Возможности реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в педиатрии: протокол тромболизиса у детей в первичном центре детского инсульта

И. О. Щедеркина[1], Л. Е. Ларина[1,2], А. В. Власова[1], М. И. Лившиц [1,2], А. А. Кузнецова[1], А. В. Горбунов[1,3], А. В. Харькин[1], Е. В. Селиверстова[1], Е. Е. Петряйкина[1,3], А. Е. Анжель[1]

[1] ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы», Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков, Москва
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва
[3] Российский университет дружбы народов, Москва

Аннотация

В последние годы значительно увеличилось количество диагностированных случаев артериального ишемического инсульта (АИИ) у детей. Тромболитическая терапия АИИ является наиболее эффективным методом лечения у взрослых. В настоящее время отсутствуют рекомендации с высоким уровнем доказательности по проведению тромболитической терапии (ТТ) у детей. Данный вид терапии рекомендуют проводить на базе первичных центров детского инсульта. С марта 2018 г. в Центре по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» стала использоваться данная терапия. В 2018–2019 гг. на базе Центра проходили лечение 79 пациентов с острым АИИ, десятити из них проведен тромболизис. Возраст пациентов был от 3,5 до 16 лет. В статье представлен обзор литературы, посвященной проблеме тромболизиса в педиатрии, разработанный на основе международного и собственного опыта протокол проведения ТТ в клинике, приводятся собственные клинические наблюдения.

Ключевые слова: ишемический инсульт у детей, тромболизис, протокол проведения тромболизиса.

Reperfusion Therapy Potential for Curing an Ischemic Stroke in Pediatrics: a Thrombolysis Protocol in a Primary Pediatric Stroke Center

I.O. Schederkina[1], L.E. Larina[1,2], A.V. Vlasova[1], M.I. Livshitz[1,2], A.A. Kuznetsova[1], A.V. Gorbunov[1,3], A.V. Kharkin[1], E.V. Seliverstova[1], E.E. Petraykina[1,3], A.E. Angel[1]

[1] Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department
[2] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
[3] Peoples Friendship University of Russia

Abstract

In recent years, the number of diagnosed cases of arterial ischemic stroke (AIS) in children has increased significantly. The thrombolytic therapy for AIS is the most effective treatment for adults. There are currently no recommendations with a high level of evidence for thrombolytic therapy in children. This type of therapy is recommended to be carried out on the basis of primary pediatric stroke centers. Since March 2018, the Center for the Treatment of Cerebrovascular Pathology (primary pediatric stroke center) in Morozov Child City Clinical hospital began to use thrombolytic therapy for AIS. In 2018-2019, 79 children with acute AIS were treated on the basis of the Center, 10 of them underwent thrombolysis. The children were between 3.5 and 16 years old. The article presents a review of the literature on this problem in pediatrics, a protocol for conducting thrombolysis in the clinic, developed on the basis of international and own experience.

Keywords: ischemic stroke in children, thrombolysis, protocol for conducting thrombolysis.

Введение

В последние десятилетия частота диагностики инсультов у детей и подростков значительно возросла. В развитых странах случаи инсульта у детей в возрасте от 28 дней до 18 лет составляют от 1,2 до 13 на 100 000 в год [1–3]. Среди новорожденных (до 28 дня жизни) и недоношенных частота инсульта значительно выше и достигает одного на 2500–4000 среди живорожденных [4]. Смертность при ишемическом инсульте (ИИ) у детей варьирует от 5 до 10 % [2], более половины детей, перенесших инсульт, имеют неврологический дефицит различной степени тяжести, у 10–20 % из них возникает рецидив. Все это ложится тяжелым грузом на семью, систему здравоохранения и отражается на будущем ребенка. По данным австралийских ученых, содержание взрослых пациентов после инсульта составляет 44 тысячи долларов в год. По неопубликованным данным, расходы на медицинскую и социальную помощь детям и подросткам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, могут быть выше. Трудности в диагностике и лечении детского инсульта связаны с его значительным отличием от взрослого:

- более редкая встречаемость;
- неспецифическая симптоматика, сложный дифференциальный диагноз (широкий спектр возможных заболеваний);
- отсутствие многоцентровых исследований для определения четких диагностических критериев;
- возрастные особенности системы гемостаза, сосудистой и нервной систем организма, что требует дальнейшего изучения патофизиологических особенностей детского инсульта;
- многочисленные факторы риска, включая возрастные, и частое их сочетание, требующие проведения комплексных лабораторных и клинических исследований;
- отсутствие стандартизированных методов лечения у детей.

Этиологические и патофизиологические особенности детского инсульта могут влиять на реперфузионую и вторичную превентивную терапию в педиатрической популяции. Эти же факторы не позволяют экстраполировать рекомендации по лечению взрослого АИИ на детей. Кроме того, диагностика детского инсульта — более сложный процесс из-за высокой частоты различных инсультоподобных состояний, так называемых «масок» инсульта, зависящих от возраста, этиологии и коморбидных состояний.

Обзор литературы

Международное исследование детского инсульта (International Pediatric Stroke Study — IPSS) разделило факторы риска ИИ на основные категории: артериопатии, кардиологические заболевания, хронические системные заболевания, протромботические состояния, острые системные состояния, хронические заболевания головы и шеи, острые заболевания головы и шеи [5].

