



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.3.001>
УДК: 616.831-005.1/.4-036.87-02-053.2



Дмитриев В.В.¹✉, Липай Н.В.¹, Куликова С.Л.², Левшук О.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Причины рецидива ишемического инсульта у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дмитриев В.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных; Левшук О.Н. – анализ неврологических нарушений; Куликова С.Н. – анализ причин ишемического инсульта, не связанных с гемостазом; Липай Н.В. – статистическая обработка и предоставление лабораторных материалов исследования.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 15.07.2022

Принята: 18.08.2022

Контакты: dmitrievhaematio@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Определение перечня состояний, связанных со свертыванием крови и способствующих возникновению рецидива инфаркта мозга у пациентов детского возраста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ причин заболевания и рецидива ишемического инсульта (ИИ) у 55 детей, обратившихся в стационар по поводу ишемического инсульта с июля 2016 по май 2022 г. Возраст детей – от 1 до 17 лет, мальчиков – 32, девочек – 23.

Результаты. Анализ исходов ишемического инсульта у обследованных детей показал, что каждое из проанализированных гематологических состояний потенциально может стать причиной повторных ишемических атак с развитием неврологических нарушений. Кумулятивная частота рецидива в остром периоде ИИ составила $(7,3 \pm 3,5)\%$. Рецидив ИИ в остром периоде заболевания был тесно связан с назначением противотромботических препаратов ($G=0,99$; $p=0,02$), доза которых была недостаточна. Кумулятивная частота рецидива ИИ на этапах восстановления составила $(20,9 \pm 8,3)\%$ и была связана в равной мере как с отсутствием профилактического применения противотромботических средств ($G=-0,33$; $p=0,25$), так и с гематологической причиной ($G=0,33$; $p=0,21$) заболевания.

Закключение. Полученные результаты указывают на необходимость использования противотромботических лекарственных средств у всех пациентов с ишемическим инсультом. Обязательны контроль за достижением фармакологического эффекта и коррекция дозы антикоагулянта (антиагреганта) с учетом клинической ситуации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, дети, свертывание крови, тромбофилия

Dmitriev V.¹✉, Lipai N.¹, Kulikova S.², Levshuk O.²

¹ Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Causes of Recurrent Ischemic Stroke in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dmitriev V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of data; Levshuk O. – analysis of neurological disorders; Kulikova S. – analysis of the causes of ischemic stroke not related to hemostasis; Lipai N. – statistical processing and provision of laboratory research materials.

Source of funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 18.08.2022

Contacts: dmitrievhaematio@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the list of conditions associated with blood clotting and contributing to the recurrence of cerebral infarction in pediatric patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of the causes of the disease and recurrence of ischemic (IS) stroke was carried out in 55 children who applied to the hospital for ischemic stroke from July 2016 to May 2022. The age of children is from 1 to 17 years, boys – 32, girls – 23.

Results. An analysis of the outcomes of ischemic stroke in the examined children showed that each of the analyzed hematological conditions could potentially cause recurrent ischemic attacks with the development of neurological disorders. The cumulative recurrence rate in the acute period of IS was $(7.3 \pm 3.5)\%$. The recurrence of IS in the acute period of the disease was closely associated with the prescription of antithrombotic drugs ($G=0.99$; $p=0.02$), the dose of which was insufficient. The cumulative recurrence rate of IS at the stages of prophylactic use of antithrombotic agents was $(20.9 \pm 8.3)\%$ and was equally associated with both the lack of prophylactic use of antithrombotic agents ($G= -0.33$; $p=0.25$) and hematological cause ($G= 0.33$; $p=0.21$) of the disease.

Conclusion. The results obtained indicate the need for the use of antithrombotic drugs in all patients with ischemic stroke. It is obligatory to control the achievement of the pharmacological effect and adjust the dose of the anticoagulant (antiplatelet) taking into account the clinical situation.

Keywords: ischemic stroke, children, blood coagulation, thrombophilia

■ ВВЕДЕНИЕ

Применение противотромботических лекарственных средств у детей с ишемическим инсультом (ИИ) основано на клиническом опыте, накопленном в процессе проведения клинических исследований у взрослых пациентов. Клинический опыт экспертов подтвердил возможность успешного и безопасного применения антикоагулянтов и антиагрегантов у детей, что позволило существенно ограничить применение тромболитиков в педиатрии [1–3].



