

CADASIL sindromi

Ibodullayev Zarifboy Rajabovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Uzbekistan

CADASIL sindromi (ingl. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) – bosh miya arteriyalarining zo'rayib boruvchi patologiyasi bo'lib, ketma-ket kuzatiluvchi tranzitor ishemik atakalar, insultlar va keyinchalik demensiya bilan namoyon bo'luvchi genetik kasallikdir.

Etiologiyasi va patogenezi. CADASIL autosom-dominant tipda nasldan-naslga uzatiladi. Bu degani, ota yoki onaning birida ushbu gen mutatsiyasi bo'lsa, uning farzandiga o'tish ehtimoli 50% ni tashkil etadi. Kasallikda 19-xromosomaning qisqa yelkasida joylashgan NOTCH3 geni mutatsiyaga uchraydi. Ushbu gen serebral arteriyalarning silliq mushak hujayralari membranasidagi retseptor oqsillarini kodlaydi. Mutatsiya natijasida anomal (noto'g'ri shakllangan) oqsil hujayra membranasida to'planib, miyaning mayda va o'rta hajmdagi arterial qon tomirlari silliq mushak hujayralari destruksiyasiga (parchalanishiga) olib keladi.

Patomorfologiyasi. Kasallik asosan bosh miyaning chuqur oq moddasi va subkortikal tuzilmalarini qon bilan ta'minlovchi mayda arteriyalarni zararlaydi. Elektron mikroskopiyada kasallik uchun o'ta xos bo'lgan patognomonik belgi – tomir devorlarida granulasi osmiofil moddalar (*GOM – granular osmiophilic material*) to'planishi aniqlanadi. Natijada tomir devori qalinlashadi, elastikligini yo'qotadi va uning tirqishi torayadi. Bu o'zgarishlar subkortikal oq moddada surunkali ishemiya hamda ko'plab lakunar infarktlar (mayda insult ochoqlari) rivojlanishiga sabab bo'ladi.

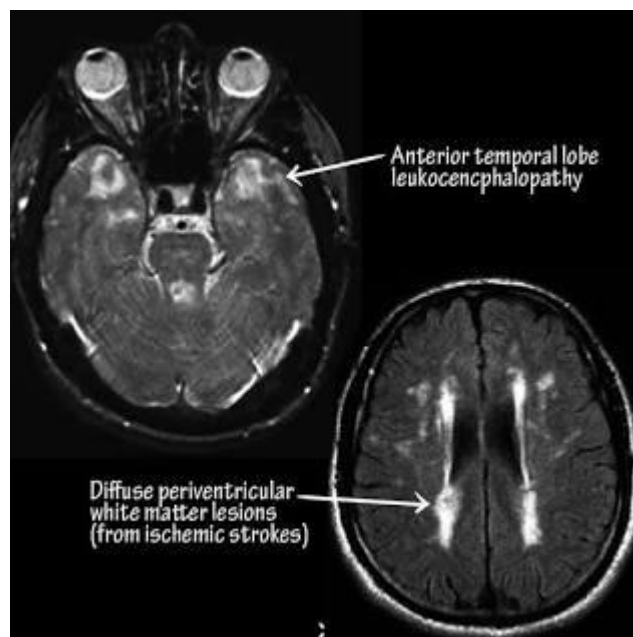
Klinikasi. Kasallik belgilari odatda 20–40 yoshlar orasida boshlanadi, biroq yaqqol nevrologik yetishmovchiliklar 40–50 yoshlarda namoyon bo'ladi. CADASIL sindromining asosiy klinik to'rtligi quyidagilardan iborat:

1. **Aura bilan kechuvchi migren.** Ko'pincha kasallikning eng birinchi belgisi hisoblanadi (taxminan 30–40% bemorlarda). Odatda 20–30 yosh oralig'ida boshlanadi va vizual (ko'ruv) yoki sensor (sezgi) auralar bilan kechadi.
2. **Takroriy lakunar insultlar va TIA.** Bemorlarda 40–50 yosh atrofida arterial gipertoniya bo'lmasa ham, takroriy ishemik insultlar ro'y beradi. Buning natijasida gemiparezlar va afaziya kuzatiladi, muvozanat va koordinatsiya buziladi. Insultlar rivojlanishi fonida bosh og'rig'i xurujlari ham parallel ravishda kuzatilib boradi, biroq ularning chachtotasi kamayadi va intensivligi susayadi.