Болезни системы крови, являющиеся факторами риска развития АИИ, включают в себя гиперкоагуляцию и внутрисосудистое тромбообразование. Нарушения коагуляции, главным образом протромботического статуса, обнаруживаются у 1/3–1/5 детей с АИИ [6,7,8].

Подобно взрослым, положение «время–мозг» актуально и для детей, следовательно, максимально быстрое восстановление кровотока в церебральных артериях, предотвращающее ишемическое поражение вещества головного мозга, является первоочередной задачей в лечении инсульта как у взрослых, так и у детей. Реперфузионная терапия доказала эффективность

во взрослой популяции, поэтому и в педиатрии у пациентов с острым АИИ рассматривается вопрос о применении различных тромболитических агентов, таких как тканевой активатор плазминогена (tPA). По предварительным оценкам, потенциальная польза данной терапии значительно превышает риск развития внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [9].

У взрослых риск возникновения кровоизлияния после проведения терапии tPA обычно связан с размером инфаркта, что, вероятно, аналогично и у детей.

Известно, что фибринолитическая система в детском возрасте имеет особенности, включающие более низкий уровень эндогенного tPA и высокий уровень ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) по сравнению со взрослыми. Это определяет использование более низких доз тромболитических препаратов у детей, чем у взрослых, в проводимых исследованиях, посвященных изучению дозирования tPA с оценкой его фармакокинетики [10,11].

В настоящее время информация, посвященная лечению детей с использованием tPA, представлена в литературе описанием клинических случаев, малыми сериями случаев и данными информационных баз различных госпиталей. Клинические подходы значительно варьируют в разных центрах и отражают недостатки протоколов, на базе которых проводились исследования. Хотя tPA не рекомендован в лечении АИИ у детей, тем не менее сообщается об использовании данного метода у педиатрических пациентов с острым инсультом в США. Несмотря на отсутствие рекомендаций по применению тканевого активатора плазминогена с высоким уровнем доказательности, было отмечено, что в 995 госпиталях Северной Америки за период с 2000 по 2003 год в 1,6 % из 2904 случаев детского инсульта была использована ТТ (US Nationwide Inpatient Sample capture data). О возникновении осложнений после данного лечения не сообщалось, но длительность госпитализации, смертность была выше у детей, получивших tPA. Это наблюдение не позволяло оценить факторы, влияющие на смертность и ее связь непосредственно с тромболизисом [6,12].

Другое исследование из США (по National Kids Inpatient Database), проводимое в 1998–2009 гг., показало, что только 0,7 % детей (67 из 9257) с острым АИИ получили tPA. Дети, леченные с использованием tPA, были старше и оставались в стационаре дольше (11 vs 6 дней), при этом дополнительный анализ показал, что более высокая госпитальная смертность была связана с внутричерепными кровоизлияниями, гипертензией и сердечной недостаточностью, но не с тромболизисом [12].

Изучение информации из центров, принимавших участие в International Pediatric Stroke Registry, выявило, что у 2 % детей (15 из 687) был проведен тромболизис с использованием tPA (9 внутривенно и 6 внутриартериально), но терапия часто была неэффективна из-за следования взрослым протоколам. Время проведения тромболизиса варьировало от 2 до 52 часов при внутривенном введении и от 3,8 до 24 часов — при интраартериальном [9, 12]. Только семеро детей получили терапию в пределах 4,5-часового терапевтического окна. Симптоматическое интракраниальное кровоизлияние возникло у 26 % пациентов, что гораздо выше, чем у взрослых (7 %). Два ребенка умерли и только один из 13 выживших был выписан без неврологического дефицита. Когда было проведено сравнение полученных результатов с 10 другими случаями, описанными ранее в литературе, то было отмечено, что дети в регистре были значительно моложе, лечение проведено в гораздо более поздние сроки инсульта и исходы были хуже.

Lagman-Bartolome A.M. и соавторы в 2013 г. описали исходы в когорте из 24 детей с инсультом в основной артерии [13]. Во всех случаях использовалась «консервативная» медикаментозная терапия, включавшая аспирин, антикоагулянты или метаболическое лечение. Половина из них в последующем либо не имела неврологического дефицита, либо очень легкий. Авторы пришли к выводу, что «нейроинтервенции» (т. е. тромболизис) не оправданы в педиатрической популяции, поскольку на фоне медикаментозной терапии не было отмечено летальных случаев и исходы были лучше, чем у взрослых.

Один из обзоров литературы с 1994 по 2016 г. выявил 28 случаев педиатрического АИИ, леченного введением tPA. Анализ показал, что статьи включали изучение отдельных случаев и случаев, вошедших в International Pediatric Stroke Study (IPPS). Из 28 детей, которым был проведен тромболизис, 13 имели кардиоэмболический инсульт [5]. Девятнадцать (68 %) получили терапию в течение 4,5-часового «терапевтического окна» и PedNIHSS (Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale [14]) > 4 баллов у семерых детей, чьи данные были доступны для анализа. Доза внутривенного tPA была 0,9 мг/кг у 13 пациентов, менее 0,9 мг/кг — у 4. В случаях терапии в пределах терапевтического окна, рекомендованного для взрослых, после ТТ у двоих детей не было выявлено неврологического дефицита, у девятерых — легкий, у шестерых — средний или тяжелый в различное время после тромболизиса, о 3 пациентах информация отсутствует. Внутричерепное кровоизлияние возникло у двоих детей.

