

doi: 10.17116/jnevro20161161110-17

Клинические проявления дебюта и проблемы диагностики болезни моямоя в детском возрасте

О.А. ЛЬВОВА^{1*}, И.В. ЖЕВНЕРОНОК², Л.В. ШАЛЬКЕВИЧ², Т.С. ПРУСАКОВА³

¹ФГАОУ ВПО «Федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург; ²Белорусская медицинская академия последиplomного образования, Минск, Беларусь; ³Могилевская областная детская больница, Могилев, Беларусь

Clinical manifestations of the onset and diagnostic problems in children with moyamoya disease

O.A. LVOVA, I.V. JEVNERONOK, L.V. SHALKEVICH, T.S. PRUSAKOVA

Ural Federal University named after the first President of Russia Yeltsin, Yekaterinburg; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; Mogilev Regional Children Hospital, Mogilev, Belarus

Болезнь моямоя в детском возрасте остается редко диагностируемой патологией. Головная боль, которая часто встречается у детей, является первым симптомом этого заболевания. В литературе отдельно выделяется головная боль, ассоциированная с болезнью моямоя (HAMD — headache, associated with moyamoya disease). Показаны варианты дебюта, спектр первоначальных диагнозов и скорость верификации диагноза болезни моямоя у 7 детей. Представлен клинический случай болезни моямоя у мальчика 9 лет, первоначально расцененной как мигрень с аурой. Данные, приведенные авторами, и сведения из литературы показывают необходимость использования магнитно-резонансной ангиографии у детей с приступами головной боли и очаговой неврологической симптоматикой с целью выявления этой прогрессирующей васкулопатии и своевременного их направления на хирургическое лечение.

Ключевые слова: болезнь моямоя, головная боль, детский возраст.

Moyamoya disease in children is a rarely diagnosed entity. Frequent headache is the first symptom of the disease. Headache associated with moyamoya disease (HAMD) is a separated entity reported in the literature. Variants of onset, a spectrum of primary diagnoses and diagnosis verification rate of moyamoya disease in 7 children are presented. A clinical case of moyamoya disease in a 9-year boy, who was primarily diagnosed with migraine with aura, is reported. The results presented by the authors as well as literature data indicate the necessity of using magnetic-resonance angiography in children with headache attacks and focal neurologic symptoms to identify this progressive vascular pathology and timely recommend a surgical treatment.

Keywords: moyamoya disease, headache, children age.

Болезнь моямоя (БММ) относится к группе редких болезней и характеризуется как прогрессирующее цереброваскулярное заболевание, протекающее с двусторонним стенозированием супраклиноидных отделов внутренних сонных артерий (ВСА), начальных сегментов передних (ПМА) и средних мозговых артерий (СМА) с последующей их облитерацией и развитием сети базальных анастомозов [1]. Впервые заболевание было описано в Японии К. Takeuchi и Т. Kudo в 1957 г.; затем в 1961—1965 гг. А. Nishimoto и К. Takeuchi детализировали клинические симптомы и сформулировали ее диагностические критерии [2]. Впервые термин «болезнь моямоя» использовал J. Suzuki в 1967 г., и до настоящего времени именно данное название употребляют во всем мире для обозначения этой хронической медленно прогрессирующей церебральной васкулопатии, которая сопровождается рецидивирующими инсультами и транзиторными ишемическими атаками (ТИА), приводит к тяжелым двигательным нарушениям и/или энцефалопатии [3, 4]. Изначально

предполагалось, что заболевание характерно только для лиц японской национальности, однако со временем стали появляться публикации о случаях БММ в других странах, в том числе у пациентов неазиатской этнической принадлежности [5, 6]. Факторы риска и патогенез БММ в настоящее время не изучены до конца, предполагают мультифакторную этиологию на генетически детерминированном фоне [7—10].

Актуальность ранней диагностики и адекватной верификации БММ в детском возрасте обусловлена многими причинами, одна из которых — высокий риск возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Полагают, что патология церебрального сосудистого русла становится причиной половины ишемических инсультов (ИИ) и ТИА в детском возрасте, а на пациентов с БММ приходится около 10% от этого патогенетического типа инсульта [11, 12]. Тесную связь с ОНМК подчеркивает и отдельная клиническая классификация БММ, предложенная в 1990 г. Y. Matsushima именно для

детей, в которой были выделены 6 типов заболевания в зависимости от количества и частоты рецидивирования ИИ и ТИА [13].

Постановка диагноза БММ на ранних этапах заболевания дает возможность своевременно проводить нейрохирургические операции, эффективность и преимущество которых над консервативными методиками показаны во множестве исследований. Оперативные методики достигли I класса и уровня рекомендаций В по принципам доказательной медицины, что само по себе уникально для педиатрической неврологической практики [14–16].

Первые проявления болезни в детском возрасте могут быть весьма разнообразными и неспецифичными (например, головная боль, задержка нервно-психического развития, гиперкинезы), что в совокупности с отсутствием инсультной настороженности детских неврологов приводит к существенной отсрочке постановки диагноза [1, 11, 17]. Наиболее часто отправной точкой для верификации БММ становятся повторяющиеся ТИА, а также ИИ, которые являются первыми клиническими проявлениями этой патологии именно у детей младшего возраста [1, 11, 17–19]. Однако распознавание клинических симптомов ТИА и ИИ в практике детского невролога затруднительно в силу множества причин, одна из которых — невозможность для ребенка донести свои жалобы до взрослых (например, наличие квадратной гемианопсии или парестезий). Кроме того, флюктуация неврологических нарушений часто способствует постановке неверного диагноза (черепно-мозговая травма, эпилепсия и др.), особенно на этапе оказания неотложной помощи [11, 20, 21]. При выборе методов нейровизуализации неврологи часто ограничиваются результатами только компьютерной томографии (КТ) головного мозга, вследствие чего I и II типы

БММ остаются не идентифицированы достаточно долго. Кроме того, большинство стандартов оказания помощи при заболеваниях, протекающих с очаговой неврологической симптоматикой, не подразумевают проведения ангиографии, так что до появления зон инфарктов на КТ- и/или МРТ-изображениях болезнь у детей остается нераспознанной [18].

