

# АТАКСИЯ НА ФРИДРАЙХ

## Информационна брошура за АТАКСИЯТА НА ФРИДРЕЙХ за юноши на възраст 13-17 години

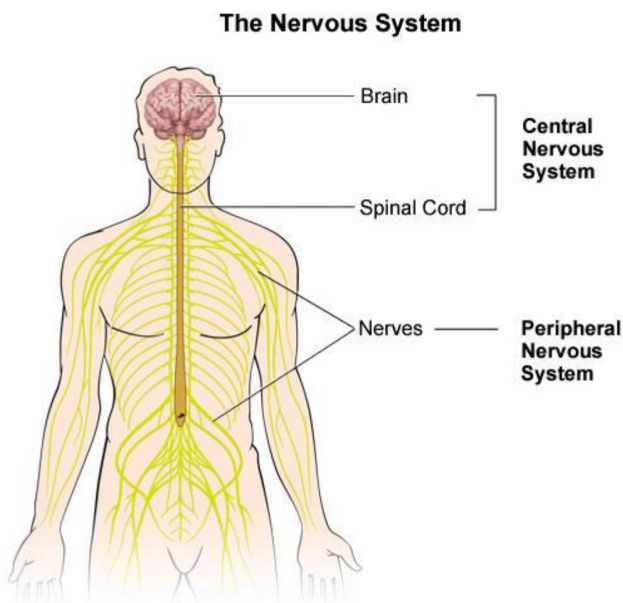
*Първоначално е съставена от Хелън Кърни - юноша от Ирландия, който страда от атаксия на Фридрайх. Учила е естествени науки в училище в продължение на 3 години.*

*Приета за използване от ERN-RND от д-р Мери Кърни, Европейски пациентски защитник през 2022 г.*

## Въведение

Атаксията на Фридрайх (FA) е инвалидизиращо, скъсяващо живота, дегенеративно, рядко, невромускулно, генетично заболяване. Началото на симптомите може да варира от детството до зряла възраст. Първоначално те включват тремавост на движенията, слабост и загуба на мускулна маса, което води до нестабилност при стоене и ходене, която може да се сбърка с пиянство. За първи път заболяването е описано през 1863 г. от немския невролог и патолог Николас Фридрайх.

Думата "атаксия" идва от гръцката дума "ataxis", която означава "без ред" или "некоординиран". Заболяването обикновено започва с това, че човек е тремав, нещата падат от ръцете му, засегнатият обича да ходи покрай стената. Атаксията може да засегне пръстите на ръцете и дланите, ръцете и краката, тялото, говора, преглъщането или движението на очите. Съществуват много видове атаксия (вж. листовката за пациенти на ERN относно атаксията).



Фигура 1: Подробности за нервната система С любезното съдействие на UC San Diego Health

FA се дължи на влошаването на:

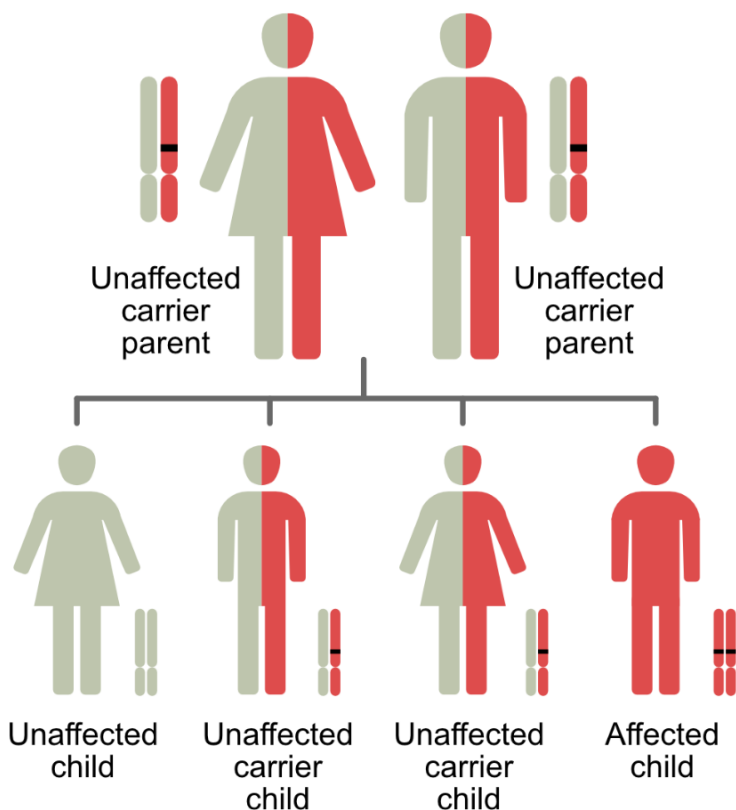
- определена част от мозъка - малкия мозък,
- гръбначен мозък и
- нерви (известни като периферни нерви) в тялото.