МАКСИМАЛЬНО БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КРОВОТОКА В ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВООЧЕРЕДНОЙ ЗАДАЧЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТА КАК У ВЗРОСЛЫХ, ТАК И У ДЕТЕЙ

В 2011 г. было начато первое проспективное исследование по лечению острого ИИ у детей, Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS) [15]. Перед исследователями стояли задачи по определению безопасности, оптимальной дозировки, возможности проведения терапии с внутривенным введением tPA у детей с острым АИИ, а также по оценке фармакокинетики tPA и 90-дневных исходов у пациентов, прошедших ТТ.

Возникновение симптоматических ВЧК после ТТ у детей с острым АИИ является основной причиной для беспокойства. У взрослых с ИИ, которым проводится тромболизис на основании имеющихся рекомендаций, ВЧК возникает в 6,4 % случаев [10]. Риск может быть меньше у пациентов молодого возраста (от 16 до 49 лет). По данным Putaala J. и соавторов (2009), ни у одного из 48 пациентов с инсультом после введения tPA не возникло внутричерепное кровоизлияние [16].

В детском возрасте фибринолитическая система еще незрелая [6,7]. Концентрация свободного tPA снижена, а концентрация ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) повышена, по сравнению со взрослыми [27], у детей больше объем распределения и более быстрый печеночный клиренс и, следовательно, более быстрый метаболизм tPA. Это предполагает, что при проведении ТТ у педиатрических пациентов может быть использована более высокая доза tPA, чем у взрослых.

Большинство детей с острым АИИ поступают в стационар в течение 0–6 часов от момента появления первых симптомов [10]. Тем не менее может значительно запаздывать внутригоспитальная диагностика [17]. Для раннего выявления острого ИИ рационально создание протоколов по проведению в ускоренном порядке исследований у пациентов, поступивших с клинику с подозрением на инсульт. Именно своевременная постановка диагноза позволяет выделять группы детей и подростков, которым возможно проведение ТТ (с учетом времени появления первых симптомов, клинических и лабораторных данных, результатов нейровизуализации) [18].

При проведении TIPS (2010–2013 гг.) и формировании его протокола исследователи столкнулись сразу с несколькими проблемами:

1) этическая проблема использования у детей потенциально рискованного метода лечения;
2) риск развития ВЧК после тромболизиса;
3) различия между системами гемостаза у детей и взрослых, что может влиять на дозу, безопасность и эффективность tPA;
4) выбор дозы у детей;
5) частота и тип нейровизуализации после ТТ;
6) критерии включения и исключения;
7) запаздывание с диагностикой острого АИИ [15].

В TIPS вошли центры, удовлетворявшие основным требованиям к клиникам, проводящим тромболизис, а именно: возможности ускоренной диагностики инсульта, проведение нейровизуализации cito (при необходимости с использованием анестезиологического пособия), наличие средств для лечения возможных осложнений инсульта и тромболизиса (реанимация, нейрохирургия, лаборатория для контроля коагулограммы). Кроме этого, все стационары имели собственные протоколы по диагностике и лечению детей с острым АИИ. В исследование были включены дети от 2 до 17 лет, у которых был диагностирован острый инсульт и время от момента первых симптомов до подтверждения диагноза не превышало 4,5 ч. Большинство клиник, принимавших участие в TIPS, использовали магнитно-резонансную томографию (DWI-diffusion weighted imaging и МР-ангиография), подтверждавшую артериальную обструкцию. Всего в анализ первоначально включили 93 ребенка, только половина из них (43/93 или 46 %) позже была отобрана как пациенты с возможным острым ИИ. Оставшиеся (50/93 или 44 %) имели так называемые «маски» инсульта.

Медицинские противопоказания к введению tPA включали: артериопатию мойя-мойя (n — 5), проводимую терапию антикоагулянтами (n — 5), злокачественные новообразования (n — 3), недавно перенесенный инсульт (n — 2, один из их получал антикоагулянты), серповидноклеточную анемию (n — 2, один с геморрагической трансформацией, один с оценкой по PedNIHSS > 25), отсутствие окклюзии артерий (n — 2). К сожалению, набор пациентов в данное исследование был недостаточно быстрым, количество детей с острым АИИ, поступавших в пределах «терапевтического окна» (4,5 часа) и являвшихся кандидатами для тромболизиса, было

Таблица 1. | **Рекомендации по проведению ТТ Австралийского консультативного совета по детскому инсульту [19]**

