

Ишемические инсульты в структуре неврологических нарушений у детей с линейной склеродермией головы

М. К. Осминина¹

М. С. Павлова²

Л. Г. Хачатрян³

Н. С. Подчерняева⁴

О. В. Шпитонкова⁵

Р. И. Биктогирова⁶

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, mk_osminina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3537-5390>

² «Бионика Диджитал», Москва, Россия, mariavysh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3365-5252>

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, ashdin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, ncherny2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7498-1636>

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, shpitonkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8132-0169>

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, biktogirovaregina@gmail.com, <https://orcid.org/009-001-3768-9775>

Резюме

Цель работы. Изучить структуру неврологических нарушений у детей с линейной склеродермией головы.

Методы. Оценка клинического и неврологического статуса пациентов, данных магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографии, определение маркеров генетической тромбофилии.

Результаты. Обследованы 60 пациентов с линейной склеродермией лица и головы — 23 мальчика (38,33%) и 37 девочек (61,67%) в возрасте от 3 до 16 лет. Средний возраст дебюта болезни составил $6,64 \pm 0,53$ года. Неврологические нарушения выявлены у половины пациентов ($n = 32$; 51,67%). Среди них дебют болезни у 26 детей (81,3%) характеризовался типичными кожными изменениями, у 8 (25%) — неврологическими знаками. Неврологические нарушения были представлены головными болями (у 43,8% детей), эпилептическими приступами (у 25%), поражением черепно-мозговых нервов, острым нарушением мозгового кровообращения (9,4%), тиками (9,4%). На магнитно-резонансных томограммах головного мозга у 27 детей из 32 с неврологическими нарушениями (84%) выявлены следующие изменения: очаги в белом веществе головного мозга (63%), реже — глиозные изменения в перивентрикулярной области (31%). Электроэнцефалографический мониторинг выявил изменения у 21 ребенка (65%), однако типичный паттерн эпилептиформной активности выявлен только у 14 детей (24%). Из трех детей с острым нарушением мозгового кровообращения у всех диагностирована генетическая тромбофилия, у двоих — аномалия сосудов головного мозга, у одного — антифосфолипидный синдром.

Заключение. В генезе инсультов у детей с линейной склеродермией лица и головы имеют значение склеродермическая васкулопатия, аномалии сосудов головного мозга, мутации в генах свертывания крови, приводящие к гиперкоагуляции.

Ключевые слова: линейная склеродермия головы, дети, неврологические нарушения, головные боли, судорожный синдром, поражение черепно-мозговых нервов, ишемический инсульт, изменения на магнитно-резонансной томограмме и электроэнцефалограмме, генетическая тромбофилия.

Для цитирования: Осминина М. К., Павлова М. С., Хачатрян Л. Г., Подчерняева Н. С., Шпитонкова О. В., Биктогирова Р. И. Ишемические инсульты в структуре неврологических нарушений у детей с линейной склеродермией головы. Лечащий Врач. 2024; 6 (27): 29–36. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.004>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Ischemic strokes in the structure of neurological disorders in children with linear scleroderma of the head

Maria K. Osminina¹

Maria S. Pavlova²

Lusine G. Khachatryan³

Nadezhda S. Podchernyaeva⁴

Olga V. Shpionkova⁵

Regina I. Biktogirova⁶

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, mk_osminina@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-3537-5390>

² Bionika Digital, Moscow, Russia, mariavysh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3365-5252>

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ashdin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ncherny2011@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-7498-1636>

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, shpionkov@rambler.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-8132-0169>

⁶ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, biktogirovaregina@gmail.com,

<https://orcid.org/0009-001-3768-9775>

Abstract

Objective. The aim of the study: analysis of the structure of neurological disorders in children with linear scleroderma of the head.

Methods. Clinical and neurological observation, MRI, EEG, examination of genetic thrombophilia markers.

Results. A total of 60 patients with linear scleroderma of the face and head (LSF) were examined: 23 boys (38.33%) and 37 girls (61.67%) aged between 3 and 16 years. The average age of disease onset was 6.64 ± 0.53 years. Neurological disorders were found in half of the patients ($n = 32$; 51.67%). Among them, disease onset in 26 children (81.3%) was characterized by typical skin changes, while in 8 (25%) it was characterized by neurological signs. Neurological disorders included headaches (in 43.8% of children), epileptic seizures (in 25%), cranial nerve involvement, acute cerebrovascular disorders (9.4%), and tics (9.4%). MRI of the brain revealed changes in 27 out of 32 children with neurological disorders (84%): white matter lesions (63%) and less commonly gliotic changes in the periventricular area (31%). EEG monitoring detected abnormalities in 21 children (65%), but a typical pattern of epileptiform activity was only found in 14 children (24%), including 6 children (10% of cases) with epileptiform activity without clinical seizures. Among the three children with acute cerebrovascular disorders, all were diagnosed with genetic thrombophilia, two had cerebral vascular malformations, and one had antiphospholipid syndrome.

