

## ОГЛЯД КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

**Резюме.** У цій статті на прикладі розгляду клінічного випадку ми хочемо звернути увагу на генетично детерміновані причини гострих розладів мозкового кровообігу. Однією з причин формування підвищеної схильності до спонтанного тромбоутворення (тромбофілії) і тромбоемболічних ускладнень є генетичний поліморфізм. Саме він обумовлює різноманітність факторів системи гемостазу, рецепторів тромбоцитів та ферментів обміну речовин, здатних впливати на процеси гемокоагуляції, фібринолізу і стану судин.

**Ключові слова:** гострий розлад мозкового кровообігу, *Cadasil*, *Carasil*.

**Актуальність.** Гострі розлади мозкового кровообігу є другою за частотою причиною смерті та провідною причиною інвалідизації в усьому світі. Незважаючи на те, що рівень глобальної смертності від ішемічного та геморагічного інсульту у 1990–2019 роках зменшився, абсолютна кількість хворих, які перенесли інсульт, а також померли від нього чи втратили працездатність, – зростає. Найбільш поширений інсульт у країнах із середнім та низьким рівнями доходу.

Ризик інсульту зростає експоненціально з 30-річного віку. Вік є одним із найбільш значущих факторів ризику інсульту. Близько 95% інсультів трапляються у людей віком 45 років і старше, а дві третини – в осіб старше 65 років. Чоловіки на 25% частіше страждають від інсультів, ніж жінки, проте 60% смертей від інсульту трапляються саме у жінок. Деякі фактори ризику інсульту стосуються виключно жінок:

вагітність;

пологи;

менопауза.

Модифікації (корекції) піддаються майже 90% факторів ризику інсульту, а саме:

артеріальна гіпертензія;

ожиріння;

гіперглікемія;

гіперліпідемія;

порушення функції нирок;

порушення серцевого ритму.

До факторів, які пов'язані зі способом життя та шкідливими звичками, можна віднести такі:

куріння;

гіподинамія;

нездорове харчування;

стреси та депресія.

**Клінічний випадок.** Пацієнтка М., 51 рік, звернулася за допомогою до інсультного центру КЛ «Феофанія» з приводу підозри на повторне гостре порушення мозкового кровообігу. Скаржилася на сильний головний біль, слабкість у лівих кінцівках, запаморочення. Ці скарги виникли раптово, на фоні підвищеного артеріального тиску (180/100 мм рт. ст.) після психоемоційного перевантаження.

З анамнезу стало відомо, що перше порушення мозкового кровообігу у хворої виникло 2,5 року тому. Мати та рідна сестра пацієнтки померли в молодому віці (до 60 років) від порушень мозкового кровообігу або ускладнень, спричинених ним. Відомо, що рідна сестра пацієнтки двічі перенесла ішемічний інсульт. Матір пацієнтки померла від розладу мозкового кровообігу, але який саме тип порушення став причиною смерті, не відомо.

Тривало хворіє на артеріальну гіпертензію (близько 15 років). Антигіпертензивні препарати приймає епізодично, лише при значному підвищенні артеріального тиску.

На момент огляду стан пацієнтки розцінювався як середнього ступеня тяжкості. Притомна, контактна, астенізована. Відзначалися елементи сенсомоторної афазії та легкий лівобіч-

ний геміпарез. Гемодинамічні показники та дихання були не порушені.

При проведенні МРТ визначалося гіпоехогенне вогнище розміром  $40 \times 28 \times 16$  мм у ділянці термінальних гілок правої середньомозкової артерії (субкортикально). Відзначалися вогнище перенесеного порушення мозкового кровообігу в ділянці правої середньомозкової артерії та лейкоареоз у ділянці бічних шлуночків з обох боків.