«Слабые» рекомендации	Внутривенное введение tPA показано специфической группе детей. Консенсус о потенциальной допустимости данной процедуры включает критерии:1 — возраст от 2 до 17 лет; 2 — радиологически подтвержденный артериальный инсульт при отсутствии кровоизлияния; 3 — тяжесть инсульта от 4 до 24 б. по PedNIHSS; 4 — лечение может быть проведено в течение 4,5 ч от момента появления симптомов. Отсутствие высококачественных доказательств означает, что соотношение пользы/вреда для детей не может быть точно оценено. Уровень доказательности (III, IV).
«Сильные» рекомендации	Введение tPA не рассматривается как метод лечения в случае, когда время начала симптомов неизвестно или превышает 4,5 часа. Уровень доказательности (I–III).
«Слабые» рекомендации	При решении вопроса о введении tPA у детей с инсультом отбор пациентов производится на основе имеющихся международных консенсусов, взрослых протоколов, где возможно (подростки 13–18 лет) Уровень доказательности CBR (Consensus Based Recommendation).
Практическое положение	Решение вопроса о введении tPA у детей с инсультом требует привлечения команды специалистов по детскому инсульту (невролог, гематолог, радиолог) в первичном центре детского инсульта или в комплексном сосудистом центре для взрослых. Профессионалы должны принять во внимание все факторы, обеспечивающие безопасность и эффективность тромболизиса.

очень небольшим, и в декабре 2013 г. исследование было закрыто. За все время TIPS в исследование был включен только один ребенок [15].

Проведенная работа показала, что необходимы создание региональных первичных центров детского инсульта (ПЦДИ) и разработка 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.

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. Авторами подчеркивается, что данный метод (off label) требует разработки протоколов с четким определением критериев включения/исключения, а также рекомендовано проводить введение tPA только в ПЦДИ (табл. 1) [19].

Протокол, рекомендованный Australian clinical guideline (2017), предусматривает внутривенное введение tPA в течение 1 ч: 10 % от общей дозы вводится болюсно в течение 1 мин, оставшаяся доза (90 %), в течение последующих 59 мин.

В 2018 г. J.T. Pacheco и соавторы представили системный анализ, посвященный безопасности и эффективности реканализционной терапии (внутривенный тромболизис и эндоваскулярная терапия) [21]. Авторами было отмечено, что только небольшое количество центров имеют опыт в диагностике и лечении педиатрического инсульта, что приводит к поздней диагностике и невозможности проведения ТТ из-за удлинения времени от появления первых симптомов до момента принятия решения о терапии. В литературе встречаются данные о введении tPA в широком временном диапазоне — от 2 до 52 ч. Проведенный авторами анализ статей показал, что тромболизис может в 3,5 раза увеличивать риск ВЧК у детей с ИИ, которым внутривенно вводился tPA, но при этом обращается внимание, что в некоторых небольших наблюдениях выявлен довольно высокий процент геморрагической трансформации ИИ (до 30 %) среди пациентов, не прошедших тромболизис. Кроме этого, авторами подчеркивается, что в отдельных наблюдениях (включавших до 16 детей) ни у одного из пациентов не возникло ВЧК после введения tPA. Также было показано, что внутрибольничная смертность не различалась у детей с/без тромболизиса. Заключение, которое делает J.T. Pacheco и соавторы, подтверждает необходимость исследования безопасности ТТ у детей, отработки эффективных доз и анализа риска развития ВЧК, возможно, возрастзависимого.

С 2018 Г. В ЦЕНТРЕ ДЕТСКОГО ИНСУЛЬТА МОРОЗОВСКОЙ ДГКБ ПРОВОДИТСЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Опыт Морозовской ДГКБ

В представленных выше рекомендациях отдельно подчеркивается, что тромболизис должен проводиться в ПЦДИ. Работа по созданию подобных центров ведется во всем мире [19]. Основной их целью является лечебно-диагностическая (ранняя диагностика, лечение в острейшем периоде), научная работа по созданию и внедрению в широкую педиатрическую практику современных методов терапии, в некоторых случаях экстраполируемых из взрослых рекомендаций. В работе ПЦДИ главным является: наличие системы оказания помощи больных инсультом (вне- и внутрибольничная маршрутизация); функционирование системы детского инсульта 24 часа 7 дней в неделю (в том числе проведение МРТ/КТ с анестезией); наличие протоколов по ведению детей с инсультом в отделении реанимации; создание команды специалистов, подготовленных по проблеме детского инсульта (невролог, гематолог, специалист КТ/МРТ, нейрохирург, кардиолог, ревматолог, нейропсихолог, специалист реабилитации, психолог, сосудистый генетик, социальный работник) [19].

На базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с апреля 2014 г. функционирует Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков (далее Центр), который можно отнести к ПЦДИ. Совершенствование работы Центра, в частности, отработка внутрибольничной маршрутизации пациентов и протоколов проведения нейровизуализации, позволило сократить время диагностики инсульта и с 2018 г. начать проводить ТТ у детей с подтвержденным острым ИИ.

Важной задачей Центра на базе МДГКБ ДЗМ стало внедрение в клиническую практику фармакотерапии ИИ, основанной на доказательствах эффективности и безопасности у детей.

Мы приводим протокол из реальной клинической практики МДГКБ ДЗМ, основанный на большой аналитической работе по изучению эффективности и безопасности с доказательными данными на основе принятой клинической практики с позиции «риск/польза» регуляторных институтов США, Великобритании и Европы, обновленный на основе заключения Британского агентства National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management, NG128; обновление 01.05.2019. А также на данных по исследованиям у детей в Канаде, Европе, США и собственном клиническом опыте Центра [22–24].

