент (вес 65 кг) - внутривенный тромболизис (альтеплаза 6 мг – введено болюсно. Патологических реакций, осложнений на введение препарата не отмечалось. Начато титрование 53 мг/ч внутривенно струйно (0,9 мг/кг)+эндоваскулярное лечение;
- ✓ 2 пациент - эндоваскулярное лечение;
- ✓ 3 пациент (вес 48 кг) - внутривенный тромболизис (альтеплаза 4,32 мг – введено болюсно. Патологических реакций, осложнений на введение препарата не отмечалось. Начато титрование 38,88 мг/ч внутривенно струйно (0,9 мг/кг).

## **Время начала лечения от случившегося инсульта составило:**

- ✓ 1 пациент - 2,3 часа;
- ✓ 2 пациент – 4 часа;
- ✓ 3 пациент – 2,5 часа

Механическая тромбэкстракция у ребенка с  
инфарктом мозга ассоциированным с  
инфекцией COVID-19

Клинический случай 1



Левшук О.Н.<sup>1</sup>✉, Куликова С.Л.<sup>1</sup>, Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Козич П.В.<sup>1</sup>, Дмитриев В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,  
Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии  
и иммунологии, Минск, Беларусь

## Инфаркт мозга у ребенка, ассоциированный с инфекцией COVID-19. Клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Левшук О.Н. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Куликова С.Л., Лихачев С.А. – научное руководство, редактирование статьи; Козич П.В. – принимал участие в лечении пациента; Дмитриев В.В. – проведение гематологического обследования.

Подана: 12.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: [olga.levshuk@mail.ru](mailto:olga.levshuk@mail.ru)