Наявність повторних ішемічних інсультів у молодому віці дали підставу для проведення диференційної діагностики з антифосфоліпідним синдромом (АФС). Але в клінічній картині у пацієнтки не було системних проявів, характерних для АФС (системні тромбози артерій і вен, зміни з боку крові, невиношування вагітності тощо). Крім того, відсутність АФС підтверджують дані лабораторної діагностики (негативні ревмопроби, відсутність антитіл IgG та IgM до фосфоліпідів та антинуклеарних антигнів).

Враховуючи попередні дані, було вирішено провести забір крові для проведення полімеразної ланцюгової реакції з метою виключення *Cadasil*. Виявлено мутацію в екзогенах 2–6 і 11 гена NOTCH3.

У результаті клініко-лабораторних, інструментальних та фізикальних досліджень встановлено діагноз: ЦВХ. *Cadasil*. Повторне гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом (атеротромботичний підтип) у басейні правої середньомозкової артерії з лівобічним геміпарезом. ГХ III ст. ЦАС.

***Cadasil***. Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією, яку зазвичай називають *Cadasil*, – спадковий стан, що викликає гострі розлади кровообігу, зокрема церебрального. Найімовірніше *Cadasil* – рідкісна патологія, однак її точна поширеність у популяції не відома.

*Cadasil* викликає мутація гена NOTCH3. Ген NOTCH3 індукує рецептор Notch3, який важливий для нормального функціонування та розвитку гладком'язових клітин судинної стінки. Мутації гена NOTCH3 призводять до вироблення аномального білка рецептора Notch3. Порушення функціонування Notch3 викликає апоптоз гладком'язових клітин. Цей стан

успадковується за автосомно-домінантним типом. У більшості випадків мутація успадковується від одного з батьків, який найчастіше теж має таку патологію. У рідкісних випадках синдром може бути наслідком нових мутацій гена NOTCH3.

Ця патологія впливає на кровообіг у мікроциркуляторному руслі, особливо церебральних судинах. Клітини гладкої мускулатури судин аномально і прогресивно гинуть. Внаслідок ушкодження кровеносних судин (артеріопатія) головного мозку у пацієнтів можуть виникати мігрені (найчастіше із зоровими галюцинаціями або аурую) чи періодичні судоми.

*Cadasil* не завжди асоціюється з такими факторами ризику інсульту та інфаркту, як високий артеріальний тиск і високий рівень холестерину.

У хворих із *Cadasil* порушення мозкового кровообігу може виникати в будь-якому віці, але, як правило, це відбувається у віці 40–45 років. Пацієнти з *Cadasil* часто мають більше одного випадку порушення мозкового кровообігу за життя. Інсульти, які трапляються в підкірковій ділянці, часто спричиняють прогресивну втрату інтелекту (деменцію) та зміни особистості.

Середній вік виникнення першого інсульту у пацієнтів з *Cadasil* – близько 45 років. Транзиторні ішемічні атаки та інсульт мають близько 85% осіб із *Cadasil*. Прогресивне когнітивне зниження з деменцією розвивається приблизно у 75% осіб, що страждають на цю патологію. Психічні проблеми, такі як порушення настрою (апатія та депресія), проявляються приблизно у 30% пацієнтів. Судоми з епілепсією трапляються у 10% уражених осіб і зазвичай виникають у середньому віці.

Симптоми *Cadasil* прогресують повільно. До 65 років більшість пацієнтів мають серйозні когнітивні проблеми та деменцію. Деякі з них стають повністю залежними від сторонньої допомоги. Тривалість життя у людей із *Cadasil* скорочується, головним чином, через серцево-судинні та легеневі ускладнення.

На сьогодні не існує ефективної схеми лікування *Cadasil*. Протипоказане призначення антитромбоцитарних препаратів через ризик кровотечі. Хворі з *Cadasil*, за можливості, мають уникати проведення ангіографії, антикоа-

гулянтної та тромболітичної терапії, оскільки вони збільшують ризик інсультів та/або геморагічних ускладнень.

