

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И ОСТРАЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Проф. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, канд. мед. наук О. И. КАУК,
канд. мед. наук Н. А. НЕКРАСОВА, Е. В. МАРКОВСКАЯ,
канд. мед. наук Е. Т. СОЛОВЬЕВА, Е. Н. НАДОЗИРНАЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Антифосфолипидный синдром рассматривается как причина развития острой цереброваскулярной патологии в детском возрасте. Описаны его формы, клинические особенности у детей, основные серологические маркеры, которые позволяют поставить правильный диагноз. Приведены современные рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома у детей. В качестве примера приведен клинический случай развития ишемического инсульта на фоне антифосфолипидного синдрома у 10-месячного ребенка.

Ключевые слова: ишемический инсульт, антифосфолипидный синдром, ранний детский возраст, антиагреганты.

Согласно современным данным [1–5], частота острых нарушений мозгового кровообращения у детей составляет 2,5–4,2 случая на 100 тысяч детского населения. Основными причинами развития инсультов у детей являются врожденные микро- и макроаномалии сосудов головного мозга, а также врожденные пороки сердца [6–12]. В последнее время появляется все больше данных о роли в развитии ишемических инсультов (ИИ) у детей и подростков артериальной гипертензии и атеросклероза, которые значительно «помолодели» [13–17]. Немаловажную роль в генезе ИИ у детей занимает патология крови, аутоиммунные ангииты и ангиопатии, а также наследственные нарушения обмена [18–20]. Однако в ряде случаев генез ИИ у детей не может объясняться данной патологией, что отражает актуальность и необходимость дальнейших исследований данной проблемы в детском возрасте.

В настоящее время серьезную мультидисциплинарную проблему в педиатрической практике представляет антифосфолипидный синдром (АФС), который рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. Впервые АФС был описан в 1986 г. английским ревматологом Г. Р. Хьюзом [4, 21]. В основе синдрома лежит образование в организме в высоком титре бимодальных аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами, фосфолипидсвязывающими белками, антигенными детерминантами фосфолипидных компонентов коагуляционного каскада, мембран эндотелия, тромбоцитов, глионервных клеток, что объясняет широкий полиморфизм клинических проявлений АФС [4, 12, 22–24]. Антитела к фосфолипидам (АФЛ) могут образовываться под влиянием как экзогенных, так

и эндогенных факторов. Экзогенная стимуляция в большинстве случаев связана с инфекционными агентами (бактериальными, вирусными — герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр и др.). Эндогенная стимуляция образования АФЛ может возникать при некоторых aberrantных иммунорегуляторных реакциях, сопровождающих аутоиммунные нарушения [18, 24–26].

Выделяют несколько клинических вариантов АФС как у детей, так и у взрослых. *Первичный АФС (ПАФС)* развивается у лиц без аутоиммунных заболеваний. Диагноз ПАФС правомочен при наблюдении за пациентом не менее 5 лет с момента выявления первых признаков заболевания, так как возможна не только трансформация ПАФС во вторичный, но и начало самостоятельного аутоиммунного заболевания с тромбозами и тромбоцитопенией. *Вторичный АФС (ВАФС)* развивается у больных с ревматическими, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, при применении гормональных, психотропных веществ, высоких доз альфа-интерферона и других лекарственных препаратов. *Катастрофический АФС* связан с развитием мультисистемных, полиорганных, диссеминированных тромбозов на уровне микроциркуляторного русла с высоким титром АФЛ. Критерием для диагностики катастрофического АФС у детей является вовлечение в тромботический процесс не менее трех систем организма с гистологическим подтверждением микроваскулярной окклюзии и наличием АФЛ. *Неонатальный АФС* — редкая патология новорожденных детей, которая развивается при передаче тромботических факторов трансплацентарным путем от матерей с высокими титрами АФЛ. Часто беременность на фоне высоких титров АФЛ

разрешается мертворождением плода на раннем этапе гестации [4, 5, 22].

По данным Европейской группы по изучению АФС у детей, из 1000 обследованных с симптомами АФС у 53,1% диагностируется первичный АФС [22, 27].