Детям с ишемическим инсультом, вызванным экстракраниальной артериальной диссекцией, авторитетные эксперты предлагают лечение либо аспирином, либо антикоагулянтами. Ряд клиницистов на начальном этапе ИИ рекомендуют аспирин (3–5 мг/кг в сутки) с дальнейшим использованием антиагреганта на протяжении не менее 2 лет. В некоторых центрах в остром периоде ИИ практикуют антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (или варфарином) в течение 3–6 месяцев после начала инсульта, а затем продолжительную профилактику аспирином [3]. Для детей с острым артериальным ишемическим инсультом из-за подтвержденного кардиоэмболического источника или состояния гиперкоагуляции (кроме серповидно-клеточной анемии) эксперты предлагают в остром периоде вместо аспирина введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в терапевтических дозах на протяжении 5–7 дней с последующим длительным использованием варфарина или низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах на протяжении 5–6 месяцев.

Рецидивирующая ишемия головного мозга после артериального ишемического инсульта в детском возрасте достигает 20% [4]. В случае необъяснимого рецидивирующего ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) важно определить этиологию, сосредоточив внимание на известных причинах с относительно высоким риском рецидива, которые включают различные типы артериопатии, кардиогенную эмболию и состояния гиперкоагуляции, связанные с тромбофилией, антифосфолипидным синдромом, инфекционной артериопатией. Поэтому изучение роли нарушений свертывания крови в развитии рецидива ишемического инсульта у детей определило актуальность и цель клинического исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение перечня состояний, связанных со свертыванием крови и способствующих возникновению рецидива ишемического инфаркта мозга у пациентов детского возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ причин заболевания и изменений свертывания, выявленных у 55 детей при обращении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» по поводу ишемического инсульта с июля 2016 по май 2022 г. Детей до 1 года – 4; 1–3 года – 9; 4–7 лет – 18; 8–14 лет – 20; 15 лет и старше – 4; мальчиков – 32, девочек – 23. Среди 55 пациентов выделена группа ретроспективного наблюдения (30 пациентов, обратившихся для обследования с 2016 по май 2020 г.) и группа проспективного наблюдения (25 детей, обратившихся для обследования с июня 2020 по май 2022 г.). Из 55 обследованных детей образцы крови 13 детей были доставлены в Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии в острейшем периоде (1–7-й день) после дебюта ишемического инсульта, в остром периоде (8–30-й день) были проконсультированы 13 подростков, в подостром (1–6 месяцев) периоде обратились в стационар 22 пациента, в периоде восстановления (7–12 месяцев) – 7.

Противотромботическое лечение в остром периоде проводили низкомолекулярным гепарином (дальтепарин натрия или надропарин кальция) в суточной дозе 100–200 МЕ/кг, часть пациентов получала кардиомагнил в суточной дозе 1–2 мг/кг

по ацетилсалициловой кислоте. Профилактику рецидива ИИ проводили низкомолекулярным гепарином (дальтепарин натрия или надропарин кальция) в суточной дозе до 100 МЕ/кг, часть пациентов получала кардиомагнил в суточной дозе 1–2 мг/кг. Выбор лекарственного средства осуществляли в соответствии с рекомендациями по противотромботическому сопровождению пациентов с ишемическим инсультом [1–3].

Всем пациентам по факту обращения в Центр по поводу ИИ рутинно определяли наличие маркеров тромбофилии (ТФ): однократно генетический анализ; маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС) и активность естественных антикоагулянов, при необходимости в динамике. Полиморфизм гена фактора II (20210G>A) и гена фактора V (1691G>A, Leiden) выявляли реагентами производства Life Technologies (США, Германия) на амплификаторе Thermocycler T3 (Biometra, Германия) согласно ранее описанным методам [9, 10]. У всех пациентов, включенных в исследование, наличие антикардиолипидных антител (АКЛа) (IgG, IgM) и антител к β_2 гликопротеину I (IgG, IgM) выявляли иммуноферментным анализатором Chorus Trio оригинальными наборами фирмы Chorus (Италия). Присутствие волчаночного антикоагулянта регистрировали клоттинговым методом путем расчета нормализованного отношения dRVVTScreen/dRVVTconfirm с использованием наборов HemosIL на коагулометрах ACL-7000 и -9000 (IL, США). Спектрофотометрическим методом с использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL, на анализаторах ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали активность антитромбина III, протеина С, анти-Ха активность. Клоттинговым методом на анализаторах ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали активность свободного протеина S наборами реагентов ProteinS (IL). Контроль свертывания крови осуществляли согласно протоколу лечения.

