

Клинический случай семейной тромбофилии с развитием ишемических инсультов у молодой женщины и ребенка

1 – МАУ ЦГКБ №23, 620017, г. Екатеринбург, 2 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, 3 – ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург

Gusev V.V., Kovtun O.P., Lvova O.A., Akhkyamova M.A.

A clinical case of a family thrombophilia with the ischemic stroke onset in a young woman and her child

Резюме

Описан клинический случай развития ишемического инсульта у ребенка в возрасте 13 лет и у его матери в возрасте 28 лет на фоне носительства полиморфизмов генов тромбофилии и фолатного цикла. Показана динамика клинической картины и данных лабораторных и инструментальных методов обследования за время 7-летнего наблюдения.

Ключевые слова: инсульт, тромбофилия

Summary

A clinical case of ischemic stroke in a child aged 13 years and a his mother at the age of 28 years against the background of carriage of polymorphisms of the thrombophilia genes and folate cycle is described. The dynamics of the clinical picture and the data of laboratory and instrumental examination methods during the 7-year follow-up is shown.

Keywords: stroke, thrombophilia

Введение

Ишемический инсульт в молодом и детском возрасте является междисциплинарной проблемой. Известны основные факторы риска ишемического инсульта у молодых взрослых и детей – тромбофилия, васкулопатия, гипергомоцистеинемия, болезни сердца, при этом сочетании нескольких факторов выявляется не менее чем у трети больных. [1, 2, 3, 4, 5]

С развитием молекулярной генетики большое значение стали придавать врожденным нарушениям в системе гемостаза, которые могут приводить к гиперкоагуляции и развитию ИИ в молодом и детском возрасте. Считается, что врожденные коагулопатии составляют 10-50 % среди всех причин ИИ у больных до 18 лет в европейской популяции. Данные по молодым взрослым пациентам еще более противоречивы [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Клинический случай

Ребенок С., 13 лет, доставлен бригадой СМП в неотложном порядке 31.08.2012 г. в 22.30 в приемный покой МАУ ДГКБ №9 (г. Екатеринбург) с жалобами на большое количество «лишних» движений, больше в левых конечностях. Начало пароксизмального состояния внезапное,

примерно в 18.00 вечера в этот же день, на фоне видимого благополучия.

Из анамнеза заболевания известно, что несколько месяцев назад был эпизод, сопровождавшийся лишними движениями мимической мускулатуры слева и заведение головы влево, обратились к неврологу, после курса неспецифической нейрометаболической терапии, проведенной амбулаторно, отмечалась положительная динамика.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности (возраст матери 34 года, первичное бесплодие, находилась на сохранении в I триместре беременности). Течение беременности на фоне: нефроптоза справа, 16 недель – тромбоцитопения, 29 недель – угроза преждевременных родов, 38 недель – гестоз. Роды первые, срочные, плановое кесарево сечение. Вес ребенка при рождении 3250 г, длина 50 см, выписан на 7 сутки домой с диагнозом: гипоксия. Наблюдался неврологом на 1 году жизни с диагнозом: ППЦНС смешанного генеза, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Показатели нервно-психического развития: сидит с 6 месяцев, ходит с 9 месяцев, говорит с 1,5 лет. Посещает школу с 7 лет, успеваемость хорошая, посещает секцию ИЗО. Прививки

по возрасту. Перенес ветряную оспу в 2012 г., ОРВИ болеет редко. Состоит на диспансерном учете у следующих специалистов: гастроэнтеролог – хронический гастродуоденит, уролог – опущение почек, кардиоревматолог (июнь 2010 г.) – ВСД, функциональная кардиопатия ПМК I ст., дополнительная хорда левого желудочка. Травмы: перелом правой ключицы в 10 лет. Операций, гемотрансфузий не было. Контакт с туберкулезом, венерическими заболеваниями, гепатитом В отрицают. Аллергоанамнез спокойный. Наследственность со слов матери не отягощена. Мать 48 лет – гипертоническая болезнь II степени, отец 46 лет – здоров.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Отмечается большое количество гиперкинезов, преимущественно в левой половине тела и конечностях, сдержать их мальчику удается с трудом. Реакция на осмотр адекватная.