Большинство многоцентровых исследований направлены на изучение этой патологии у взрослых, и, несмотря на сотни включенных в них больных, описание детских вариантов БММ остается на уровне небольших групп. В русскоязычной литературе данная патология описывается только в виде единичных случаев.

Под нашим наблюдением находятся 7 пациентов с БММ с дебютом заболевания в детском возрасте. Первые симптомы болезни у них носили преимущественно неспецифичный общемозговой характер и появились в возрасте $8,0 \pm 1,1$ года (см. таблицу). Последующее присоединение очаговых неврологических симптомов (в виде гиперкинезов, пирамидной симптоматики) изначально было расценено как проявление суб- или декомпенсации резидуального органического фона под влиянием школьных нагрузок, интенсивных занятий спортом, вирусных инфекций, прививок и т.д. Распознавание их в качестве ТИА происходило ретроспективно, после верификации БММ, которая произошла в возрасте $11,3 \pm 1,1$ года. Это связано с широким распространением цефалгического синдрома в детской популяции, отсутствием протоколов и стандартов лечения таких пациентов, а также низкой настороженностью специалистов педиатрической практики по поводу инсульта [22–24]. Кратковременный и преходящий характер симптомов у детей, часто в сочетании с невозможностью вербально охарактеризовать свои

Варианты дебюта и патоморфоз клинических проявлений у детей с БММ

Больной, пол	Возраст дебюта, годы	Симптомы в дебюте заболевания	Диагнозы до верификации БММ	Возраст постановки диагноза БММ, годы	ОНМК за время болезни	Неврологический дефицит в настоящее время
Ч., мальчик	10	Цефалгии, гиперкинезы	РЦОН, эпилепсия	14	12 ТИА, 1 ИИ	Гемипарез, когнитивный дефицит, эпилепсия
Б., мальчик	5	Преходящий гемипарез	Синдром вегетативной дисрегуляции по ваготоническому типу	7	2 ТИА	Минимальная статикомоторная недостаточность
К., мальчик	13	Цефалгии	Гипертензионный синдром	15	6 ТИА, 2 ИИ	Гемипарез, когнитивный дефицит, эпилепсия
Л., девочка	8	Цефалгии, гиперкинезы	РЦОН	10	2 ТИА, 1 ИИ	Минимальная статикомоторная недостаточность
Ш., девочка	5	Гиперкинезы	РЦОН	12	3 ТИА, 1 ИИ	Минимальная статикомоторная недостаточность
О., мальчик	6	Цефалгии	РЦОН	12	6 ТИА, 1 ИИ	Минимальная статикомоторная недостаточность
К., мальчик	9	Мигрень	Мигрень с аурой	9	2 ИИ, множественные лакунарные инфаркты, ТИА	Гемипарез, моторно-сенсорная афазия, когнитивный дефицит

Примечание. РЦОН — резидуальная церебральная органическая недостаточность.

«необычные» жалобы, способствовали позднему обращению за помощью и несвоевременной госпитализации. Таким образом, отсроченное распознавание БММ было отмечено у всех пациентов, и минимальный срок такого «диагностического разрыва» составил 1—2 года. Идентификация БММ происходила только после того, как у ребенка развивался ИИ, возникала очаговая и общемозговая симптоматика (центральный гемипарез, афатические и когнитивные нарушения, симптоматическая эпилепсия), и данные нейровизуализации невозможно было игнорировать или интерпретировать иным образом.

В качестве примера приводим клинический случай БММ у ребенка, первично идентифицированной как проявление мигрени, с последующим развитием ТИА, ИИ и множественных очагов лакунарных инфарктов.

Пациент К., мальчик, 9 лет. На момент первого обращения к неврологу пациент предъявлял жалобы на частые приступы цефалгии (до 3—4 в течение месяца). Приступы протекали практически по однотипному сценарию: внезапное начало в течение нескольких минут, с преимущественной локализацией в левой лобно-височной области пульсирующего или давящего характера. Вслед за началом головной боли последовательно возникали симптомы онемения в комбинации с ощущением слабости по гемитипу (чаще слева) или без нее, которые сохранялись около 5 мин. На высоте цефалгии развивалась одно- или двукратная рвота, приносящая облегчение, а затем наступал сон, после которого жалоб и объективных признаков очаговой или общемозговой симптоматики не фиксировали. Длительность приступов цефалгии — до 45 мин; самочувствие между ними не было изменено; при активном расспросе факторов, провоцирующих приступы, выявить не удалось.

Из анамнеза известно, что первый приступ интенсивной головной боли в лобно-височной области без четкой латерализации был в возрасте 7 лет. На высоте головной боли (через 30—40 мин от начала) возникла 2—3-кратная рвота с последующим уменьшением интенсивности цефалгии и сном (около 1 ч). После пробуждения самочувствие было нормальным, активность не нарушена. Повторный приступ произошел через 3 нед с идентичными симптомами, но параллельно с началом цефалгии отмечалось последовательное онемение правой руки (от пальцев кисти до середины предплечья), затем правой ноги, которые сохранялись в течение 5—6 мин. В дальнейшем приступы головной боли сопровождались гипестезией со смежной стороны, чаще — слева.

Ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение областной больницы Могилева для обследования и уточнения диагноза с подозрением на мигрень с аурой. При оценке неврологического статуса органических симптомов отмечено не было. В стационаре приступы не повторялись. Проведенные лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи) патологии не выявили. При офтальмологическом осмотре не было обнаружено отклонений в состоянии глазного дна, снижения остроты и нарушения полей зрения. На 11-е сутки от последнего приступа цефалгии была выполнена МРТ головного мозга (0,14 Тл), при которой была обнаружена арахноидальная киста в задней черепной ямке. При консультации нейрохирурга арахноидальная киста была исключена, диагностировано расширение большой цистерны, показаний к оперативной коррекции нет. С целью дифферен-

циальной диагностики с затылочной эпилепсией проведено электроэнцефалографическое исследование — признаков пароксизмальной активности не зарегистрировано. За время пребывания в стационаре получал терапию нейротропными и вазоактивными препаратами.

Клинические симптомы приступов цефалгии у ребенка на момент первой госпитализации соответствовали критериям международной классификации головной боли II пересмотра (МКГБ-II, 2004) для мигрени с аурой. Критерий длительности приступа цефалгии не соответствовал МКГБ-II, однако, согласно примечаниям, к его продолжительности может быть добавлено время сна, если пациент засыпает во время приступа мигрени и просыпается без головной боли, что и отмечалось у данного больного [25, 26]. Мальчик выписан через 16 дней с диагнозом: «Мигрень с аурой (типичная сенсорная аура с мигренозной головной болью), частые приступы». На протяжении последующих 7 мес каких-либо жалоб, неврологических симптомов зафиксировано не было.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, первых срочных быстрых родов. Во время беременности мать перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, гестоз в срок 33 нед. При рождении масса — 3450 г, длина — 51 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В раннем неонатальном периоде было указание на синдром угнетения функций центральной нервной системы. Из родильного дома выписан на 7-е сутки по месту жительства с диагнозом «энцефалопатия новорожденного легкой степени тяжести». На первом году жизни наблюдался неврологом, психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам. Оперативных вмешательств, травм, гемотрансфузий, постановки катетеров не было. Аллергический анамнез не отягощен. Общий анализ крови: эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}/л$, тромбоциты $285 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $6,7 \cdot 10^9/л$, гемоглобин 127 г/л, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч. Наследственность не отягощена; в настоящее время матери 28 лет, отцу 30 лет, считают себя здоровыми, есть младший ребенок. По мужской линии (у деда) в возрасте около 40 лет произошла внезапная смерть, причина неизвестна. Подтвержденных тромботических событий, в том числе с летальным исходом, в семье и у ближайших родственников в молодом возрасте не было.

Повторная экстренная госпитализация проведена через 8 мес в связи с сохраняющейся в течение 7 сут слабостью в конечностях по гемитипу слева, головной боли не отмечалось. Гемипарез развился остро, спустя 1—1,5 ч после физической нагрузки. На фоне двигательных нарушений позднее появились речевые нарушения в виде «смазанного произношения» с сохранением структуры предложения (дизартрия). Накануне госпитализации ребенок дважды просыпался с позывами на дефекацию, но не успевал дойти до туалета (неконтролируемая дефекация). Известно, что в течение последнего месяца возобновились приступы цефалгии, которые клинически изменились: длительность головной боли уменьшилась до 10—15 мин, приступы не сопровождались рвотой, продолжительность ощущения слабости в конечностях увеличилась до 1 ч, при этом четко отмечалась левосторонняя локализация симптомов, сопровождающих головную боль.

Соматический статус при поступлении: температура — $36,8^\circ\text{C}$, рост — 142 см, масса тела — 40,5 кг, АД — 110/70 мм рт.ст., пульс — 85 уд. в минуту, частота дыхания — 19 в минуту. Мальчик нормального телосложения,

удовлетворительного питания, тургор и окраска кожи, соматическое состояние — без особенностей, малых аномалий развития нет. Неврологический статус ребенка при поступлении: в сознании, ориентирован в месте и времени; вербальный контакт продуктивен, указания понимает и выполняет, головной боли нет, симптом Кернига слабоположительный с двух сторон. Черепные нервы: обоняние сохранено; глазные щели симметричные, зрачки округлой формы, D=S, реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранены, D=S; движения глаз в полном объеме, нистагма нет; корнеальные рефлексы D=S; лицо симметрично в покое и при мимической нагрузке; глотание, фонация не нарушены, речь с элементами дизартрии; язык по средней линии. В правых конечностях объем движений полный; мышечная сила достаточная в проксимальных и дистальных отделах в руках и ногах, парезы отсутствуют. В левых конечностях были возможны активные движения в плечевом суставе, неполный объем движений в локтевом суставе, мышечная сила в дистальных отделах руки 2 балла. Мышечная сила в левой ноге снижена в дистальных отделах до 3 баллов, выявлялась тугоподвижность в голеностопном суставе. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу S>D; сухожильные рефлексы справа живые, слева повышены с расширением зон S>D, клонус стопы, рефлекс Бабинского слева; брюшные рефлексы оживлены, D=S. В пробе Ромберга устойчив, пальценосовую пробу слева выполняет неловко из-за пареза руки. Чувствительность поверхностная и глубокая сохранены, D=S. Тазовых нарушений на момент поступления нет.