Статистический анализ данных выполнен с помощью компьютерного пакета программ Statistica (версия 6.0). Взаимосвязь анализируемых признаков оценивали непараметрическим критерием Г. Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по двустороннему критерию Манна – Уитни (U). Кумулятивную частоту рецидивов ишемического инсульта рассчитывали методом Kaplan – Meier, сравнение результатов проводили с использованием критерия Log-Rank Test. При оценке значимости статистических различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 20.05.2022.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 30 пациентов ретроспективной группы в остром периоде (первые 30 дней после дебюта ИИ) противотромботические препараты получали 10 пациентов (антикоагулянты – 9, антиагреганты – 1). Рецидив инсульта в остром периоде зарегистрирован у 2 пациентов, из них у 1 с артериопатией, ассоциированной с герпетической инфекцией. Не получали противотромботическую терапию 20 пациентов, среди них рецидивов ИИ не зарегистрировано. В раннем (1–6 месяцев после дебюта ИИ) и позднем (6–12 месяцев после дебюта ИИ) восстановительном периодах профилактику ишемического инсульта с использованием антикоагулянтов получали 5 детей, антиагреганты – 8 пациентов. В период остаточных явлений (1–2 года после ИИ) ту же профилактику ИИ продолжали 13 пациентов – рецидив ИИ выявлен в 3 наблюдениях. Не получали противотромботическую профилактику 17 детей, среди них рецидив ИИ зарегистрирован у 2 пациентов.



Среди 25 пациентов проспективной группы лечение антикоагулянтами или антиагрегантами в остром периоде получали 17 пациентов, рецидив ИИ, связанный с недостаточной дозой НМГ (до 100 анти-Ха МЕ/кг в сутки), зарегистрирован у 2 детей. Не получали противотромботическое лечение 8 детей, не имевших рецидива ишемического инсульта. Профилактику ИИ с использованием антикоагулянтов или антиагрегантов в восстановительном периоде получали 18 пациентов, рецидив на этапе профилактики возник у 1 ребенка. Не получали с профилактической целью противотромботические лекарственные средства 7 детей, среди них рецидив ИИ зарегистрирован у 1 пациента (табл. 1).

Всего среди 55 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, обратившихся за медицинской помощью в период наблюдения с 2016 по май 2022 г., рецидив ишемического инсульта возник у 11 детей. Кумулятивная частота рецидива составила $(23,2 \pm 6,2)\%$.

В остром (5–30-й день от дебюта) периоде заболевания рецидив ишемического инсульта зарегистрирован у 4 пациентов, кумулятивная частота рецидива составила $(7,3 \pm 3,5)\%$. Двое имели артериопатию, ассоциированную с герпетической инфекцией (1 пациент) и перенесенной инфекцией COVID-19 (1 пациент). В 1 случае рецидив был зарегистрирован у пациента с открытым овальным окном со сбросом справа налево и дополнительной хордой левого желудочка (табл. 2). Во всех 4 случаях

Таблица 1
Болезни крови у пациентов проспективной и ретроспективной групп, перенесших ишемический инсульт
Table 1
Blood diseases in patients of prospective and retrospective groups with ischemic stroke

