УДК 616-053.7/616-053.5:616.8-005:612.822.2

ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДУЕМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАК ПРИЧИНЫ ИНСУЛЬТОВ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ И ДЕТЕЙ

Гусев В.В., Львова О.А.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра неврологии детского возраста и неонатологии

По данным мировой литературы отмечается неуклонный рост инсультов у детей и молодых людей, пик которых приходится на младенческий, подростковый и молодой возраст (до 45 лет). В статье обобщены современные сведения о частоте встречаемости острых цереброваскулярных катастроф по причине болезней метаболизма – Фабри, гипергомоцистеинемии и синдрома MELAS. Приводятся основные сведения по патогенетическим механизмам, генам-кандидатам и клиническим особенностям инсультов, дебютировавших в детском и молодом возрасте.

Ключевые слова: инсульт, редкие болезни, молодой возраст.

SOME RARE METABOLI C DI SEASES AS I MMEDI ATE CAUSE OF STROKE I N CHI LDREN AND YOUNG PEOPLE

Gusev V.V., Lvova O.A.

State educational institution of higher education “Urals State Medical Academy”, Federal Agency for Health and Social Development, childhood neurology and neonatology department

In article the modern data in risk factors according to the rare diseases in young age patients with stroke is generalized. The up-to-date theory and epidemiological information MELAS, Fabry-disease and hyperhomocysteinemia with variety gene-polymorphism causes hypercoagulation and ischemic strokes in risk groups. All the investigators maintains the necessity of comprehensive research this problem all over the world.

Keywords: stroke, rare disease, young people.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) признаны как редкая патология для пациентов молодого и детского возраста. Однако в свете совершенствования технологий молекулярно-генетического обследования, появления новых лабораторных и инструментальных методик все больше публикаций посвящается этой проблеме.

В настоящее время известно, что частота встречаемости инсультов у детей составляет в среднем 2-3, при этом в некоторых национальных группах она достигает 29,7 на 100тыс. в год. Распределение больных с учетом возраста изучалось в исследовании STEPS Stroke (2007), результаты которого продемонстрировали высокий процент людей в возрасте до 44 лет

среди пациентов с инсультом – 11%. Показано, что по уровню смертности, склонности к рецидивированию, неизбежности формирования инвалидизирующих последствий, больные с ОНМК в молодом и детском возрасте не отличаются от известных декретированных групп. Так, Д-р Vijeva Ganesan и коллеги (2006г.) установили, что после первого эпизода ОНМК, произошедшего в возрасте от 21 дня до 19 лет, через пять лет только 59% пациентов не имели повторного инсульта. Средний риск повторения цереброваскулярной катастрофы в популяции больных составляет около 20%, при сочетании двух доказанных факторов риска и более неуклонно нарастает и доходит до 42%.

В тоже время, случаи ОНМК у детей и молодых – это, как правило, казуистика, ставящая в недоумение персонал первичного, неотложного и амбулаторного звена, что неизбежно сказывается на скорости постановки диагноза, госпитализации на специализированный этап оказания помощи и своевременности терапевтических мероприятий.

В отличие от пожилых (у которых основными этиологическими факторами являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов) спектр причин, способных вызвать инсульт в молодом возрасте, чрезвычайно широк. Так, подсчитано, что у человека в возрасте до 30 лет более 70 заболеваний могут стать причиной ОНМК только ишемического генеза! Мультифакториальность этиологии значительно затрудняет диагностический поиск, особенно на острейшем и остром этапах болезни, однако проводить его необходимо, поскольку установление источника церебральной сосудистой катастрофы определяет направление медикаментозной коррекции и прогноз на рецидивирование ОНМК.

По зарубежным данным в этой группе пациентов около 20% ишемических инсультов даже после проведения тщательного диагностического поиска остаются этиологически неясными. В России же, как показывают немногочисленные публикации, этот показатель достигает 65-70%, что значительно затрудняет выявление пациентов с такой патологией и препятствует формированию декретированных групп больных для проведения первичной профилактики болезни в молодом возрасте.

Группой этиологических факторов, роль которых в генезе ишемических вариантов ОНМК несомненна, являются

болезни обмена и клеточного метаболизма, к которым относят гипергомоцистеинемию, дефицит α-галактозилгидролазы (болезнь Фабри) и MELAS-синдром.