Conclusion. The pathogenesis of strokes in children with LSF involves sclerodermic vasculopathy, cerebral vascular anomalies, and mutations in blood coagulation genes leading to hypercoagulability.

Keywords: linear scleroderma of the head, children, neurological disorders, headaches, seizure syndrome, cranial nerve involvement, ischemic stroke, MRI and EEG changes, genetic thrombophilia.

For citation: Osminina M. K., Pavlova M. S., Khachatryan L. G., Podchernyaeva N. S., Shpionkova O. V., Biktogirova R. I. Ischemic strokes in the structure of neurological disorders in children with linear scleroderma of the head. *Lechaschi Vrach.* 2024; 6 (27): 29-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.004>

Conflict of interests. Not declared.

Линейная склеродермия с локализацией поражения на голове (ЛСГ), также известная как склеродермия по типу «удара саблей», и синдром Парри – Ромберга, или прогрессирующая гемиатрофия лица, являются наиболее тяжелым вариантом ювенильной ограниченной склеродермии. ЛСГ протекает с деформирующим поражением мягких тканей лица и костей лицевого скелета, гемиатрофией челюстей и зубного аппарата, часто наблюдается поражение нервной системы (НС).

В крупном многоцентровом исследовании локализованной склеродермии (750 детей) поражение НС при ЛСГ отмечено у 18,5% детей [1]. Вовлечение НС в патологический процесс при ЛСГ чаще проявляется в форме цефалгий и судорожного синдрома, судороги составляют от 40-60% всех неврологических нарушений (НН) [2, 3]. У детей с ЛСГ (из 32 пациентов) поражение НС выявлено у 21%, при этом у 13% отмечались судороги, у 9% – головные боли [4]. При ЛСГ описывают развитие гемиплегической мигрени, поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН), психоневрологические

расстройства, частичный неврологический дефицит, энцефалит Рассмусена [6-8].

Поражение НС при ЛСГ сопровождается изменениями на магнитно-резонансных томограммах (МРТ) головного мозга (ГМ). В исследовании [3] из 21 ребенка с ЛСГ изменения на МРТ выявлены в 19% случаев. Чаще выявляют гиперинтенсивные сигналы от жидкости в ткани ГМ на стороне кожного поражения [8-10].

При проведении ангиографии сосудов ГМ и МРТ-ангиографии у больных ЛСГ выявляется васкулит и в качестве его последствий – церебральные сосудистые аневризмы и каверномы [11, 12].

НН могут возникнуть до дебюта кожного синдрома, одновременно с ним или же через несколько лет после него. Так, из шести детей с ЛСГ и НН [9] у пяти поражение кожи лица предшествовало неврологическим симптомам, у одного они развились на 2 месяца позже изменений на коже. Описан случай развития эпилептических эпизодов у ребенка за несколько месяцев до появления кожной симптоматики [14].

Таблица 1. Структура НН у детей с ЛСГ [таблица составлена авторами] / Structure of neurologic disorders in children children with linear scleroderma of the head [table compiled by the authors]

Неврологические нарушения	Дети с ЛСГ головы и неврологической симптоматикой (n = 32)
Головные боли	14 (43,8%)
Эпилептические приступы	8 (25%)
Очаговые поражения	4 (12,5%)
Тики	3 (9,4%)
ОНМК	3 (9,4%)
Снижение слуха	1 (3,1%)
Парасомнии и инсомнии	3 (9,4%)
Астеноневротический синдром	3 (9,4%)
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	2 (6,3%)
Эмоциональная лабильность	2 (6,3%)
Синкопальные состояния неврологического генеза	2 (6,3%)
Нарушение чувствительности (парестезии)	1 (3,1%)

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о частом выявлении НН при ЛСГ. Представленные материалы получены в результате многоцентрового исследования с помощью опросника, либо описания небольшой клинической группы, либо метаанализа публикаций по теме.

