



УДК 616.857+616.831-005.1/.4]-018-007.17-053.6

ЕВТУШЕНКО С.К., МОСКАЛЕНКО М.А., ФИЛИМОНОВ Д.А., МОСКАЛЕНКО А.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Областная детская клиническая больница, г. Донецк

МИГРЕНЬ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ЮНОШИ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПАЗИЕЙ

Резюме. В статье приведен случай мигрени с ишемическим инсультом на фоне гипергомоцистеинемии у юноши с соединительнотканной дисплазией. Описана клиническая картина, результаты магнитно-резонансной томографии, генетического и соматического обследования.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, мигрень, ишемический инсульт, соединительнотканная дисплазия.

Клинический пример

Юноша Г., 16 лет, поступил в неврологическое отделение областной детской клинической больницы г. Донецка с жалобами на приступы головной боли, сопровождающиеся потемнением в глазах, повышением артериального давления (до 150/90 мм рт.ст.). Болен 2 года. Всего отмечалось 2 вышеописанных приступа.

Родился от I беременности, протекавшей с токсикозом, срочных родов путем кесарева сечения. Масса при рождении 4000 г. Развивался удовлетворительно.

При поступлении в статусе: марфаноподобного телосложения. Умеренная смуглость кожных покровов. Сколиотическая осанка. Гипермобильность суставов. Плоскостопие. Психических нарушений не выявлено. Глазные щели $D < S$, зрачки $D = S$. Задний межъядерный офтальмопарез. Нистагм единичный. Опущен правый угол рта. Легкая девиация uvula влево. Субкортикальные рефлексы. Симптом Нойка отрицательный. Легкое отставание правой руки в пробе Барре. Сухожильные рефлексы высокие, $S > D$. Брюшные снижены, $D < S$. Патологических стопных знаков нет. В пробе Ромберга устойчив. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Расстройств функции тазовых органов нет. Вибрационная чувствительность в ногах не нарушена.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в задних отделах ствола головного мозга на уровне моста парасагитально

справа выявлен ишемический очаг повышенного МР-сигнала в Т2 В/И и Flair до 6 мм в диаметре. Киста срединной линии до 6 мм. Умеренно расширены подболобочные пространства в задне-лобной области с обеих сторон и тела боковых желудочков. После внутривенного введения томовиста патологического изменения интенсивности МР-сигнала не выявлено. При магнитно-резонансной ангиографии выявлена гипоплазия левой позвоночной артерии с признаками снижения кровотока, а также относительное снижение кровотока по левой задней мозговой артерии.

Установлен предварительный диагноз: мигрень, осложнившаяся ишемическим инсультом с рефлекторной пирамидной недостаточностью на фоне дисплазии соединительной ткани.

Проводилась дифференциальная диагностика с демиелинизирующим заболеванием (рассеянный склероз), MELAS, CADASIL, гипергомоцистеинемией, адренолейкодистрофией.

Осмотр окулиста: миопия слабой степени обоих глаз.

Осмотр дерматолога: акне, папулезная форма. Очаговый гиперкератоз стоп.

Электрокардиография: вертикальная электрическая позиция сердца. Дыхательная аритмия.

© Евтушенко С.К., Москаленко М.А., Филимонов Д.А., Москаленко А.С., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Нарушение реполяризации желудочков. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: регургитация в створках трехстворчатого клапана.

Ультразвуковое исследование почек, мочевыводящих путей: без патологии.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: без патологии.

Зрительные вызванные потенциалы: ахроматический и хроматический реверсивный ШП выявил удлинение латентности N75-P100-N135 при стимуляции левого глаза. Межокулярная асимметрия.

Длиннолатентные когнитивные вызванные потенциалы: снижение амплитуды — нарушение процессов направленного внимания, сенсорная задержка в обработке информации. Слуховые и зрительные потенциалы, связанные с событием, соответствуют возрастным нормам (исследование проведено к.м.н. А.В. Морозовой).

Ультразвуковая доплерография сосудов шеи и головного мозга: снижена скорость кровотока по задним мозговым артериям симметрично до 15 %, по основной артерии — до 15 %, по интракраниальным сегментам позвоночных артерий справа — до 30 %, слева — до 35 %. Тонус церебральных артерий по гипертоническому типу. Признаки дистонии яремных вен. Признаки умеренного затруднения венозного оттока из передних отделов черепа.

Дуплексное сканирование сосудов шеи: признаки извитости внутренних сонных артерий, гипоплазии левой позвоночной артерии.

Общий анализ крови: эритроциты — 4,65 Т/л, гемоглобин — 146 г/л; СОЭ — 20 мм/час; лейкоциты — 7,4 Г/л; эозинофилы — 2 %, палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 44 %, лимфоциты — 35 %, моноциты — 7 %, тромбоциты — 178 Г/л.

Циркулирующие иммунные комплексы — 19 ед. оптической плотности.

Сиаловая кислота — 1,9 ммоль/л, серомукоид — 1,6, С-реактивный белок ≤ 6 мг/л.