Многие зарубежные эпидемиологические исследования подтвердили, что независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого возраста и детей является **гипергомоцистеинемия**, при которой отмечена сильная прямая связь между уровнем гомоцистеина и риском развития ОНМК. В Дании изучали 207 пациентов с ишемическими инсультами, и в 16% случаев была выявлена гипергомоцистеинемия. В Фремингемском проспективном исследовании показано статистически значимое увеличение частоты стенозов сонной артерии при уровне гомоцистеина свыше 14,4 мкмоль/л (при этом одновременно была снижена концентрация фолиевой кислоты и пиридоксина фосфата). Эти сведения подтверждены целым рядом данных, которые зафиксировали, что у впервые перенесших ишемический инсульт пациентов молодого возраста, уровень гомоцистеина в плазме достоверно выше, чем в контрольной группе (13,7 ммоль/л и 10,8 ммоль/л соответственно, $p<0,001$). Использование регрессионной модели анализа данных позволило установить, что возрастание уровня гомоцистеина на каждый 1 ммоль/л приводило к увеличению риска развития инсульта на 5,17.

В норме гомоцистеин восстанавливается до метионина через реакцию реметилирования, которая обеспечивает цикл передачи метильной группы в многочисленных реакциях метаболизма в клетках. Гипергомоцистеинемия становится результатом врожденно или наследственно сниженной активности ферментов цикла реметилирования. Одними из основных генов, контролирующих обмен метионина, являются MTHFR (кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу) и MTRR (ответственный за адекватную работу гомоцистеинметилтрансферазредуктазы); витамины B6, B12 и фолиевая кислота являются коэнзимами этих ферментов. В настоящее время изучены патологические варианты аллелей, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и цереброваскулярными нарушениями – это MTHFR 677C>T, MTHFR 1298 A>C и MTRR 66A>G. Так, у пациентов в возрасте 5 месяцев – 15 лет, перенесших ишемический инсульт, уровень гомоцистеина был повышен у 66%, все они оказались носителями гетеро/гомозиготных полиморфизмов

MTHFR и/или MTRR (Зыков В.П., 2008). У жителей Алтайского края, перенесших ишемический инсульт в возрасте 17-45 лет и имеющих тромбофильное состояние, в 41,3% уровень гомоцистеина был зафиксирован как высокий, у 50% больных выявлен аллельный полиморфизм по MTHFR, причем в 37,5% в виде гомозиготного носительства, а у 41,7% в виде комбинации с полиморфизмом гена PAI-I (Коллектив авторов, 2009г).

Гипергомоцистеинемия реализуется в ишемию нервной ткани следующим образом. Повышенные концентрации гомоцистеина могут приводить к гиперпродукции тромбоксана, угнетению синтеза тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты протеин С и S. Считается, что гомоцистеин ингибирует несколько антикоагулянтных механизмов, в результате чего даже умеренное его повышение может способствовать как гиперкоагуляции, так и гиперагрегации тромбоцитов, что приводит к возрастанию риска артериальных и венозных тромбозов в 2,5-4 раза.

Показано, что введение в рацион зерновых продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, привело к снижению уровня смертности от инсульта. Метаанализ выявил, что дополнительное употребление в пищу фолиевой кислоты также может снижать риск развития инсульта. Более выраженное снижение риска наблюдалось при увеличении периода постоянного приема фолиевой кислоты, что сопровождается большим снижением уровня гомоцистеина.

В настоящее время выработаны рекомендации по первичной и вторичной профилактике ОНМК у детей и пациентов молодого возраста с доказанной гипрегомоцистеинемией (табл. 1).

Таблица 1

Возрастные дозировки фолиевой кислоты и витаминов у детей с гомоцистеинемией и кардио-, цереброваскулярной патологией

(Child Neurology Society Ad Hoc Committee on Stroke in Children, 2005)

Возраст пациента	До 3 лет	До 6 лет	До 10 лет	Старше 10 лет
Фолиевая кислота	25-100мкг/сут	75-400мкг/сут	100-400мкг/сут	150-400мкг/сут
Витамин В6	1,0 мг/сут	2,0 мг/сут	2,0 мг/сут	4,0 мг/сут
Витамин В12	100-300мкг/сут	100-300 мкг/сут	300 мкг/сут	300 мкг/сут
Витамин Е	50-800 МЕ	50-800 МЕ	50-800 МЕ	50-800 МЕ
Витамин К	10 мкг/сут	20 мкг/сут	30 мкг/сут	55-65 мкг/сут

Вероятно, исследование уровня гомоцистеина, мутаций в генах MTHFR и MTRR должны стать неотъемлемым компонентом комплекса обследования лиц молодого возраста, перенесших ишемический инсульт. Выявление у пациентов из групп риска умеренной гипергомоцистеинемии и/или гетерозиготной недостаточности ферментов, трансформирующих гомоцистеин в метионин, должны неизбежно приводить к коррекции нутриентов, в том числе таких как фолиевая кислота, B6, B12 и др.

Болезнь Фабри занимает второе место по частоте после болезни Гоше среди лизосомальной патологии (1 случай на 40000 мужского населения, в общей популяции 1:117 000). Наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу, то есть отсутствует передача признака от отца к сыну, при этом все дочери больного отца будут носителями патологического рецессивного гена, хотя клинически у них заболевание не проявится, или будут стертые проявления болезни.

