

# Полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребёнка раннего детского возраста при синдроме моя-моя (клиническое наблюдение)

Яковлева Е. Е.<sup>1,2</sup>, Тадтаева З. Г.<sup>1</sup>, Галустян А. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** генотипирование; фармакогенетическое тестирование; персонализация терапии; полиморфизм генов; синдром моя-моя

## Для цитирования:

Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н. Полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребенка раннего детского возраста при синдроме моя-моя (клиническое наблюдение) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):40-41. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-40-41

**Введение.** Болезнь моя-моя — редкое хроническое прогрессирующее заболевание сосудов головного мозга, характеризующееся стенозом и/или окклюзией просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий, проксимальных сегментов передних и средних мозговых артерий вследствие утолщения интимы сосудов, которая приводит к формированию патологической коллатеральной сосудистой сети на основании головного мозга в виде ангиографического паттерна «облака дыма». При синдроме моя-моя установлена ассоциация с рядом заболеваний: атеросклероз, аутоиммунные заболевания, инфекции (менингит), болезнь Реклингхаузена, опухоли головного мозга, синдром Дауна, черепно-мозговая травма [1, 2]. Описано несколько патогенетических механизмов синдрома моя-моя: генетически детерминированные аномалии строения стенки церебральных артерий, неспецифический артериит, рецидивирующий спазм сосудов, изменение проницаемости цереброваскулярного русла, апоптоз нейронов и др. Однако характер течения заболевания и рецидивирующие тромботические эпизоды заставляют задуматься о генетически обусловленных причинах системного тромбообразования, выявляемого у данных пациентов уже в детском возрасте [3]. Генетическая предрасположенность к инсульту опосредуется влиянием нескольких генов или их суммируемого эффекта. В этой связи особый интерес представляет анализ сочетаний, так называемых «ассоциаций», полиморфизмов двух или трёх генов факторов системы гемостаза.

**Описание пациента.** Пациентка К., 2 года 10 месяцев, поступила в неврологическое отделение с жа-

лобами на слабость в нижних конечностях и правой руке, нарушение речи. Из анамнеза известно, что заболела остро в возрасте 1 года 11 месяцев, когда появилась головная боль без определённой локализации, слабость в правой руке. Через две недели отмечено нарушение речи. Ещё через месяц слабость в правой руке увеличилась и присоединилась слабость в нижних конечностях и левой руке; девочка утратила навыки сидения и ходьбы, развилась моторная афазия. Пациентка в тяжёлом состоянии госпитализирована в неврологический стационар, где заподозрен церебральный васкулит. Из анамнеза жизни известно, что родилась от матери, страдающей хронической герпетической инфекцией *Herpes labialis*. Развивалась по возрасту. Неврологический статус: нарушение речи по типу моторной афазии, сглажена левая носогубная складка, девиация языка влево, глубокий спастический трипарез с преобладанием в левой руке и правой ноге. Менингеальных симптомов не выявлено. Клинический анализ крови и мочи в норме. При люмбальной пункции воспалительных изменений обнаружено не было. Проведённое вирусологическое исследование ликвора методом м-РСК выявило антиген вируса герпеса 1-2 типа, цитомегаловирусной инфекции в разведении 1/38 и хламидии — 1/18, что послужило основанием для постановки диагноза церебрального васкулита.

**Тип вмешательства.** Ребёнку назначена этиотропная терапия. Однако на фоне начатого лечения в стационаре развились серии фокальных эпилептических приступов с поворотом глаз вправо и клоническими сокращениями мышц правой руки, которые купировали вальпроевой кислотой.

С целью дальнейшего уточнения диагноза и выяснения этиопатогенетических механизмов проведено МРТ-исследование головного мозга. Обнаружены кистозно-глиозные изменения в глубоких отделах правой гемисферы. После консультации с нейрохирургом выполнено ангиографическое исследование сосудов головного мозга, которое позволило выявить окклюзию среднемозговых артерий, накапливающих контраст. Контрольное исследование головного мозга через 4 месяца от начала клинических проявлений заболевания выявило картину синдрома моя-моя с окклюзией средних мозговых артерий.

Сочетание нескольких полиморфных генов системы гемостаза при болезни моя-моя может свидетельствовать о высоком тромбогенном риске, а также тяжести заболевания и повышении вероятности развития повторных эпизодов ишемических атак. При генетическом исследовании системы гемостаза при болезни моя-моя выявлены полиморфизмы генов плазменно-коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также полиморфные варианты в гене фолатного цикла, ответственного за развитие гипергомоцистеинемии.

Учитывая тяжесть течения заболевания, пациентке К. проведено молекулярно-генетическое исследование 6 генов системы гемостаза, способствующих тромбофилическому состоянию. Выявлен неблагоприятный аллельный полиморфизм трёх генов: *МТГФР* (метилентетрагидрофалатредуктаза) — гетерозигота (СТ); фактора I фибриногена (*FGB*) — гетерозигота, замена G/A; ингибитора активатора плазминогена *PAI1* — гомозигота 4G/4G.

В коагулограмме: индекс АПТВ — 0,98 (N 0,8—1,1), фактор VIII, в % — 205, повышен (N 58—180),

протромбиновый индекс по Квику — 83 % (N 86—100). Концентрация фибриногена — 2,44 г/л (N 1,8—4,0), тромбиновое время — 14,0 с (N 10—14). Сумма активных форм тромбоцитов — 32 %, существенно повышена (N 7,9—17,7), число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты 6,16 (N 2,1—6,5). Таким образом, у пациентки выявлена наследственная тромбофилия с верификацией неблагоприятного сочетания полиморфизма трёх генов в системе гемостаза. При лабораторном исследовании отклонения от нормы преимущественно затрагивают тромбоцитарное звено гемостаза.

**Тип персонализации.** Полученные данные о наличии наследственной тромбофилии, а также активации тромбоцитарного звена гемостаза послужили основанием для коррекции фармакотерапии и назначения комплексного лечения, помимо общепринятой терапии инсульта: фолиевой кислоты (1 мг/сутки), витаминов группы В, а также ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта в соответствии с возрастом.

**Изменения после персонализации. Динамика.** На фоне проводимой терапии достигнута нормализация лабораторных показателей системы гемостаза и частичный регресс неврологической симптоматики.

**Заключение.** Продемонстрирован случай синдрома моя-моя у пациентки раннего детского возраста с генетически обусловленной предрасположенностью к тромботической патологии, клинически проявляющаяся острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу с формированием неврологической симптоматики. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности генотипирования и исследования состояния системы гемостаза с целью персонализации фармакотерапии.

#### Литература / References

1. Kort EJ, Croskey L, Scibienski T. Circulating progenitor cells and childhood cardiovascular disease. *Pediatr. Cardiol.* 2016;37(2):225-231. DOI: 10.1007/s00246-015-1300-8
2. Fujimura M, Bang OY, Kim JS. Intracranial Atherosclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Front Neurol Neurosci.*

2016;40:204-220. DOI: 10.1159/000448314

3. CoenHerak D et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism With Arterial Ischemic Stroke in Children. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 2017;23(8):1042-1051. DOI: 10.1177/1076029616672584