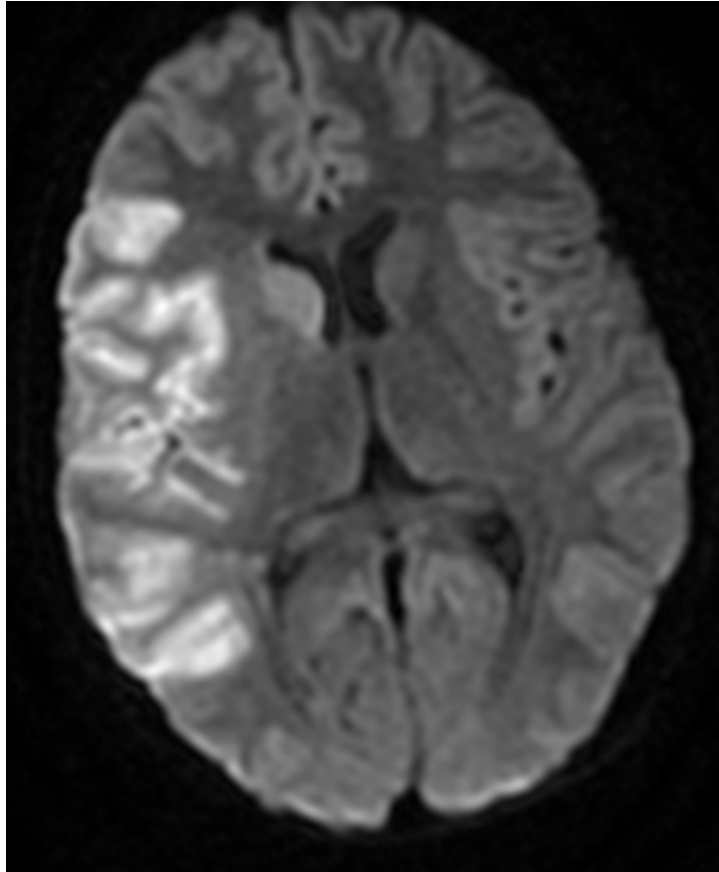
### Резюме

---

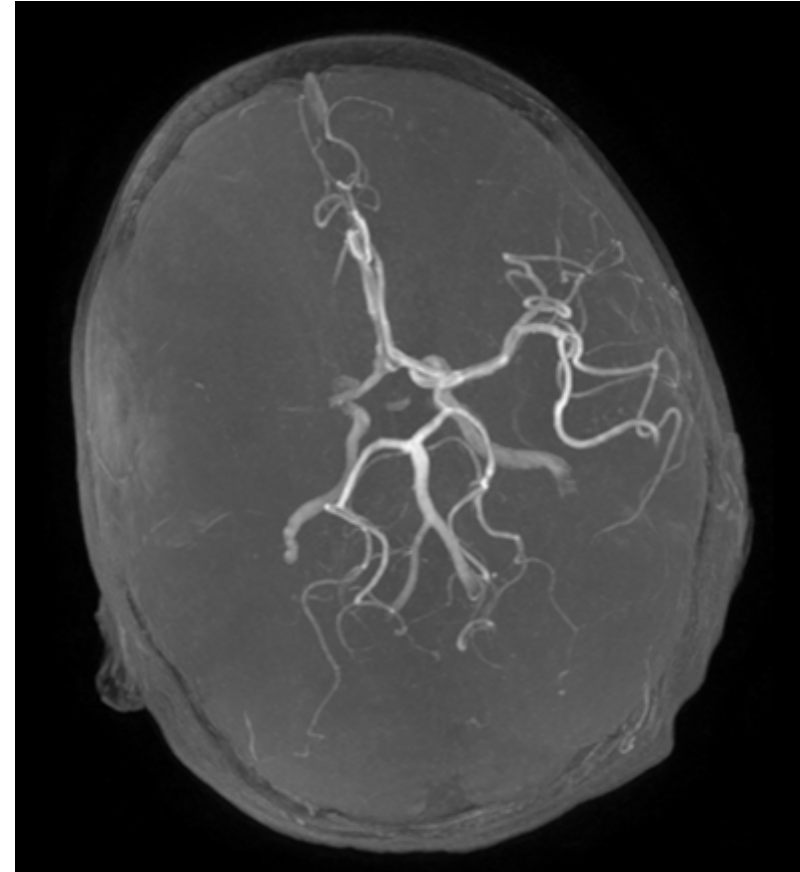
Церебральная артериопатия, возникающая в силу различных механизмов, является наиболее частой причиной инфаркта мозга в детском возрасте. Одна из причин вторичных церебральных васкулитов у детей – недавно перенесенные либо активные вирусные инфекции. В статье представлено описание клинического случая ребенка 11 лет, у которого развился инфаркт мозга в бассейне средней мозговой артерии (СМА) вследствие COVID-19-ассоциированного церебрального васкулита с

- ❖ Мальчик, 11 лет.
- ❖ Упал с велосипеда в спортивном зале.
- ❖ Спустя 30 - 40 минут стал вялым, речь спутанная.
- ❖ В течение первых 2-х часов доставлен в состоянии оглушения и с развившейся слабостью в левых конечностях в Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск).
- ❖ ШКТ–12 баллов, RedNIHSS – 14 баллов





**А**



**В**

Пациент М.: **А.** МРТ, DWI – режим: в правой лобно-височно-теменной области определяется зона цитотоксического отека, размером 106x40 мм - ишемия. **В.** МР – ангиография: в режиме 3D – TOF на МР-ангиограммах ток крови по правой средней мозговой артерии не прослеживается

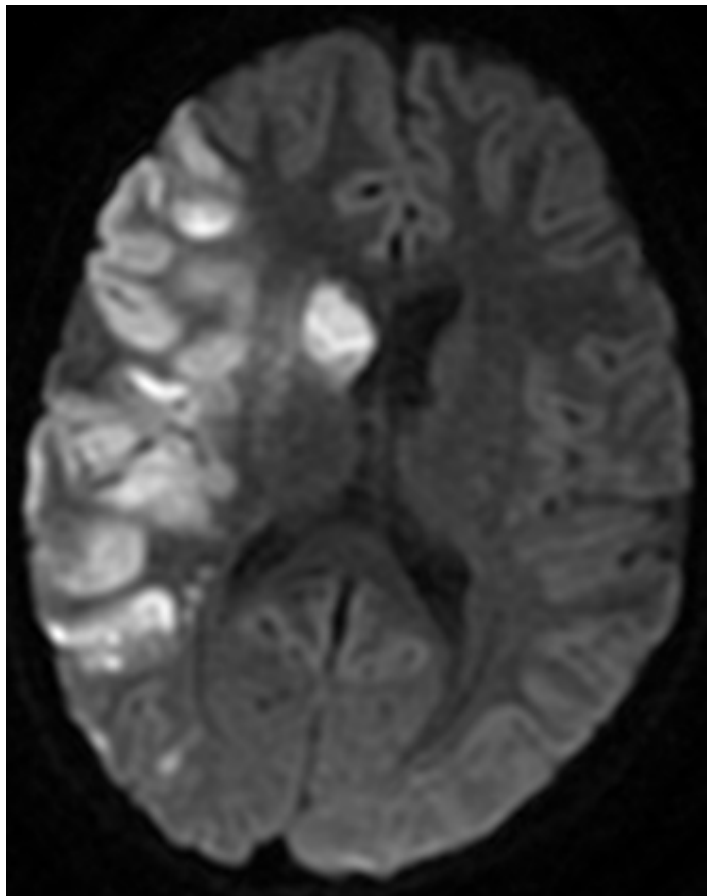
Учитывая:

✓ наличие ИМ в бассейне СМА и визуализируемого тромба в просвете М1 СМА справа,

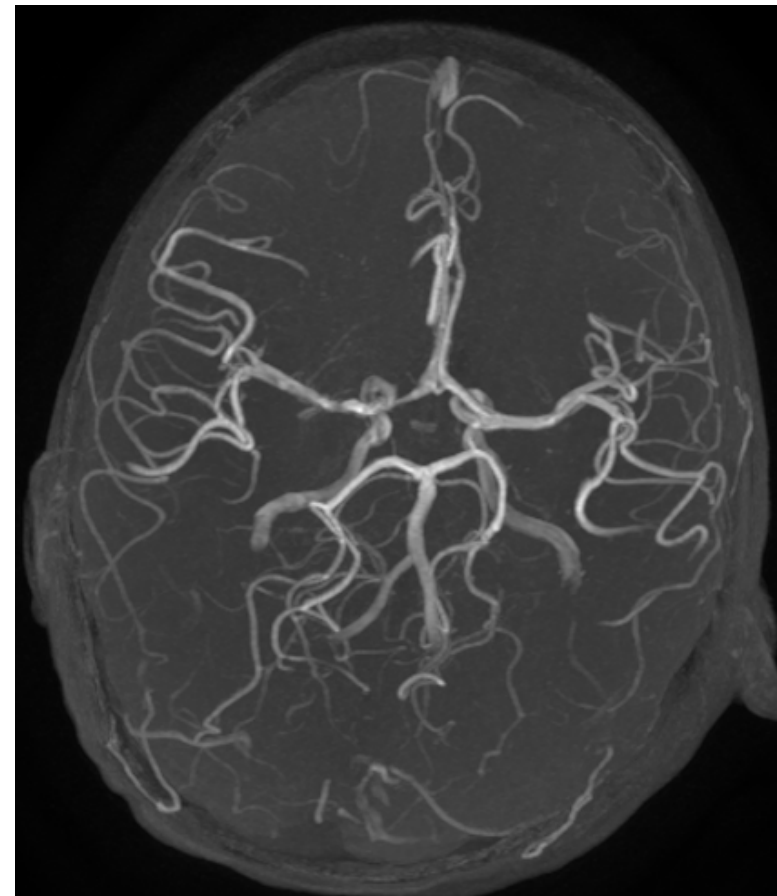
✓ давность инфаркта мозга не более 4,5 часов,