Соматический статус: телосложение правильное, кожа чистая, слизистые не изменены, миндалины рыхлые. Носовое дыхание свободное, в легких дыхание везикулярное. Сердечные тоны ритмичные, пульс 88 ударов в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается III тон. АД стоя 120/78, лежа 100/60. Живот мягкий безболезненный. Физиологические отправления со слов в норме.

Неврологический статус: Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Окружность головы – 54 см. Наклон головы влево. ЧМН: обоняние сохранено, глазные щели $D \geq S$, зрачки $D = S$, склеры инъекцированы. Лицо асимметричное – сглажена правая носогубная складка. Мягкое небо подвижное. Дисфагии, дисфонии нет, артикуляция сохранена, девиации языка нет.

Двигательная сфера: объем движений полный, пробы на скрытые парезы выполняет $D = S$. Тонус с верхних и нижних конечностей снижен, без убедительной разницы. Сухожильные рефлексы живые, $D = S$. Патологических рефлексов нет, $D = S$. Брюшные рефлексы сохранены, $D = S$. Координаторные пробы выполняет неловко из-за гиперкинезов, симметрично. Пальценосовую пробу выполняет уверенно, при этом появляются червеобразные движения в левой кисти. Нет четкой разницы мышечного тонуса слева и справа. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов в норме.

Предварительный диагноз: Гиперкинетический синдром. Дифференциальная диагностика: хорея?

Обследование в неврологическом стационаре: ОАК, ОАМ, – результаты в пределах нормы. Б/х крови: ASLO – 78, CRP – 0,1, лактат – 1,77 ммоль/л, ЛПВП – 1,11 ммоль/л, триглицериды – 0,95 ммоль/л, ЛПНП – 2,08 ммоль/л, КА = 2,26. Белковые фракции: А/Г 1,68, б альбумин – 62, альфа 1 – глобулин – 3,31, альфа 2 – глобулин – 7,82, бета-глобулин – 10,4, гамма-глобулин – 15,7.

ТЭГ от 05.09.2012 г.: свертывающий потенциал крови в норме. ТЭГ от 15.09.2012 г.: время образования кровяного сгустка снижено. Тромбоциты 166×10^9 МНО – 1,0. ТЭГ от 20.09.2012 г.: тромбоциты 160×10^9 МНО 0,9, время образования кровяного сгустка в цельной крови в норме, снижена ретракция кровяного сгустка. Умерен-

ная тромбоцитопения. ТЭГ от 24.09.2012 г.: тромбоциты 147×10^9 МНО 1,39. Слабая гипокоагуляция, снижена активность комплемента, ПТИ. Небольшая тромбоцитопения.

Гомоцистеин – 12,4 мкмоль/л.

ЭЭГ: умеренные изменения ЭЭГ с признаками легкой дисфункции каудальных срединно-стволовых структур. Истинной эпилепсии нет. Общекоагуляционные тесты, плазменный гемостаз, система физиологических антикоагулянтов, система фибринолиза: свертывающий потенциал крови удовлетворительный.

КТ головного мозга (от 04.09.2012 г.): очаг ишемии в бассейне правой СМА.

МРТ головного мозга (от 05.09.2012 г.): очаг ишемии в бассейне средней мозговой артерии справа. Не исключается тромб в средней мозговой артерии справа.

ЭКГ: Вегетативная дисфункция синусового узла (эпизоды миграции водителя ритма, предсердного ритма), синусовая аритмия с ЧСС 81-100 ударов в минуту (с тенденцией к тахикардии). Ортопроба: синусовая тахикардия с ЧСС 130-136 ударов в минуту.