3. **Kognitiv buzilishlar va demensiya.** Takroriy ishemik insultlar va miya oq moddasining surunkali zararlanib borishi natijasida kognitiv funksiyalar (diqqat, xotira, fikrlash) pasayib boradi. 60 yoshga borib ko'pchilik bemorlarda chuqur subkortikal demensiya rivojlanadi. Kasallikning dastlabki bosqichida migren xurujlari ustunlik qilsa, kechki bosqichlarda u o'z o'rnini kognitiv buzilishlarga bo'shatib beradi..
4. **Ruhiiy buzilishlar.** Bemorlarning 20–30 foizida og'ir depressiya, apatiya, xavotir va bipolyar buzilishlarga o'xshash holatlar aniqlanadi.

Diagnostikasi. CADASIL sindromini tashxislash kompleks yondashuvni talab qiladi.

- A. MRT diagnostika.** Kasallik simptomlari boshlanishidan bir necha oylar yoki yillar oldin MRTda patologik o'choqlar topiladi. T2 va FLAIR rejimlarida bosh miyaning oq moddasida simmetrik giperintensiv o'choqlar (leykoensefalopatiya) yaqqol ko'zga tashlanadi. Bosh miyaning ikkala chakka bo'lagining oldingi qismlari (*anterior temporal poles*) va *capsula externa* sohasidagi oq moddaning zararlanishi CADASIL uchun juda xosdir. Ko'plab lakunar infarktlar va mikrogerrogiya o'choqlari aniqlanadi (*1-rasm*).



1-rasm. CADASIL sindromi uchun juda xos MRT belgilar

- B. Genetik diagnostika.** Oltin standart: *NOTCH3* genidagi mutatsiyasini aniqlash uchun RNK/DNK sekvenirlash o'tkaziladi. Mutatsiya topilishi tashxisni 100% tasdiqlaydi.
- C. Teri biopsiyasi.** Agar genetik tahlil o'tkazishning iloji bo'lmasa, teri biopsiyasi qilinadi. Elektron mikroskop ostida terining mayda arteriyalari devorida **GOM** (granulali osmiofil material) to'planishi tekshiriladi.

Qiyosiy tashxis. CADASIL sindromi quyidagi kasalliklar bilan qiyoslanishi kerak: 1) migren; 2) tarqoq skleroz; 3) Binsvanger kasalligi (gipertonik ensefalopatiya); 4) CARASIL sindromi.

Ushbu jadvalda CADASI sindromiga o'xshab ketadigan kasalliklar qiyosiy belgilari keltirilgan (*1-jadval*).