Клинический диагноз при поступлении: «ИИ в правом каротидном бассейне (средняя мозговая артерия — СМА?), предположительно кардиоэмболической этиологии, с умеренно выраженным левосторонним спастическим гемипарезом (2—3 балла), дизартрия, острый период». В неотложном порядке пациенту проведена КТ головного мозга, где описана картина неспецифического поражения белого вещества больших полушарий головного мозга, рекомендовано проведение МРТ.

В стационаре проведены: эхокардиография — пролапс митрального клапана, трикуспидальная регургитация 1-й степени, митральная 0—1-й степени; ЭКГ — нарушение процессов реполяризации в перегородочной области; УЗИ брахиоцефальных артерий: атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии справа; анализ цереброспинальной жидкости — в пределах нормы.

Лабораторное исследование системы гемостаза при поступлении: число тромбоцитов $410 \cdot 10^9/\text{л}$, время по Ли—Уайту 7,4 мин (референтные значения — 5—10 мин), активированное частичное тромбопластиновое время 29 с (норма — 22—32 с), протромбиновое время 16,8 с (норма — 14—20 с), протромбиновый индекс 0,9 (норма — 0,8—1,1), концентрация фибриногенов А 2,68 г/л (норма — 2—4 г/л), этаноловый тест отрицательный, международное нормализованное отношение 0,9 (норма 0,85—1,15), концентрация D-димеров 450 нг/мл (норма — до 400 нг/мл). Биохимический анализ крови: холестерин 5,1 ммоль/л (референтные значения — 2,8—5,5 ммоль/л), триглицериды 0,9 ммоль/л (норма — 0,4—1,6 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности 1,85 ммоль/л (референтные значения — 1,03—1,55 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности 4,66 ммоль/л (референтные показатели — 0—3,3 ммоль/л), индекс атерогенности 1,83, церулоплазмин —

324 мг/л (норма для детей старше 7 лет — 200—540 мг/л), С-реактивный белок 5 мг/л (референтные значения — 0—5 мг/л), щелочная фосфатаза — 203 Ед/л (референтные значения — 40—400 Ед/л).

С момента поступления ребенку проводили неспецифическую и симптоматическую терапию, препараты антитромботического спектра назначены не были. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика. Через 36 ч с момента госпитализации у мальчика вновь развилось ухудшение состояния: однократная рвота ночью, после сна — моторная афазия с элементами сенсорной, парез нижней части мимической мускулатуры слева, через 1 ч появилось выраженное психомоторное возбуждение, развились фокальные гемифациальные клонические судороги сначала с левой, а затем и правой стороны, левосторонний гемипарез трансформировался в тетрапарез. В связи с ухудшением состояния ребенок был переведен в отделение реанимации.

Усугубление тяжести имеющейся неврологической симптоматики, присоединение новых очаговых и общемозговых симптомов стало поводом для экстренного проведения МРТ головного мозга. Были выявлены признаки обширного инфаркта в бассейне правой СМА с отеком и компрессией правого бокового желудочка, множество острых лакунарных инфарктов в подкорковых отделах левого полушария; глиозно-кистозные очаговые изменения (вероятно, вследствие ранее перенесенных лакунарных инфарктов) (рис. 1).

Коагулограмма на момент ухудшения: число тромбоцитов увеличилось до $485 \cdot 10^9/\text{л}$, время по Ли—Уайту снизилось до 3 мин, активированное частичное тромбопла-

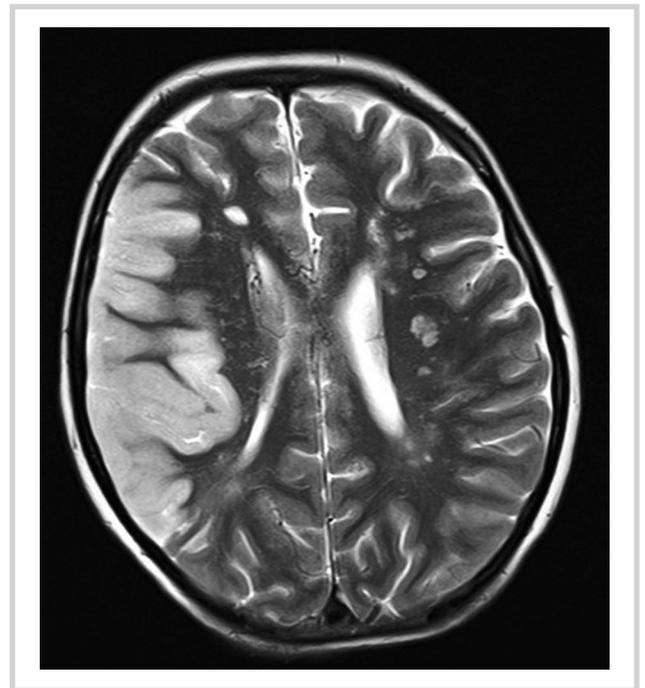


Рис. 1. Больной К. МРТ головного мозга (10-е сутки заболевания).

Картина обширного инфаркта в бассейне правой СМА с отеком и компрессией правого бокового желудочка, множеством острых лакунарных инфарктов в подкорковых отделах левого полушария; множественные глиозно-кистозно-очаговые изменения.

стиновое время 24,7 с, протромбиновое время 17 с, протромбиновый индекс 0,9, концентрация фибриногена А 3 г/л, этаноловый тест отрицательный, международное нормализованное отношение 0,8, концентрация D-димеров резко возросла — 5000 нг/мл. Зафиксировано повышение уровня гомоцистеина до 34 мкмоль/л (норма — 5—10 мкмоль/л).

