

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ НАРУШЕНИЯМИ ОБМЕНА МЕТАЛЛОВ

Никитина В.В.¹, Гусева В.Р.²

¹д.м.н., доцент по нервным болезням,

²студентка ЧОУ ВО СПбМСИ,

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

ЧОУ ВО СПбМСИ, Санкт-Петербург

Аннотация. В научной статье рассматривается патогенез наследственных нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма железа.

Annotation. The scientific article deals with the pathogenesis of hereditary neurodegenerative diseases associated with iron metabolism disorders.

Ключевые слова: ферритинопатия, головной мозг

Key words: pertinate, brain

В МКБ нервной системы 10 пересмотра выделяют дегенеративные заболевания нервной системы (ДЗНС). Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных (преимущественно аутосомно-рецессивных) прогрессирующих болезней ЦНС с общим признаком – накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную клиническую, неврологическую, нейровизуализационную картину у больных с ДЗНС. (Никитина В.В. и соавт., 2000; Руденская Г.Е. и соавт., 2013; Nikitina V.V., 2016) В настоящее время идентифицировано 9 генов, связанных с разными ННЖМ, часть из этих генов обуславливают развитие несколько аллельных фенотипов. (табл.1)

Таблица 1

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге

Название	Ген	Локус	Наследование	Доля среди ННМЖ*
ННЖМ-1 (РКАН, болезнь Галлервордена–Шпатца)	PANK2	20p13	АР	35-50%
ННЖМ-2 (PLAN)#	PLA2G6	22q12	АР	15-20%
ННЖМ-3 (нейроферритинопатия)	FTL	19q13	АД	< 1 %
ННЖМ-4 (МРАН)	C19orf12	1 9q1 2	АР	6-10%
ННЖМ-5 (SENDA, ВРАН)	WDR45	Xp1 1	ХД**	1–2% (?)
Ацерулоплазминемия	CP	3q23	АР	< 1 %
FAHN (SPG35)##	FA2H	1 6q23	АР	< 1 %
Болезнь Куфор-Ракеб (паркинсонизм 9)	ATP13A2	1 p36	АР	< 1 %
Болезнь Вудхауса-Сакати	DCAF17(C2orf37)	2q22	АР	2q22

Примечание: АР – аутосомно-рецессивное, АД – аутосомно-доминантное, ХД – X-сцепленное доминантное. РКАН – Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; PLAN – PLA2G6-Associated Neurodegeneration; МРАН – Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration; SENDA – Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood (непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом воз- расте); ВРАН – Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration; FAHN – Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration. * с учетом нерасшифрованных на молекулярном уровне случаев; ** все случаи – мутации de novo; # аллельные фенотипы: младенческая нейроаксональная дистрофия, дистония–паркинсонизм (паркинсонизм 1 4); ## аллельные фенотипы: SPG35 (спастическая параплегия, тип 35) и лейкодистрофия со спастическим парапарезом и дистонией. Заболевания с нарушениями обмена металлов относятся к нейроаксональным дистрофиями (НД). Болезнь Галлавердена—Шпатца – нейродегенерация с отложением железа в головном мозге (ГМ)(Копишинская С.В. и соавт., 2013). Нейродегенерация с отложением железа в мозге или болезнь Галлервордена-Шпатца — очень редкое нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся отложением железа в базальных ганглиях ГМ. В МРТ в T2- взвешенных изображениях являются типичными — обусловленные отложением железа — гипоинтенсивные очаги в бледном шаре ГМ, с центральным очагом гиперинтенсивности — так называемые «глаза тигра». Тем не менее, уверенно можно говорить о диагнозе только