Мы представляем собственные данные, полученные на основе обследования детей с ЛСГ в одном ревматологическом центре.

Целью данного исследования было изучить спектр НН у детей с ЛСГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Университетской детской клинической больнице (УДКБ) Сеченовского университета в 2009–2020 гг. обследованы 60 детей с ЛСГ, синдромом Парри – Ромберга. Диагноз ЛСГ установлен согласно предварительным классификационным критериям локализованной склеродермии у детей [15]. Проведена клиническая оценка соматического, неврологического и психологического статуса пациентов. Выполнены инструментальные методы исследования: МРТ ГМ на аппарате Siemens «Magnetom Verio» с магнитным полем 3 Тл, ЭЭГ в моно-/биполярных отведениях с расположением электродов по международной системе «10-20» на аппарате «Энцефалан-131-03».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 60 пациентов с ЛСГ: 23 мальчика (38,33%) и 37 девочек (61,67%) от 3 до 16 лет. Средний возраст дебюта болезни составил $6,64 \pm 0,53$ года.

НН при осмотре неврологом были выявлены у половины пациентов (n = 32; 51,67%). Из них у 26 детей (81,3%) дебют болезни характеризовался типичными кожными изменениями, у 8 (25%) — неврологическими знаками.

Наиболее часто НН были представлены головными болями, эпилептическими приступами, поражением ЧМН, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), тиками (табл. 1).

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЛСГ и ОНМК [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients with ischemic stroke [table compiled by the authors]

Характеристика пациентов	Пациент С. С.	Пациент Ш. М.	Пациент Ф. Е.
Пол, возраст на момент ОНМК	Мальчик, 10 лет	Мальчик, 7 лет	Девочка, 6 лет
Дебют болезни	Кожный синдром	Ишемический инсульт	Ишемический инсульт
Время появления ОНМК	Через 2 года 4 мес после кожного синдрома	За 1 год до кожного синдрома	За 1 год 2 мес до кожного синдрома
Локализация очага инсульта и гемипоражения кожи головы	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Число инсультов/ транзиторных ишемических атак	1	1/13	1/5
Судороги	Нет	Есть	Есть
Неврологический дефицит	Гемипарез справа	Альтернирующий синдром: асимметрия носогубных складок слева и гемиплегия правой руки	Левосторонний гемипарез
Генетическая тромбофилия	Выявлена	Выявлена	Выявлена
Антифосфолипидные антитела	Выявлены	Нет	Нет
МРТ головного мозга	Очаги глиоза в белом веществе лобных и теменных долей перивентрикулярно с выявлением участков глиоза и кавитации в левом таламусе и базальных ядрах	Очаги 2-6 мм, сливающиеся между собой в белом веществе ГМ перивентрикулярно в области переднего рога и тела левого бокового желудочка и конвексально	Множественные очаги глиоза белого вещества правой гемисферы, очаг с выраженным геморрагическим пропитыванием в области головки хвостатого ядра
Аномалия сосудов ГМ (АСГМ)	Не выявлена	Задняя трифуркация левой внутренней сонной артерии	Артериовенозная мальформация правой задней мозговой артерии и правой средней мозговой артерии
ЭЭГ	Эпилептиформная активность в лобно-височном, центральном отделе левого полушария	Эпилептиформная активность в лобно-височном отделе левого полушария	Дисфункция дизэнцефальных мозговых структур

Таблица 3. Мутации в генах свертывания крови у пациентов с ОНМК [таблица составлена авторами] / Mutations in blood clotting genes in patients with ischemic stroke [table compiled by the authors]

Наименование фактора/мутации в гене	Пациент С. С.	Пациент Ш. М.	Пациент Ф. Е.
Протромбин (коагуляционный фактор II) (F II с *96 G > A)	GG	GG	GG
Фактор V Лейдена (F V Arg506Gln G > A)	GG	GG	GG
Коагуляционный фактор VII (F V Arg353Gln G > A)	GG	GA	GG
Коагуляционный фактор XII (F XII с.-4 C > T)	CC	CT	CT
Коагуляционный фактор (XIII Val35Leu G > T)	GG	GG	GG
Фибриноген бета (FGB beta с.-455 G > A)	GA	GG	GG
Тромбоцитарный гликопротеин 1 В (GPIBA с.-5 T > C)	TT	TT	TT
Тромбоцитарный гликопротеин 1 В (GPIBA Thr145Met T > C)	TT	TT	CC
Интегрин альфа-2 (ITGA2(GPIA)807 C > T)	CT	CT	CT
Тромбоцитарный рецептор фибриногена (ITGB3(GPIIIa)Leu59Pro T > C)	TT	TT	TT
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR Ala222Val C > T)	CT	CC	CT
Метионинсинтаза (MTR Asp919Gly A > G)	AG	AG	AG
Метионинсинтазаредуктаза (MTRR Ile22Met A > G)	AG	AG	AG
Ингибитор активации плазминогена (PAI-I (SERPINE)-675 5G > 4G)	4G/4G	5G/5G	5G /4G
P-селектин лиганд гликопротеина (SELPLG Met6211c G > A)	GG	GG	GG
Янус-киназа 2 (JAK 2 Val617Phe G > T)	GG	GG	GG