Результаты МР-ангиографии были интерпретированы как выраженный спазм СМА и ПМА, были визуализированы функционирующие коллатерали из правой наружной сонной артерии через оболочечные артерии и из системы правой задней мозговой артерии, перфорирующие таламус (рис. 2). При стабилизации состояния (41-е сутки заболевания) ребенку была выполнена церебральная ангиография, по результатам которой выявлены следующие изменения: А1-сегменты ПМА и М1-сегменты обеих СМА не заполняются. Определяется мелкая сеть подкорковых анастомозов с сосудами бассейна наружной сонной артерии, а также позвоночных артерий с обеих сторон. Заключение: ангиографические признаки БММ (рис. 3). По результатам обследования ребенок консультирован нейрохирургами, рекомендовано в плановом порядке провести оперативное лечение.

По совокупности данных, полученных в динамике болезни и обследования, диагноз был пересмотрен: «БММ (выраженный двусторонний стеноз А1-сегментов ПМА и М1-сегментов СМА), тип IV. Рецидивирующие ОНМК в различных сосудистых бассейнах: ИИ в правой СМА (29.05.14), ИИ в левой СМА, острый период, комбинированный патогенетический подтип (атеротромботический и кардиоэмболический), 2 эпизода ТИА в анамнезе, множественные лакунарные инфаркты подкорковой области неизвестной давности (по результатам МРТ) на фоне возможной тромбофилии, гипергомоцистеинемии и дислипидемии. Спастический тетрапарез (справа — 2 балла, слева — 3—4 балла), псевдобульбарный синдром, сенсомоторная афазия».

Сопоставляя риск от назначения препаратов антитромботического спектра с риском повторного ИИ в остром периоде болезни на фоне предполагаемой БММ, ребенку на 10-е сутки от начала заболевания был назначен далтепарин натрия в суточной дозе 110 МЕ/кг с ежедневным контролем показателей гемостазиограммы. В течение следующих 2 нед проводилось медленное снижение низкомолекулярного гепарина до профилактических доз с параллельным введением и увеличением суточной дозы аспирина до 3 мг/кг. Помимо антитромботической терапии ребенку был назначен блокатор кальциевых каналов (нимодипин) в дозе 30 мг 4 раза в день.

На фоне получаемой терапии (низкомолекулярный гепарин + аспирин), положительной клинической динамики и показателей транскраниальной доплерографии на 14-е сутки болезни в течение суток у мальчика появилась транзиторная отрицательная динамика в виде симптомов психомоторного возбуждения, снижения мышечной силы (до 2 баллов) в левых конечностях, которая купировалась в течение суток. В дальнейшем отмечалось улучшение: мальчик стал эмоционально реагировать на осмотр, узнавать знакомые лица, выполнял некоторые команды (прослеживал за молотком, открывал рот, закрывал глаза), мог показать на картинках отдельные предметы, пытался жевать, самостоятельно садился и удерживал позу сидя. Стойко сохранились



Рис. 2. Больной К. МР-ангиография головного мозга.

Визуализируется выраженный спазм СМА и ПМА, функционирующие коллатерали из правой наружной сонной артерии через оболочечные артерии и из системы правой задней мозговой артерии, перфорирующие таламус.

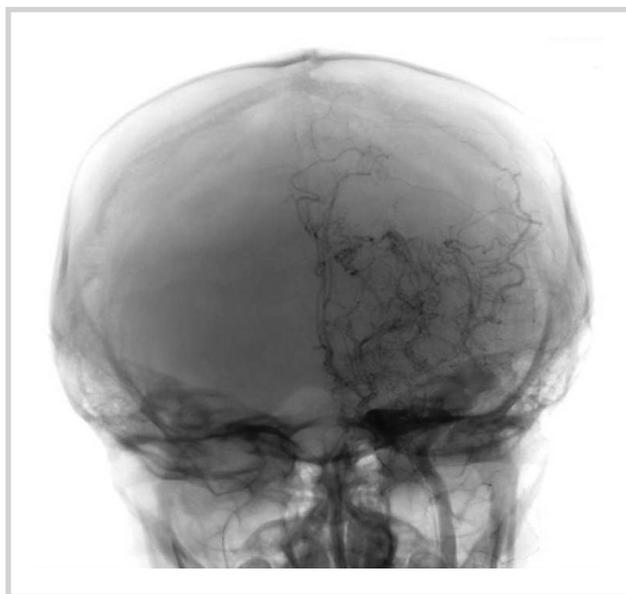


Рис. 3. Больной К. Церебральная ангиография.

Сегменты А1 ПМА и М1 обеих СМА не заполняются; определяется мелкая сеть подкорковых анастомозов с сосудами бассейна наружной сонной артерии, а также позвоночных артерий с обеих сторон: ангиографические признаки БММ.

моторный компонент афазии и двигательные нарушения (не стоит, не ходит).

Таким образом, первые клинические проявления БММ у детей характеризуются неспецифичностью и редко настораживают даже опытных специалистов. Головная боль фигурирует в качестве манифестного симптома во

множестве исследований, посвященных БММ, в том числе у детей; в литературе существует отдельное понятие — головная боль, ассоциированная с БММ (HAMД — headache, associated with moyamoya disease) [11, 15, 17, 27—29]. В то же время цефалгический синдром остается одной из самых часто регистрируемых жалоб в педиатрической неврологической практике [22—24].