после патологоанатомического исследования. Каузальная (этиологическая) терапия неизвестна. Были попытки лечения энзимного дефекта. Хелаторы («ловушки») железа, такие как Дефероксамин, не оказывают эффекта, тем не менее, с 2007 года проводятся попытки проводить лечение хелатором железа феррипрокс (деферипрон®). В экспериментах на животных глубокая стимуляция мозга приводила к усилению дистоний и гиперкинезов. Гипокинезия может лечиться леводопой, гиперкинезы— антихолинэргиками. Тем не менее, эффект леводопы у пациентов с мутацией гена PANK2 очень сомнителен. Для мышечной релаксации и купирования болевого синдрома часто назначается миорелаксанты, транквилизаторы. **Болезнь Сейттельберга (нейроаксональная дистрофия)** – редкое ДЗНС, характеризующееся фокальным отеком аксонов центральной и периферической нервной системы. Проявляется в первые два года жизни, реже в более позднем возрасте. Характеризуется признаками поражения центральных и периферических двигательных нейронов (сочетания признаков центрального и периферического пареза). Возможны глазодвигательные расстройства, атрофия дисков зрительных нервов, тазовые нарушения. Нейроферритинопатия (НФ)— заболевание базальных ганглиев ГМ с поздним началом - редкое заболевание, развивающееся у взрослых лиц. Основные неврологические симптомы заболевания у пациентов с НФ: когнитивный дефицит, локальная и/или генерализованная дистония, хореические гиперкинез, акинетико-ригидные синдромы. Пациентам с НД проводятся консультации гематолога. Прежде всего необходимо осуществлять дифференциальный диагноз у пациентов с наследственными гемоглобинопатиями: серповидно-клеточной анемией, талассемиями. Неврологи осуществляют исключение у пациентов с НД нейроакантиноз, болезнь Вильсона-Коновалова. Болезнь Альцгеймера (БА) является хроническим нейродегенеративным расстройством и наиболее частой причиной деменции. По оценкам, БА составляет 60-80% всех случаев деменции. (Daviglius M. L. et al, 2010). Ключевыми особенностями патогенеза БА является накопление амилоидных бляшек АБ), нейрофибриллярных клубков в тканях ГМ. Однако, механизм, факторы, связанные с риском или прогрессированием БА, все еще плохо изучены. Одной из гипотез, предложенных для анализа патофизиологии БА, является гипотеза о микроэлементе, в центре которой находится цинк. Нарушение метаболизма цинка у исследованных в 1981 году были расценено как возможный фактор формирования деменции (Burnet F. M., 1981). С тех пор, знания о роли цинка в патогенезе и терапии БА эволюционировали быстро. (Szewczyk B., 2013). Учитывая, что дефицит магния сопровождается нарушениями клеточного энергообмена, дефицит микроэлемента имеет место при нейродегенеративных заболеваниях (Акарачкова Е.С. и соавт., 2011). Авторы исследования зафиксировали более низкий уровень магния в плазме крови у пациентов с БА по сравнению со здоровыми исследованными. Магний в организме пациентов оказывает воздействие, прежде всего на интеллектуальную функции ГМ. У пациентов с БА уменьшается способность магния участвовать в метаболизме возбуждающих аминокислот, воздействующих на рецепторы N-метил-D-аспартата мембран нейронов. Этот механизм воздействия способствует формированию токсического воздействия повышенного уровня кальция в мембранах нейронов ГМ. (Vural H. et al, 2010). У 90% пациентов 60–92 лет с деменцией и БА выявляется исходный дефицит пиридоксина и магния. Во-первых, поскольку дефицит цинка преобладает у пациентов с психическими и нейродегенеративными расстройствами, следует учитывать соответствующие профилактические меры, особенно в пожилом возрасте. Для лечения пациентов с ДЗНС используются с наиболее значимым положительным эффектом хелатные препараты цинка у больных с БА.

Список литературы

1. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Дефицит магния у неврологических пациентов: миф или реальность? Русский медицинский журнал. 2011; 19(15): 943-947.
2. Копишинская С.В., Макушина С.В., Густов А.В., Паршина Е.В. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена-Шпатца). Медицинский альманах. 2013; 1(25): 150-152.
3. Никитина В.В., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Грантынь В.А., Юрин А.Г. «Способ диагностики болезни Альцгеймера» – Приоритет от 26.05.2000. Патент на изобретение № 2169366, по заявке № 2000113699, действует на всей территории РФ в течение 20 лет с 26 мая 2000 года.
4. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. 7(4): 51-60.
5. Burnet F. M. A possible role of zinc in the pathology of dementia. Lancet. 1981; 1: 186–188. doi: 10.1016/S0140-6736(81)90062-3.
6. Daviglius, M. L., Bell, C. C., Berrettini, W., Bowen, P. E., Connolly, E. S. Jr., Cox, N. J., et al. Dunbar-Jacob J.M., Granieri E.C., Hunt G., McGarry K., Patel A.L., Sanders-Bush E., Silberg D., Trevisan M. National institutes of health state-of-the-science conference statement: preventing alzheimer disease and cognitive decline. Ann. Intern. Med. 2010; 153: 176–181. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00260.
7. Mackenzie I.R.A., Neumann M., Bigio E.H., Cairns N.J., Alafuzoff I., Kriegl J., Kovacs G.G., Ghetti B., Halliday G., Holm I.E., Ince P.G., Kamphorst W., Revesz T., Rozemuller A.J.M., Kumar-Singh S., Akiyama H., Baborie A., Spina S., Dickson D.W., Trojanowski J.Q., Mann D.M.A. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol. 2010; 119: 1–4. doi: 10.1007/s00401-009-0612-2.

8. Nikitina V.V. Pathogenesis, diagnostics, treatment of mitochondrial disorders in patients with degenerative diseases of the nervous system. Proceedings of the 9th European Conference on Biology and Medical Sciences (March 5, 2016). «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 2016. P.37-39.
9. Szewczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 33. doi: 10.3389/fnagi.2013.00033.
10. Vural H., Demirin H., Kara Y., Eren I., Delibas N. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2010; 24(3): 169–73.