

И.Б. Комарова

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ДЕТЕЙ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, РФ

I.B. Komarova

CARDIOEMBOLIC STROKE IN CHILDREN

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

В статье представлена современная информация по проблеме кардиоэмболического инсульта у детей. Описаны особенности патогенеза, имеющиеся трудности диагностики, первичной и вторичной профилактики, варианты исхода заболевания.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, дети.

The article presents current information on the cardioembolic stroke problem in children. It describes pathogenesis features, diagnosis difficulties, primary and secondary prevention, disease outcome variants.

Keywords: cardioembolic stroke, children.

Артериальный ишемический инсульт (АИИ) у детей, несмотря на редкость, является одной из социально значимых проблем детской неврологии в силу довольно высокой инвалидизации и недостаточной настороженности, как специалистов, так и родителей. В структуре заболевания особое место занимает кардиоэмболический инсульт (КЭИ), характеризующийся самым тяжелым остаточным неврологическим дефицитом, более высокой частотой рецидивов и смертельных исходов по сравнению с другими этиологическими вариантами детского инсульта [1–3]. Несмотря на кажущуюся понятной взаимосвязь церебральной сосудистой патологии и тяжелых болезней сердца, вопросы диагностики, первичной и вторичной профилактики КЭИ в детском возрасте до сих пор не имеют однозначного решения. Целью обзора является представление современной информации по проблеме КЭИ у детей, нашедшей отражение в последних международных исследованиях и рекомендациях [1–8].

Эпидемиологические данные

Частота встречаемости КЭИ у пациентов с болезнями сердца составляет 132 случая на 100 000 больных в год [9], что существенно

выше общепопуляционного показателя (2–8 случаев на 100 000 детей в год) [10–11]. Риск инсульта, как правило, повышен при большинстве врожденных пороков сердца (ВПС), будучи максимальным при «синих» и сложных пороках. Самый высокий риск инсульта обнаруживается при использовании механических устройств поддержки кровообращения, таких как экстракорпоральная мембранная оксигенация и искусственный левый желудочек [12, 13]. В структуре АИИ встречаемость кардиоэмболического типа в свою очередь составляет 10–31% [4, 14–19]. Около 25–30% случаев инсульта, связанного с кардиологической патологией, происходят в периоперационном периоде крупных операций или чрескожных вмешательств на сердце. Остальные случаи спонтанные [4, 20].

Этиология и патогенез КЭИ у детей

Наиболее частой причиной КЭИ в детском возрасте являются сложные ВПС с право-левым шунтированием [21]. Вместе с тем инсульт может развиваться при большинстве болезней сердца [6, 22]. В частности, КЭИ не является редкостью у детей с патологией клапанного аппарата сердца, как врожденной, так и приобретенной. До

Контактная информация:

Комарова Ирина Борисовна – к.м.н., доц.
каф. неврологии детского возраста Российской
медицинской академии последипломного
образования
Адрес: Россия, 123995, г. Москва,
ул. Баррикадная, 2/1
Тел.: (495) 496-62-12, E-mail: childneuro@yandex.ru
Статья поступила 11.09.15,
принята к печати 1.12.15.

Contact Information:

Komarova Irina Borisovna – Ph.D., Associate
Professor of Pediatric Neurology Department,
Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Address: Russia, 123995, Moscow,
Barrikadnaya str., 2/1
Tel.: (495) 496-62-12, E-mail: childneuro@yandex.ru
Received on Sep. 11, 2015,
submitted for publication on Dec. 1, 2015

широкого внедрения антибиотиков в клиническую практику одной из ведущих причин кардиоэмболии были ревматические клапанные пороки. В настоящее время ревмокардит встречается редко, однако в случаях нелеченного заболевания пожизненный риск системной кардиоэмболии при ревматическом митральном стенозе составляет 20% [6]. Важную группу риска по КЭИ составляют пациенты с протезами клапанов сердца. Еще одним этиологическим фактором кардиоэмболии является инфекционный эндокардит. Известно, что данное заболевание в 10–35% случаев ассоциировано с клинически значимым КЭИ и в 80% случаев – с КЭИ, выявляемым при нейровизуализации [23]. В качестве причины церебральной кардиоэмболии у детей могут выступать также нарушения ритма сердца, в первую очередь фибрилляция предсердий, особенно если аритмии сопровождаются структурную кардиологическую патологию. И, наконец, высокий риск КЭИ существует при заболеваниях с поражением миокарда (кардиомиопатиях, инфаркте миокарда, миокардитах, опухолях) [6]. Перечень заболеваний сердца, ассоциированных с КЭИ в детском возрасте [6, 22], представлен в табл. 1.