Ультразвуковая транскраниальная доплерография (03.09.2012 г.): скоростные и спектральные характеристики кровотока в парных артериях симметричны, соответствуют возрастным параметрам.

Осмотр детского кардиоревматолога (от 04.09.2012 г.): область сердца не изменена. Убедительных данных за хорею нет.

Осмотр окулиста: VOD – 0,7 VOS – 0,8 миопия I степени обоих глаз.

Ультразвуковое исследование сердца (07.09.2012 г.): дополнительная хорда левого желудочка (апикальная). Трикуспидальная регургитация I степени. Протрузия митрального клапана I степени с регургитацией I степени.

Транскраниальная доплерография (от 12.09.2012 г., Институт мозга): при проведении доплерографии в режиме мониторинга по эмбологенной программе (с порогом 6 dB) за 5 минут по правой СМА зарегистрировано 5 эмбологенных сигналов (6-10 dB), по левой СМА и по ОА эмбологенных сигналов не зарегистрировано. Справа по СМА регистрируется повышение средней скорости кровотока до 250 см/с, асимметрия составляет 60 %.

С учетом данных обследования, клиники, анамнеза поставлен диагноз: Острое нарушение мозгового кровообращения – ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии справа, кардиоэмболический вариант, гиперкинетический синдром на фоне наследственной тромбофилии высокого риска, эмбологенного синдрома, аритмии и малых аномалий развития сердца.

Лечение в стационаре: в/в капельно пентоксифиллин на физ. р-ре №5, в/м витамин В6, циннаризин, пантокальцин, кортексин, конвулекс. Варфарин по 1/3 таблетки в сутки.

На фоне лечения, при выписке: жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Полный регресс очаговой симптоматики, «лишние» движения не рецидивировали.

Рекомендовано после выписки: наблюдение невролога и кардиолога. Фолибер 1 таблетка 1 раз в день 1

месяц с дальнейшим контролем гомоцистеина. Варфарин продолжить по 1/3 таблетки 1 раз в день, далее 2 дня по 1 таблетке, контроль МНО через 7-10 дней (2,0-2,5). Витамины группы В. Консультация гематолога. Осмотр 1 раз в 4 месяца.

Лаборатория генетики 19.02.2013 г.: АТ к фосфолипидам – 1,7 ед/мл, АТ к b2-GP1 – 0,9 ед/мл, АТ к протромбину – 6,4 ед/мл, АТ к аннексину 5 – 1,4 ед/мл. Результаты в пределах нормы.

ТК УЗДГ 25.12.2012 г.: при проведении доплерографии в режиме мониторинга по эмбологенной программе (с порогом 6 dB) за 5 минут по СМА с двух сторон и по ОА эмбологенных сигналов не зарегистрировано. Справа по СМА регистрируется повышение ЛСК до 200 см/с, слева 70 см/с. 12.06.2013 г.: при транскраниальной доплерографии в режиме мониторинга по СМА с 2-х сторон за 10 мин эмболов не зарегистрировано.

Результат исследования гомоцистеина в динамике: 23.11.2012 г. – 7,87 мкмоль/л; 18.02.2013 г. – 7,18 мкмоль/л; 09.10.2013 г. – 4,73 мкмоль/л.

Результаты исследования системы гемостаза в динамике с изменением дозы варфарина: 23.11.2012 г. – умеренная гипокоагуляция крови, прокоагулянтная функция тромбоцитов в пределах нормы. Умеренная активация фибринолиза. Варфарин 2 дня по 1 таблетке в день, 1 день по 1,25 таблетки в день.

11.01.2013 г. – функциональная активность тромбоцитов с АДФ снижена. Активность протеина С, анти-тромбина III в норме. Незначительная гипокоагуляция, структурная. Угнетен фибринолиз. Паракоагуляционный тест отрицательный, варфарин 2 дня по 1 таблетке, 3 день 1+1/3 таблетки.

29.01.2013 г. – умеренно увеличено значение МНО (1,67), гипокоагуляция, структурная. Угнетен фибринолиз. Паракоагуляционный тест отрицательный.