1-jadval

CADASIL sindromiga o'xshash kasalliklar bilan qiyosiy tashxisii

Qiyoslash uchun mezonlar/belgilar	CADASIL sindromi	Aurali migren	Tarqoq skleroz	Binsvanger kasalligi	CARASIL sindromi
Etiologiyasi	Autosom-dominant. <i>NOTCH3</i> geni mutatsiyasi	Ko'plab genlarning o'zaro kombinatsiyasi va tashqi etiologik omillar	Autoimmun neyroyallig'lanish. Miyelin qobig'ining destruksiya	Arterial gipertenziya fonida serebral arteriolopatiya (yoki mikrovaskulyar skleroz)	Autosom-retsessiv. <i>HTRA1</i> geni mutatsiyasi
Boshlanish yoshi va dastlabki belgilari	20–40 yoshda migren xurujlari bilan	10 – 30 yoshda migren xurujlari bilan	20 – 40 yoshda o'choqli nevrologik simptomlar (amavroz, ataksiya) bilan	Odatda 60 yoshdan keyin sekin-asta nevrologik va kognitiv buzilishlar bilan	20–30 yoshda alopesiya, umurtqa deformatsiyasi, lyumbago va spastik paraparez bilan
Arterial gipertenziya bilan bog'liqligi	Bog'liq emas	Bog'liq emas	Bog'liq emas	To'g'ridan-to'g'ri bog'liq	Bog'liq emas
Klinik simptomlar majmuasi	Aurali migren (kuchli bosh og'riqlar), TIA, insultlar, demensiya, depressiya, apatiya	Faqat davriy bosh og'rig'i xurujlari. O'choqli nevrologik buzilishlar qolmaydi, demensiy	Remissiya va xurujlar almashinuvi, optik nevrit, ataksiya, parezlar, piramidal belgilar	Zo'rayib boruvchi nevrologik va kognitiv buzilishlar	Yoshlikdan kal bo'lib qo'yish, spondilez, belda kuchli og'riqlar va spastik paraparez

Qiyoslash uchun mezonlar/b elgilar	CADASIL sindromi	Aurali migren	Tarqoq skleroz	Binsvanger kasalligi	CARASIL sindromi
		a yo'q.			
MRT	Chakka bo'lagi old qismi va <i>capsula externa</i> sohasida simmetrik leykoareoz (leykoensefalo patiya)	Odatda toza yoki yosh o'tishi bilan ba'zi mayda o'choqlar paydo bo'lishi mumkin	<i>Corpus callosum</i> atrofidagi ovalsimon vertikal o'choqlar (Douson barmoqlari), orqa miyada o'choqlar	Periventrikulyar sohada odatda simmetrik joylashgan, diffuz tarqalgan leykoareoz (leykoensefalo patiya)	Diffuz tarqalgan leykoensefal opatiya (leykoareoz), miya ustuni hamda bazal bazal gangliylar atrofining yaqqol zararlanishi
Laboratoriya va biopsiya xulosalari	Teri biopsiyasida GOM moddasi; Genetikada <i>NOTCH3</i> mutatsiyasi.	Maxsus laborator o'zgarishlari mavjud emas	Likvorda oligoklonal tasmalar (IgG) va miyelin parchalari topilishi	Maxsus biomarker yo'q. Lipid profili va koagulogramma o'zgargan	Genetik tekshiruvlarda <i>HTRA1</i> retsessiv mutatsiyasi aniqlanadi.
Kasallik kechishi va proqnoz	To'liqinsimon kechadi va va to'xtovsiz zo'rayib boradi. 60-65 yoshga borib chuqur demensiya rivojlanadi.	Xavfsiz. Yillar o'tishi bilan xurujlar kamayadi. Nogironlikka olib kelmaydi.	To'g'ri tanlangan immunomodulyatorlar yordamida uzoq yillik remissiyaga erishsa bo'ladi.	AQB va ateroskleroz nazorat qilinsa, jarayonni sekinlashtirish imkoni bor.	Prognosi CADASILga qaraganda og'irroq, bemorlar tezda to'shakka mixlanib qoladi.

Davolash. CADASIL sindromining genetik sababini bartaraf qiladigan yoki kasallikni butunlay to'xtatadigan maxsus (spesifik) patogenetik davosi hozircha mavjud emas. Farmakoterapiya asosan simptomatik (klinik belgilarni yengillashtirish) va ikkilamchi profilaktikaga (takroriy ishemik insultlar xavfini kamaytirish va xatarki omillarni nazorat qilish) yo'naltiriladi.