Примечание. Жирным шрифтом выделены гены с мутацией.

Головные боли встречались чаще всего (43,8%). Большинство пациентов были с цефалгией напряжения, генез которой остается невыясненным до конца.

Второе место по частоте встречаемости заняли эпилептические приступы, наблюдавшиеся у восьми пациентов (25%), при этом у семи больных приступы встречались неоднократно на протяжении ряда лет и носили генерализованный характер, а у троих судороги предшествовали кожным проявлениям заболевания.

При проведении ЭЭГ-мониторинга изменения выявлены у 21 ребенка (65%) с НН, однако типичный паттерн эпилептиформной активности обнаружился только у 14 (24%) из них. У остальных 7 детей отмечались функциональные нарушения коры ГМ.

У 4 пациентов наблюдалось очаговое поражение ЧМН (12,4%): *n. facialis*, *n. trigeminis*, птоз века. Во всех случаях изменения возникли спустя более трех месяцев и после кожного дебюта.

Из 32 детей с НН (84%) изменения на МРТ ГМ выявлены у 27. Чаще встречались очаги в белом веществе ГМ (63%), реже — глиозные изменения в перивентрикулярной области (31%). У трех детей (6%) верифицированы изменения, характерные для последствий ОНМК. Полученные данные о характере и частоте НН совпадают с имеющимися сведениями в литературе, за исключением случаев ОНМК, что требует более подробного описания (табл. 2).

Клиническими проявлениями ОНМК у детей были ограничения объема движений, паретическая походка, дискоординация, дизартрия, эпилептические приступы.

У одного пациента заболевание началось с кожного процесса, в двух случаях дебютировало с ОНМК в сочетании с эпилептическими приступами за год и более до поражения кожи лица, позже сформировалась симптоматическая фокальная эпилепсия.

Анализ случаев выявил, что у двух пациентов (Ш. М. и Ф. Е.) при проведении МРТ с контрастом в сосудистом режиме выявлены АСГМ. У пациента Ф. Е. установлены признаки артериовенозной мальформации правой задней мозговой и правой средней мозговой артерий. В остром периоде выявлен ишемический очаг с геморрагическим компонентом в области подкорковых ядер правой гемисферы. Позже в этой зоне сформировались множественные очаги глиоза.

У пациента Ш. М. выявлена картина задней трифуркации левой внутренней сонной артерии. Примечательно, что у обоих пациентов с АСГМ эпизоды ОНМК возникали задолго до появления характерных изменений на коже и были многократными.

У пациента с однократным ОНМК (С. С.) без АСГМ заболевание дебютировало с кожного синдрома. На МРТ за год до эпизода ОНМК выявлены очаговые изменения белого вещества левой гемисферы. Эпилептических приступов не было, однако на ЭЭГ выявлена эпилептиформная активность в лобно-височном отделе левого полушария. Также выявлены маркеры антифосфолипидного синдрома: антитела (АТ) к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт.

Ишемические поражения ГМ во всех случаях выявлены на стороне кожного поражения, в двух случаях совпадали с аномалиями строения сосудов ГМ.

У пациента С. С. выявлены гомозиготная мутация в гене *PAI-I*, гетерозиготные мутации в генах фолатного цикла *MTR*, *MTRR*, *MTHFR*, фибриногена бета, интегрин альфа-2. У пациента Ш. М. установлены гетерозиготная мутация в гене коагуляционных факторов VII и XII, интегрин альфа-2, *MTRR*, у пациента Ф. Е. — гомозиготная мутация в гене тромбоцитарного гликопротеина 1В, гетерозиготные мутации в генах коагуляционного фактора XII, *PAI-I*, *MTR*, *MTRR*, *MTHFR*, интегрин альфа-2 (табл. 3).