✓ высокую эффективность механической тромбэктомии у взрослых пациентов,

было принято решение применить данный метод лечения у ребенка



**А**



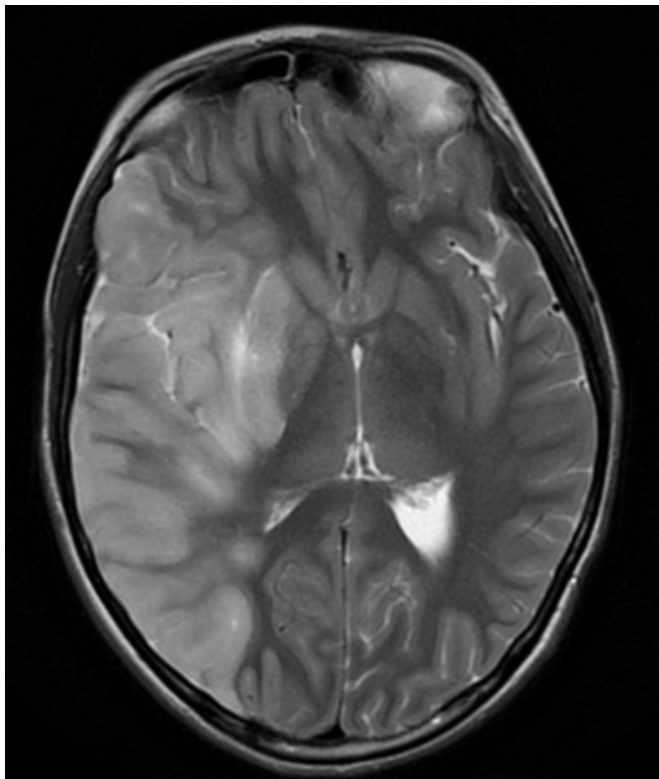
**В**

Пациент М.: **А.** МРТ (после тромбэкстракции, 2-е сутки), DWI – режим: в лобно-височной области сохраняется обширная зона цитотоксического отека - ишемия. **В.** МР-ангиография: в режиме 3D – TOF - на МР-ангиограммах кровотоков по правой средней мозговой артерии восстановлен

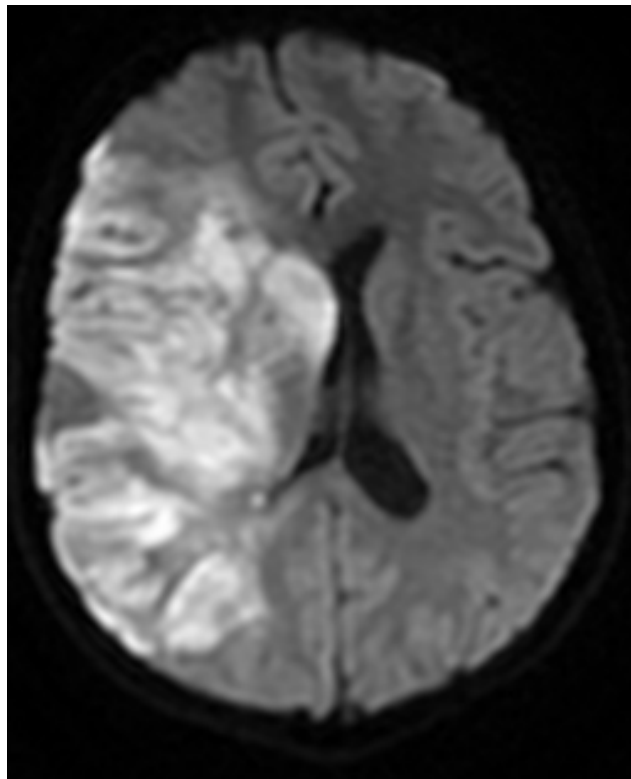
Спустя сутки после проведения хирургического лечения (механической тромбэкстракции) назначена антикоагулянтная терапия - далтепарин натрия - 135 МЕ/кг в сутки

На 4-е сутки **состояние пациента с отрицательной динамикой** – появились жалобы на:

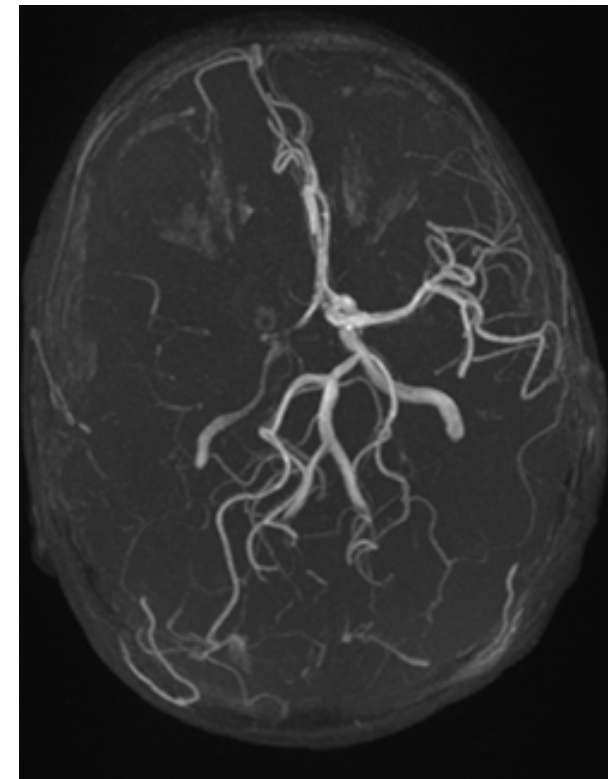
- ✓ головную боль, рвоту, вялость, сонливость,
- ✓ повышение температуры тела до фебрильных цифр,
- ✓ воспалительные изменения в лабораторных анализах (СРБ - 124 ммоль/л, СОЭ – 30 мм/ч, лейкоцитоз  $17,5 \cdot 10^9$ /л за счет нейтрофилов 81%), прокальцитонин  $>12,8$  нг/мл), D-димеры - 875 нг/мл