Въпреки че заболяването е свързано с мозъка, то не влияе на интелигентността. ФА е прогресивно заболяване и бавно се влошава до степен, в която пациентите се нуждаят от инвалидна количка. Все още няма лек, но изследванията продължават. Генетичният тест за

ФА е открит през 1996 г. Атаксията на Фридрайх (АФ) се унаследява и от двамата родители и е известна като рецесивна атаксия.

## Какво представлява рецесивната атаксия?

Рецесивната атаксия е заболяване, което се предава чрез получаване на дефектния ген от двамата родители. Самите родители рядко имат симптоми, но всеки от тях е носител на рецесивен ген.



Фигура 2: Как се унаследява рецесивната атаксия; с любезното съдействие на Европейската изследователска мрежа, група "Редки неврологични заболявания".

Рецесивният ген може да се предава от поколение на поколение и семейството няма да разбере, че има дефектния ген, докато хора с един и същ анормален ген не родят деца заедно.

Децата на родители с рецесивни гени за атаксия имат следните генетични шансове за всяко дете, което могат да имат:

- 1) 25% шанс да не се разболеете от болестта,
- 2) 50% вероятност да сте носител, без да проявявате симптоми, и
- 3) 25% вероятност да се разболеете от това заболяване.

## СИМПТОМИ

Атаксията на Фридрайх може да се прояви по няколко начина. Най-обичайната проява е тремавост при изпълнение на малки задачи, като например носене на напитки, падане при изкачване на стълби, спъване в тъмното и др. Понякога изкривяването на гръбначния стълб (сколиоза) или затрудненията със сърцето могат да бъдат проявяващи се признаци. Симптомите обикновено се проявяват между 5 и 15-годишна възраст, но могат да се проявят и в по-млада или по-възрастна възраст.

Други ранни симптоми са слабост в краката, нестабилност при стоене, трудности при ходене. Обикновено хората с ФА могат да разгънат крака си прекалено или недостатъчно, когато ходят, освен това краката могат да бъдат по-високи от необходимото при ходене и да стъпват прекалено силно на земята.

Обикновено ФА води до това, че човек се придвижва с инвалидна количка в рамките на 8-10 години след поставянето на диагнозата. Въпреки това, с увеличаването на използването на различни помощни средства за ходене, може да се окаже възможно да не се налага използването на инвалидна количка за по-дълъг период от време.

ФА е бавно прогресиращо заболяване без ремисии. Учените описват прогресията на два етапа - амбулаторен етап, при който човек е в състояние да ходи, и неамбулаторен етап, при който пациентът не е в състояние да ходи.



Фигура 3: Заден ходник

Амбулаторният стадий се характеризира с намаление или липса на мускулни рефлексии в допълнение към нестабилните крачки при движение. Пациентите обикновено имат повдигната пета и сгънати пръсти, което води до деформация на стъпалото, известна като стъпало на Фридрайх. Може да се наблюдава загуба на усещане за допир в ръцете и краката.

В неамбулаторния стадий пациентите са толкова затруднени да ходят, че се налага да използват инвалидна количка или друго ортопедично средство. Това обикновено се случва през второто или третото десетилетие от живота. Засягат се ръцете и дланите, което затруднява писането и други задачи. Нарушения в гласа на лицето, неравномерност на височината и силата на звука и други промени в качеството на гласа, като например контрол на говорните мускули. Все по-трудно е да се седи в изправено положение.