Simptomatik terapiya maqsadida quyidagi farmakoterapiya tanlanadi:

- **TIA va insultlar terapiyasi.** Takroriy ishemik insultlar profilaktikasi uchun antiagregantlar tavsiya etiladi. Ammo mikrogemorragiyalar xavfi ham yuqori bo'lgani uchun antikoagulyantlar (masalan, varfarin) tavsiya etilmaydi, faqat antiagregantlar beriladi. Bu dorilar trombositlar agregatsiyasini bloklab, mayda tomirlarda mikrotromblar hosil bo'lishini kamaytiradi. Bu maqsadda aspirin (acetylsalicylic acid) kuniga 75–100 mg dan doimiy ravishda ichishga tavsiya etiladi. Aspiringa qarshi ko'rsatmasi bor bemorlarga klopidoqrel kuniga 75 mg dan tavsiya etiladi.
- **Migren xurujlari terapiyasi.** Bu maqsadda parasetamol yoki ibuprofen tavsiya etiladi. Og'riq xuruji tutgan paytda parasetamol 500 – 1000 mg/kun yoki ibuprofen 400 mg/kun tavsiya qilinadi. Ushbu dorilar zaruratga qarab kuniga 3 mahal tavsiya etilishi mumki. Parasetamolning bir kunlik dozasini 3000 mg, ibuprofen dozasini 1200 mg dan oshirmaslik tavsiya etiladi.
- **Migren xurujlari profilaktikasi.** Og'riq xurujlari tez-tez takrorlanishining oldini olish maqsadida topiramat 50 – 100 mg dan kuniga 2 mahal ichishga tavsiya qilinadi. Bu dori neyronal qo'zg'aluvchanlikni pasaytiradi, migren xurujlari chastotasini kamaytiradi. Valproat kislotasi (depakin, konvuleks 500 – 1000 mg dan kuniga 2 maxal peroral buyuriladi.
- **Muhim eslatma!** CADASIL sindromidagi migren xurujlarini bartaraf etish oddiy migrendan biroz farq qiladi. Migrenda keng qo'llaniladigan triptanlar (masalan, sumatriptan) va ergotaminlar miya tomirlarini toraytirishi (vazokonstriksiya) sababli CADASIL bilan og'riqan bemorlarga man etiladi. Aks holda insult xavfi oshadi. Bu qoidani esda saqlash zarur!
- **Kognitiv buzilishlar terapiyasi.** Bu maqsadda xolinesteraza ingibitori (donepezil) va NMDA-retseptorlari antagonisti (memantin) buyuriladi. Donepezil dastlabki 4 hafta davomida kuniga 5 mg kechqurun peroral tavsiya qilinadi, keyinchalik dozasi kuniga 10 mg gacha oshiriladi. Memantin haftasiga dastlab 5 mg dan peroral beriladi, keyinchalik dozasi oshirib boriladi va kuniga 20 mg ga yetkaziladi. Bu dorilarning samarasi boshqa etiologiyali demensiyalar darajasida bo'lmasligi mumkin.
- **Ruhiy buzilishlar terapiyasi.** Bemordagi apatiya va og'ir depressiv holatlarni korreksiya qilish uchun asosan serotoninini qayta qamrab olinishi inhibitorlari qo'llaniladi. Sertralin 50 – 100 mg yoki essitalopram 10 – 20 mg ertalab bir mahal peroral beriladi.
- **Gipolipidimik terapiya.** Bemorning qonida xolesterin miqdori baland bo'lmasa ham, statinlar guruhini tayinlash tomir endoteliya qavatini barqarorlashtirish uchun tavsiya etiladi. Bu maqsadda atorvastatin kuniga 10 – 20 mg dan kechqurun uyqudan oldin doimiy ichishga tavsiya etiladi.

- **Hamroh xavf omillarini nazorat qilish.** Ba'zi holatlarda arterial gipertenziya nazorati zarur bo'ladi. AQB ni qat'iy ravishda $< 130/80$ mm sm. ust. atrofida ushlab turish zarur. Buning uchun AAF inhibitorlari (masalan, perindopril 4-8 mg) yoki angiotenzin II retseptorlari blokatorlari (losartan 50-100 mg) qo'llaniladi.