В настоящее время болезнь Фабри относят к группе лизосомальных болезней накопления, связанных с наследственно обусловленным дефектом лизосомального фермента (α-галактозилгидролазы), вследствие которого в лизосомах эндотелия кровеносных сосудов накапливаются гликосфинголипиды. Просвет сосудов облитерирует вплоть до полной окклюзии, в результате чего происходит замедление и полное прекращение кровотока. Такие процессы фиксируют в периневрии периферических нервов, головном мозге, почках, сердце, печени, селезенке, поджелудочной железы, в коже, простате, во всех типах мышечной ткани. Инсульт при данной патологии, вероятно, вызван прогрессивным накоплением сфинголипидов в мозговых сосудах, изменениями локального паттерна мозгового кровотока, нарушением сосудистой функции и развитием эндотелиальной васкулопатии. Полисистемность поражения и разнообразие клинической симптоматики существенно затрудняет нозологическую диагностику, особенно на ранних этапах болезни. Именно цереброваскулярные катастрофы, инфаркты миокарда и почечная недостаточность ограничивают продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри - большинство из них умирают после 40 лет.

При болезни Фабри ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки отмечаются в 27% случаев. По данным исследований Mehta и Ginsberg

(2005), наиболее ранние транзиторные ишемические атаки были зафиксированы у пациента в возрасте 12 лет. Средний возраст развития цереброваскулярной патологии при болезни Фабри составляет 33,8 у мужчин и 40,3 года у женщин, а частота летальных исходов у этих пациентов достигает 55%. Группой исследователей был проведен скрининг 721 пациента в возрасте 18-55 лет, страдающих криптогенным инсультом, на наличие болезни Фабри (оценивалась активность α-галактозидазы, а также присутствие мутации гена α-GAL) - болезнь была диагностирована у 4,9% мужчин и 2,4% женщин. Наиболее часто инфаркты локализовались в вертебробазилярном бассейне и коррелировали с сосудистыми изменениями (долихоэктатическая патология выявлена у 42,9%).

Лабораторные методы исследования становятся определяющими при постановке диагноза. У больных регистрируют крайне низкие показатели активности лизосомального фермента α-галактозидазы в лейкоцитах периферической крови (норма 55,2 ±12,7), плазме крови (норма 24 нмоль/ч/мг белка). Пренатальная диагностика для семей имеющих отягощенный анамнез по болезни Фабри включает оценку активности α-галактозидазы А в культуре фибробластоподобных клеток амниотической жидкости. Наконец, в нашей стране доступен молекулярно-генетический анализ – выявление мутации дефектного гена (Центр молекулярной диагностики, г. Москва).

Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) занимает одно из ведущих мест в рейтинге причин ОНМК в молодом и детском возрасте. Показано, что в 17% случаев именно инсульты выступают в качестве манифестных проявлений синдрома MELAS, в дальнейшем же их регистрируют с частотой 99% и относят к кардинальным симптомам развернутой стадии болезни наряду с миопатическим симптомокомплексом, феноменом «рваных» красных волокон и лактат-ацидозом (Hirano M., Pavlakis S.G., 1994).

Патогенез синдрома MELAS связан с вариабельными точковыми мутациями митохондриальной ДНК, что приводит к недостаточному синтезу рибосомальной РНК и прогредиентно нарастающему дефициту продукции митохондриальной дыхательной цепи. Накопление критического количества мутантной митохондриальной ДНК (фенотипически

значимым полагают более 89%), острая недостаточность энергетических субстратов в совокупности с повышенной концентрацией продуктов патологического обмена дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот лежат в основе инсультов у таких пациентов, которые предлагают называть метаболическими. При проведении нейровизуализации очаги инфарктов обнаруживают в области больших полушарий (до 80%), реже - в подкорковых ганглиях и мозжечке.

При подозрении на синдром MELAS у больных исследуют биоптат мышц, уровень ацидоза и лактата в крови и цереброспинальной жидкости, показано молекулярно-генетическое исследование для выявления наиболее частой мутации 3243 A>G митохондриальной ДНК.

В заключение необходимо отметить, что особенности течения ОНМК у детей и лиц молодого возраста свидетельствует о междисциплинарности этого вопроса, необходимости концентрации усилий многих специалистов - неврологов, нейрохирургов, генетиков, гематологов, ревматологов и пр. Мнение исследователей единодушно - в настоящее время необходимо формировать группы риска по развитию инсульта у детей и лиц молодого возраста на основании анамнестических сведений, тщательного обследования пациентов и субклинических проявлений болезни.