## Диагноза

Когато пациентът има симптоми, наподобяващи тези на атаксия, е важно да бъде прегледан от невролог. Обикновено оценката включва:

1. Медицински преглед
2. Кръвен тест
3. Рентгеново изследване за откриване на аномалии в главния и гръбначния мозък.

Рентгенови снимки, които могат да бъдат включени:

а) Компютърна томография на мозъка (сложна рентгенова техника за изобразяване на главния и/или гръбначния мозък),

б) Магнитно-резонансно изследване на мозъка (магнитно-резонансно изследване на телесна тъкан, включително на главния и/или гръбначния мозък)

При атаксия на Фридрайх има незначителни промени в малкия мозък при ЯМР сканиране. Основното въздействие за атаксия при ФА е в резултат на атрофия на гръбначния мозък.



Фигура 4: МРТ скенер

## Състояния, свързани с ФА

Съществуват няколко състояния, свързани с ФА. При някои хора няма нито едно от тях, а при други има доста от тях. Те включват

- Сърдечно заболяване - има много сърдечни заболявания, свързани с ФА. При голям процент от пациентите с Атаксия на Фридрайх се наблюдават отклонения в ритъма на сърдечния ритъм и намалена сила на сърдечния мускул; най-често срещаните симптоми са сърцебиене и диспнея (задух).
- Сколиоза - това е изкривяване на гръбначния стълб? Развива се в ранния етап от живота. Ако е тежка, може да причини проблеми с дишането.
- Аномалия на стъпалото - pes cavus, при който сводът на стъпалото е силно изразен.
- Диабет - необичайно високи нива на захар в кръвта и урината

През 2014 г. бяха публикувани насоки за лечението на Атаксия на Фридрайх. То е достъпно на [www.ern-end.eu](http://www.ern-end.eu) и [www.curefa.org](http://www.curefa.org). В момента тези насоки се актуализират и през следващите няколко месеца (май 2022 г.) се очаква да бъде публикувана нова версия.

## Науката за аномалния ген FA

Всички ние започваме живота си като една клетка. Тя съдържа 46 хромозоми, които често се наричат 23 двойки. Човек получава 23 хромозоми от всеки родител. По време на растежа клетките в тялото ни се делят, за да създадат нови клетки. Това, което започва като единична клетка, се превръща в милиарди клетки. Хромозомите са разположени в ядрото на всяка клетка в тялото.

Гените са разположени в хромозомите.

Тези хромозоми са налице в началото на живота на човека. Хромозомите са нишковидни структури, разположени вътре в ядрото на животинските и растителните клетки. Следователно дефектният ген се намира във всяка клетка на тялото.

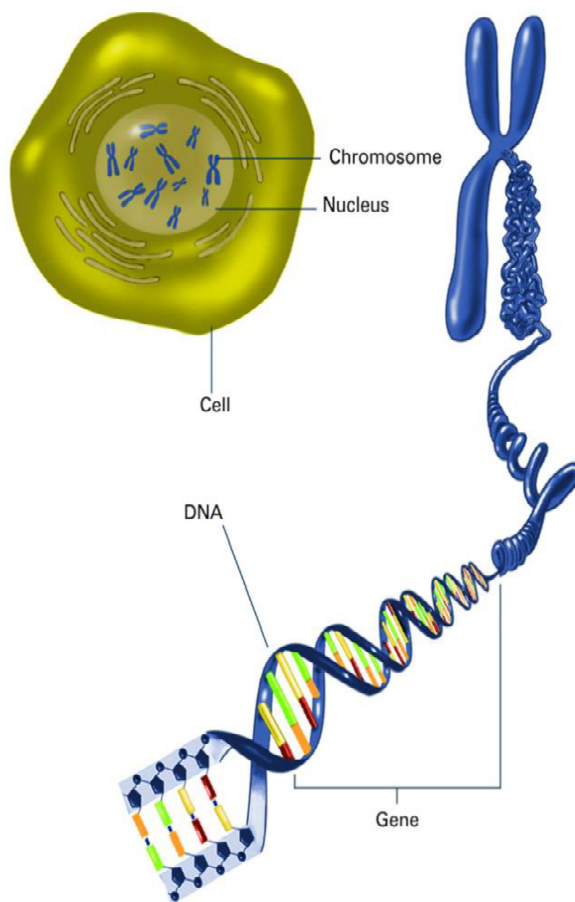
Във всяка хромозома има около 4000 гена. Общо имаме около 100 000 гена. Всички имаме до 20 дефектни гени в тялото си.