Протокол назначения тромболитической терапии у детей по жизненным показаниям ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Применение данного протокола допускается в условиях стационара II и III уровня оказания медицинской помощи, так называемого «неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения», при соблюдении лицензионных требований и условий, прописанных в приказе МЗ РФ «Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» (утв. приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н), с убедительными доказательствами наличия следующих обязательных требований:

1.1. круглосуточная доступность КТ/МРТ с контрастным усилением с врачебным постом врача-рентгенолога, обученного нейровизуализации при выполнении КТ/МРТ с контрастным усилением при инсультах у детей и подростков, для обеспечения незамедлительного анализа и описания результатов исследования (NICE);

1.2. отделение анестезиологии-реанимации имеет персонал, обученный проведению тромболизиса и мониторингу любых осложнений, связанных с ТТ;

1.3. врачебной комиссией медицинской организации утвержден протокол назначения ТТ у детей по жизненным показаниям.

УСЛОВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА

- Возраст: 1 мес. — 17 лет 11 мес. 29 дней.
- Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

I. Все дети с подтвержденным ОНМК по ишемическому типу рассматриваются как потенциальные кандидаты на проведение тромболизиса

Критерии начала терапии:

1. Острый ИИ, определяемый как остро возникший неврологический дефицит и подтвержденная артериальная ишемия.
2. PedNIHSS ⩾ 4 и ⩽ 24.
3. Период от момента появления симптомов до начала ТТ не более 12 часов.
4. Радиологическое подтверждение острого ИИ (один из двух):
   4.1. КТ и КТ-ангиография, подтверждающая нормальное состояние паренхимы мозга или минимальные ранние ишемические изменения плюс частичная или полная окклюзия церебральных артерий.
   4.2. МР признаки острого инсульта на DWI плюс МР ангиография, выявляющая частичную или полную артериальную окклюзию церебральных артерий.

Важно: Если пациент не соответствует хотя бы одному из перечисленных критериев, но с точки зрения врачей, принимающих решение о назначении ТТ при ОНМК у детей по жизненным показаниям (невролог, гематолог, реаниматолог, врач лучевой диагностики, зам. главного врача или ответственный педиатр) он может рассматриваться как кандидат для данного лечения, то принимается решение об индивидуальных показаниях для каждого конкретного пациента с учетом преобладания пользы над рисками.

II. Алгоритм обследования при предполагаемом назначении ТТ при ОНМК у детей по жизненным показаниям

1. Любому пациенту, у которого заподозрено состояние, при котором показано проведение ТТ, немедленно отбираются пробы крови для проведения следующих анализов:
   1.1. Общий анализ крови с определением количества тромбоцитов.
   1.2. Группа крови, резус, фенотипирование (как для предстоящей гемотрансфузии).
   1.3. Коагулограмма обязательные тесты: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, Д-димер. Если пациент в этот момент получает терапию нефракционированным или низкомолекулярным гепарином, прямым оральным ингибитором X фактора (ривароксабан, апиксабан, бетриксабан) или получал последние 3 дня, пациенту необходимо выполнить анализ анти-Ха активности.
   1.4. Биохимический анализ крови: мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, электролиты.
   1.5. Кислотно-щелочное состояние (КЩС).
   1.6. Все анализы должны быть выполнены в течение кратчайшего времени от момента нейровизуализации. Результаты должны стать доступными для лечащего врача в кратчайшие сроки после их получения.
   1.7. Дополнительные тесты: гомоцистеин, тромбоэластография, протеин С, протеин S, плазминоген.
2. Если состояние пациента и терапевтическое окно позволяют, ТТ должна начинаться сразу после получения результата общего анализа крови и коагулограммы.
3. Если с момента появления симптомов ОНМК прошло более 4 часов и/или тяжесть состояния пациента быстро нарастает, возможно принятие решения о начале ТТ до получения результатов анализов.

III. Протокол назначения ТТ у детей по жизненным показаниям

IIIa. При ОНМК по ишемическому типу у детей старше 1 года при использовании препарата тканевого активатора плазминогена (алтеплаза):

1. Нагрузочная доза алтеплазы** 0,1–0,2 мг/кг болюсно.
2. Далее в течение часа алтеплаза 0,8— 0,9 мг/кг непрерывной инфузией. Длительность введения — 1 ч.
3. Гепарин 5–10 ЕД/кг в час внутривенно непрерывно.
4. Гипокоагуляция и/или тромбоцитопения, выявленные до начала или после начала ТТ, требуют оценки гематолога и при необходимости проведения заместительной терапии.

IIIb. При ОНМК по ишемическому типу у детей младше 1 года при использовании препарата тканевого активатора плазминогена («алтеплаза»):

1. Нагрузочная доза алтеплазы 0,1–0,2 мг/кг болюсно.
2. Далее в течение часа алтеплаза 0,8–0,9 мг/кг непрерывной инфузией. Длительность введения — 1 ч.
3. Гепарин 5–10 Ед/кг в час в/в непрерывно.
4. Свежезамороженная плазма (СЗП)** 10 мл/кг вводится в течение часа. Инфузию СЗП можно начать до начала введения тромболитического препарата.
5. Гипокоагуляция и/или тромбоцитопения, выявленные до начала или после начала ТТ, требуют оценки гематолога и при необходимости проведения заместительной терапии.
   6. Введение алтеплазы должно быть остановлено, если у пациента:
   6.1. Развилось кровотечение или кровоизлияние, которое создает непосредственную угрозу жизни (более опасно, чем ОНМК).
   6.2. Отмечается резкое ухудшение неврологического статуса или общего состояния пациента (до момента оценки причины ухудшения).