Общий билирубин — 8,57 мкмоль/л; АСТ — 27 Ед/л, АЛТ — 21 Ед/л. Общий белок — 72,76 г/л. Уровень кортизола в крови в норме. Уровень лактата в крови — 0,6 ммоль/л (норма — 0,4–1,4). Уровень пирувата в крови — 0,229 ммоль/л (норма — 0,034–0,114). Уровень гомоцистеина в крови — 27,91 мкмоль/л (норма — 5,0–11,0). Экскреция оксипролина с мочой — 420 ммоль/сут (норма — 95–402).

Результаты ДНК-диагностики

Полиморфизм:

— MTHFR: 677 С > Т (Ala222Val) (метилен-тетрагидрофолатредуктаза); генотип пациента — С/Т. Гетерозиготная форма полиморфизма;

— MTR: 2756 А > G (Asp919Gly) (метионинсинтетаза); генотип пациента — А/А. Нормаль-

ный вариант полиморфизма в гомозиготном состоянии.

Консультативное заключение генетика

По данным биохимического исследования у пациента было отмечено повышение уровня пирувата в крови при нормальном уровне лактата, что в ряде случаев может наблюдаться при дефиците витаминов группы В. При исследовании уровня гомоцистеина в крови выявлена гипергомоцистеинемия — 27,91 мкмоль/л (норма — 5,0–11,0 мкмоль/л). Проведенное молекулярно-генетическое исследование установило, что пациент является носителем гетерозиготной формы мутантного полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — генотип С/Т, что может обуславливать повышение уровня гомоцистеина в крови.

Вывод

Учитывая, что гипергомоцистеинемия значительно повышает риск поражения сосудов различной локализации и является важным фактором в формировании церебральной ангиопатии с тенденцией к инфарктам, необходима ее своевременная диагностика и терапевтическая коррекция. Мы наблюдали случай гипергомоцистеинемии у юноши с соединительнотканной дисплазией с клинической картиной редких приступов мигрени и признаками ишемического инсульта по данным магнитно-резонансной томографии. Таким образом, при церебральных сосудистых нарушениях у пациентов с признаками соединительнотканной дисплазии необходимо проводить исследование уровня гомоцистеина в крови.

Литературная справка

Одним из примеров наследственных заболеваний, начинающихся в детстве, является нарушение обмена серосодержащей аминокислоты — метионина, что приводит к гипергомоцистеинемии и гомоцистинурии. Гомоцистеин синтезируется эндогенно из метионина. Обмен гомоцистеина основан на реметилировании и транссульфировании. Для нормального течения этих процессов необходимо достаточное количество кофакторов — витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты [1, 3, 6]. Повышение уровня гомоцистеина в крови приводит к многокомпонентному патологическому процессу: высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления вызывает повреждение стенок артерий, их разрыхление, образование дефектов в эндотелии и оседание на сосудистую стенку холестерина и кальция; повышается тромбообразование в связи со способностью гомоцистеина ингибировать антитромбин III, протеин С и активировать V и XII факторы свертываемости; провоцирует оксидантный стресс в эндотелиальных клетках;

ингибируя фермент NO-синтазу, гомоцистеин блокирует синтез оксида азота — мощного эндогенного вазодилатора [3, 4, 7, 8].

По литературным данным, повышение гомоцистеина в крови является маркером дефицита фолиевой кислоты и кобаламина и независимым фактором риска развития сосудисто-тромботических осложнений, если уровень циркулирующего в крови гомоцистеина превышает 8–10 мкмоль/л. Нарушение ферментного восстановления метионина из гомоцистеина может лежать в основе тромбоваскулярной болезни, существенным компонентом которой являются атеросклеротические процессы в сосудах различной локализации. При невозможности полноценного реметилирования гомоцистеина или его превращения в цистеин развивается состояние гипергомоцистеинемии. Уровень гомоцистеина в крови 12–20 мкмоль/л оценивается как умеренная гипергомоцистеинемия, что уже создает опасность нежелательного взаимодействия этого метаболита с клетками крови и сосудистой стенкой, значительно повышает риск поражения сосудов различной локализации. Изменения в сосудах проявляются развитием тромбозов в артериях среднего и мелкого калибра. Они возникают преимущественно у больных подросткового и молодого возраста и являются главной причиной кардиоцеребральной патологии. В условиях выраженной гипергомоцистеинемии у пациентов развивается церебральная микроангиопатия с тенденцией к множественным инфарктам. Тяжелая форма гипергомоцистеинемии имеет яркие клинические проявления, такие как поражение магистральных артерий и тромбозы в детском возрасте, часто сочетающиеся с различными пороками развития. Вместе с тем умеренная и даже легкая форма гипергомоцистеинемии имеет важное клиническое значение и требует своевременной диагностики и терапевтической коррекции [1, 5, 9].