Множественные гетерозиготные мутации в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла, гетерозиготная мутация в гене интегрин альфа-2 выявлены во всех случаях. У двух детей выявлена гомо- и гетерозиготная мутация *PAI-I*.

На рис. 1 в белом веществе левой гемисферы в лобной и теменной долях отмечаются единичные разнокалиберные (размером от 3 до 8 мм) неправильной формы округлые участки усиления МР-сигнала в режиме T2, Flair. В области левого гипоталамуса — линейный участок измененного МР-сигнала 15 × 3 мм.

На рис. 2 представлено очаговое поражение белого вещества левого полушария мозга ишемического генеза с вовлечением области подкорковых ядер, пара- и перивентрикулярных отделов гемисферы.



Рис. 1. МРТ головного мозга пациента С. С. [предоставлено авторами] / Brain MRI of patient S. S. [provided by the authors]



Рис. 2. МРТ головного мозга пациента Ш. М. [предоставлено авторами] / Brain MRI of patient Sh. M. [provided by the authors]

На рис. 3 представлены: А — множественные участки глиозных изменений теменной и височной долей и хвостатого ядра справа, атрофические изменения правого гиппокампа и В — очаги геморрагического пропитывания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования поражение НС при ЛСГ выявлено более чем у половины пациентов (у 32 из 60; 51,6%). Показано, что у 8 детей (25%) неврологические знаки

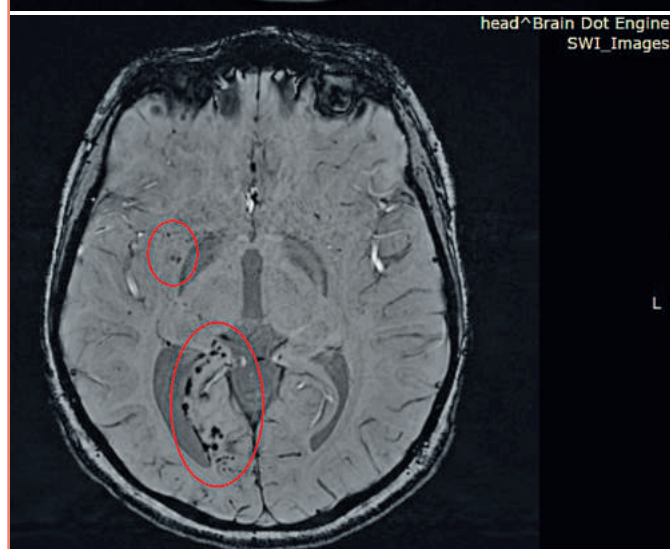


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Ф. Е. [предоставлено авторами] / Brain MRI of patient F. E. [provided by the authors]

предшествовали типичному для склеродермии поражению кожи. Самыми частыми НН были головные боли (43%), вторыми по частоте — эпилептические приступы (25%), далее следовали тики, поражение ЧМН, что совпадает с данными исследований других авторов [1, 2].

Похожие результаты получены в метаанализе 2013 г. [16], включавшем 224 пациента с ЛСГ: судороги отмечались у 41%, головная боль — у 18,8%, когнитивные нарушения — у 8,4%, нейропатия тройничного нерва — у 16,5%. В другом исследовании НН установлены у 35% из 54 взрослых больных ЛСГ, у большинства в виде судорог (73%). У 16% больных НН предшествовали поражению кожи [17].

На МРТ головного мозга у 27 из 32 детей с НН (84%) выявлены изменения в виде очагов в белом веществе и глиозных изменений в перивентрикулярной области на стороне поражения кожи, что совпадает с данными других авторов [4, 18].

Патогенез поражения НС при данной форме ЛСГ до конца неясен. В литературе представлены две основные его концепции. Первая — сосудистая. Считается, что васкулопатия, эндотелиопатия, склеротические изменения сосудов ГМ

и нейроглии обусловлены изменениями в рамках склеродермии. Данные аутопсии пациентов с ЛСГ указывают на воспалительную инфильтрацию как паренхимы ГМ, так и стенок сосудов при гистологических исследованиях ГМ [19, 20]. В сосудах малого калибра выявляют признаки васкулита, глиозные изменения как признак хронического воспаления, лептоменингеальный лентовидный склероз, утолщение стенок сосудов мозга [21].