NB!!! Тотчас после окончания длительного введения алтеплазы (при отсутствии геморрагических осложнений):

7. Проводится увеличение дозы антикоагулянта до терапевтической с дальнейшим лабораторным контролем и коррекцией до целевых значений.
8. Отбираются образцы крови для выполнения следующих тестов:
   8.1.общий анализ крови;
   8.2.коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, Д-димеры (дополнительно по показаниям протеин С, протеин S);
   8.3.КЩС.
9. Оценка эффективности терапии. После получения результатов тестирования и оценки эффективности терапии неврологом, гематологом и реаниматологом (при необходимости и другими специалистами) принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациента

IV. При развитии геморрагических осложнений или любых осложнений, потребовавших остановить назначенную ТТ:

Остановка ТТ при ОНМК незамедлительно, если у пациента:

1. Развилось кровотечение или кровоизлияние, которое создает непосредственную угрозу жизни (более опасно, чем ОНМК).
2. Развилось резкое ухудшение неврологического статуса или общего состояния пациента (до момента оценки причины ухудшения).
3. Пациенту экстренно выполняются следующие анализы:
   3.1. общий анализ крови с определением тромбоцитов;
   3.2. коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, Д-димеры;
   3.3. КЩС.
4. При развитии тромбоцитопении (менее 100 х 109/л) показана заместительная терапия концентратом тромбоцитов (0,7 х 1011 тел на каждые 10 кг массы тела пациента).
5. При развитии гипофибриногенемии (менее 1 г/л) показана заместительная терапия криопреципитатом (до 5 кг: 1 доза; 5–10 кг: 2 дозы; более 10–30 кг: 3 — 4 дозы; более 30 кг: 5–6 доз).
6. После проведения заместительной терапии повторяются контрольные тесты:
   6.1. общий анализ крови с определением тромбоцитов;
   6.2. коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, Д-димеры.

После их получения — повторная оценка специалистами и решение вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

7. При развитии угрожающего кровотечения (кроме почечного кровотечения), помимо проведения заместительной терапии показано введение ингибиторов плазминогена: транексамовая кислота** 10–15 мг/кг (разовая доза) в течение 10–20 мин в/в или аминокапроновая кислота** 50–100 мг/кг (разовая доза) в течение 20–30 минут в/в. Инфузии повторяются 3–4 раза в сутки, до момента остановки кровотечения.

NB! Противопоказано введение препаратов транексамовая кислота и аминокапроновая кислота при почечном кровотечении

8. При развитии угрожающего кровотечения решение о проведении заместительной терапии СЗП, криопреципитатом может быть принято до получения результатов анализов
9. При выявлении других изменений они оцениваются и корректируются неврологом, реаниматологом, гематологом, по показаниям — другими специалистами.

Примечание: **В протоколе должно быть указано подразделение, в котором располагается неубывающий запас лекарственных препаратов для обеспечения по протоколу ТТ, согласно приказу по медицинской организации о неубывающем запасе на текущий год (в Центре данные препараты находятся в отделении реанимации).

V. Контрольные временные точки для оценки эффективности после начала протокола

Лабораторные тесты: общий анализ крови с определением тромбоцитов, коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, Д-димеры — каждые 60 мин.

Рис. 1. | **Пациентка 15 лет. Доставлена в стационар через 3,5 часа после появления гемипареза, нарушения речи. PedNIHSS-9б. Магнитно-резонансная ангиография: 3D-TOF. А: снижение кровотока (фрагментарно вплоть до полного отсутствия) в правой внутренней сонной артерии (ВСА) и правой СМА. Б: через 18 часов после тромболизиса практически полное восстановление кровотока по правой ВСА и правой СМА артериям, PedNIHSS — 1 б.; В: в правом полушарии большого мозга области подкорковых структур сохраняется зона повышенного сигнала.**

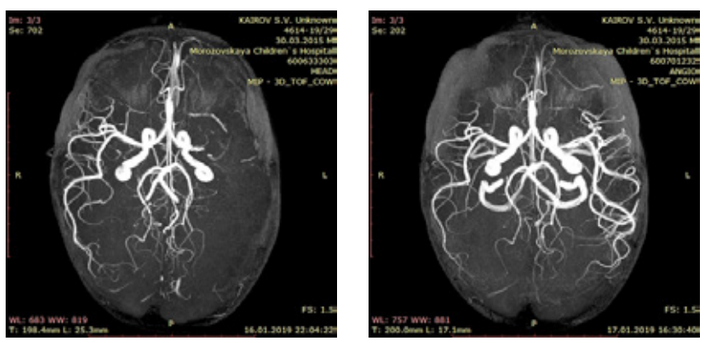

Рис. 2. | **Пациент 3 лет 9 мес. АИИ возник на 3-и сутки лечения в стационаре по поводу аутоиммунной гемолитической анемии. ТТ проведена через 2 часа после возникновения неврологической симптоматики (нарушение сознания до 13 б. по шкале комы Глазго, гемипарез, прозопопарез, анизокория, PedNIHSS — 22 б.). А: отсутствие сигнала кровотока в левой СМА на протяжении 12 мм; Б: восстановление кровотока по левой СМА через 14 часов после проведенного тромболизиса, в неврологическом статусе PedNIHSS 9 б.**

Пример решения о применении протокола: «у пациента с неизвестным временем от момента развития симптомов при условии сохранения отрицательной динамики неврологической симптоматики»; «у пациента с длительностью симптоматики более 12 часов и сохраняющейся отрицательной динамикой состояния или рецидивами ОНМК».