Преходящая очаговая симптоматика у пациента в дебюте болезни была расценена как аура мигрени, однако большая частота приступов в начале заболевания именно для данной формы мигрени является достаточно редким симптомом [30]. У пациента с диагностированной мигренью практически нет поводов заподозрить дебют БММ, в том числе потому, что мигренозные приступы не характерны для этой врожденной сосудистой патологии [1, 11, 18, 31, 32]. Однако очаговая неврологическая симптоматика, сопровождающая эпизоды цефалгий, у мальчика *К.* могла стать поводом для дифференциальной диагностики с ТИА.

Отсутствие четких диагностических стандартов при мигрени у детей ведет к недостаточному объему обследования (необоснованный отказ от МРТ, а в случае ее проведения — невключение в нейровизуализационный протокол ангиографических методик), что приводит к диагностическим ошибкам. При этом исследователи проблемы ОНМК у детей единодушны во мнении, что наличие очаговой симптоматики в структуре мигренозного приступа является обязательным поводом для исключения/подтверждения протромботического состояния и оценки других факторов риска инсульта [16, 33, 34].

Поводом для целенаправленного поиска БММ должны стать тромбозы церебральных артерий в детском возрасте (ИИ и/или ТИА). Однако сложность детализации и объективизации очаговых симптомов у детей, особенно младшего возраста, при минимальной продолжительности ТИА, отсутствие протоколов или единых стандартов обследования при дебюте ОНМК, игнорирование необходимости использования ангиографических методик у детей могут создавать предпосылки для диагностических ошибок и отсроченности верификации БММ. ИИ у мальчика *К.* развился в типичном первом «пиковом» периоде дебюта БММ у детей и стал отправной точкой для постановки окончательного диагноза.

Если необходимость и эффективность нейрохирургической коррекции при постановке диагноза БММ не вызывает сомнений, то применение блокаторов кальциевых каналов, антикоагулянтов и дезагрегантов, других лекарственных препаратов, способных поддержать и улучшить перфузию в пораженных участках нервной системы, в детском возрасте остается поводом для дискуссии, в том числе вследствие малого числа исследований по оценке их эффективности у детей [11, 13]. Нейрохирургические вмешательства становятся не только методом радикальной и/или паллиативной помощи, но и доказывают свою состоятельность при коррекции симптоматических цефалгий при БММ [15, 18, 19, 27, 28].

В настоящее время вопрос о назначении антитромботической терапии в остром периоде и для вторичной профилактики ИИ в детском возрасте однозначно не решен. С одной стороны, препараты этой группы являются жизненно необходимыми и альтернативы им не существует, с другой стороны, требуется тщательно сопоставлять возможные риски при назначении антитромботических

средств, а также отсутствие указаний на детский возраст в инструкциях к прямым, непрямым антикоагулянтам и дезагрегантам [35]. Детские неврологи, которые ведут специализированный прием по цереброваскулярной патологии и привлекаются в качестве консультантов при обследовании таких пациентов, могут назначать аспирин детям в послеоперационном периоде или в случаях отказа от хирургического лечения. Такие рекомендации по тактике ведения больных с ИИ при подтвержденной БММ представлены в руководстве Американской ассоциации по борьбе с инсультом и кардиоваскулярной патологией у детей (класс IIb, уровень доказательности С) [16].

В остром периоде инсульта вышеописанному пациенту был назначен низкомолекулярный гепарин с параллельным титрованием дозы аспирина. Осложнений в ходе проведения антитромботической терапии не было, в дальнейшем мы планируем рекомендовать продолжительный прием аспирина с плановым мониторингом профиля эффективности и безопасности не реже чем 1 раз в 2 мес. С учетом прогрессивного течения основного заболевания, приведшего к серии ТИА и ИИ, множественным перенесенным лакунарным инфарктам, а также имеющейся предрасположенности к другим типам ИИ (кардиоэмболического характера), не исключается пожизненный прием препаратов антитромботического спектра.

У мальчика *К.* зафиксирован высокий уровень гомоцистеина с превышением показателей в 4 раза, что расценивается как умеренная гипергомоцистеинемия [36]. Гомоцистеин является продуктом превращения незаменимой аминокислоты метионина, а повышенное его содержание ведет к заболеваниям церебро- и кардиоваскулярного спектра [37—40]. Протромботическое действие гомоцистеина реализуется путем активации XII и V факторов свертывания крови, усиления экспрессии тканевого фактора, подавления выработки тромбомодулина, формирования резистентности к активированному протеину С и т.д. [37, 41, 42]. В то же время гипергомоцистеинемия — модифицируемый фактор риска ИИ, поэтому больному назначена комбинация фолиевой кислоты с витамином В₁₂ в качестве средства вторичной профилактики. Известно, что именно такой способ коррекции, а также диетотерапия способны эффективно управлять уровнем гомоцистеина и существенно снизить риск повторных сосудистых событий [16, 38, 40, 43].

Если гипергомоцистеинемия как фактор риска тромбообразования не вызывает сомнений у исследователей проблемы ОНМК, то атеротромботический вариант ИИ является казуистикой для педиатрической практики, он описан в единичных случаях и ассоциирован с доказанными генетически детерминированными дислипидемическими синдромами, большинство из которых протекает бессимптомно до взрослого возраста [37, 44—46]. Тем не менее при идентификации формы дислипидемии назначение диетотерапии и препаратов из группы статинов полагают необходимой мерой, безопасность которой у детей доказана, а эффективность считается тем более высокой, чем раньше эта терапия начата [47, 48]. При повторных исследованиях липидограммы у больного *К.* был зарегистрирован повышенный индекс атерогенности — 3,28. В настоящее время пациенту рекомендованы диетотерапия, дообследование для уточнения формы дислипидемии, в дальнейшем при отсутствии положительной дина-

мики может быть рассмотрен вопрос о назначении статинов.