Клинические признаки АФС разнообразны и зависят от локализации невоспалительной тромботической васкулопатии сосудистого русла [1, 22, 23, 25, 27, 28]. У некоторых детей может развиться тромбоз глубоких вен нижних конечностей, сосудов почек, печени, глаз и мезентеральных сосудов [22, 25, 29]. Высокий титр АФЛ обуславливает широкий спектр неврологической патологии в виде транзиторной ишемической атаки головного мозга, инсульта, окулярной нейропатии, внезапной тугоухости, эписиндрома, хорей и др. [6, 22, 25, 28, 30]. Частыми и вариабельными при АФС являются кожные проявления: сетчатое ливедо (сосудистая сеточка в виде синеватых пятен) на голенях, ступнях, бедрах, кистях, особенно хорошо выявляемая при охлаждении, поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий, а также некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей и хронические язвы голеней [4, 5, 21, 22].

Лабораторная диагностика АФС основывается на определении различных типов АФЛ с помощью существующих тест-систем и методик. Основными серологическими маркерами АФС являются повышение в крови уровня антител к фосфолипидам, антител к кардиолипину (аКЛ), b2-гликопротеин-1-кофакторозависимых антител, наличие волчаночного антикоагулянта в двух или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 нед [3, 4, 23]. Достоверный АФС диагностируется при наличии по крайней мере одного клинического и одного лабораторного критериев [5, 22].

Однако данные критерии разработаны для диагностики АФС у взрослых и не всегда учитывают особенности детского возраста. По данным ряда исследований, были определены АФС-ассоциированные признаки заболевания у детей: тромбоцитопения, мигрень или мигренеподобные головные боли, кровотечения из носа, сетчатое ливедо, эпилепсия, нарушения клапанного аппарата сердца, асептический некроз костей, хорей (гиперкинезы) и артериальная гипертензия. Данные проявления — не клинические критерии АФС, но их наличие в совокупности с АФЛ имеют важное диагностическое значение [4, 21, 25]. Важным критерием для постановки диагноза АФС у детей является семейный анамнез, наличие у родственников ревматических заболеваний; рецидивирующих инсультов (особенно в возрасте до 50 лет); рецидивирующих инфарктов (особенно в возрасте до 50 лет); рецидивирующего тромбоза; невынашивания беременности, эклампсии и преэклампсии [22, 23, 31, 32].

В качестве примера приводим клинический случай развития ИИ у 10-месячного ребенка.

Девочка А. от первой нормально протекающей беременности, первых самостоятельных родов в сроке гестации 38 нед, масса при рождении — 3440 г, рост — 51 см, окружность головы — 36 см, окружность грудной клетки — 34 см, шкала Апгар — 8/9 баллов. Течение периода адаптации гладкое, без осложнений. УЗИ-скрининг новорожденной от 13.11.2014 г.: головной мозг — норма, сердце — аномальная хорда левого желудочка, печень и почки — в норме. Выписана на 4-е сут с диагнозом: «Здорова». Ежемесячно в поликлинике осматривалась педиатром: показатели прибавки веса, роста и окружности головы соответствовали норме. Формула психомоторного развития: голову начала держать в 2 мес, сидеть — в 6 мес.

В возрасте 1,5 мес ребенку было проведено УЗИ тазобедренных суставов: II тип (замедленное формирование). В возрасте 4,5 мес мама обратилась в поликлинику по поводу атопического дерматита (на коже щек появилась мелкоочечная геморрагическая сыпь).

Со слов мамы, 28.08.2014 г девочка стояла возле стола и внезапно упала на правый бок. Сознания не теряла, рвоты не было. Возникло ограничение движений в правой руке. Ребенок был госпитализирован в отделение детской нейрохирургии Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи с диагнозом «Ушиб мягких тканей головы, правого плечевого сустава». Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт) в области подкорковых ядер слева, правосторонний гемипарез. При поступлении: сознание ясное, состояние средней тяжести, плаксивая. Зрачки S = D, нистагма нет, лицо симметричное. Центральный монопарез правой верхней конечности.

При МРТ головного мозга от 28.08.2014 г. — очаговой патологии вещества головного мозга и наличия интракраниальных объемов не выявлено.

Состояние ребенка продолжало ухудшаться. В течение суток развился парез правого лицевого нерва, появилась слабость в правой нижней конечности.

