

Рідкісні причини виникнення інсультів у осіб молодого віку

■ Борзенков С.І.

лікар-нейрохірург вищої категорії Броварської центральної районної лікарні

■ Свиридова Н.К.

д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ Борзенкова Л.М.

лікар-невролог вищої категорії Броварської центральної районної лікарні

Резюме

До однієї з причин, що може привести до виникнення інсульту в осіб молодого віку відноситься хвороба Фабрі. Це одне з рідкісних, генетично – детермінованих захворювань з X – зчепленим типом успадкування, що відноситься до групи лізосомних захворювань накопичення (синоніми: дифузна універсальна ангіокератома, спадковий дистонічний ліпідоз, дефіцит альфа-галактозидази А). Генетика хвороби Фабрі зумовлена мутаціями в гені GLA, що характеризується значним зниженням активності або відсутністю ферменту α-галактозидази А. Ці відхилення приводять до накопичення глікофосфоліпідів, а саме цераміду, який накопичується в цитоплазмі або лізосомах клітин різних органів та тканин, порушуючи їх функцію, викликаючи ішемію та фіброз тканин. Специфічною лабораторною діагностикою є визначення активності альфа-галактозидази А. При хворобі Фабрі активність альфа-галактозидази А в крові у чоловіків завжди знижена, а у жінок активність GLA може бути біля нижньої межі норми, або дещо нижче її, або нормальною. При хворобі Фабрі застосовують симптоматичну терапію та ферментно замісну терапію, яка направлена на зниження вираженості та попередження симптомів хвороби Фабрі. Лікування антитромбоцитарними препаратами повинен бути основою лікування. При своєчасному доступі до ферментозамісної терапії прогноз сприятливий.

Ключові слова: клініка хвороби Фабрі, діагностика хвороби Фабрі, лікування хвороби Фабрі

Хвороба Фабрі – це прогресуюче, спадкове, зчеплене з X-хромосомою захворювання, що характеризується спадковим дефіцитом ферменту лізосомальної α-галактозидази А та призводить до накопичення гліколіпідів в цитоплазмі і лізосомах клітин різних органів і тканин. Характерні

прояви: неврологічні (болі), шкірні (ангіокератоми), ниркові (протеїнурія, ниркова недостатність), серцево-судинні (кардіоміопатія, аритмія), кохлео-вестибулярні, цереброваскулярні (транзиторні ішемічні атаки, інсульти). В останні роки завдяки впровадженню нових методів лікування інтерес до хвороби Фабрі значно зріс. С хворобою Фабрі був зв'язав ряд помилок. Наприклад, довгий час дане захворювання вважалося поліорганною патологією. Сьогодні відомо, що хвороба Фабрі може протікати з ураженням як декількох, так і однієї системи (серцево-судинної, сечовидільної, нервової) [1]. Раніше вважали, що через рецесивне успадкування зчеплене з X – хромосомою більшість пацієнтів з хворобою Фабрі – чоловіки, а клінічні прояви у жінок або мінімальні, або відсутні. В наш час не викликає сумнівів той факт, що клінічна картина у жінок, які страждають на цю патологію, може бути такою ж яскравою, як у чоловіків. У минулому хвороба Фабрі описували як захворювання, дебютує на другому-третьому десятилітті життя. Зараз встановлено, що клінічні прояви хвороби можуть виникати в перші роки життя, а накопичення патологічного субстрату в клітинах організму, що призводить до розвитку симптомів, починається у внутрішньо-утробному періоді розвитку [2]. Хвороба Фабрі як і раніше відносять до рідкісних генетичних захворювань, оскільки її поширеність, за даними міжнародних досліджень, коливається від 1: 117 000 до 1: 476 000 живих новонароджених [3, 4]. З 2001 р в світовій медичній практиці при хворобі Фабрі використовують специфічну патогенетичну ферментозамісну терапію, що дозволяє при ранній діагностиці і своєчасному початку лікування вплинути на перебіг цього важкого, неухильно прогресуючого захворювання.