Причиной гипергомоцистеинемии может быть генетический (мутационный) дефект кодирования ферментов, участвующих в метаболизме метионина, а также приобретенный дефицит витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты в пищевом рационе при заболеваниях внутренних органов, длительном приеме некоторых медикаментов (например, антиконвульсантов, оральных контрацептивов, цитостатиков) [1, 3, 5].

Среди причин гипергомоцистеинемии врожденного генеза частой является мутация гена, кодирующего фермент N (5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), которая в норме участвует в реметилировании образованного гомоцистеина через 5-метилентетрагидрофолат, а при мутагенной замене нуклеотидов в последовательности, кодирующей аминокислоту Вал на триплет для Ала, фермент становится термолabileм и малоактивным. Установлено, что гомозиготность по полиморфизму метилентетра-

гидрофолатредуктазы (MTHFR) 677TT является наиболее распространенной генетической детерминантой. Пациенты-гомозиготы более подвержены этой генной метаморфозе, и поэтому у них отмечается более высокий уровень содержания гомоцистеина в плазме крови [1, 3, 5].

Мутации в генах, кодирующих ферменты, приводят к нарушению обмена метионина. При этом отмечается повышение уровня метионина и гомоцистеина в сыворотке крови, появление гомоцистеина (не содержащегося в норме в тканях и биологических жидкостях человека) и уменьшение содержания цистеина в крови. Характерны также высокие показатели почечной экскреции метионина, гомоцистеина, гомоцистеина и низкие — цистеина. Увеличение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови способствует некротически-дегенеративным изменениям в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка, сосудах с последующей агрегацией на них тромбоцитов [1, 3, 4, 9].

Имеются данные, свидетельствующие об изменении обмена соединительной ткани у больных с гомоцистинурией [2, 3, 5]. Фенотипическое сходство заболевания с синдромом Марфана объясняется вторичным вовлечением соединительной ткани в патологический процесс. У детей с гомоцистинурией, как правило, светлые волосы, румянец на щеках, голубой цвет радужки, высокий рост, астеническое телосложение, длинные, тонкие конечности, арахнодактилия, валгусная установка коленных суставов, сколиоз, деформация грудной клетки. Наиболее типичной патологией глаз у этих больных, как и при синдроме Марфана, является подвывих хрусталика, часто осложняющийся глаукомой. Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется инфарктами, артериальной гипертензией, пролапсом митрального клапана, нарушением сердечного ритма. Неврологические нарушения включают ишемические инсульты, парезы, судороги, психические расстройства (включая синдром гиперактивности и дефицита внимания), снижение интеллекта [1, 2, 5].

Таким образом, раннее выявление гипергомоцистеинемии и гомоцистинурии необходимо для достижения успеха в лечении и профилактике тромбоваскулярной болезни и связанной с ней кардиоцеребральной патологии.

Список литературы

1. Гречанина Е.Я. Метионин — незаменимая аминокислота // *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. — 2013. — № 1. — С. 19-35.
2. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В. *Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей*. — Донецк: ИД «Заславский», 2009. — 361 с.
3. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — № 7(61). — С. 19-30.

4. Ефимов В.С., Цакалов А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // *Международный неврологический журнал*. — 2005. — № 4. — С. 20-22.

5. Семякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю. и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — № 3. — С. 30-37.

6. Albert C.M., Cook N.R., Gaziano J.M. Her et al. *Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial* // *JAMA*. — 2008. — № 299. — P. 2027-2036.

7. Kilmer S. McCully. *Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation* // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2009. — Vol. 39, № 3. — P. 219-232.

8. Perna A.F., Ingrosso D., De Santo N.G. *Homocysteine and oxidative stress* // *Amino Acids*. — December 2003. — Vol. 25, Issue 3-4. — P. 409-417.

9. Williams K.T., Schalinske K.L. *Homocysteine metabolism and its relation to health and disease* // *Biofactors*. — 2010. — № 36. — P. 19-24.

Получено 17.04.14 ■

Євтушенко С.К., Москаленко М.А., Філімонов Д.О., Москаленко А.С.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Донецьк

МІГРЕНЬ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ЮНАКА З ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЄЮ ТА СПОЛУЧНОТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Резюме. У статті наведено випадок мігрені з ішемічним інсультом на тлі гіпергомоцистеїнемії у юнака зі сполучнотканинною дисплазією. Описано клінічну картину, результати магнітно-резонансної томографії, генетичного та соматичного обстеження.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, мігрень, ішемічний інсульт, сполучнотканинна дисплазія.

Yevtushenko S.K., Moskalenko M.A., Filimonov D.A., Moskalenko A.S.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky Regional Children's Clinical Hospital, Donetsk, Ukraine

MIGRAINE WITH ISCHEMIC STROKE IN A YOUNG MALE WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Summary. Case report of migraine with ischemic stroke on the background of hyperhomocysteinemia in a young male with connective tissue dysplasia is given in the article. The clinical picture, results of magnetic resonance imaging, tomography, genetic and somatic examination are described.

Key words: hyperhomocysteinemia, migraine, ischemic stroke, connective tissue dysplasia.