Следует подчеркнуть, что генетические факторы риска ишемического инсульта играют существенную роль в его этиологии, особенно у лиц молодого возраста. Это расширяет существующие представления о гетерогенности ишемического инсульта и еще раз свидетельствует о его неоднородности по механизмам и причинам возникновения. Обнаружение биохимических или генетических маркеров болезней обмена и связанных с ними тромбофильных состояний позволяет значительно повысить возможности адекватного патогенетического лечения, первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, прежде всего, у лиц молодого возраста.

Список литературы

1. Диагностика и лечение инсульта у детей: Учебное пособие, изд. 2е переработанное / Авторский коллектив. - М.: РКИ Соверо пресс, 2008. – 73с.
2. Зыков В.П., Черкасов В.Г., Степанищев И.Л., Комарова И.Б., Семенова О.И. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве // Альманах клинической медицины. - Том VIII. Часть 3. - Москва, 2005. - С.5 – 9.

3. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофилических факторов // Мед. генетика, 2005. - №4. – с. 190-192.
4. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Мутация P1173L в гене метионинсинтетазы (MTRR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста //Атмосфера. Нервные болезни, 2004. - № 4. - С. 33 – 35.
5. Калашникова Л.А., Патрушев Л.И. Коваленко Т.Ф. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте и мутации в генах фактора V (мутация Лейдена), протромбина и 5, 10 метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2003 г. - №9. - С. 116.
6. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния // Клиническая фармакология и терапия, 2003. - №12. - С.74 – 79;
7. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина. – М.: Медицина, 2001. – 432с.
8. Непомнящих Г. И., Соболева М. К., Айдагулова С. В. Патогистологическое и ультраструктурное исследование системной васкулопатии (Болезнь Фабри) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2002. - Т.135, №2. - С. 231-234.
9. Новиков П. В. Болезнь Фабри у детей: критерии диагностики и новые технологии лечения. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Научно-практический журнал, 2006. - Т.51, №2. - С. 32-35.
10. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей / Под редакцией Момота А.П. - Барнаул, 2009. – 58с.
11. Роач Е.С., Биллер Дж. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых // Новости медицины и фармации. – 2008. - №260. – С. 7-23.
12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Под ред. В.С. Савельева, Е.И. Чазова, Е.И. Гусева, А.И. Кириенко. – М.: Медиа Сфера, 2010. – 55с.
13. Соболева М. К., Соболева Е. Г., Непомнящих Г. И., и др. Болезнь Фабри в практике врача-педиатра. // Журнал им. Сперанского Г. Н. Педиатрия, 2002. - №1. - С. 78-83.
14. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. - М., 2002. - 48 с.
15. Чучин М.Ю., Ширеторова Д.И. Метаболический инсульт в детском возрасте // Педиатрия, 2002. — №4. — С. 19-23.
16. Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998 // Neurology. 2002; Vol. 59: 34-39.
17. Ganesan V, Prengler M, McShane M, Wade A, Kirkham F. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Annals of Neurology. 2003; 53: 167–173.
18. Launthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology. 2000; Vol. 54: 371-378.
19. Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G., Nelson K.B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. Pediatrics. 2002; Vol. 109, January: 1.
20. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004 Mar; 4(2): 129-138.
21. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood 1999; 94: 3678–3682.
22. Welsh G., Loscalso J. Homocysteine and atherothrombosis. N. Engl. G. Med., 1998 – V.338, p. 1042 – 1050.
23. 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.
24. Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко. Инсульт у пациентов молодого возраста. [Электронный ресурс] // Практическая ангиология, 2008, № 2(21). URL: http://angio.health-ua.com/article/300.html (дата обращения: 13.11.2010).
25. Болезнь Фабри. [Сайт]. URL: http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=843 (дата обращения: 13.11.2010).
26. Мурашко Н.К., Кравчун_П.П. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых событий. // «Здоровье Украины». [Электронный ресурс] // URL: http://www.health-ua.org/article/health/3576.html (дата обращения: 16.11.2010).
27. Болезнь Фабри. [Сайт]. URL: http:// www.mps-russia.org (дата обращения: 18.11.2010).
28. Болезнь Фабри. [Сайт]. URL: http://www.mma.ru/directory/2000/2/60 (дата обращения: 18.11.2010).
29. Шнайдер Н.А. Детский инсульт. [Сайт]. URL: http://www.myscaner.ru/text/cat/strok9.htm (дата обращения: 18.11.2010).
30. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему. [Электронный ресурс] // «Здоровье ребенка». 2006, № 2(2). URL: http:// www.pediatric.mif-ua.com/archive/issue-922/article-961/print.html (дата обращения: 18.11.2010).
31. Инсульт в детском возрасте. [Сайт]. URL: http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=9095 (дата обращения: 13.11.2010).

Гусев Вадим Венальевич, к.м.н., зав. неврологическим отделением ЦГКБ № 23 г. Екатеринбург, ул. Ст. Большевиков, 7, e-mail: gusev_vadim@inbox.ru

Дата поступления статьи: 03.12.2010