При повторной МРТ от 29.08.2014 г. на серии полученных томограмм головного мозга в глубинных отделах левой гемисферы в проекции проводников паравентрикулярно определяется очаг гиперинтенсивного МР-сигнала в T2-вр и гипointенсивного в T1-вр до 15 мм в диаметре, характерный для ишемии. Аналогичный очаг до 14 мм в диаметре локализуется в проекции скорлупы слева. Масс-эффект отсутствует. Боковые желудочки симметричные S = D, размеры желудочков в пределах нормы. 3 и 4-й желудочки не изменены. Срединные структуры не смещены. Стволово-мозжечковые структуры без патологии. Краниовертебральный переход без особенностей. Гипофиз, гипоталамическая зоны не изменены.

Ребенок прошел курс интенсивной сосудистой терапии: реосорбилакт внутривенно, реамбирин, цераксон, актовегин, L-лизина-эсцинат, витамины B1 и B6, церебрум-композитум, пантокальцин.

На фоне лечения состояние девочки улучшилось: стала поднимать правую руку, появились движения в пальчиках правой руки. В правой ноге регресса симптоматики не отмечалось.

При контрольной МРТ головного мозга от 09.09.14 г. на серии полученных томограмм в задних отделах поло-

сатого тела слева и в прилежащих проводниках определяется очаг ишемического поражения размерами до 2,24 см в стадии организации, с легким подавливанием левого бокового желудочка, без смещения срединных структур. В остальном — без динамики.

Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в Харьковскую городскую клиническую больницу № 5. При поступлении в больницу при осмотре: сознание ясное, активная, контактная. Окружность головы — 50 см, окружность грудной клетки — 53 см. При неврологическом обследовании: лицо симметричное, глазные щели S = D. Зрачки округлой формы, фотореакции живые. Объем активных движений органичен в правых конечностях, не берет игрушки в руку, не поднимает руку выше горизонтального уровня, опора на стопу ослаблена, не перешагивает, в положении на животе плохо опирается на предплечье, тонус мышц повышен в правых конечностях, гемипаретические поза и походка. Сухожильные рефлексy S > D, синдром Бабинского справа.

При проведении клинического исследования крови было выявлено увеличение количества тромбоцитов до $395 \times 10^9/\text{л}$ (в норме — $150\text{--}360 \times 10^9/\text{л}$). Серологическое исследование крови: Ig M и IgG к хламидиям, микоплазме, цитомегаловирусу, герпесу 1-го и 6-го типов, токсоплазме, вирусу Эпштейна — Барр — отрицательные. ДНК к герпесу 6-го типа положительна.

Ребенок прошел курс лечения: цераксон, актовегин, нейровитан, массаж общий с акцентом на правые конечности, ЛФК правых конечностей с акцентом на проксимальные отделы, сенсорика, магнитолазерная терапия, иглорефлексотерапия. Состояние ребенка постепенно улучшалось, увеличивался объем активных движений в правых конечностях.

Для уточнения диагноза девочка была проконсультирована на кафедре неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, где у нас был заподозрен АФС.

Дальнейшее обследование включало:

1) анализ крови на антифосфолипиды IgM 16,2 Ед/мл (при N < 10 Ед/мл) и антифосфолипиды IgG 34,5 Ед/мл (при N < 10 Ед/мл);

2) МРТ головного мозга от 02.10.2014 г. — на серии томограмм в области подкорковых ядер слева, вентролатеральнее таламуса определяется отграниченная полость неправильной формы размерами $18 \times 18 \times 12$ мм, перифокально узкий ободок глиоза. В остальном — без патологических изменений. На МР-артериограммах головного мозга в режиме TOF признаков нарушения магистрального кровотока в каротидных, вертебральных и базилярной артериях не выявлено. Передние, средние и задние мозговые артерии визуализируются без признаков нарушения мозгового кровообращения. Веллизиев круг замкнут. Аневризматических локальных расширений сосудов или патологической сосудистой сети интрацеребрально не выявлено. Заключение: постинсультная киста области подкорковых ядер слева.

