

Клинический случай семейной  
тромбофилии с развитием  
ишемических инсультов у ребенка

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 сочетание нескольких факторов выявляется не менее чем у трети больных.

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

## 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

В анамнезе заболевания:

- 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.

## В анамнезе 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 ветрянную 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 удастся 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 инъецированы. 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 рефлексy живые, D=S. Патологических рефлексов нет, D=S. Брюшные рефлексy 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  $166 \times 10^9$  МНО – 1,0. ТЭГ от 20.09.2012 г.: тромбоциты  $160 \times 10^9$ , МНО 0,9, время образования кровяного сгустка в цельной крови в норме, снижена ретракция кровяного сгустка. Умеренная тромбоцитопения. ТЭГ от 24.09.2012 г.: тромбоциты  $147 \times 10^9$ , 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 1 степени обоих глаз.

Ультразвуковое исследование сердца (07.09.2012 г.): дополнительная хорда левого желудочка (апикальная). Трикуспидальная регургитация 1 степени. Пролапс митрального клапана 1 степени с регургитацией 1 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, антитромбина 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.

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 дестком 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 границе 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.



# Заключение

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