ОНМК, дебютирующие в детском возрасте, являются ярким примером мультифакториальной патологии. С точки зрения многообразия причин и факторов риска ИИ, у больного *К.* выявлена генетически детерминированная васкулопатия (известная как БММ), клиническая манифестация которой произошла на фоне действия незначительных провоцирующих факторов (физическая нагрузка) в стадии, когда болезнь уже захватила существенную часть цереброваскулярного русла (по описанию МРТ соответствует стадии IV по Suzuki). Помимо этой, уже достаточной для ИИ и ТИА, причины, мальчик *К.* с высокой степенью вероятности является носителем полиморфизмов генов фолатного цикла, приводящих к гипергомоцистеинемии (34 мкмоль/л) средней тяжести, которая обладает прокоагулянтным действием. Также пациент *К.*, ско-

рее всего, имеет наследственную или врожденную дислипидемию, протромботический характер которой обусловлен снижением атромбогенности сосудистой стенки, уменьшением просвета сосудов, изменением реологических свойств крови и др. Таким образом, больной *К.* нуждается не только в планировании нескольких этапов нейрохирургических вмешательств, но и в тщательном динамическом наблюдении со стороны невролога, гематолога, углубленном обследовании липидного обмена, состояния сердечно-сосудистой системы, генетически детерминированной тромбофилии, уровня гомоцистеина и лактата и т.д. Именно многосторонняя оценка факторов риска ОНМК, даже при, казалось бы, очевидной причине, приведшей к инсульту (БММ), становится основой для построения многоплановой системы мер эффективной вторичной профилактики сосудистых событий у детей [16, 46].

ЛИТЕРАТУРА

1. Панунцев В.С., Христофорова М.И. Болезнь и синдром моямы. *Нейрохирургия*. 2001;3:6-11.
2. Takeuchi K, Shimizu K. Hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries. *Brain Nerve*. 1957;9:37-43.
3. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular «moya-moya» disease: Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol (Chic)*. 1969;20:288-299.
doi: 10.1001/archneur.1969.00480090076012.
4. Suzuki J, Takaku A, Asahi M. Comments on «moyamoya disease». In: Kudo T (Ed.) *A Disease with Abnormal Intracranial Vascular Networks*. Tokyo: Igakushion; 1967;73-75.
5. Leeds NE, Abbott KH. Collateral circulation in cerebrovascular disease in childhood via rete mirabile and perforating branches of anterior choroidal and posterior cerebral arteries. *Radiology*. 1965;85:628-634.
doi: 10.1148/85.4.628.
6. Taveras J. Multiple progressive intracranial arterial occlusions: A syndrome of children and young adults. *Am J Roentgenol*. 1969;106:235-268.
doi: 10.2214/ajr.106.2.viii.
7. Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, Tomi-naga T. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a Susceptibility Gene. *Stroke*. 2014;16(2):65-72.
doi: 10.5853/jos.2014.16.2.65.
8. Hashikata H, Liu W, Mineharu Y, Inoue K, Takenaka K, Ikeda H, Houkin K, Kuroda S, Kikuchi K, Kimura M, Taki T, Sonobe M, Ban S, Nogaki H, Handa A, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Current knowledge on the genetic factors involved in moyamoya disease. *Brain Nerve*. 2008;60(11):1261-1269.
9. Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(suppl 2):155-157.
doi: 10.1159/000352065.
10. Wang X, Zhang Z, Liu W, Xiong Y, Sun W, Huang X, Jiang Y, Ni G, Sun W, Zhou L, Wu L, Zhu W, Li H, Liu X, Xu G. Impacts and interactions of PDGFRB, MMP-3, TIMP-2, and RNF213 polymorphisms on the risk of Moyamoya disease in Han Chinese human subjects. *Gene*. 2013;526(2):437-442.
doi: 10.1016/j.gene.2013.05.083.
11. Scott RM, Smith ER. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:1226-1237.
doi: 10.1056/nejmra0804622.
12. Steiger HJ, Hänggi D, Assmann B, Turowski B. Cerebral angiopathies as a cause of ischemic stroke in children: differential diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(48):851-856.
13. Matsushima Y, Youmans JR (Ed.) *Neurological Surgery*. Philadelphia: Saunders WB; 1996;2:49: Moyamoya Disease: 1202-1223.
14. Choi JU, Kim DS, Kim EY, Lee KC. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99(suppl 2):11-18.
doi: 10.1016/s0303-8467(97)00033-4.
15. Kawabori M, Kuroda S, Nakayama N. Effective surgical revascularization improves cerebral hemodynamics and resolves headache in pediatric moyamoya disease. *World Neurosurgery*. 2013;80:5:612-619.
doi: 10.1016/j.wneu.2012.08.005.
16. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young». *Stroke*. 2008;39:2644-2691.
doi: 10.1161/strokeaha.108.189696.
17. Kim YO, Joo SP, Seo BR, Rho YI, Yoon W, Woo YJ. Early clinical characteristics according to developmental stage in children with definite moyamoya disease. *Brain Dev*. 2013;35(6):569-574.
doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.001.
18. Battistella PA, Carollo C. Clinical and neuroradiological findings of moyamoya disease in Italy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99(suppl 2):54-57.
doi: 10.1016/s0303-8467(97)00041-3.
19. Han DH, Kwon OK, Byun BJ, Choi BY, Choi CW, Choi JU, Choi SG, Doh JO, Han JW, Jung S, Kang SD, Kim DJ, Kim HI, Kim HD, Kim MC, Kim SC, Kim SC, Kim Y, Kwun BD, Lee BG, Lim YJ, Moon JG, Park HS, Shin MS, Song JH, Suk JS, Yim MB. A co-operative study: clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976—1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(11):1263-1273.
doi: 10.1007/s007010070024.
20. Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., Шанько Г.Г. Клинико-диагностические особенности эпилепсии и мигрени у детей. *Журнал ARS medica*. 2011;6(42):4-11.
21. Bowers KJ, deVeber GA, Ferriero DM, Roach ES, Vexler ZS, Maria BL. Cerebrovascular disease in children: recent advances in diagnosis and management. *Journal of Child Neurology*. 2011;26(9):1074-1100.
doi: 10.1177/0883073811413585.
22. Abu-Arafen I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1088-1097.
doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x.
23. Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, Pompilio D, Mandrino S, Cencio PG, Frigeri MC, Di Pietrantonj C. Headache prevalence and related symp-