Говоря о патогенезе любого внутрисосудистого тромбообразования, следует упомянуть классическую триаду Вирхова, подразумеваю-

щую сочетание трех факторов: замедление тока крови, гиперкоагуляцию и повреждение эндотелия. При болезнях сердца могут играть роль и меняться на протяжении жизни все либо отдельные компоненты этой триады. Так, замедление тока крови наблюдается при снижении сердечного выброса и право-левом шунтировании. Гиперкоагуляция, встречающаяся преимущественно при «синих» и сложных ВПС, обусловлена избыточной вязкостью крови, повышением уровня VIII фактора свертывания крови и снижением активности протеина С. Аналогично повреждению эндотелия имеет место повреждение эндокарда, что наблюдается при операциях на сердце, инвазивных кардиологических процедурах, выраженной гипоксемии, турбулентности тока крови [1]. Безусловно, тромбогенный риск, ассоциированный с разными болезнями сердца, неодинаков. Понимание тромбогенного риска важно с позиций адекватного назначения антитромботической терапии. Более подробно вопросы первичной и вторичной профилактики КЭИ будут рассмотрены ниже.

Патогенез периоперационного инсульта несколько отличается от патогенеза спонтанного инсульта. В первом случае имеют важное значение микроэмболизация, обусловленная в т.ч. искусственным кровообращением, гипоперфузия мозга на фоне длительной операции

Таблица 1

Заболевания сердца, ассоциированные с КЭИ у детей [6, 22]

Врожденные пороки сердца	<ul style="list-style-type: none"> • транспозиция магистральных сосудов • дефект межжелудочковой перегородки • дефект межпредсердной перегородки • открытое овальное окно с парадоксальной эмболией • стеноз легочной артерии • тетрада Фалло • комплекс Эйзенменгера • общий артериальный ствол • открытый артериальный проток • открытый общий атриовентрикулярный канал • гипоплазия левого желудочка • аномалия Эбштейна • атрезия легочной артерии • коарктация аорты
Болезни клапанного аппарата	<ul style="list-style-type: none"> • врожденные • ревматические • искусственные клапаны сердца • пролапс митрального клапана • инфекционный эндокардит • небактериальный тромботический эндокардит • эндокардит Либмана–Сакса • кальциноз клапанов сердца • аневризмы синусов Вальсальвы
Кардиальные аритмии	<ul style="list-style-type: none"> • фибрилляция предсердий • суправентрикулярная тахикардия • синдром слабости синусового узла
Заболевания с поражением миокарда	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Кернса–Сейра • инфаркт миокарда • аневризма левого желудочка • внутрисердечная опухоль (миксома предсердия, рабдомиома, кардиальная папиллярная фиброэластома) • мышечная дистрофия • миокардит • атаксия Фридрейха
Системный васкулит	<ul style="list-style-type: none"> • болезнь Кавасаки
Кардиохирургическое вмешательство и катетеризация сердца	
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	

и «плохого запуска сердца». При спонтанном инсульте у детей с кардиологической патологией следует подразумевать прежде всего кардиоэмболию. Церебральная кардиоэмболия может быть обусловлена отрывом тромба, возникшего в полостях левого сердца при нарушении сократительной функции миокарда; тромба, сформированного на компрометированных клапанах левого сердца; тромба, образованного в правых отделах сердца и попавшего в левые отделы в результате парадоксальной эмболии при наличии право-левого шунта.

Как правило, у больных, помимо серьезной болезни сердца, расцениваемой в качестве основной причины АИИ, выявляются множественные дополнительные факторы риска. В патогенезе инсульта, вероятно, может играть роль тромбофилия. На сегодняшний день не существует единообразия в подходах к тестированию протромботических нарушений у детей с тромбозами, и в разных исследованиях список изучаемых показателей варьирует. В целом у больных АИИ независимо от этиологии шанс выявления какой-либо одной протромботической аномалии в 1,5–9 раз выше, а нескольких аномалий – в 12 раз выше, чем у здоровых детей [24]. Применительно к КЭИ тестирование на тромбофилию, вероятно, имеет значительно большее значение, чем в отношении других подтипов АИИ, поскольку оно может повлиять на первичную профилактику инсульта. Высказывается мнение, что скрининг на тромбофилию перед кардиохирургическим вмешательством потенциально мог бы снизить риск периоперационного инсульта за счет возможно более корректной антикоагуляции [1].