Анализируемый признак	Выделенная группа, чел.		В целом по группе (n=55), чел.
	Ретроспективная (n=30)	Проспективная (n=25)	
Дефицит протеина C	3	1	4
Дефицит протеина S	2	0	2
Дефицит антитромбина III	1	1	2
Маркеры антифосфолипидного синдрома	9	5	14
Мутация гена фактора V, G>A 1691 гетерозиготная	4	1	5
Мутация гена фактора II, G>A 2010 гетерозиготная	0	1	1
Повышена активность фактора VIII, фактора Виллебранда	1	8	9
Гомоцистеин более 10 мкмоль/л	3	2	5
Итого с гематологической патологией	23	19	42
Получали в целях лечения в остром периоде:			
- антикоагулянты	9	11	20
- антиагреганты	1	6	7
Рецидив на этапе лечения	2	2	4
Не получали противотромботическое лечение в остром периоде.	20	8	28
Среди них рецидивов	0	0	0
Профилактика в подостром и восстановительном периодах:			
- антикоагулянты	5	6	11
- антиагреганты	8	12	20
Рецидив на этапе профилактики	3	1	4
Не получали противотромботическую профилактику.	17	7	24
Среди них рецидивов	2	1	3
Всего рецидивов	7	4	11

Таблица 2

Вероятная причина рецидива в остром периоде ишемического инсульта у детей

Table 2

Probable cause of recurrence in the acute period of ischemic stroke in children

№ пациента	Заболевание системы крови	Сопутствующее состояние	Суточная доза анти-коагулянта, анти-Ха
1	Не выявлено	Herpes Zoster Virus Epstein – Barr	Фрагмин 130 МЕ/кг
2	Протеин С 55%; vWAg=200%	COVID-19 PCR+	119 МЕ/кг
3	Не выявлено	ВПС: ООО, доп. хорда ЛЖ	158 МЕ/кг
4	Не выявлено	Не выявлено	86 МЕ/кг

терапевтическая суточная доза НМГ (86–158 анти-Ха МЕ/кг) была недостаточной. Перед очередной инъекцией остаточная активность низкомолекулярного гепарина не превышала 0,1 анти-Ха МЕ/мл. Через 3 ч после очередной инъекции активность низкомолекулярного гепарина не превышала 0,3 анти-Ха МЕ/мл, что было ниже минимального значения для терапевтического порога 0,5 анти-Ха МЕ/мл. В восстановительном периоде и в периоде остаточных явлений рецидив ИИ зарегистрирован у 7 из 55 пациентов: кумулятивная частота рецидива составила $(20,9 \pm 8,3)\%$.

Среди 55 пациентов в остром периоде ИИ антикоагулянты получали 20 пациентов, среди них рецидив возник у 4 детей. Кумулятивная частота рецидива ИИ в остром периоде у детей, получавших антикоагулянтную терапию, составила $(11,3 \pm 3,3)\%$. Антиагреганты получали 7 пациентов, не имевших рецидива. Не получали противотромботическое лечение 28 детей, у которых рецидив в остром периоде заболевания не возник.

Таблица 3

Вероятная причина рецидива на этапах профилактики ишемического инсульта у детей

Table 3

Probable cause of recurrence at the stages of prevention ischemic stroke in children

№ пациента	Заболевание системы крови	Причина рецидива ИИ	Суточная доза антикоагулянта
1	Врожденная тромбофилия неуточненного генеза, ампутация бедра в связи с тромбозом бедренной артерии в анамнезе	Недостаточная доза фрагмина	150 МЕ/кг
2	Не выявлено	Гипоплазия внутренней сонной артерии, ВПС, стеноз легочной артерии	Не получал
3	Не выявлено	Гипоплазия брахиоцефальной артерии, дополнительная хорда левого желудочка	Не получал
4	Гетерозиготная мутация гена фактора V, G>A 1691 (Leiden)	Ветряная оспа за 2 месяца до ОНМК	Не получал
5	Не выявлено	Гипоплазия внутренней сонной артерии	Не получал
6	Не выявлено	Недостаточная доза фрагмина	55 МЕ/кг
7	Не выявлено	Недостаточная доза фрагмина	50 МЕ/кг



Противотромботическую профилактику ИИ получал 31 пациент, рецидив зарегистрирован у 4 детей через 10–15 месяцев после дебюта заболевания, кумулятивная частота ($16,3 \pm 8,7\%$). Не получали противотромботических лекарственных средств в течение 23 месяцев 24 пациента, рецидив возник у 3, кумулятивная частота ($19,4 \pm 10,8\%$).