- toms, family history and treatment habits in a representative population of children in alba Italy. *Pediatr Neurol.* 2014;51(3):348-353. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.022.
24. Kröner-Herwig B. Headache in children and adolescents: Epidemiology, biopsychosocial correlates, and psychological treatment approaches. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(8):928-934.
 25. Classification and Diagnosis Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgia and Facial Pain: Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Second edition. Cephalalgia.* 2004;24:1:1-96.
 26. Lima MM, Padula NA, Santos LC, Oliveira LD, Agapejev S, Padovani C. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988 and ICHD II-2004) for migraine in children and adolescents. *Cephalalgia.* 2005;25:1042-1047. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00954.x.
 27. Chao K, Steinberg GK. Headaches in children with moyamoya disease: does revascularization help? *World Neurosurg.* 2013;80(5):512-513. doi: 10.1016/j.wneu.2012.11.018.
 28. Ho Jun Seol, Kyu-Chang Wang, Seung-Ki Kim, Yong-Seung Hwang, Ki Joong Kim, Byung-Kyu Cho. Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery Pediatrics.* 2005;103:5:439-442. doi: 10.3171/ped.2005.103.5.0439.
 29. Zach V, Bezov D, Lipton RB, Ashina S. Headache associated with moyamoya disease: a case story and literature review. *J Headache Pain.* 2010;11(1):79-82. doi: 10.1007/s10194-009-0181-8.
 30. Soriani S, Fiumana E, Manfredini R, Boari B, Battistella PA, Canetta E, Pedretti S, Borgna-Pignatti C. Circadian and seasonal variation of migraine attacks in children. *Headache.* 2006;46:1571-1574. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00613.x.
 31. Bernstein AL. Hemiplegic migraine and moyamoya disease. *Am J Dis Child.* 1993;147(7):718-719. doi: 10.1001/archpedi.1993.02160310020008.
 32. Siddiqui MR, Khan SU, Hoque MA, Rahman KM, Mondol MB, Mohammad QD. Moyamoya disease presented as a case of hemiplegic migraine. *BMJ Case Rep.* 2010; pii: bcr0220102764. doi: 10.1136/bcr.02.2010.2764.
 33. Ebinger F, Boor R, Gawehn J, Reitter B. Ischemic stroke and migraine in childhood: coincidence or causal relation? *J Child Neurol.* 1999;14:451-455. doi: 10.1177/088307389901400708.
 34. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, Boussier MG. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology.* 2002;59:435-437. doi: 10.1212/wnl.59.3.435.
 35. *Регистр лекарственных средств России РЛС.* Доктор. Неврология и психиатрия. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: ВЕДАНТА; 2014;18:521-527.
 36. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. *Гомоцистеин.* М. 2002.
 37. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;81:165-176.
 38. Львова О.А., Гусев В.В., Ковгун О.П., Гаврилов И.В., Решетова А.Н., Степанова А.Э., Ворошилина Е.С. Детский ишемический инсульт: вклад полиморфизма генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии. *Сибирский медицинский журнал.* 2013;3:28:34-40.
 39. Kosaman C., Yilmaz Y. Etiological analysis of presumed perinatal stroke. *Brain Dev.* 2012;34(2):133-139. doi: 10.1016/j.braindev.2011.04.003.
 40. Towfighi A, Arshi B, Markovic D, Ovbiagele B. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke., myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):263-267. doi: 10.1159/000360153.
 41. Malinow MR. Homocystein and arterial occlusive disease. *J Intern Med.* 1994;236:603-617.
 42. Undas A, Williams EB, Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J Biol Chem.* 2001;276:4389-4439. doi: 10.1074/jbc.m004124200.
 43. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med.* 2001;161:5:695-700. doi: 10.1001/archinte.161.5.695.
 44. Daniels SR, Bates S, Lukin RR, Benton C, Third JL, Glueck CJ. Cerebrovascular arteriopathy (arteriosclerosis) and ischemic childhood stroke. *Stroke.* 1982;13:360-365. doi: 10.1161/01.str.13.3.360.
 45. Glueck CJ, Daniels SR, Bates S, Benton C, Tracy T, Third JL. Pediatric victims of unexplained stroke and their families: familial lipid and lipoprotein abnormalities. *Pediatrics.* 1982;69:308-316.
 46. Roach ES, Lo WD, Heyer GL. *Pediatric Stroke and Cerebrovascular disorders.* New York: Demos Medical Publishing; 2012.
 47. Shamir R, Feig JE, Fisher EA. Therapeutic approach to childhood hypercholesterolemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5:649-655.
 48. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-337. doi: 10.1001/jama.292.3.331.