У значительной части (до 25,8%) больных КЭИ обнаруживается церебральная артериопатия (ЦА) [4, 18]. В основе ЦА лежит не воспаление, связанное с недавней инфекцией или имеющимся аутоиммунным заболеванием, как чаще всего бывает при некардиоэмболическом АИИ. ЦА, обнаруживаемая у детей с болезнями сердца, обычно имеет генетическую основу и существует в рамках какого-либо врожденного синдрома. Чаще всего ЦА встречается при синдроме Дауна, синдроме Вильямса, нейрофиброматозе 1-го типа, аномалиях задней черепной ямки, синдромах с гемангиоматозом, синдроме Алажиля, аномалиях глазного яблока, синдроме Нунан. Выявляемая при КЭИ сосуществующая ЦА может быть стено-окклюзивной, подобно синдрому мойя-мойя, либо проявляться повышенной извитостью церебральных артерий [4].

Клиническая симптоматика

Хотя кардиоэмболия является хорошо известной причиной АИИ, клинические критерии КЭИ нельзя считать абсолютно установленными. Вместе с тем замечено, что у взрослых симптомы КЭИ развиваются внезапно и достигают максимума за короткое время (в

пределах 5 мин). Характерно снижение уровня сознания. Очаговая неврологическая симптоматика зависит от сосудистого бассейна, но чаще всего наблюдаются выпадение полей зрения, пространственное игнорирование и афазия. Типичным клиническим признаком «взрослого» КЭИ также считается феномен быстрого разрешения неврологического дефицита, что объясняется ранней спонтанной реканализацией окклюзированного сосуда. Указанные особенности КЭИ были детально проанализированы и систематизированы J.M. Ferro в 2003 г. [25]. Однако автор, ссылаясь на более ранние исследования [26, 27], указывает на то, что эти признаки, хотя и являются высокоспецифичными, имеют умеренную чувствительность. Их положительная значимость в отношении именно кардиальной патологии как причины инсульта у взрослых, к сожалению, не превышает 50%. Что касается детского КЭИ, то его клинические симптомы, как это ни странно, до сих пор мало изучены. Считается, что часть случаев может протекать клинически незаметно, если тромбоз эмболы небольшого размера. Ишемический инфаркт мозга обнаруживается случайно при проведении нейровизуализационного исследования по другому поводу [28]. Действительно, по данным H. Asakai et al. (2015), асимптомный КЭИ у детей отмечается в 14% случаев [2]. Клиническая симптоматика детского КЭИ наиболее подробно проанализирована в трех описательных исследованиях последних лет [2–4], результаты которых представлены в табл. 2. Как видно, самыми постоянными признаками являются судороги и двигательные расстройства, а такие типичные признаки «взрослого» инсульта, как выпадение полей зрения, пространственное игнорирование и афазия не упоминаются. Непонятно, отличаются ли клинические симптомы дебюта КЭИ от таковых при других подтипах детского АИИ, и как часто встречаются феномены внезапного нарастания и быстрого разрешения неврологического дефицита.

Диагностика

Очевидно, что быстрая диагностика инсульта является решающей для своевременного начала лечения и вторичной профилактики. Однако диагноз у детей часто бывает запоздалым [29]. Больные с кардиологической патологией не являются исключением, несмотря на то, что к моменту развития АИИ они, как правило, находятся на стационарном лечении. Факторы, приводящие к задержке диагноза, разнообразны. Оценка неврологических симптомов затруднена из-за длительной медикаментозной седации и общего тяжелого состояния пациентов после операции. У пациентов с КЭИ, развившимся после кардиохирургического вмешательства, проведение информативной нейровизуализации зачастую сопряжено со значительными трудностями, поскольку в послеоперационном периоде

Таблица 2

Клинические симптомы дебюта КЭИ у детей

Клинические симптомы	М.М. Dowling et al., 2013 (n=204)	М.Т. Ziesmann et al., 2014 (n=17)	Н. Asakai et al., 2015 (n=76)
Судороги	35,4%	41%	41%
Двигательные расстройства (гемипарез)	78,4%	77%	36%
Синкопы	?	?	9%
Нарушение зрения	?	?	1%
Апноэ	?	?	2%
Повышенная возбудимость	?	?	1%
Нарушение сознания	?	53%	1%
Головная боль	25,6%	18%	1%
Гипотермия	?	?	1%