Диагноз на основании клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических данных трактовался как ПАФС. Ребенку был назначен длительный курс антиагрегантной терапии под контролем лабораторных показателей крови. На фоне терапии состояние девочки стабилизировалось.

Согласно современным рекомендациям, лечение больных АФС основывается на назначении непрямых антикоагулянтов (варфарина) и антиагрегантов (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). При этом МНО (международное нормализованное отношение) должно сохраняться на уровне 2–3 при венозных тромбозах и более 3 — при артериальных [4, 22, 24, 26, 33]. Плазмаферез, высокие дозы глюкокортикоидов (в том числе пульс-терапия) и цитостатиков используются при лечении «катастрофического» АФС [22].

Таким образом, дальнейшее изучение взаимоотношений развития острых нарушений мозгового кровообращения и АФС в педиатрической практике продолжает оставаться одной из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины, для решения которой необходимо объединение усилий специалистов различных специальностей — педиатров, кардиологов, невропатологов, иммунологов и др.

Список литературы

1. *Евтушенко С. К.* Инсульты у детей (научный обзор и клинические наблюдения) / С. К. Евтушенко // Современная педиатрия.— 2010.— № 3 (31).— С. 175–182.
2. *Евтушенко С. К.* Гетерогенный ишемический инсульт у детей / С. К. Евтушенко // Новости медицины и фармации.— 2011.— № 370.— С. 56–61.
3. Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста / С. К. Евтушенко [и др.] // Міжнар. неврологічний журн.— 2013.— № 6.— С. 92–100.
4. *Ravelli A.* Antiphospholipid syndrome in pediatrics / A. Ravelli, A. Martini // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2007.— № 3 (3).— P. 499–523.
5. *Vanhoutte P. M.* Other endothelium-derived vasoactive factors / P. M. Vanhoutte // Circulation.— 1993.— Vol. 87 (suppl. V).— P. 9–17.
6. *Гусев В. В.* Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей / В. В. Гусев, О. А. Львова // Системная интеграция в здравоохранении.— 2010.— № 4.— С. 51–59.
7. *Лобов М. А.* Врожденные патологические извитости внутренних сонных артерий / М. А. Лобов, Т. Ю. Тараканова, Н. Е. Щербакова // Рос. педиатрический журн.— 2006.— № 3.— С. 50–54.
8. *Моїсеєнко Р. О.* Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні / Р. О. Моїсеєнко // Современная педиатрия.— 2008.— № 5.— С. 8–12.
9. *Чучин М. Ю.* Ишемический инсульт в детском возрасте / М. Ю. Чучин // Инсульт.— 2004.— № 11.— С. 27–37.
10. *DeVeber G.* Arterial ischemic strokes in infants and chil-