Вторая гипотеза патогенеза связана с тем, что ткани лица и подлежащая паренхима ГМ имеют единый клеточный предшественник, раннее повреждение которого с одной стороны роstralной нервной трубки может вызвать впоследствии одностороннее поражение.

По нашим данным, очаговые изменения ткани ГМ и локализация очагов ОНМК отмечены на стороне поражения кожи, что отражает поражение сосудов в рамках склеродермии и согласуется с данными других авторов [18].

Важно отметить, что у двух из трех пациентов с ОНМК имелись АСГМ, что усугубляло склеродермическую васкулопатию. S. Dupont в своей работе также сообщал об АСГМ при ЛСГ, однако эпизодов ишемических инсультов (ИИ) у пациентов не было [22].

Описание ИИ у детей с ЛСГ приводится нами впервые. Среди взрослых с ЛСГ есть описание случая ИИ и повторных геморрагических инсультов. ИИ с левосторонним гемипарезом описан у женщины 73 лет с ЛСГ [23], очаг располагался в бассейне правой средней мозговой артерии, где выявлен стеноз. Авторы объясняют развитие ИИ склерозом сосудов ГМ вследствие склеродермии. Однако известно, что склероз сосудов в пожилом возрасте может быть вызван атеросклеротическими процессами.

Во втором наблюдении представлены эпизоды повторных геморрагических инсультов у 39-летнего мужчины с ЛСГ [24]. Авторы усматривают патогенетическую связь инсульта и склеродермии.

Факторами риска развития инсульта в детском возрасте называют артериопатии, в том числе врожденные АСГМ, мутации в генах свертывания крови, приводящие к гиперкоагуляции (мутация Лейдена, *MTHFR* и другие), дефицит естественных антикоагулянтов (протеина C, S, антитромбина III), наличие АТ к фосфолипидам [25].

Нарушения в генах ферментов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты, снижают их активность и могут приводить к повышению уровня гомоцистеина, который является самостоятельным фактором риска тромбоза и инсульта [26], также есть указания на роль гомоцистеина в патогенезе вазоконстрикции при системной склеродермии [27]. У всех наших пациентов были выявлены мутации в генах фолатного цикла.

У двух пациентов выявлены мутации в гене *PAI-1*: они признаны значимыми для фибринолиза и повреждения эндотелия [28]. Таким образом, можно говорить о сочетании двух неблагоприятных факторов — дефектном метаболизме фолиевой кислоты и дефектном фибринолизе.

У одного пациента выявлена мутация в гене фибриногена, которая также является значимым фактором риска тромбообразования [29]. Замена G (гуанина) на A (аденин) в регуляторной области гена *FGB* ассоциирована с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена.

Помимо мутаций в генах свертывания, у всех пациентов выявлены мутации в генах рецепторов тромбоцитов — интегрин альфа-2 (ITGA2). Наличие T-аллеля ассоциируется с увеличением скорости агрегации тромбоцитов, что может

являться фактором риска ИИ, гомозиготная мутация в гене тромбоцитарного рецептора 1B усиливает агрегацию тромбоцитов, ускоряя тромбообразование. Выявленные мутации явились предрасполагающими факторами для ИИ. Другим провоцирующим фактором является иммунологическая и воспалительная активность склеродермии, что снижает антитромботический потенциал эндотелия, повышая риск тромбоза [30].

Таким образом, причины ИИ у пациентов имеют мультифакториальную природу, обусловленную сочетанием аномалии сосудов ГМ, мутаций в генах свертывания крови, приводящих к гиперкоагуляции и склеродермической васкулопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования выявили вовлечение в процесс нервной системы у половины пациентов с ЛСГ. Наиболее частыми неврологическими проявлениями были головные боли, судорожные приступы, нарушения ЧМН, тики и ИИ. Важно, что неврологические нарушения возникали до развития характерного поражения кожи.

Жизнеугрожающие неврологические проявления, такие как ИИ, у детей с ЛСГ делают целесообразным обязательное проведение МР-ангиографии для выявления возможных АСГМ и обследование на наличие генетической тромбофилии. Это позволит своевременно назначать базисную терапию ЛСГ для профилактики ОНМК и купирования активности васкулита, а также заместительную терапию фолиевой кислотой и витаминами группы B. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — Осминина М. К., Хачатрян Л. Г., Подчерняева Н. С.

Сбор и обработка материала — Осминина М. К., Павлова М. С., Шпитонкова О. В.

Статистическая обработка — Павлова М. С., Биктогирова Р. И.