используются электроаппаратура и устройства для поддержки кровообращения, что является противопоказанием для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ). Другие методики нейровизуализации не столь информативны: при использовании нейросонографии (НСГ) инсульт пропускается в $\frac{2}{3}$ случаев [30], а при использовании компьютерной томографии (КТ) в первые сутки не обнаруживается никакой патологии в 50–80% случаев [31, 32]. И, наконец, существенным фактором запоздалой диагностики является недостаточная настороженность в отношении инсульта, как со стороны родителей, так и со стороны медиков [33].

На МРТ мозга при КЭИ обычно обнаруживаются одновременно или последовательно возникающие инфаркты в разных артериальных бассейнах и их геморрагическая трансформация. Данные ангиографического и ультразвукового исследований меняются со временем. В первые часы можно зафиксировать сместившийся тромбоз в соответствующем инфаркту крупном сосуде; далее довольно рано происходит реканализация прежде окклюзированной артерии с микроэмболизацией более мелких сосудов. Диагностические критерии детского КЭИ впервые были обозначены в классификации CASCADE [34]. Согласно CASCADE, диагноз КЭИ является точным, если: 1) у пациента есть источник кардиальной эмболии высокого риска (ВПС с нарушением функции сердца, аритмией или эндокардитом) или была кардиологическая процедура в течение 30 дней, предшествующих инсульту; 2) инфаркт соответствует территории кровоснабжения большой или средней мозговой артерии или занимает более одной зоны кровоснабжения, может быть большим и/или иметь геморрагическую трансформацию. Диагноз КЭИ считается вероятным, если не выявлено других этиологических факторов, инфаркт занимает более одной артериальной территории, может быть большим и/или иметь геморрагическую трансформацию. При этом у пациента имеется открытое овальное окно с право-левым шунтом или другие малые аномалии сердца и/или

визуализируется частичная или полная блокада артерии тромбом без признаков артериопатии [34, 35]. Создание критериев КЭИ в рамках CASCADE является важным этапом изучения проблемы инсульта у детей с заболеваниями сердца. Однако нельзя не отметить, что указанные критерии не исчерпывают всех вопросов диагностики. К примеру, не учтена другая, кроме ВПС, кардиологическая патология; не определена значимость клинически «немых» инсультов как результата кардиоэмболии.

Первичная и вторичная профилактика

Необходимость первичной и вторичной профилактики КЭИ определяется риском его развития при конкретном заболевании. Известны попытки определить дополнительные факторы тромбогенного риска, наличие которых могло бы указывать на необходимость более агрессивного антитромботического лечения. К таким факторам некоторые авторы относят тромбофилии [36]. У взрослых пациентов используются шкалы риска инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий (CHADS₂, CHADS₂VASC) [37], которые, к сожалению, не могут быть экстраполированы на детей. Предпринимаются попытки построить тромбопрофилактику на основании содержания в крови маркеров гиперкоагуляции, например, Д-димера [38]. Однако ни один из обсуждаемых дополнительных факторов риска не нашел отражения в современных международных клинических рекомендациях, относящихся к детскому возрасту. Поэтому назначение профилактической антитромботической терапии определяется в настоящее время конкретной нозологией, а также самим фактом КЭИ. Кроме того, необходимо учитывать наличие доказательной базы для выбора вмешательства. Самые сильные доказательства имеются в отношении пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Наличие механического протеза обуславливает показание к пожизненному использованию антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К. Интенсивность антикоагулянтной терапии, контролируемой по уровню междуна-

родного нормализованного отношения (МНО), в свою очередь, зависит от тромбогенности протеза [39].

Среди приобретенных пороков сердца наиболее тромбогенным признается стеноз левого атриовентрикулярного отверстия [39]. Наличие сопутствующей фибрилляции предсердий определяет показание к пожизненной антикоагуляции [39]. При отсутствии фибрилляции предсердий антикоагулянтная терапия должна назначаться при тромбоэмболических эпизодах в анамнезе, наличии феномена спонтанного ЭХО-контрастирования в левом предсердии или расширении левого предсердия [39].