12.03.2013 г. – структурная гипокоагуляция, протеолиз I ст., умеренно увеличено МНО. (ПВ/МНО – 18,6/1,48).

13.05.2013 г. – МНО 1,53. Протромбиновая активность 47,7%. Учитывая динамику показателей коагулограммы, а также отсутствие четких рекомендаций по ведению пациентов после инсульта в детском возрасте, принято решение варфарин отменить. Назначен аспирин 37,5 мг в сутки – 7 дней, далее – по 75 мг в сутки.

11.06.2013 г. – хронометрическая изокоагуляция, структурные показатели коагуляции сохранены, фибринолиз не активирован. Данных за гиперкоагуляцию нет. ASPItest – 17 (норма 75-120U), COLtest – 25 (норма 43-90U), ADPtest – 40 (норма 38-85U), TRAPtest – 53 (норма 69-117U).

09.10.2013 г. – хронометрическая изокоагуляция, прокоагуляционные свойства тромбоцитов умеренно угнетены на фоне приема антитромбоцитарных препаратов, структурные показатели коагуляции соответственно снижены. Фибринолиз не активирован. ASPItest – 12 (норма 75-120U), COLtest – 18 (норма 43-90U).

30.05.2014 г. – хронометрическая изокоагуляция, структурные показатели ТЭГ сдвинуты к нижней грани-

це нормы на фоне приема аспирина. Фибринолиз не активирован. Снижение агрегационной способности тромбоцитов на фоне антитромботической терапии.

С 2015 г. прекращен прием антитромботической терапии, наблюдался детским неврологом, после достижения 18-летнего возраста перешел под диспансерное наблюдение неврологом МАУ ЦГКБ №23. Повторных эпизодов ОНМК не зафиксировано.

1 раз в 6 месяцев повторно проводится лабораторная диагностика, включающая общий анализ крови, развернутую коагулограмму, уровень гомоцистеина, а также транскраниальная доплерография. Последний визит состоялся около двух месяцев назад. Все показатели в пределах возрастной нормы, эмболы при проведении доплерографии в режиме эмбологенного мониторинга (СМА с двух сторон, порог 4 Дб, экспозиция до 15 минут) не зарегистрированы. Неврологический статус без особенностей, очаговой симптоматики не выявляется.

Мать ребенка, по данным медицинской документации, в 28 лет перенесла ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии с исходом в умеренно выраженный левосторонний гемипарез, с хорошим регрессом симптоматики. После выписки из стационара у врача не наблюдалась, какую-либо специфическую профилактику инсульта не проводила. По данным анамнеза (в том числе заполненной Анкеты Всероссийского регистра тромбозов), у ближайших родственников тромботических событий не фиксировалось.

В возрасте 45 лет (2010 г.) у пациентки развились повторные транзиторные ишемические атаки в вертебробазиллярном бассейне с выраженными вестибуло-мозжечковыми нарушениями и явлениями дизартрии. Симптоматика регрессировала в течение нескольких часов, лечилась стационарно, после выписки специфическую терапию также не принимала.

Данные обследования:

МРТ головного мозга от 03.2008 г.: Исход лакунарного инфаркта в подкорковой области справа. Единичные очаги лейкоэнцефалопатии сосудистого генеза. Фронтальная кортикальная церебральная атрофия I степени.

Эхо-КГ (14.07.2010 г.): митральная регургитация I ст, трикуспидальная регургитация I ст., аномальная хорда левого желудочка.

КТ с в/в введением КВ от 10.2010 г.: Гипоплазия ПА справа. Начальные проявления атеросклероза интракраниальных артерий.

АТ к кардиолипину не обнаружены, волчаночный антикоагулянт не обнаружен (11.2010 г.).

ТК УЗДГ в режиме эмбологенного мониторинга (22.12.2010 г.): с порогом 6 Дб зарегистрирован 1 эмбологенный сигнал (6 Дб). ТК УЗДГ в режиме эмбологенного мониторинга (2013 г.): с порогом 4 Дб эмбологенных сигналов не зарегистрировано.