В повечето случаи не знаем за дефектните гени. Човек с ФА има дефектни гени във всяка от 9-те хромозоми, което води до развитие на атаксия на Фридрайх.

Гените се състоят от дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), наричана ДНК, която прави всеки човек уникален (напр. ДНК определя цвета на очите, косата и т.н.).

Няколко участъка от ДНК образуват гена. Атаксията на Фридрайх (и други наследствени атаксии) се причинява от дефект в ДНК.

Гените са твърде малки, за да бъдат видени дори с най-мощния микроскоп. Колкото и малки да са, гените играят важна роля.



Source: National Institute of General Medical Sciences (CC BY-NC-SA3.0)

Фигура 5: Клетъчно ядро, показващо мястото, където се съхраняват хромозомите, и подробности за един ген

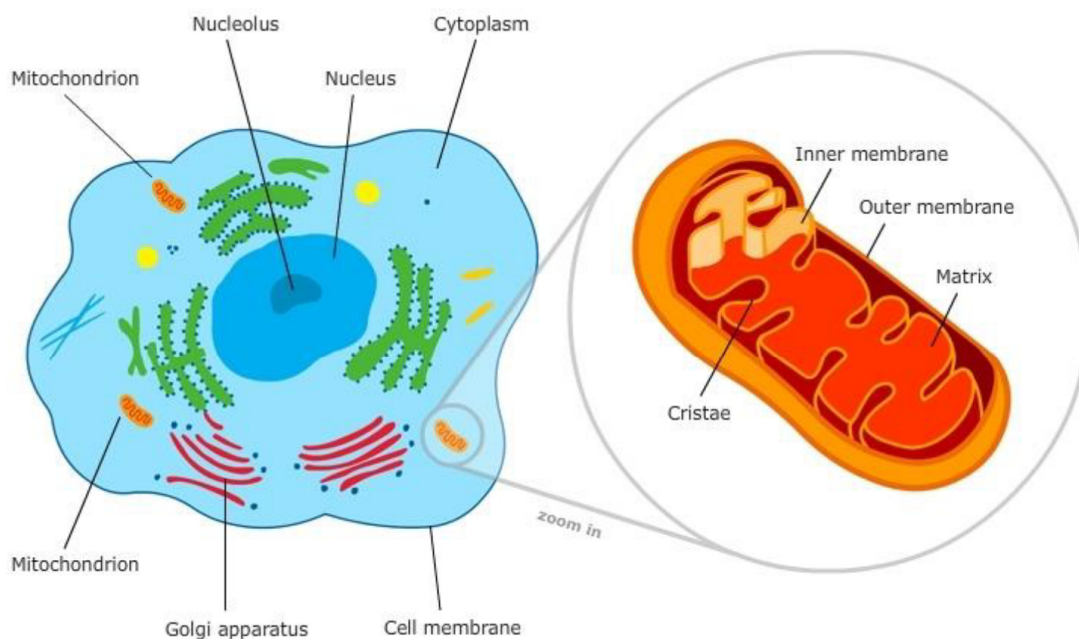
## Научни подробности за ДНК аномалията при атаксията на Фридрайх:

46-те хромозоми (23 двойки) са плътно навити вериги от ДНК, съдържащи милиони химични вещества, наречени бази. Тези бази са аденин, тимин, цитозин и гуанин, съкратено А, Т, С и G. Някои бази винаги се свързват в двойка, например "А с Т; С с G". Двойките бази в комплекти от по три се свързват, за да образуват кодирани съобщения. Тези кодирани съобщения са като "рецепти" за създаване на аминокиселини. Сдвоените бази подсказват на тялото как да сглоби различни протеини. Белтъците изграждат клетките, тъканите и специализираните ензими, от които тялото ни се нуждае, за да функционира нормално.