Среди ВПС наиболее тромбогенными можно считать «синие» пороки. Однако польза от рутинного назначения антитромботической терапии при них не доказана [40, 41]. При определении тактики ведения пациентов необходимо ориентироваться на сопутствующие факторы риска (фибриляция предсердий, наличие тромба в легочной артерии), наличие которых делает антикоагуляцию обоснованной при низком риске кровотечения. Назначение антикоагулянтов абсолютно показано при аномалии Эбштейна, осложнившейся парадоксальной эмболией или фибрилляцией предсердий [40]. Наиболее уязвимую группу, с точки зрения риска тромбоэмболии, представляют больные, перенесшие операцию Фонтена [40, 41]. В соответствии с рекомендациями American Heart Association (АНА) по профилактике и лечению тромбозов у детей с ВПС за 2013 г. антикоагулянтная терапия после операции Фонтена должна продолжаться на протяжении 3–12 месяцев [8]. Тем не менее, риск тромбоэмболий после такой операции сохраняется на неопределенно долгое время [42, 43]. Продолжение антикоагуляции абсолютно показано при наличии тромба в предсердии, предсердной аритмии, тромбоэмболических эпизодах в анамнезе, а также при документированном предсердном шунте [40, 41].

Наименее изучена лечебная тактика в отношении открытого овального окна (ООО). Ранее (до 2012 г. включительно) рекомендовалось закрытие больших дефектов межпредсердной перегородки [6] или ООО при имеющихся доказательствах право-левого шунтирования [7]. При этом размер дефекта специально не оговаривался. Однако недавние рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), включавшие взрослых пациентов, продемонстрировали отсутствие пользы от закрытия ООО [44–46]. В связи с этим в рекомендациях АНА по профилактике и лечению тромбозов у детей с ВПС за 2013 г. осторожно заявлено о неясности этой тактики в виду недостаточности доказательств у детей. Польза от эндоваскулярной окклюзии ООО, по всей видимости, повышается по мере увеличения право-левого сброса, определяемого при пробе Вальсальвы [47].

Основные положения имеющихся рекомен-

даций по первичной и вторичной профилактике КЭИ у детей суммированы в табл. 3. К сожалению, уровень доказательной базы в данных рекомендациях невысокий.

Отдельного внимания заслуживает вопрос использования у детей рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и эндоваскулярной терапии. К сожалению, исследование по изучению эффективности и безопасности тромболитика при детских инсультах (Thrombolysis in Pediatric Stroke, TIPS), стартовавшее в 2010 г., было закрыто в декабре 2013 г. из-за значительных трудностей набора пациентов [47, 48]. В связи с этим до сих пор тромболитическая терапия у детей официально не одобрена. Однако следует отметить, что отдельные исследования вне рамок TIPS демонстрируют достаточную эффективность тромболитика и эндоваскулярных вмешательств у детей с АИИ, в т.ч. с КЭИ [49–51].

Прогноз

Согласно L. Rodan et al. (2012) частота повторных инсультов у больных КЭИ составляет 27% [20]. Риск повторного инсульта максимален в течение нескольких недель после первого и затем постепенно снижается. В половине случаев второй и последующие инсульты у детей с болезнями сердца происходят в отсутствие антитромботической терапии. Предикторами повторения КЭИ являются: наличие искусственных клапанов, протромботические состояния (мутация Лейдена, дефицит протеинов С и S, протеин-теряющая энтеропатия) и острая инфекция к моменту первого инсульта [20].

Наиболее подробный анализ остаточного неврологического дефицита и смертельных исходов после КЭИ представлен в исследовании M.T. Ziesmann et al. (2014). Полное восстановление неврологического статуса отмечалось у 35,3% больных, легкий дефицит без функциональных ограничений или с частичным нарушением функций – у 17,6% больных, тяжелый дефицит с полным выпадением функций – у 35,3% больных; 11,8% больных погибли вследствие массивного инфаркта мозга. В данном исследовании была предпринята попытка определения предикторов плохого прогноза (смерть либо тяжелый дефицит без восстановления функций). Ими оказались головная боль и высокая оценка по шкале PedNIHSS в дебюте инсульта. Однако, как указывают авторы работы, статистическая мощность исследования была невысокой (17 больных КЭИ) и, соответственно, результаты должны расцениваться как ориентировочные [3].