Пацієнти з *Cadasil* від моменту встановлення діагнозу мають щорічно проходити огляд неврологом та суміжними фахівцями (кардіолог, офтальмолог). За потреби проводиться нейровізуалізація, причому перевага надається МРТ.

**Carasil.** Церебральна автосомно-рецесивна артеріопатія з інфарктами підкіркової залози та лейкоенцефалопатією, або *Carasil*, є рідкісним спадковим станом. Вона була виявлена приблизно у 50-ти осіб, насамперед у Японії та Китаї.

Цей стан успадковується за автосомно-рецесивним типом. Автосомне рецесивне успадкування означає, що обидві копії гена в кожній клітині мають мутації. Батьки хворого, як правило, не виявляють ознак та симптомів цього стану.

*Carasil* викликається мутаціями гена HTRA1. Однією з найважливіших функцій HTRA1 є регулювання функції білків у сімействі трансформуючих факторів росту – бета (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  відіграє важливу роль у формуванні нових судин (ангіогенез).

У людей із *Carasil* мутації гена HTRA1 перешкоджають ефективному функціонуванню TGF- $\beta$ . Дослідники підозрюють, що аномальний TGF- $\beta$  змінює структуру дрібних судин, особливо в головному мозку. Ці порушення кровоносних судин (артеріопатія) значно підвищують ризик інсульту і призводять до загибелі нейронів у багатьох ділянках мозку. Порушення функції TGF- $\beta$  також може лежати в основі випадіння волосся та люмбалгій, які спостерігаються у людей із *Carasil*, хоча зв'язок між порушенням регуляції TGF- $\beta$  та цими ознаками менш чіткий.

Перші прояви захворювання виникають у молодому віці (20–30 років). Нерідко м'язова скутість (спастичність) у ногах і проблеми з ходом є першими ознаками *Carasil*. До 50% пацієнтів переносять гостре порушення мозкового кровообігу в молодому віці (до 40 років). У міру прогресування захворювання у більшості людей, які страждають на *Carasil*, розвивається деменція, яка веде до зміни особистості та втрати пам'яті.

Інші характерні особливості *Carasil* включають передчасне випадіння волосся (алопеція) та люмбалгію. Випадіння волосся часто починається в підлітковому віці й обмежується шкірою голови. Біль у спині, який розвивається в ранньому та середньому віці, є наслідком ураження міжхребцевих дисків.

Ознаки та симптоми *Carasil* прогресують повільно. Протягом кількох років після початку захворювання пацієнти потребують сторонньої допомоги в усіх сферах щоденного життя, ще через кілька років вони стають повністю нездатними піклуватися про себе. Більшість постраждалих людей помирають протягом десятиліття після появи вперше ознак та симптомів, мало хто виживає протягом 20–30 років.

**Висновок.** Генетично детерміновані порушення є причиною незначної кількості випадків гострих розладів мозкового кровообігу. Проте зважаючи на молодий вік пацієнтів та зазвичай прогностично несприятливий перебіг, вони несуть велике економічне та соціальне навантаження. Усі пацієнти, які у молодому віці перенесли транзиторні ішемічні атаки або випадки гострих порушень мозкового кровообігу, потребують диференційної діагностики з АФС та, за потреби, генетичного типування з обов'язковою консультацією невролога.

### Список використаних джерел

1. Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Mar-Apr; 20(2): 85–93. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.008. Epub 2011 Jan 7. Review. Citation on PubMed.
2. Hara K., Shiga A., Fukutake T. et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med.* 2009 Apr 23; 360(17): 1729–39. doi: 10.1056/NEJMoa0801560. Citation on PubMed.
3. Oide T., Nakayama H., Yanagawa S., Ito N., Ikeda S., Arima K. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology.* 2008 Apr; 28(2): 132–42. Epub 2007 Nov 6. Citation on PubMed.