Написание текста — Осминина М. К., Шпитонкова О. В., Павлова М. С.

Редактирование — Подчерняева Н. С., Хачатрян Л. Г.

Contribution of authors:

Concept and design of the study — Osminina M. K., Khachatryan L. G., Podchernyaeva N. S.

Collection and processing of material — Osminina M. K., Pavlova M. S., Shpionkova O. V.

Statistical processing — Pavlova M. S., Biktogirova R. I.

Text writing — Osminina M. K., Shpionkova O. V., Pavlova M. S.

Editing — Podchernyaeva N. S., Khachatryan L. G.

Литература/References

1. Zulian F., Athreya B. H., Laxer R., et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology* (Oxford). 2006; 45 (5): 614-20. DOI: 10.1093/rheumatology/kei251. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16368732 DOI: 10.1093/rheumatology/kei251.
2. Ayşe Akbaş, Fadime Kılınç, Yıldız Hayran. A Comparison of Clinical, Demographic and Treatment Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Patients Diagnosed With Localized Scleroderma. *Dermatol Pract Concept*. 2024; 14 (1): e2024023. DOI: 10.5826/dpc.1401a23.
3. Nguyen K., Atty C., Ree A. Linear scleroderma en coup de sabre presenting with seizures. *Radiol Case Rep*. 2020; 15 (11): 2164-2170. Published online 2020 Sep 3. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.08.011.
4. Tasleem Arif, Rafiya Fatima, Marwa Sami. Parry-Romberg syndrome: a mini review. *Acta Dermatovenereol APA*. 2020; 29: 193-199. DOI: 10.15570/actaapa.2020.39.

5. Yvonne E., Chiu M. D., Sheetal Vora M. D., Eun-Kyung M. Kwon B. A., et al.
A Significant Proportion of Children with Morphea En Coup De Sabre and Parry-Romberg Syndrome Have Neuroimaging Findings. *Pediatr Dermatol.* 2012; 29 (6): 738-748. DOI: 10.1111/pde.12001.
6. Yavuz Semiz, Ralfi Singer, Ilteris Oguz Topal, et al. A Case of Linear Scleroderma En Coup de Sabre Accompanied with Migraine with Visual Aura and Idiopathic Intracranial Hypertension. *Indian J Dermatol.* 2023; 68 (3): 346-348. DOI: 10.4103/ijid.ijd_992_22.
7. Glaser D. H., Schutt S. C., Schollaert-Fitchil K., Torok K. Linear Scleroderma of the Head - Updates in management of Parry Romberg Syndrome and En coup de sabre: A rapid scoping review across subspecialties. *Eur J Rheumatol.* 2020; 7 (Suppl1): S48-S57. DOI: 10.5152/eur-jrheum.2019.19183. DOI: 10.5152/euryheum.2019.19183.
8. Papara C., De Luca D. A., Katja Bieber Morphea. The 2023 update *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1108623. DOI: 10.3389/fmed.2023.1108623.
9. Zhuo X. W., Fang F., Gong S. Analysis of clinical and imaging features of 6 cases of linear scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement in children Chinese journal of pediatrics 2022; 60 (11): 1147-1152. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220429-00396.
10. Winnie Fan, Bianca Obiakor, Rebecca Jacobson, et al. Clinical and therapeutic course in head variants of linear morphea in adults: a retrospective review *Arch Dermatol Res.* 2023; 315 (5): 1161-1170. DOI: 10.1007/s00403-022-02478-1.
11. Zaid Waqar, Haris Majid. Neurological Manifestations in Two Cases of En Coup De Sabre Case Reports *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022; 32 (12): SS193-SS196. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.Supp0.SS193.
12. Lis-Świąty A., Brzezińska-Wcisło L., Arasiewicz H. Neurological abnormalities in localized scleroderma of the face and head: a case series study for evaluation of imaging findings and clinical course. *Int J Neurosci.* 2017; 127 (9): 835-839. DOI: 10.1080/00207454.2016.1244823.
13. Noor Alwash, Naila Dinani, Jessie Felton. A case of multiple cerebral cavernomas associated with en coup de sabre scleroderma 2020; 37 (1): 237-238. DOI: 10.1111/pde.14052. Epub 2019 Nov 2216.
14. Sartori S., Martini G., Calderone M., Patrizi A., Gobbi G., Zulian F. Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Case Reports Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27 (3 Suppl 54): 64-67.
15. Laxer R. M., Zulian F. Localized scleroderma *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18 (6): 606-613. DOI: 10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3.
16. Amaral T. N., Peres F. A., Lapa A. T., et al. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43 (3): 335-347. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.05.002>.
17. Tollefson M. M., Witman P. M. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56 (2): 257-263. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.10.959.
18. Knights H., Minas E., Khan F., et al. Magnetic resonance imaging findings in children with Parry-Romberg syndrome and en coup de sabre. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19 (1): 42. DOI: 10.1186/s12969-021-00512-6.
19. Héron E., Fornés P., Rance A., et al J. N. Brain involvement in scleroderma: two autopsy cases. *Stroke.* 1998; 29 (3): 719-721.
20. Kraus V., Lawson E. F., von Scheven E., et al. Atypical cases of scleroderma en coup de sabre. *J Child Neurol.* 2014; 29 (5): 698-703. DOI: 10.1177/0883073813520494.