Заключение

Таким образом, в проблеме инсульта у детей с кардиологической патологией имеется много нерешенных вопросов. Несмотря на очевидно повышенный риск инсульта при болезнях сердца диагноз его часто бывает отсроченным. До сих

Рекомендации по первичной и вторичной профилактике КЭИ у детей

Ключевые вопросы терапии КЭИ	АНА Management of Stroke in Infants and Children, 2008	Chest Antithrombotic Therapy in Neonates and Children, 2012	АНА Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease, 2013
Вторичная профилактика КЭИ в целом	Для больных с КЭИ, не связанным с ООС, у которых есть высокий риск повторной эмболии, рекомендуются антикоагулянты. Длительность терапии не менее 1 года или до коррекции ВПС. При сохранении высокого риска эмболии терапия продолжается неопределенно долго (Класс IIa, уровень доказательств С)	Рекомендуется терапия антикоагулянтами как минимум 3 месяца (Уровень доказательств 2С)	Ссылка на MSIC
Вторичная профилактика КЭИ, связанного с эндокардитом	У пациентов с протезированными клапанами, которые получают антикоагулянты, целесообразно продолжать терапию (Класс IIb, уровень доказательств С). Антикоагулянты не рекомендуются у больных с нативными клапанами (Класс III, уровень доказательств С)	Принятие решения о вторичной профилактике происходит в индивидуальном порядке	—
Первичная профилактика КЭИ	—	—	После операции Фонтена целесообразна профилактика варфарином или низкомолекулярными гепаринами в течение 3–12 месяцев (Класс IIb, уровень доказательств С). Профилактика антикоагулянтами сверх этого срока показана у пациентов с анатомическими или гемодинамическими факторами риска (Класс IIb, уровень доказательств С)
Изолированное ООС	При больших дефектах межпредсердной перегородки показано хирургическое или катетерное их закрытие (Класс IIa, уровень доказательств С). Рекомендация не относится к ООС, если нет достаточных данных о кардиоэмболической природе АИИ	Рекомендуется хирургическое закрытие ООС, если есть доказательства право-левого шунтирования* (Уровень доказательств 2С)	Тактика у детей непонятна из-за недостаточности доказательств

Интерпретация доказательств:
 Chest Уровень доказательств 2С: слабые рекомендации, низкий или очень низкий уровень качества доказательств; АНА Класс IIa: противоречивые доказательства и/или мнения экспертов о пользе вмешательства, однако в целом вмешательство может быть одобрено; АНА Класс III: имеются доказательства или общее соглашение экспертов, что лечение не полезно и в ряде случаев опасно; АНА Уровень доказательств С: мнение экспертов; *данные рекомендации были даны до публикации результатов РКИ по сравнению медикаментозного лечения и хирургического закрытия ООС.

пор отсутствуют исчерпывающие критерии КЭИ. Неясна роль дополнительных факторов риска, в частности, тромбофилии в развитии КЭИ. Профилактика и лечение заболевания нуждаются в доказательствах высокого уровня. Очевидно,

что для решения этих и многих других вопросов требуется создание общего регистра цереброваскулярной патологии у детей с болезнями сердца и объединение усилий специализированных центров, занимающихся данной проблемой.

Литература

1. Sinclair AJ, Fox CK, Ichord RN, Almond CS, Bernard TJ, Beslow LA, Chan AK, Cheung M, deVeber G, Dowling MM, Friedman N, Giglia TM, Guilliams KP, Humpl T, Licht DJ, Mackay MT, Jordan LC. Stroke in children with cardiac

disease: report from the International Pediatric Stroke Study Group Symposium. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52 (1): 5–15.

2. Asakai H, Cardamone M, Hutchinson D, Stojanovski B, Galati JC, Cheung MM, Mackay MT. Arterial ischemic stroke

in children with cardiac disease. *Neurology*. 2015; 85 (23): 2053–2059.

3. Ziesmann MT, Nash M, Booth FA, Rafay MF. Cardioembolic Stroke in Children: A Clinical Presentation and Outcome Study. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51: 494–502.

4. Dowling MM, Hynan LS, Lo W, Licht DJ, McClure C, Yager JY, Dlamini N, Kirkham FJ, Deveber G, Pavlakis S. International Paediatric Stroke Study: stroke associated with cardiac disorders. *Int. J. Stroke*. 2013; 8: 39–44.