- dren: an overview of current approaches / G. DeVeber // Semin. Thromb. Hemost.— 2003.— № 29.— P. 567–573.
11. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome / S. Lanthier, L. Carmant, M. David [et al.] // Neurology.— 2000.— № 54.— P. 371–378.
 12. Stroke in Saudi children. Epidemiology, clinical features and risk factors / M. A. Salih, A. G. bdel-Gader, A. A. Al-Jarallah [et al.] // Saudi Med. J.— 2006.— № 27, Suppl. 1.— P. 12–20.
 13. Белозеров Ю. М. Инфаркт миокарда у детей / Ю. М. Белозеров // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.— 1996.— № 3.— С. 62–67.
 14. Васин В. И. Распространенность дислипидемий среди детей и подростков Санкт-Петербурга / В. И. Васин, Е. И. Талалаева // Педиатрия.— 1999.— № 2.— С. 90–95.
 15. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве / В. П. Зыков, В. Г. Черкесов, И. Л. Степанищев [и др.] // Альманах клинической медицины.— М., 2005.— Т. 8, ч. 3.— С. 5–9.
 16. Диагностика и лечение инсультов у детей: учеб. пособ. / Л. К. Мошетов, В. Л. Зыков, М. Ю. Чучин [и др.].— М.— 64 с.
 17. Механізми формування атеросклерозу у дітей та підлітків / Т. В. Починок, Л. О. Фік [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2008.— № 2.— С. 28–31.
 18. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии / Е. С. Вашукова, А. С. Глозов [и др.] // Рос. педиатр. журн.— 2008.— № 5.— С. 48–51.
 19. Калинина Н. М. Аутоиммунная патология эндотелия / Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина, Н. А. Соколян // Медицинская иммунология.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 1–15.
 20. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults / L. S. Williams, B. P. Garg, M. Cohen [et al.] // Neurol. Clin.— 2005.— № 12.— P. 972–976.
 21. Asherson R. A. Primary antiphospholipid syndrome / R. A. Asherson // J. Rheumatol.— 1988.— Vol. 15.— P. 1742–1746.
 22. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов.— М.: Литтерра, 2004.— С. 337–343.
 23. Asherson R. A. Anticardiolipin antibodies-clinical association / R. A. Asherson, E. N. Harris // Postgrad. Med. J.— 1986.— Vol. 62.— P. 1081–1087.
 24. Hanly J. G. Antiphospholipid syndrome / J. G. Hanly // CMAJ.— 2003.— № 168 (13).— P. 1675–1682.
 25. Неврология антифосфолипидного синдрома.— М.: Медицина, 2003.— С. 16–20.
 26. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром. Низкомолекулярные гепарины в терапии антифосфолипидного синдрома и новые перспективы / Т. М. Решетняк // Consilium Medicum.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 77–84.
 27. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. Genentech. Stroke Presentation Survey / D. L. Morris, W. Rosamond, K. Madden [et al.] // Stroke.— 2000.— № 31.— P. 2585–2590.
 28. Roach E. S. Treatment of ischemic stroke in children / E. S. Roach, J. Biller // Sem. Cerebrovasc. Dis. Stroke.— 2001.— № 1.— P. 264–270.
 29. Fugate S. Stroke associated with infections including immunizations / S. Fugate, K. L. Roos // Semin. Cerebrovasc. Dis. Stroke.— 2001.— № 1.— P. 240–248.
 30. Diffusion and perfusion Magnetic resonance in childhood stroke / D. G. Gadian, F. Calamante, F. J. Kirkham [et al.] // J. Child. Neurol.— 2000.— № 15.— P. 279–283.
 31. Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов / Л. А. Белова // Биохимия.— 1997.— Т. 62, № 6.— С. 18–24.
 32. Roach E. S. Etiology of stroke in children / E. S. Roach // Semin. Radial. Neurol.— 2000.— № 7.— P. 244–260.
 33. Cerebrovascular disease in children / D. Nagaraja, A. Verma, A. B. Taly [et al.] // Acta Neurol. Scand.— 1994.— № 90.— P. 251–255.

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ І ГОСТРА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА ПАТОЛОГІЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

О. Л. ТОВАЖНЯНСЬКА, О. І. КАУК, Н. О. НЕКРАСОВА, О. В. МАРКОВСЬКА,
Є. Т. СОЛОВІЙОВА, Є. М. НАДОЗІРНА

Антифосфоліпідний синдром розглянуто як причину розвитку гострої цереброваскулярної патології у дитячому віці. Описано його форми, клінічні особливості у дітей, основні серологічні маркери, які дають змогу встановити правильний діагноз. Наведено сучасні рекомендації щодо лікування антифосфоліпідного синдрому у дітей. Як приклад наведено клінічний випадок розвитку ішемічного інсульту на фоні антифосфоліпідного синдрому у 10-місячної дитини.

Ключові слова: ішемічний інсульт, антифосфоліпідний синдром, ранній дитячий вік, антиагреганти.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND ACUTE CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN INFANTS

O. L. TOVAZHNYANSKA, O. I. KAUK, N. O. NEKRASOVA, O. V. MARKOVSKA,
Ye. T. SOLOVIOVA, Ye. M. NADOZIRNA

Antiphospholipid syndrome (APS) is considered to be the cause of acute cerebrovascular disease in childhood. This article describes the variants, clinical features of APS in children, the main serological markers to diagnose the syndrome. Current recommendations for the treatment of APS in

childhood are presented. A case of ischemic stroke against a background of antiphospholipid syndrome in a 10-months child is described.

Key words: ischemic stroke, antiphospholipid syndrome, childhood, antiplatelet agents.

Поступила 02.03.2015