Хвороба Фабрі або хвороба Андерсона-Фабрі – спадкове захворювання, що відноситься до групи лізосомних хвороб накопичення, обумовлене значним зниженням активності або відсутністю ферменту α-галактозидази А. Дефіцит ферменту призводить до накопичення глоботріаозілцераміду і глікофосфоліпідів в лізосомах клітин різних органів, включаючи серце, нирки, нервову систему і ендотелій судин.

Вперше хвороба Фабрі була описана в 1898 р. двома дерматологами незалежно один від одного – Джоном Фабрі (J. Fabry) з Німеччини і Вільямом Андерсоном (W. Anderson) з Англії. Існує менш поширена назва захворювання – хвороба Андерсона – Фабрі. У дитячому віці захворювання проявляється болями в кистях і стопах, ангіоке-

ратомою гіпогідрозом, астенією. В більш старшому віці приєднуються біль у животі, ураження нирок, серця, можливі транзиторні ішемічні атаки, інсульт. Захворювання носить прогресуючий характер, супроводжується зниженням якості і тривалості життя. Смерть пацієнтів, як правило, настає на 4-м десятилітті життя від серцево-судинних, цереброваскулярних ускладнень або ниркової недостатності. [5]. Кількість зареєстрованих випадків від 1 на 476 000 до 1 в 117 000 [6]. Поява скринінгу новонароджених дозволила виявити несподівано високу поширеність захворювання в Італії, що становить від 1 до 3100 новонароджених [7]. У чоловіків і жінок з раннім інсультом частота хвороби Фабрі складала 4,2% – 2,15% відповідно, з гіпертрофією лівого шлуночка неясного походження – 0,9–3,9% , з термінальною нирковою недостатністю – 0,33% і 0,10% [8]

Причиною захворювання є різноманітні мутації в гені GLA, який кодує синтез ферменту α -галактозидази А. Ген знаходиться на довгому плечі Х-хромосоми (ділянка Xq22), тип успадкування хвороби – зчеплений з Х хромосомою, у зв'язку з чим частіше хворіють хлопчики і чоловіки. Вельми цікавим фактом є те, що жінки-носії мутантного гена можуть мати клінічну картину захворювання не менш важку ніж у гомозиготних чоловіків. Ця особливість хвороби Фабрі, можливо, пов'язана з феноменом інактивації «здорової» Х-хромосоми, описаним М. Ф. Lyon [9].

Ген GLA складається з 7 екзонів, протяжністю від 92 до 291 пар нуклеотидів. Дефекти гена GLA надзвичайно різноманітні, до теперішнього часу ідентифіковано 599 мутацій і поліморфізмів в гені GLA, в тому числі 435 патогенетичних «точкових» мутацій, що змінюють кінетичні властивості і стабільність галактозидази А. Більшість мутацій є унікальними для кожної сім'ї. Найбільш часто зустрічаються міссенс (76,4%) і нонсенс (16,4%) мутації. Більш протяжні делеції і інсерції виявляють значно рідше [10]

Недостатність лізосомального ферменту α -галактозидази А, кодованого GLA, викликає акумуляцію нейтральних сфінголіпідів з термінальними залишками α -галактозила в лізосомах різних тканин і фізіологічних рідин людського організму. Основним акумульованим сфінголіпідом є глоботриозилцерамід (Gb3). В організмі здорової людини Gb3, що є одним з продуктів розпаду старих еритроцитів, розщеплюється α -галактозидазою А на лактозу і лактозилцерамід.