5. Ganesan V, Kirkham FJ. Stroke and cerebrovascular disease in childhood. Mac. Keith Press, 2011.

6. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, Smith ER. 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: 2644–2691.

7. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, Vesely SK. 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: e737S–801S.

8. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, Feltes TF, Foster E, Hinoki K, Ichord RN, Kreutzer J, McCrindle BW, Newburger JW, Tabbutt S, Todd JL, Webb CL. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128: 2622–2703.

9. Hoffman JL, Mack GK, Minich LL, Benedict SL, Heywood M, Stoddard GJ, Saarel EV. Failure to impact prevalence of arterial ischemic stroke in pediatric cardiac patients over three decades. *Congenit. Heart Dis*. 2011; 6: 211–218.

10. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003; 61: 189–194.

11. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48: 1343–1348.

12. Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, Naftel DC, Ichord RN, Bomgaars L, Tweddell JS, Massicotte MP, Turrentine MW, Cohen GA, Devaney EJ, Pearce FB, Carberrry KE, Kroslowitz R, Almond CS. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 532–541.

13. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroslowitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL 3rd, Reemtsen B, Wearden PD, Reinhart O, Guleserian KJ, Mitchell MB, Bleiweis MS, Canter CE, Humpl T. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013; 127: 1702–1711.

14. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, Parker AP, Wassmer E, Wraige E, Amin S, Edwards HB, Tilling K, O'Callaghan FJ. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 35–43.

15. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000; 54: 371–378.

16. Lee YY, Lin KL, Wang HS, Chou ML, Hung PC, Hsieh MY, Lin JJ, Wong AM. Risk factors and outcomes of childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev*. 2008; 30: 14–19.

17. Lo W, Stephens J, Fernandez S. Pediatric stroke in the United States and the impact of risk factors. *J. Child Neurol*. 2009; 24: 194–203.

18. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol*. 2003; 53: 167–173.

19. Barnes C, Newall F, Furmedge J, Mackay M, Monagle P. Arterial ischaemic stroke in children. *J. Paediatr. Child Health*. 2004; 40: 384–387.

20. Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, MacGregor DL, Askalan R, Moharir M, deVeber G. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. *Ann. Neurol*. 2012; 72: 103–111.

21. Kumar K. Neurological complications of congenital heart disease. *Indian J. Pediatr*. 2000; 67: 287–291.

22. Biller J, Mathews KD, Love BB. Stroke in Children and Young Adults. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1994.

23. Grecu N, Tiu C, Terecoasa E, Bajenaru O. Endocarditis and stroke. *Maedica (Buchar)*. 2014; 9 (4): 375–381.

24. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, Chabrier S, Chan A, deVeber G, Fiedler B, Fullerton HJ, Goldenberg NA, Grabowski E, Gunther G, Heller C, Holzhauer S, Iorio A, Journeycake J, Junker R, Kirkham FJ, Kurnik K, Lynch JK, Male C, Manco-Johnson M, Mesters R, Monagle P, van Ommen CH, Raffini L, Rostasy K, Simioni P, Strater RD, Young G, Nowak-Gottl U. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010; 121: 1838–1847.

25. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology*. 2003; 2: 177–188.

26. Palacio S, Hart RG. Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: an update. *Neurol. Clin.* 2002; 20: 179–193.

27. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, Kowitz J, Snyder BD, Weber JC, Stein SD. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? *Arch. Neurol.* 1987; 44: 87–89.

28. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 150–158.

29. Комарова И.Б. Трудности и ошибки диагностики артериального ишемического инсульта у детей. *Педиатрия*. 2014; 92 (6): 105–112.

30. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, Bassi L, Ricci D, Rutherford M, de Vries L. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2005; 90: 252–256.

31. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009; 124: 227–234.

32. McGlennan C, Ganesan V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. *Dev. Med. Child Neurol*. 2008; 50: 537–540.

33. Martin C, von Elm E, El-Koussy M, Boltshauser E, Steinlin M; Swiss Neuropediatric Stroke Registry study group. Delayed diagnosis of acute ischemic stroke in children - a registry-based study in Switzerland. *Swiss Med. Wkly*. 2011; 141: 13281.

34. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, MacKay MT, Ganesan V, deVeber G, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Dowling MM, Roach ES, Tripputi M, Fullerton HJ, Furie KL, Benseler SM, Jordan LC, Kirton A, Ichord R. Towards a Consensus-Based Classification of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012; 43: 371–377.

35. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (5–2): 10–15.

36. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur. J. Pediatr*. 1999; 158: 122–125.

37. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor–Based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263–272.

38. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1404–1412.

39. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J*. 2012; 33 (19): 2451–2496.

40. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC

Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur. Heart J.* 2010; 31 (23): 2915–2957.

41. *Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD.* ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008; 118 (23): 714–833.

42. *Chun DS, Schamberger MS, Flaspohler T, Turrentine MW, Brown JW, Farrell AG, Girod DA.* Incidence, outcome, and risk factors for stroke after the Fontan procedure. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 117–119.

43. *Mahnke CB, Boyle GJ, Janosky JE, Siewers RD, Pigula FA.* Anticoagulation and incidence of late cerebrovascular accidents following the Fontan procedure. *Pediatr. Cardiol.* 2005; 26: 56–61.

44. *Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL.* Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1092–1100.

45. *Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 991–999.

46. *Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, DiNicolantonio JJ, Lansky AJ, Meier P.* Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014; 100: 389–395.

47. Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01591096> (дата обращения 5.09.2015)

48. *Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K, deVeber G, Kirton A, Gill JC, Chan AK, Hovinga CA, Ichord RN, Grotta JC, Jordan LC, Benedict S, Friedman NR, Dowling MM, Elbers J, Torres M, Sultan S, Cummings DD, Grabowski EF, McMillan HJ, Beslow LA, Amlie-Lefond C.* Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial. *Stroke.* 2014; 45: 2018–2023.

49. *Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, Dowling MM, Fullerton H, Hovinga C, Kirton A, Lo W, Zamel K, Ichord R.* Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 530–536.

50. *Alnaami I, Buchholz H, Ashforth R, Yeo T, Kotylak T, Alaklabi M, Rutledge J.* Successful use of Solitaire FR for stroke in a pediatric ventricular assist device patient. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96: 65–67.

51. *Rhee E, Hurst R, Pukenas B, Ichord R, Cahill AM, Rossano J, Fuller S, Lin K.* Mechanical embolectomy for ischemic stroke in a pediatric ventricular assist device patient. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18: 88–92.

РЕФЕРАТЫ

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЕГО СВЯЗЬ С ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Цель исследования – оценить связь гипомагниемии с предгипертензией (ПГП) и гипертензией у детей. В перекрестном исследовании участвовали 3954 относительно здоровых мексиканских ребенка. Критериями исключения являлись: сахарный диабет 2-го типа; болезни печени, почек, эндокринные заболевания, нарушение уровня глюкозы, хроническая диарея и прием витаминов и добавок, содержащих магний в течение предыдущих 6 месяцев. ПГП определяли при систолическом и/или диастолическом артериальном давлении от ≥ 90 до < 95 процентиля, а гипертензия – при ≥ 95 процентиля. Гипомагниемия определялась при концентрации магния в сыворотке крови $< 1,8$ мг/дл ($< 0,74$ ммоль/л). Для контроля потенциальных источников смещения, связанных с возрастом, участники были распределены на 2 группы: дети в возрасте 6–10 лет и 11–15 лет. Исследование выявило ПГП и гипотонию у 12,2 и 6,4% соответственно

у детей в возрасте 6–10 лет и 13,9 и 10,6% у детей в возрасте 11–15 лет. Гипомагниемия была обнаружена у 59 (27,3%) детей с ПГП и 52 (45,6%) детей с гипотонией в группе 6–10 лет и у 115 детей (36%) с ПГП и 109 (49,6%) с гипотонией в группе 11–15 лет. Скорректированный множественный логистический регрессионный анализ показал, что у детей в обеих возрастных группах гипомагниемия была связана как с ПГП (6–10 лет: ОШ 2,18, $p < 0,0005$; 11–15 лет: ОШ 1,38, $p = 0,018$), так и с гипертензией (6–10 лет: ОШ 4,87, $p < 0,0005$; 11–15 лет: ОШ 1,83, $p = 0,0002$).

Fernando Guerrero-Romero, Martha Rodriguez-Morán, Gabriela Hernández-Ronquillo, Rita Gómez-Díaz, María L. Pizano-Zarate, Niels H. Wachter, Rafael Mondragón-González, Luis E. Simental-Mendia. *The Journal of Pediatrics.* 2016; 168: 93–98.