**А**



**В**



**С**

Пациент М.: МРТ ГМ - отрицательная динамика - нарастание зоны ишемии. **А.** МРТ, в правой лобно-височно-теменной области, базальных ядрах определяется гиперинтенсивная на T2ВИ и Flair (**В**) зона с ограничением диффузии, размером 137x65мм. **С** - режиме 3D – TOF - на МР-ангиограммах частично визуализируются дистальные ветви правой средней мозговой артерии. Просвет правой ВСА в сегментах С2-С7 резко сужен

## **В поисках этиологической причины инфаркта мозга выполнен ряд исследований**

- ✓ УЗИ БЦА + ТКДС – норма;
- ✓ ЭХО-КГ и ЭКГ – без патологии;
- ✓ обследование на тромбофилии – мутаций FII G 202010A, FV Leiden не обнаружено;
- ✓ гомоцистеин в крови – норма;
- ✓ ИФА крови на антифосфолипидные антитела – антитела к  $\beta 2$  – гликопротеину и кардиолипину отрицательные;
- ✓ тест на волчаночный антикоагулянт – норма;
- ✓ естественные антикоагулянты: антитромбин III, протеин C, протеин S – дефицита нет

- ❖ ПЦР на SARS–CoV-2 в день госпитализации в стационар - положительный.
- ❖ АТ класса Ig M и G к COVID - 19 – положительные на 10 сутки пребывания в стационаре.
- ❖ Подтвержденная инфекция COVID-19 расценена, как наиболее вероятный этиологический фактор, приведший к развитию АИИ, вероятно вследствие локальной воспалительной артериопатии.
- ❖ Клинические проявления вирусной инфекции до развития инфаркта мозга у ребенка отсутствовали.
- ❖ Рентгенография органов грудной клетки, выполненная на 9 день пребывания в стационаре – без патологии

❖ Учитывая прогрессирующий характер течения заболевания, появление общемозговой симптоматики, нарастание неврологического дефицита, лечение было скорректировано:

❖ увеличена доза антикоагулянта - далтепарин натрия до 200 МЕ/кг в сутки;

❖ добавлен антиагрегант - ацетилсалициловая кислота - 2 мг/кг в сутки, а также

❖ антибактериальная терапия и глюкокортикостероиды



❖ Спустя 2 недели - положительная динамика в неврологическом статусе, постепенное нарастание силы в левых конечностях.

### **При выписке рекомендовано:**

❖ продолжить принимать кортикостероиды внутрь с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 3-х месяцев;

❖ перевод на прием антикоагулянтов внутрь - ривароксабан 15 мг/сутки 3 недели, далее 10 мг/сутки – (получал 2 года);

❖ продолжить прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сутки (1,5 мг/кг) – (получал 1,5 года).

❖ Через 3 месяца ребенок смог самостоятельно ходить без поддержки, в настоящее время сохраняется левосторонний спастический гемипарез: умеренный в верхней конечности, легкий в нижней.

❖ На фоне вышеуказанного лечения повторных инфарктов мозга не отмечалось. Период наблюдения за пациентом составил 3 года.