Prognoz. CADASIL sindromi doimo zo'rayib boruvchi kasallik bo'lganligi bois, prognoz jiddiy va noxush hisoblanadi. Mutatsiya tashuvchisi bo'lgan barcha insonlarda ertami-kechmi klinik belgilar namoyon bo'ladi. Biroq, kasallikning kechishi, simptomlarning rivojlanish tezligi va nogironlik darajasi bitta oila a'zolari orasida ham farq qilishi mumkin. Garchi kasallik genetik bo'lsa-da, tashqi omillar uning tezligiga jiddiy ta'sir qiladi. Masalan, tamaki chekish TIA va insultlar xavfini oshiradi, AQB ning yuqori darajada yurishi ham kasallik dinamikasiga jiddiy salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. **Гафуров Б.Г., Аликулова К.Н.** Дифференциальная диагностика сосудистого паркинсонизма и спорадической дисциркуляторной энцефалопатии с наследственными лейкоэнцефалопатиями (CADASIL). *Ўзбекистон тиббиёт журнали*. 2020;3:28-34.
2. **Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Захарова М.Н.** Клинический и МРТ-спектр синдрома CADASIL: опыт наблюдения национальной когорты больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):15-23.
3. **Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И. и др.** Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL): первое описание российской семьи с выявленной мутацией в гене Notch3. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):45-50.
4. **Маджидова Ё.Н., Азизова Р.Б., Рашидова Н.С.** Особенности клинито-томографических проявлений генетически детерминированных церебральных микроангиопатий (синдром CADASIL) в узбекской популяции. *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований*. 2022;3(2):45-51.
5. **Рахимбаева Г.С., Акбарова М.М.** Моногенные причины ишемического инсульта у лиц молодого возраста: дифференциальный диагноз синдрома CADASIL и болезни Фабри. *Неврология (Тошкент)*. 2021;4(88):12-18.
6. **Changes in the prognosis of CADASIL over time: a 23-year study in 555 individuals.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2024;95(12):e12322386.
7. **Gunda R, Joshi S, Kacar S.** Neurological manifestations and stroke recurrence risk in CADASIL: a long-term cohort analysis. *Journal of Neurological Sciences*. 2021;428:117-124.
8. **Huang L, Yang Q, Zhang Q, et al.** Antiplatelet therapy and thrombolysis safety in CADASIL patients with acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke and Vascular Neurology*. 2023;8(2):142-150.
9. **NINDS/NIH CADASIL Information Page: Clinical, Diagnostic, and Genetic Testing Guidelines.** *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. 2024.

10. **Rutten JW, Haan J, Terwindt GM, et al.** CADASIL: a review of clinical, pathophysiological and genetic aspects. *European Journal of Human Genetics*. 2014;22(11):1289-1296.
11. **World Health Organization.** International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11): 8B22.1 - Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *WHO Official Publication*. 2022.

	Muallif haqida ma'lumot Zarifboy Ibodullayev – Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti “Nevrologiya va tibbiy psixologiya” kafedrası professori, tibbiyot fanlari doktori, Fransiya Oliy Psixomotor Reabilitatsiya instituti (ISRP) Faxriy professori. Sog’liqni Saqlash Vazirligi Bosh tibbiy psixologi-psixoterapevti, “Clinical psychology center” o’quv markazi direktori. Professor Ibodullayev Z.R. 200 ga yaqin ilmiy ishlar va shuningdek “Asab kasalliklari”, “Tibbiyot psixologiyasi”, “Klinik psixologiya”, “Umumiy nevrologiya”, “Insult va koma”, “Epilepsiya”, “Asab va ruhiyat” nomli darsliklar, monografiyalar va o’quv qo’llanmalar muallifi. www.asab.uz https://t.me/izrmed
--	---