Среди 7 пациентов с рецидивом, возникшим через 1–24 месяца после дебюта ИИ, проблемы, связанные со свертыванием крови, имели 2 ребенка: тромбофилия неуточненного генеза – 1, гетерозиготная мутация G>A1691 гена фактора V (Leiden) – 1. Всего из 7 пациентов, у которых возник рецидив ишемического инсульта, гематологическая причина была констатирована у 2: врожденная тромбофилия неуточненного генеза и гетерозиготная мутация G>A 1691 (Leiden) гена фактора V (табл. 3). Непосредственной причиной рецидива инсульта было отсутствие противотромботического сопровождения или назначение недостаточной дозы антикоагулянта (в пределах 50 МЕ/кг в сутки) вместо профилактической дозы низкомолекулярного гепарина (до 100 анти-Ха МЕ/кг в сутки).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего рецидивы ишемического инсульта случаются у детей и подростков с хронической патологией сердца и сосудов, артериальной гипертензией, болезнями кровеносной системы. Если подобных заболеваний нет, а причины появления первого инсульта были устранены, риск повторного развития минимален [4]. Существенно увеличивают риск развития тромбозов врожденная предрасположенность к тромбозам. Некоторые генетические аномалии являются независимыми факторами высокого риска развития венозной тромбозной патологии. К ним относят мутации генов, ответственных за синтез фактора II (20210G>A) и фактора V (1691G>A, Leiden), дефицит протеинов C и S, антитромбина III (безусловно подтвержденные данные). Стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свертывания I, II, VIII, IX, XI, дисфибриногенемия, гипоплазминогенемия повышают риск тромбоза (подтвержденные данные) [5, 6].

Рецидивирующая ишемия головного мозга, включая инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), зарегистрирована у детей с частотой от 7 до 20%, особенно в связи с артериопатией в течение нескольких лет наблюдения [4]. Кумулятивная частота ИИ у детей на протяжении первого месяца (7%) и первого года наблюдения различными авторами составляла 12% [7, 8].

Анализ исходов ишемического инсульта у обследованных нами детей показал, что каждое из проанализированных гематологических состояний потенциально могло стать причиной повторных ишемических атак с развитием неврологических нарушений. Кумулятивная частота рецидива в остром периоде ИИ составила ($7,3 \pm 3,5\%$). Рецидив ИИ в остром периоде заболевания был тесно связан с назначением противотромботических препаратов ($G=0,99$; $p=0,02$), доза которых была недостаточной. Кумулятивная частота рецидива ИИ на этапах профилактического применения противотромботических средств составила ($20,9 \pm 8,3\%$); в период восстановления и остаточных явлений была связана в равной мере как с отсутствием профилактического применения противотромботических средств ($G=-0,33$; $p=0,25$), так и с гематологической причиной ($G=0,33$; $p=0,21$) заболевания.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость использования противотромботических лекарственных средств у всех пациентов с ишемическим инсультом. Обязательны контроль за достижением фармакологического эффекта и коррекция дозы антикоагулянта (антиагреганта) с учетом клинической ситуации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elbers J., Wainwright M.S., Amlic-Lefond C. The Pediatric Stroke Code: Early Management of the Child with Stroke. *J Pediatr*. 2015;167(1):19–24.
2. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e737S–801S.
3. Ferriero D.M., Fullerton H.J., Bernard J. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2019;50(3):e51–63.
4. Fullerton H.J., Wintermark M., Hills N.K. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke*. 2016;47(2):53–63.
5. De Veber G.A., Kirton A., Booth F.A. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *PediatrNeurol*. 2017;69(69):58–70.
6. Stacey A., Toolis C., Ganesan V. Rates and Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke Recurrence in Children. *Stroke*. 2018;49(4):842–849.
7. Uohara M.Y., Beslow L.A., Billingham L. Incidence of Recurrence in Posterior Circulation Childhood Arterial Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2017;1(74):316–329.
8. Simonetti B.G., Rafay M.F., Chung M. Comparative study of posterior and anterior circulation stroke in childhood: Results from the International Pediatric Stroke Study. *Neurology*. 2020;28(94):e337–e344.
9. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;15(88):3698–3703.
10. Nasiruddin, Zahur-ur-Rehman, Anwar M. Frequency of factor V Leiden mutation. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(1):15–27.