У людини, що страждає хворобою Фабрі, Gb3 накопичується в ендотеліальних, периваскулярних і гладком'язових клітинах кровоносних судин, гангліюцитах вегетативної нервової системи, епітеліальних клітинах ниркових клубочків і каналців, кардіоміюцитах, в рогівці, в гістіоцитарних і ретикулярних клітинах сполучної тканини, що призводить до порушень функцій серцево-судинної системи, ниркової системи, нервової системи, шлунково-кишкового такту, шкіри, органів зору та слуху. Спроби дослідження генофенотипових кореляцій пов'язані з рядом труднощів: низькою

частотою виявлення захворювання, сімейним характером більшості мутацій. Існує гіпотеза, що крім специфіки окремих мутацій на формування фенотипу впливають і інші гени. Це припущення пов'язане з тим, що поліморфність клінічної картини з наявністю як важких, так і м'яких фенотипів має місце навіть у членів однієї родини [11].

Виділяють дві форми хвороби – класичну та атипичну (пізній початок, ізольоване ураження головного мозку, серця або нирок).

Головні симптоми хвороби Фабрі **Зовнішній вигляд**

Гомозиготні чоловіки часто мають характерний зовнішній вигляд, нагадують хворих з акромегалією – виступаючі супраорбітальні дуги і лобні горби, виступаюча нижня щелепа, збільшені губи, запале перенісся (з 12-14 років). Однією з ранніх найзамітніших ознак є ангіокератоми, дрібні червонувато-фіолетові не болючі папули. З віком кількість папул збільшується, деякі елементи висипу досягають до 10 мм. Найчастіша локалізація в ділянці губ, пальців рук і ніг, ано-генітальній ділянці (при досягненні статевої зрілості), хоча наявність ангіокератом не є специфічною ознакою, оскільки вони спостерігаються і при інших вроджених патологіях.

При офтальмологічному огляді з використанням щілинної лампи у хворих спостерігаються мутні золотисті вихороподібні відкладання субстрату в рогівці ока. На гостроту зору ці відкладення, як правило не впливають. Тривале використання аміодарону викликає зміни в рогівці, що зникають при відміні препарату.

Больовий синдром

Біль незвичного характеру один з найчастіших і ранніх симптомів хвороби Фабрі. Розрізняють два види больового синдрому у пацієнтів з хворобою Фабрі:

- нейропатичний біль (постійний біль, печія, поколювання, відчуття постійного дискомфорту). Ці болі переважно локалізуються на стопах і долонях.

- больові кризи (приступи час від час виникаючого сильного пекучого болю, що локалізується в долонях та стопах і інколи поширюється на інші частини тіла, цей біль має настільки сильний та виснажливий характер, що може приводити до суїцидальних спроб). Фізичні навантаження, зміни температури навколишнього середовища та прийом алкоголю можуть провокувати приступи болю.

Вегетативні порушення

Спостерігається порушення потовиділення у частини хворих від гіпогідрозу до ангідрозу. Вважається, що причиною цього є пошкодження нервів та клітин потових залоз. В результаті чого хворі не переносять фізичних навантажень швидко втомлюються, відчувають перегрів навіть при помірних навантаженнях. Одночасно спостерігається зменшення слезовиділення і саливації, виражена ортостатична гіпотензія.

Зміни зі сторони нервової системи

Зі сторони центральної нервової системи високий ризик розвитку ішемічних (геморагічних) інсультів та минучих порушень мозкового крово-

обігу, в результаті протромботичних і оклюзійних порушень, які можуть спостерігатися в 27% випадків і в досить молодому віці з 12 років.

Інколи ранній інсульт є першим і єдиним проявом хвороби Фабрі:

– Інсульт або ТІА, задокументована невропатологом.

– Раптовий початок односторонньої втрати слуху.

– Гостра ішемічна оптична нейропатія, коли всі інші можливі причини були виключені

Тому обов'язково необхідно в'яснити причини всіх ранніх інсультів у чоловіків та жінок. Ішемія судин головного мозку – основний механізм ураження центральної нервової системи при хворобі Фабрі, характерні ішемічні інсульти переважно у вертебробазиллярному басейні.

Пацієнти відмічають зниження слуху, що може, як повільно прогресувати так і з'явитись раптово.

В психоемоційній сфері спостерігається виникнення депресій, тривожних розладів, зниження швидкості оброблення інформації та здатності до цілеспрямованих дій.