Соблюдение временных параметров назначения ТТ при ОНМК у детей по жизненным показаниям:

1. При поступлении пациента, требующего ТТ в первые часы от начала ОНМК, необходимо предпринять все меры для решения вопроса о проведении тромболизиса при отсутствии противопоказаний.
2. При более позднем поступлении ТТ может быть проведена в первые 12 часов от момента появления симптомов.
3. При более позднем поступлении коллегиально может быть решен вопрос о проведении ТТ до конца первых суток от начала заболевания.
4. При превышении этого периода ТТ может быть назначена и проведена только при сохраняющейся отрицательной динамике или признаках повторного ОНМК.

С марта 2018 по декабрь 2019 г. в Центре проходили лечение с диагнозом «острый АИИ» 79 детей, тромболитическая терапия проведена 10 детям: в 6 случаях отмечен положительный эффект (уменьшение неврологического дефицита более чем на 4 балла по PedNIHSS), в двух случаях — незначительный эффект, в двух случаях — без эффекта. Анализ клинических наблюдений пациентов Центра после ТТ был опубликован в журнале «Педиатрия им. Г. Н. Сперанского» в 2020 г. [25]. Приводим результаты нейровизуализации двух пациентов с острым АИИ, проходивших лечение в Центре, у которых была использована ТТ (рис. 1, 2).

Заключение

Реперфузионная (тромболитическая) терапия при АИИ является эффективным методом лечения у взрослых. С учетом мультифакториальности детского инсульта, возрастных анатомо-физиологических особенностей детского организма необходимо изучение эффективности и безопасности ТТ в педиатрической практике. В педиатрии часто встречается сочетание нескольких факторов риска инсульта, что требует от врача принятия решения о возможных методах терапии в острейший период ИИ, анализа показаний/противопоказаний для ТТ и пользы/риска осложнений после нее. Отработка маршрутизации пациентов с ИИ, отбор кандидатов на тромболизис и создание единого протокола его проведения в настоящее время являются сложными задачами для педиатров, работающих над проблемой детского инсульта. Имеющийся в настоящее время опыт проведения ТТ у детей накоплен, в основном, в зарубежных клиниках, относящихся к ПЦДИ. Создание подобных центров в РФ только началось. Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков Морозовской ДГКБ в настоящее время является единственным ПЦДИ в России, удовлетворяющим требованиям, предъявляемым к подобным лечебным учреждениям. Но, как показал опыт функционирования Центра, работа на базе многопрофильного педиатрического стационара команды специалистов, подготовленных по проблеме детского инсульта, значительно улучшает качество оказания медицинской помощи, позволяет внедрять в повседневную практику современные методы терапии и участвовать в научных исследованиях по цереброваскулярной патологии у детей. ММ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гузева В. И. Руководство по детской неврологии. Издательст. М., 2009. 1-640 p.]
2. Lynch J.K., Hirtz DeVeber G., Nelson K.B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. Pediatrics.2002;109:116-23.
3. deVeber G.A., Kirton A., Booth F.A., Yager J.Y., Wirrell E.C., Wood E., Shevell M., Surmara A.-M., McCusker P., Massicotte P., MacGregor D., MacDonald E.A., Meaney B., Levin S., Lemieux B.G., Jardine L., Humphreys P., David M., Chan A.K.C., Buckley D., Bjornson B.H. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian pediatric ischemic stroke registry. Pediatr Neurol.2017; 69:58-70.
4. Matta A.P., Galvao K.R., Oliveira B.S. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation, and neuroimaging findings in a case series study. Arq Neuropsiquiatr. 2006 Jun; 64(2A):181-5.
5. Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L., Lee K.J., deVeber G.A., Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. Ann Neurol 2011; 69:130-140.
6. Parmar N., Albisetti M., Berry L.R., Chan A.K. The fibrinolytic system in newborns and children. Clinical Laboratory.2006;52:115-24.
7. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. — 227с.