❖ Оценка по шкале Рэнкина – 2 балла, RedNIHSS – 3 балла

- ❖ Эффективность механической тромбэктомии у детей с воспалительной артериопатией, является сомнительной\*.
- ❖ Применительно, к описанному нами случаю, распознать артериопатию (вероятно, воспалительного типа) в первые часы от случившегося АИИ не представлялось возможным.
- ❖ Проведенная тромбэктомия обеспечила восстановление кровотока по СМА справа, что подтверждено данными MR-ангиографии.
- ❖ Однако в виду прогрессирования артериопатии, продолженного стенозирования ВСА и СМА справа, гиперкоагуляции и повторного тромбоза достигнутый эффект был кратковременным.



## Клинический случай 2

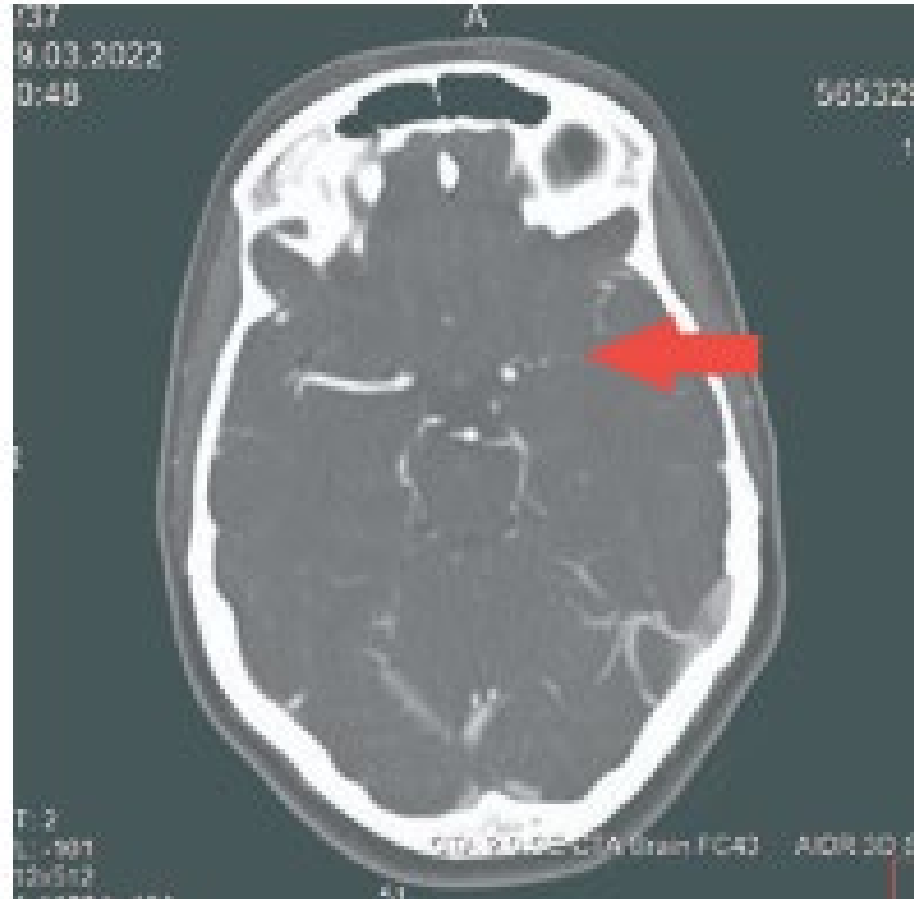
Внутривенный тромболизис и эдоваскулярное лечение (механическая тромбэкстракция) у ребенка с инфарктом мозга на фоне диссекции и окклюзии левой ВСА

❖ Девочка, 15 лет.

❖ 19 марта 2022г. 8:45 отметила остро развившуюся слабость в правых конечностях и внезапное нарушение речи (трудность в произношении определенных слов).

❖ Спустя 60 минут от начала заболевания доставлена в приемное отделение Минского НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии в сопровождении матери.