21. Stone J., Franks A. J., Guthrie J. A., et al. Scleroderma "en coup de sabre": pathological evidence of intracerebral inflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 382-385.
22. Dupont S., Catala M., Hasboun D., et al. Progressive facial hemiatrophy and epilepsy: a common underlying dysgenetic mechanism. *Neurology*. 1997; 48: 1013-1018.
23. Kanzato N., Matsuzaki T., Komine Y., et al. Localized scleroderma associated with progressing ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1999; 163 (1): 86-89. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00267-6.
24. Takahashi T., Asano Y., Oka T., et al. Scleroderma en coup de sabre with recurrent episodes of brain hemorrhage. *J Dermatol*. 2016; 43 (2): 203-206. DOI: 10.1111/1346-8138.13023.
25. Fox C., MD, MAS. Pediatric Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Disease*. 2023; 2 (29): 566-583. DOI: 10.1212/CON.0000000000001239.
26. Guerreiro L., Sofia Rosado Julião, Alves M. Ischemic stroke and homocysteine: To test or not to test? *Rev Port Cardiol*. 2023; 42 (11): 931-932. DOI: 10.1016/j.repc.2023.04.016.
27. Morales-González V., Galeano-Sánchez D., Covaleda-Vargas J. E., et al. Metabolic fingerprinting of systemic sclerosis: a systematic review. *Front Mol Biosci*. 2023; 10: 1215039. Published online 2023 Aug 8. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1215039.
28. Lemaire R., Burwell T., Hong Sun, et al. Resolution of Skin Fibrosis by Neutralization of the Antifibrinolytic Function of Plasminogen Activator Inhibitor 1 *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (2): 473-483. DOI: 10.1002/art.39443.
29. Borodina I., Salavatova G., Shardina L. Polymorphisms of F2 (G20210A), F5 (G1691A), F7 (G10976A), F13 (G13T), FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1 genes and its association with thrombotic complications in patients suffering from Takayasu aortoarteritis of Urals population. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2021; 49 (6): 448-455. DOI: 10.5543/tkda.2021.69741.
30. Filippini A., Tamagnone L., D'Alessio A., et al. Endothelial Cell Metabolism in Vascular Functions Cancers (Basel). 2022; 14 (8): 1929. DOI: 10.3390/cancers14081929.

Сведения об авторах:

Осминина Мария Кирилловна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19; mk_osminina@mail.ru

Павлова Мария Сергеевна, к.м.н., врач, Общество с ограниченной ответственностью «Бионика Диджитал», Россия, 117485, Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 1; mariavysh@gmail.com

Хачатрян Лусине Грачиковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19; ashdin@mail.ru

Подчерняева Надежда Степановна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19; ncherny2011@mail.ru

Шпитонкова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19; shpitonkov@rambler.ru

Биктогирова Регина Ильдусовна, студентка 5-го курса института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19; biktogirovaregina@gmail.com

Information about the authors:

Maria K. Osminina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; mk_osminina@mail.ru

Maria S. Pavlova, Cand. of Sci. (Med.), Doctor, Bionics Digital Limited Liability Company, 30/1, building 1 Obrucheva str., Moscow, 117485, Russia; mariavysh@gmail.com

Lusine G. Khachatryan, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; ashdin@mail.ru

Nadezhda S. Podchernyaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; ncherny2011@mail.ru

Olga V. Shpitonkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; shpitonkov@rambler.ru

Regina I. Biktogirova, 5th year student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; biktogirovaregina@gmail.com

Поступила/Received 23.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 20.05.2024

Принята в печать/Accepted 21.05.2024