8. Amlie-Lefond C., deVeber G., Chan A.K., Benedict S., Bernard T., Carpernter J., Dowling M.M., Fullertone H., Hovinga C., Kirton A., Lo W., Zamel K., Ichord R.Use of alteplase in childhood arterial ischemic stroke: a multicenter, observational, cohort study. Lancet Neurol. 2009; 8:530-6.
9. Cremer S., Berliner Y., Warren D., Jones A.E. Successful treatment of pediatric stroke with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA): a case report and review of the literature. CJEM.2008;10(6):57508.
10. Monagle P., Chan A.K., Goldberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-GÖttl U., Vesely S.K. 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(2suppl):e737S-801S.
11. Janjua N., Nasar A., Lynch J.K., Qureshi A.I. Thrombolysis for ischemic stroke in children: data from the nationwide inpatient sample. Stroke.2007; 38:1850-4.
12. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The New England Journal of Medicine.1995; 333:1581-7.
13. Lagman-Bartolome A.M., Pontigon A.M., Moharir M., MacGregor D.L., Askalan R., Yau I., deVeber G. Basilar artery strokes in children: good outcomes with conservative medical treatment. Dev Med Child Neurol. 2013 May;55(5):434-9.
14. Ichord R.N., Bastian R., Abraham L., Askalan R., Benedict S., Bernard T.S., Beslow L., deVeber G., Dowling M., Friedman N., Fullerton H., Jordan L., Kan Li, Kirton A., Amlie-Lefond C., Licht D., Lo W., McClure C., Pavlakis S., Smith S.E., Tan M., Scott K., Jawad A.F. Inter-rater reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a multicenter study. // Stroke. 2011. Vol. 42, № 3. P. 613–617.
15. Rivkin M.J., de Veber G., Ichord R.N., Kirton A., Chan A., Hovinga C.A., Gill J.C., Szabo A., Hill M.D., Scholz K., Amlie-Lefond C. Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS) study. Stroke.2015 March;46(3):880-885.
16. Putaala J., Metso T.M., Metso A.J., Mäkelä E., Haapaniemi E., Salonen O., Kaste M., Tatlisumak T. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. Stroke. 2009 Jun; 40(6):2085-91.
17. Gabis L.V., Yangala R., Lenn N.J. Time lag to diagnosis of stroke in children. Pediatrics. 2002;110:924-8.
18. Srinivasan J., Miller S.P., Phan T.G., Mackay M.T. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. Pediatrics. 2009; 124: e227-34.
19. Bernard T.J., Rivkin M.J., Scholz K., deVeber G., Kirton A., Gill J.C., Chan A.K., Hovinga C.R., Ichord R.N., Grotta J.C., Jordan L.C., Benedict S., Friedman N.R., Dowling M.M., Elbers J., Toerres M., Sultan S., Cummings D.D., Grabowski H.S., Beslow L.A., Amlie-Lefond C. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial. Stroke.2014; 45:2018-2023.
20. Australian Childhood Stroke Advisory Committee. The Diagnosis and acute management of childhood stroke. Clinical guideline, 2017. Case series of children receiving neuro-interventions for stroke, p. 44-48.
21. Pacheco J.T., Siepmann T., Barlinn J., Winzer S., Penzlin A.I., et al. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric stroke: a systematic review and mete-analysis. Eur J Ped Neurol 2018; 22:1035-41.
22. Whelan H.T., Cook J.D., Amlie-Lefond C.M., Hovinga C.A., Chan A.K., Ichord R.N., et al. Practical model-based dose finding in early-phase clinical trials: optimizing tissue plasminogen activator dose for treatment of ischemic stroke in children. Stroke.2008; 39(9):2627-36.
23. Baba H., Sugimori H., Nanishi E., Nagata H., Lee S., Kuwashiro T., et al. Stroke in children safely treated with intravenous tissue plasminogen activator and edaravone, a free radical scavenger. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012; 21(8):903e5-8.
24. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane database Syst Rev. 2014(7):CD000213.
25. Щедеркина И. О., Володин Н. Н., Свирин П. В., Петряйкина Е. Е., Горбунов А. В., Харькин А. В., Селиверстова Е. В., Маслова Н. А., Лившиц М. И. Артериальный ишемический инсульт у детей, использование тромболитической терапии (клинические наблюдения). Журнал Педиатрия им. Г.Н Сперанского. 2020; 99(2):121-126.

Информация об авторах

Щедеркина Инна Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-невролог высшей категории, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: schederkina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2302-1205

Ларина Любовь Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей категории, доцент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: yaginia@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0735-7139

Власова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, врач клинический фармаколог высшей категории, заведующая отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: annavlasova75@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5272-2070.

Лившиц Матвей Игоревич — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург высшей категории, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: milivshitz@mail.ru ORCID: 0000-0001-7010-0101

Кузнецова Александра Андреевна — врач-невролог нейрохирургического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: aleksandra06.08@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0344-9765

Горбунов Александр Валерьевич — доктор медицинских наук, врач-рентгенолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», профессор кафедры неонатологии РУДН. E-mail: alexangorbunov@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0159-781X

Харькин Андрей Валерьевич — доктор медицинских наук, врач-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии. ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: andrey.kharkin@hotmail.ru
ORCID: 0000-0001-5571-2695

Селиверстова Евгения Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог высшей категории отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: selivers@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9528-3431

Петряйкина Елена Ефимовна — доктор медицинских наук, профессор, президент ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», профессор кафедры доказательной медицины РУДН. E-mail: lepet_morozko@mail.ru
ORCID:0000-0002-8520-2378

Анжель Андрей Евгеньевич — врач-педиатр высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» E-mail: andreyangel@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1287-3039

Контактная информация

Щедеркина Инна Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-невролог высшей категории, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, 119037, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. Тел. +7 (916) 395-35-79. E-mail: schederkina@mail.ru

Благодарность

Авторы выражают признательность всем сотрудникам ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», помогающим работе Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков, участвовавшим в разработке и внедрении в педиатрическую практику тромболитической терапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.