4. Onodera O., Nozaki H., Fukutake T. CARASIL. 2010 Apr 27 [updated 2014 Sep 11]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Ledbetter N., Mefford H.C., Smith R.J.H., Stephens K., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32533/> Citation on PubMed.
5. Buffon F., Porcher R., Hernandez K. et al. Cognitive profile in CADASIL. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Feb; 77(2): 175–80. Citation on PubMed or Free article on PubMed Central.
6. Dichgans M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: phenotypic and mutational spectrum. J Neurol Sci. 2002 Nov 15; 203–204: 77–80. Review. Citation on PubMed.
7. Haritunians T., Boulter J., Hicks C. et al. CADASIL Notch3 mutant proteins localize to the cell surface and bind ligand. Circ Res. 2002 Mar 22; 90(5): 506–8. Citation on PubMed or Free article on PubMed Central.
8. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature. 1996 Oct 24; 383(6602): 707–10. Citation on PubMed.
9. Kalara R.N., Viitanen M., Kalimo H., Dichgans M., Tabira T. CADASIL Group of Vas-Cog. The pathogenesis of CADASIL: an update. J Neurol Sci. 2004 Nov 15; 226(1–2): 35–9. Review. Citation on PubMed.
10. Louvi A., Arboleda-Velasquez J.F., Artavanis-Tsakonas S. CADASIL: a critical look at a Notch disease. Dev Neurosci. 2006; 28(1–2): 5–12. Review. Citation on PubMed.
11. Opherck C., Peters N., Herzog J., Luedtke R., Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. Brain. 2004 Nov; 127 (Pt 11): 2533–9. Epub 2004 Sep 13. Citation on PubMed.
12. Rufa A., Guideri F., Acampa M. et al. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Stroke. 2007 Feb; 38(2): 276–80. Epub 2007 Jan 11. Citation on PubMed.

#### **ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**Г.П. Пасечник, Т.Г. Слащева, В.М. Орел, И.Б. Пасечник, В.В. Стасюк**

***Резюме.** В данной статье на примере рассмотрения клинического случая мы хотим обратить внимание на генетически детерминированные причины острых нарушений мозгового кровообращения. Одной из причин формирования повышенной склонности к спонтанному тромбообразованию (тромбофилии) и тромбоэмболических осложнений является генетический полиморфизм. Именно он обуславливает разнообразие факторов системы гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов обмена веществ, способных влиять на процессы гемокоагуляции, фибринолиза и состояния сосудов.*

***Ключевые слова:** острое расстройство мозгового кровообращения, Cadasil, Carasil.*

#### **REVIEW OF THE MEDICAL CASE GENETICALLY DETERMINED CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS**

**G. Pasichnyk, T. Slascheva, V. Orel, I. Pasichnyk, V. Stasyuk**

***Summary.** In the present article by way of example of the medical case we want to draw attention to the genetically determined reasons of acute cerebrovascular accidents. One of the reasons for the forming of an increased tendency for spontaneous thrombosis (thrombophilia) and thromboembolic complications is genetic polymorphism. It is it that determines the variety of system factors of the hemostasis system, blood disk receptors and biocatalyst of metabolism that can influence the processes of clotting, fibrinolysis and the state of vessels.*

***Keywords:** acute cerebrovascular accident, Cadasil, Carasil.*

*Рекомендовано до публікації:  
кандидат медичних наук, доцент **Возняк О.М.***

*Дата надходження рукопису: 20.11.2019*

***Орел Володимир Миколайович** – лікар-анестезіолог другої категорії відділення анестезіології та інтенсивної терапії (неврологічне) КЛ «Феофанія» ДУС*

*Адреса: 03062, м. Київ, вул. Невська, б. 45, кв. 205*

*E-mail: [vm\\_orel@ukr.net](mailto:vm_orel@ukr.net)*

*Контактні телефони: +38 (050) 334-52-33; +38 (044) 259-65-49 (для кореспонденції)*