У пацієнтів з хворобою Фабрі може спостерігатися зниження температурної тактильної та холодової чутливості в кінцівках.

Порушення функції нирок

З'являється мікроальбумінурія, протеїнурія, ізостенурія, підвищена фільтраційна здатність нирок вже в ранньому віці. Порівняно із звичайними нефрологічними хворобами у хворих із хворобою Фабрі звично частіше нормальний артеріальний тиск, нормальний або біля нормального рівень креатиніну, мінімальна протеїнурія, що затруднює діагностику.

Прогресуюче відкладання ліпідів в клубочковій системі та епітеліальних клітинах нирок приводить до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності.

Порушення функції серця.

Стенокардичні болі, прискорене серцебиття, гіпертрофія лівого шлуночка, аритмії спостерігаються при хворобі Фабрі. При ехокардіологічному дослідженні виявляється прогресуюче потовщення мітрального та аортального клапанів потовщення міжшлуночкової перетинки. Розширення кореня аорти, порушення серцевої провідності, потовщення внутрішньої та середньої оболонки внутрішньої сонної артерії. В 1/3 пацієнтів спостерігається також суглобовий синдром, який нагадує ревматичний.

Діагностика хвороби Фабрі.

Діагностика включає комплексну клінічну оцінку пацієнта, збору сімейного анамнезу, в'яснити наявність родичів, що померли в молодості від серцевої та ниркової недостатності, оцінка його зовнішнього вигляду, стану нервової, серцево-судинної системи та нирок. Проведення ЕНМГ; ЕКГ; ЕхоКГ; МРТ головного мозку; ЕЕГ; ЗАК (лейкоцити, еритроцити, швидкість зсідання еритроцитів); ЗАС (протеїнурія, альбумінурія).

На МРТ головного мозку можуть бути присут-

ні характерні для хвороби Фабрі ознаки: На T2 та FLAIR зображеннях може бути присутній гіперінтенсивний сигнал в білій речовині фронтальних і тім'яних долей.

На T1 зваженому зображенні спостерігається високий сигнал в сірої речовини мозку глибинних структур, особливо заднього горбика таламусу. Ізольоване ураження заднього горбика таламусу вважається патогномічним для хвороби Фабрі.

На МРТ картині часто судинні мальформації, переважно представлені доліхоектазіями вертебро-базиллярної артерії

Специфічною лабораторною діагностикою є визначення активності альфа-галактозидази

А. При хворобі Фабрі активність альфа-галактозидази А в крові у чоловіків завжди знижена, а у жінок активність GLA може бути біля нижньої межі норми, або дещо нижче її, або нормальною. Аналіз активності ферменту може бути виконаний за допомогою використання швидкого та легкого у використанні методу – аналізу зразка сухої краплі крові (СКК або DBS – drybloodspot). Якщо при аналізі активності ферменту у чоловіків буде отриманий позитивний результат – зниження активності ферменту, необхідно провести генетичне тестування для підтвердження хвороби Фабрі. Для осіб жіночої статі разом з аналізом на активність ферменту паралельно необхідно провести аналіз на lyso-GL-3 (субстат, який накопичується у жінок, хворих на Хворобу Фабрі). Якщо один з аналізів буде позитивний – зниження активності ферменту або підвищення рівня lyso-GL-3, слід провести генетичне дослідження.

Лікування. При хворобі Фабрі застосовують симптоматичну терапію та ферментно замісну терапію, яка направлена на зниження вираженості та попередження симптомів хвороби Фабрі. Лікування антитромбоцитарними препаратами повинен бути основою лікування. При своєчасному доступі до ферментозамісної терапії прогноз сприятливий.

Список літератури

1. Germain D.P. (2010) Fabry disease. Orphanet J. Rare Dis., 5, 30.
2. Vedder A.C., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A. et al. (2006) Manifestations of Fabry disease in placental tissue. J. Inherit. Metab. Dis., 29, 106–111.
3. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum.Genet, 105(1–2), 151–156.
4. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA, 281, 249–254.
5. Zarate Y.A., Hopkin R.J. (2008) Fabry's disease. Lancet, 372 (9647), 1427–1435.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, et al. (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet, 105, 151-156.

7. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ (2006) High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*, 79, 31-40.
8. Warnock D. G., West M. L. (2006) Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*, 13, 138-147.
9. Lyon M. F. (1961) Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*, 190, 372-373.
10. Eng C. M., Desnick R. J. (1994) Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum. Mutat*, 3, 103-111.
11. Ashton-Prolla P, Tong B., Shabbeer J., Astrin K. H., Eng C. M., Desnick R. J. (2000) Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J. Investig. Med*, 48, 227-235.

Редкие причины возникновения инсультов у лиц молодого возраста

Борзенков С.И.

врач-нейрохирург высшей категории Броварской центральной районной больницы

Свиридова Н.К.

д.мед.н., профессор, зав. кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Борзенкова Л.Н.

врач-невролог высшей категории Броварской центральной районной больницы

Резюме

К одной из причин, что может привести к возникновению инсульта у лиц молодого возраста относится болезнь Фабри. Это одно из редких, генетически – детерминированных заболеваний с X – сцепленным типом наследования, относящийся к группе лизосомных заболеваний накопления (синонимы: диффузная универсальная ангиокератома, наследственный дистонический липидоз, дефицит альфа-галактозидазы А). Генетика болезни Фабри обусловлена мутациями в гене GLA, характеризующееся значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А. Эти отклонения приводят к накоплению гликофинголипидов, а именно церамида, который накапливается в цитоплазме или лизосомах клеток различных органов и тканей, нарушая их функцию, вызывая ишемию и фиброз тканей. Специфической лабораторной диагностикой является определение активности альфа-галактозидазы А. При болезни Фабри активность альфа-галактозидазы А в крови у мужчин всегда снижена, а у женщин

активность GLA может быть у нижней границы нормы, или несколько ниже ее, или нормальной. При болезни Фабри применяют симптоматическую терапию и ферментно заместительную терапию, которая направлена на снижение выраженности и предупреждения симптомов болезни Фабри. Лечение антиагрегационных препаратов должен быть основой лечения. При своевременном доступе к ферментозаместительной терапии прогноз благоприятный.

Ключевые слова: клиника болезни Фабри, диагностика болезни Фабри, лечения болезни Фабри

Rare causes of stroke in young people

Borzenkov S.

Doctor-neurosurgeon

Svyrydova N.

Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Borzenkova L.

Neurologist of the highest category of the Brovary Central District Hospital
Doctor-neurologist of the highest category of the Brovary Central District Hospital

Resume

One of the reasons that can lead to a stroke in young people is Fabry's disease. This is one of the rare, genetically determined diseases of the X – linked type of inheritance, belonging to the group of lysosomal diseases of accumulation (synonyms: diffuse universal angiokeratoma, hereditary dystonic lipodosis, deficiency of alpha galactosidase A). The genetics of Fabry disease is due to mutations in the GLA gene characterized by a significant decrease in the activity or absence of the enzyme α -galactosidase A. These deviations result in the accumulation of glycosphingolipids, namely, ceramide accumulated in the cytoplasm or lysosomes of cells of various organs and tissues, disrupting their function, causing ischemia and tissue fibrosis. A specific laboratory diagnosis is the determination of the activity of alpha-galactosidase A. In Fabry's disease, the activity of alpha-galactosidase A in men is always reduced, and in women, the activity of GLA may be near the lower limit of norm, or slightly lower, or normal. In Fabry disease symptomatic therapy and enzyme replacement therapy are used to reduce the severity and prevent the symptoms of Fabry disease. Antiplatelet therapy should be the basis of treatment. With timely access to enzyme replacement therapy, the prognosis is favorable.

Key words: Fabry Clinic, diagnosis of Fabry disease, treatment of Fabry disease