❖ ШКГ – 15 баллов, RedNIHSS – 11 баллов.  
Модифицированная шкала Рэнкина - 4 балла



Пациентка М.: КТ (+КА-ангиография) - денситометрические показатели вещества головного мозга соответствуют нормальным величинам. При выполнении КТ-ангиографии головного мозга выявлена **окклюзия левой ВСА до М1-сегмента**

- ❖ Через 140 минут после начала заболевания начат внутривенный тромболизис.
- ❖ Спустя 70 минут после начала тромболизисной терапии проведено рентгенэндоваскулярное вмешательство.
- ❖ Проведена диагностика: определялась окклюзия несколько дистальнее устья ВСА слева, коллатеральное заполнение сосудов левой гемисферы из правой ВСА и позвоночных артерий, локальная окклюзия ветвей первого порядка левой СМА после бифуркации.
- ❖ Принято решение о реканализации ВСА, механической тромбэкстракции из СМА слева.
- ❖ Проведено стентирование левой ВСА.
- ❖ При контрольной ангиографии визуализировалось восстановление кровотока по СМА слева

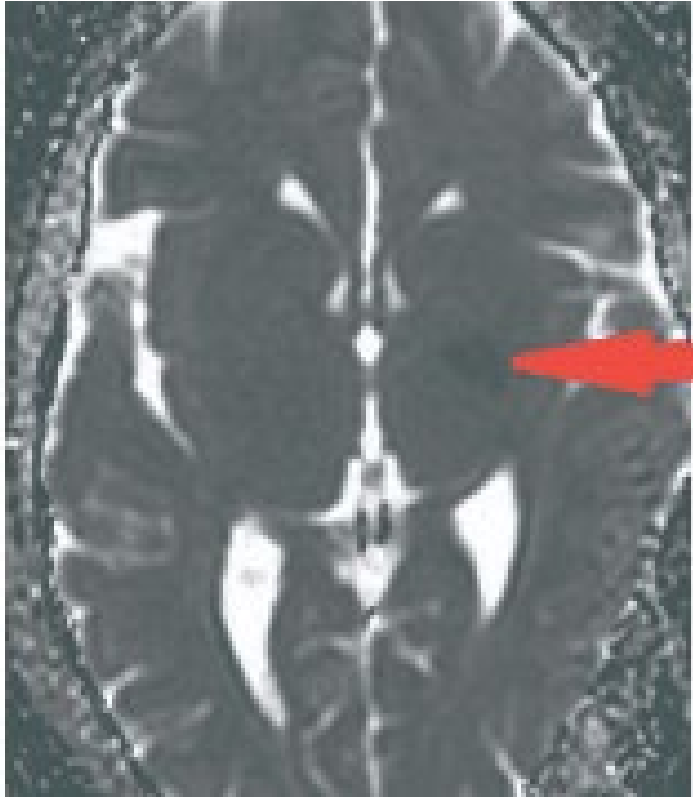
## Оценка неврологического статуса через 2 часа

- ❖ Пациентка после проведения комбинированной реперфузионной терапии в сознании, на вопросы отвечает по существу. Ориентирована в месте, времени и собственной личности. Легкая моторная афазия. Сглажена правая носогубная складка. Мышечная сила в норме. Мышечный тонус существенно не изменен. Глубокие рефлексy D>S, рефлекс Бабинского справа. Присаживается самостоятельно. Чувствительность не изменена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.
- ❖ Шкала комы Глазго 15 баллов. RedNIHSS 2 балла