Кодът, който се променя в FA, се нарича GAA. Обикновено той се повтаря от 7 до 22 пъти при нормален човек, но при човек с ФА може да се повтори от 300 до 1000 пъти. В резултат на този разширен ген белтъкът на фратаксин е значително намален.

## Ролята на frataxin в FA

Фратаксинът действа в митохондриите на клетките. Митохондриите са едни от малките, но много важни елементи в цитоплазмата на клетките. Митохондриите могат да бъдат пръчковидни, сферични, разклонени или пръстеновидни. Те съдържат ген и рибозома. Рибозомите участват основно в производството на протеини.



© 2007-2011 The University of Waikato | [www.sciencelearn.org.nz](http://www.sciencelearn.org.nz)

Фигура 6: Снимка на клетка, на която се виждат митохондрии и детайли на митохондриите

Митохондриите са електроцентралите на клетките, които произвеждат енергия. Установено е, че недостигът на фратаксин в митохондриите води до токсично натрупване на желязо в тях. Когато това токсично желязо влиза в реакция с кислорода, се образуват свободни радикали. Свободните радикали разрушават клетките. При атаксията на Фридрайх тези свободни радикали се образуват и така причиняват увреждане на нервната система. След като свободните радикали унищожат нервните клетки, те не могат да бъдат заменени.

## Лечение

Понастоящем няма доказано лечение на ФА. Въпреки това се провеждат значителни по обем изследвания и клинични изпитвания в опит да се намери лечение на ФА (вж. следващия раздел). По-долу са изброени важни неща, които трябва да правите, когато имате ФА.

### Поддържайте активност

Препоръчително е да поддържате максимална активност, което помага, особено в ранните етапи на диагностициране, да забавите прогресията на ФА. Те смятат, че поддържането на активност поддържа мускулите в добро състояние за по-дълго време. Особено подходящи дейности са плуването и конната езда, тъй като повтарящите се действия стимулират нервната система, предотвратяват загубата на сила и се надяват, че човекът може да запази способността си да ходи.

С напредването на заболяването е по-трудно да се поддържат физически упражнения, но е много важно да се запази възможно най-активен. Въпреки че може да се препоръча посещение на физиотерапия, никоя държава не разполага със средства за финансиране на седмична физиотерапия за хората с ФА. Упражненията трябва да бъдат включени в начина на живот на хората с ФА.

Специално внимание се обръща на поддържането на подвижността на ахилесовото сухожилие, така че човек да може да движи глезена си "нагоре-надолу". Способността да се движи глезенът е важна, тъй като тя играе важна роля в подпомагането на лицето с ФА при преместването му от стола, до тоалетната, леглото и т.н.

### Здравословно хранене

Добрата здравословна диета с ниско съдържание на бързи захари е важна, за да се поддържат енергийните нива и да се предотврати захарният диабет.



## Организиране на редовен преглед на ФА и свързаните с нея условия

Много от свързаните с тях състояния могат да бъдат лекувани, тъй като за тях има лекарства. Проблемите с гърба и стъпалата могат да бъдат подпомогнати чрез инжекции или операция. Сърдечните проблеми могат да бъдат прегледани от Вашия лекар.