С 2013 г. по настоящее время находится под наблюдением невролога МАУ ЦГКБ №23, эпизодов нарушения мозгового кровообращения не фиксировалось. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не определяется. С 2013 г. пациентка принимает аспирин 75 мг в

Таблица 1 – Носительство полиморфизмов генов тромбофильного спектра ребенка С. и его матери

Генетический полиморфизм	Норма	Мать	Ребенок
F2: 20210 G>A	GG	GG	GA
F5: 1691 G>A	GG	GG	GG
F7: 10976 G>A	GG	GG	GG
F13: G>T (Val34Leu)	GG	GT	TT
FGB: -455 G>A	GG	GA	GG
ITGA2: 807 C>T	CC	CT	CT
ITGB3: 1565 T>C	TT	TT	TT
PAI-1: -675 5G>4G	5G 5G	4G 4G	4G 4G
MTHFR: 677 C>T	CC	CT	CT
MTHFR: 1298 A>C	AA	AA	AA
MTR: 2756 A>G	AA	AA	AA
MTRR: 66 A>G	AA	GG	GA

сутки. По данным ТК УЗДГ в динамике, эмбологенные сигналы не регистрируются.

Данные генетического обследования ребенка и мамы – (таблица 1).

Заключение

Таким образом, у ребенка и у матери выявлено по 6 полиморфизмов генов тромбофильного спектра, при этом у каждого из них оказались «вовлечены» в тромбофильный процесс все три звена гемостаза. Кроме того, у ребенка выявлена мутация F2: 20210 G>A, которая обуславливает высокий риск тромбозов в молодом и детском возрасте.

Сложность длительного ведения пациентов, дебют тромботических событий у которых пришелся на нетипичный возраст, определяется отсутствием клинических

рекомендаций относительно выбора препарата, мониторинга профиля его безопасности и длительности периода вторичной профилактики. ■

Гусев Вадим Венальевич (Gusev Vadim Venalyevich) – к.м.н., зав. неврологическим отделением МАУ ЦГКБ №23. **Ковтун Ольга Петровна** (Kovtun Olga Petrovna) – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. **Львова Ольга Александровна** (Lvova Olga Aleksandrovna) – д.м.н., доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. **Ахьямова Мария Альбертовна** (Akhyatova Maria Albertovna) – 6 курс факультета ОЛД, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: Гусев Вадим Венальевич, e-mail: gusev_vadim@inbox.ru

Литература:

1. Ekker M.S., Verhoeven J.I., Vaartjes I., Jolink W.M.T., Klijn C.J.M., de Leeuw F.E. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. *JAMA*. 2019; 321(21): 2113-23.
2. Fukui S., Imazeki R., Amano Y., Kudo Y., Amari K., Yamamoto M. et al. Common and specific risk factors for ischemic stroke in elderly: Differences based on type of ischemic stroke and aging. *J Neurol Sci*. 2017; 380: 85-91.
3. Lo W.D., Kumar R. Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults Continuum. *Minneapolis Minn*. 2017; 1: 158-180.
4. Schoberl F., Ringleb P.A., Wakili R., Poli S., Wollenweber F.A., Kellert L. Juvenile Stroke, *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(31-32): 527-34.
5. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Евтушенко И.С. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015; 115(12): 3-12.
6. Лукьянчикова Л.В., Бельская Г.Н., Хайрутдинова Д.Ф., Лузанова Е.И., Попов Д.В., Макарова Л.Д., и др. Мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта. *Неврологический журнал*. 2014; 19(4): 44-9.
7. Пизова Н.В. Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов. *Consilium Medicum*. 2015; 9: 21-6.
8. Пизова Н.В.; Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(4): 71-80.
9. Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Тромбофилия и инсульт. *Практическая медицина*, 2016; 4(96): 133-6.