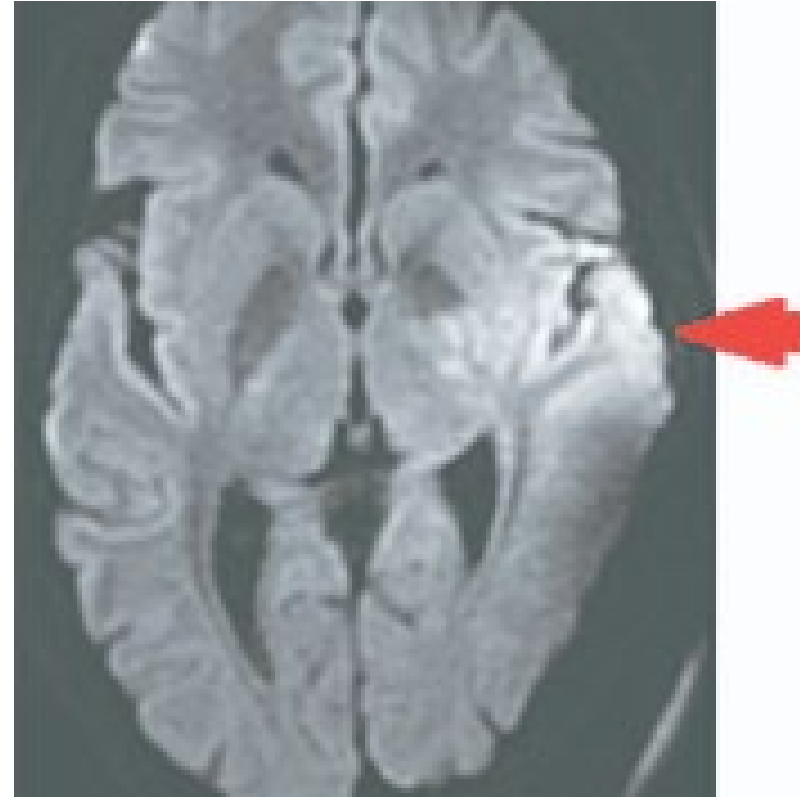


## **В поисках этиологической причины инфаркта мозга выполнен ряд исследований**

- ✓ ЭХО-КГ, ЭКГ, холтеровское мониторирование – без патологии;
- ✓ обследование на тромбофилии – мутаций FII G 202010A, FV Leiden не обнаружено;
- ✓ гомоцистеин в крови – норма;
- ✓ ИФА крови на антифосфолипидные антитела – антитела к  $\beta 2$  – гликопротеину отрицательные. Зарегистрировано незначительное увеличение AT IgG к кардиолипину 20,2 CU (референтное значение 0–20 CU);
- ✓ тест на волчаночный антикоагулянт – норма;
- ✓ естественные антикоагулянты: антитромбин III, протеин C, протеин S – дефицита нет;
- ✓ Исследование крови на онкомаркеры, маркеры аутоиммунных заболеваний (ANAScreen)- без диагностически значимых отклонений от нормы



**А**



**В**

Пациентка М.: **А, В.** МРТ (после тромболизиса и механической тромбэкстракции, 10-е сутки). В области скорлупы и внутренней капсулы, в головке хвостатого ядра и паравентрикулярном белом веществе определяются сливные очаги гиперинтенсивного сигнала на T2FLAIR и DWI, с умеренным ограничением диффузии на ADC.

МР-ангиография: на бесконтрастной ангиографии значимых деформаций, окклюзий артерий виллизиева круга не выявлено

## Состояние на момент выписки

- ❖ **Заключительный диагноз:** эмболический инфаркт мозга в левом каротидном бассейне (19.03.2022) на фоне спонтанной диссекции левой ВСА, окклюзии левой ВСА. Умеренная моторная афазия, правосторонняя гемиплегия. Острый период. Комбинированное лечение (19.03.2022): системная ТЛТ при окклюзии ветвей левой СМА, механическая тромбэкстракция из левой СМА, стентирование левой ВСА.
- ❖ Пациентка была выписана на 16-е сутки с полной отстройкой неврологической симптоматики.
- ❖ Шкала комы Глазго 15 баллов.
- ❖ Шкала RedNIHSS 0 баллов.
- ❖ Модифицированная шкала Рэнкина 0 баллов

## Выводы

- ❖ В отличие от взрослой популяции, клинические исследования класса 1 и хорошие рандомизированные контролируемые исследования тромболитической терапии у детей с ишемическим инсультом еще не проводились.
- ❖ Метод тромболитической терапии и механической тромбэкстракции согласно представленным данным анализа литературы и собственным данным, зарекомендовал себя как высокоэффективная помощь с благоприятным функциональным исходом при грамотной оценке клинико-патогенетических особенностей заболевания.
- ❖ Необходимость активного внедрения данных методов в рутинную практику неврологических отделений будет способствовать решению важнейших социально-экономических вопросов: снижению показателей смертности населения, временных трудовых потерь и первичной инвалидности.
- ❖ Необходимо создание региональных первичных центров детского инсульта, с разработкой на их базе протоколов ускоренной диагностики инсульта, отработки маршрутизации пациентов с подозрением/подтвержденным инсультом для раннего направления этих детей к специалистам, подготовленным по программе детского инсульта и готовым к проведению полного комплекса терапевтических мероприятий (включая тромболизис) с последующим контролем результатов терапии

**Благодарю за внимание!**

 **[olga.levshuk@mail.ru](mailto:olga.levshuk@mail.ru)**