## Грижете се за психичното си здраве

Диагнозата ФА променя живота на човека и на неговото семейство. Тя със сигурност се отразява на настроението и способността на човека да се справя със значителните предизвикателства, които ФА поставя. Загрижеността за психичното здраве може да повлияе на физическото, емоционалното и социалното благополучие. Стратегии, които могат да помогнат на човек с атаксия на Фридрайх, изпитващ проблеми с психичното здраве:

- a) Медикаментите често са ефективни за лечение на депресия, тревожност. Ползата за индивида би била голяма, така че може би си струва да се опита. Трябва да се обмислят начини за ограничаване на нежеланите странични ефекти (като замайване или влошаване на равновесието), които вероятно биха имали по-голямо въздействие върху индивидите с атаксия на Фридрайх, отколкото върху други хора.
- b) Консултирането, за разлика от медикаментите, няма да има нежелани ефекти. Ако консултирането е ефективно, ползата ще бъде голяма.
- c) Промени в начина на живот: поддържайте активна дейност, поддържайте връзка с приятели, помислете за присъединяване към интернет или друга подобна пациентска организация за хора с Атаксия на Фридрайх. Опитайте се да направите колкото се може повече за себе си. Обмислете възможността да учите в колеж, да работите на непълно работно време, да се научите да шофирате.

## Насърчавайте разширеното си семейство да се изследва за наличие на гена ФА или да потърси генетично консултиране.

Ако човек има генетична атаксия, за пациентите и техните семейства е полезно да преминат през генетично консултиране. Братята и сестрите на лицата с ФА се притесняват, че имат ФА. Важно е братята и сестрите да имат някого, с когото да разговарят поверително за това. Тъй като все още не съществува лечение на ФА, не е необходимо да се бърза особено с провеждането на генетичен тест, за да се установи дали братята или сестрите имат ФА.

## Риск от пренасяне и риск от засегнато потомство при лица с FRDA и техните роднини

Връзка с лице с атаксия на Фридрайх (FA)	Риск от носителство	риск от раждане на засегнато дете
Родители	1 в 1	1 от 4
Брат и сестра	1 в 2	1 в 680
Леля/дядо	1 в 2	1 в 680
Първи братовчед на лице с ФА	1 от 4	1 в 1360
Първи братовчед, веднъж отстранен	1 от 8	1 на 2720
Втори братовчед	1 от 16	1 на 5440

Таблица 1: Риск от развитие на ФА

Таблица 1 помага да се отговори на въпросите, които семействата могат да си зададат относно вероятността други членове на семейството да се разболеят от ФА. Тестът за носителство трябва да се направи първо на най-близкия роднина, тъй като отрицателният резултат означава, че може да не се наложи генетично изследване на по-далечни роднини.

## Изследвания

ФА е бавно прогресиращо състояние, така че е трудно да се прецени доколко реагира на дадено лекарство за няколко седмици. Поради това подобни изпитвания могат да отнемат дори повече от 2 години. Планирането на изпитването е много трудно. Повечето учени са съгласни, че клиничното изпитване трябва да бъде "двойно сляпо". Двойно сляпото изпитване означава, че на пациентите се дават хапчета, които изглеждат сходни, но в действителност са в различни дози. Някои от хапчетата всъщност изобщо не съдържат активното лекарство, което се изпитва.

В международен план има няколко организации, лаборатории, университети и болници, които се занимават с изследвания в областта на ФА (вж. фигура 7 - FARA pipeline). Всъщност е трудно да се следи за всички разработки. Уебсайтът на американската пациентска организация Friedreich's Ataxia research Alliance (известна като FARA) предоставя актуална информация за международните клинични проучвания на ФА. На техния сайт има изследователски конвейер, който показва всички различни изпитвания, които се провеждат в момента, вж. [www.curefa.org](http://www.curefa.org).

От август 2022 г. лекарството омавелоксолон (ОМАН) показва някои добри резултати при ФА. Първоначално те са били предоставени през октомври 2020 г. в началото на пандемията COVID. Оман все още не е одобрен в САЩ (август 2022 г.) от Администрацията по храните и лекарствата (FDA). Европа разбира, че разговорите с Европейската агенция по лекарствата (EMA) са на ранен етап за повторно получаване на одобрение в Европа, но може да се наложи провеждането на рандомизирано двойно-сляпо проучване, което може да включва и някои деца, преди EMA или FDA да обмислят разглеждането на Оман като лечение на ФА.

### Препратки

[www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu)

[www.curefa.org](http://www.curefa.org)