

Уважаемые коллеги!

С этого номера журнала мы начинаем новую рубрику “Клинический разбор Института неврологии РАМН”. В этой рубрике будут публиковаться материалы клинических разборов, проводимых в Институте для практических врачей-неврологов в рамках еженедельной четверговой Школы-семинара.

Традиция разборов в широкой врачебной аудитории наиболее сложных больных, находящихся на обследовании и лечении в различных отделениях Института, имеет более чем 30-летнюю историю. Каждый четверг (с октября по май) в 14:00 двери нашего конференц-зала открыты для практических врачей, ординаторов, курсантов, научных и кафедральных сотрудников, желающих расширить свой клинический опыт в области неврологии, а также познакомиться с наиболее современными методами диагностики и лечения болезней нервной системы. Эти разборы, проводимые ведущими профессорами Института, всегда были и остаются прекрасной школой клиницизма и источником новых знаний, которыми так стремительно обогащается неврология в начале нового столетия.

Мы искренне рады возможности расширить нашу аудиторию и надеемся, что предлагаемая вашему вниманию новая рубрика окажется весьма полезной и востребованной в вашей повседневной работе.

*Профессор З.А. Сулина,
председатель редакционного совета журнала,
директор Института неврологии РАМН*

Мутация Р1173L в гене метионин-синтазы (MTR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста

И.В. Зорилова, З.А. Сулина, С.Н. Иллариошкин, Б.А. Кистенев

Ишемический инсульт у пациентов молодого возраста представляет одну из важных проблем клинической неврологии. В данной группе лиц обычно не обнаруживаются основные и наиболее изученные факторы риска ишемических нарушений мозгового кровообращения, характерные для пожилого возраста, – артериальная гипертензия,

атеросклероз, кардиальная патология, сахарный диабет и т.д. У молодых пациентов в развитии нарушения мозгового кровообращения может играть роль ряд других относительно редких причин, таких как пролапс митрального клапана, антифосфолипидный синдром, фибромускулярная дисплазия и др., а также наследственная предрасположенность к ишемическому инсульту [1–3]. Последняя определяется чаще всего генетически обусловленными изменениями в системе гемостаза (мутациями в генах факторов свертывания крови – фактора V, протромбина, протеинов C и S, антитромбина III, тромбомодулина, плазминогена и др.) [1, 2, 4] либо нарушением обмена аминокислоты гомоцистеина [9].

В 1969 г. McCully впервые высказал предположение о патогенетической взаимосвязи уровня гомоцистеина с изменениями в эндотелии сосудов [7]. Последующие эпидемиологические исследования подтвердили,

что гипергомоцистеинемия является независимым и весьма значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4].

На клеточном уровне гомоцистеин восстанавливается до метионина в ходе реакции реметилирования с участием витамина В₁₂. Альтернативный путь метаболизма – транссульфурирование с превращением в цистеин – протекает при участии витамина В₆. Если по какой-либо причине нормальное протекание обеих реакций невозможно, то концентрация гомоцистеина в крови нарастает, что сопровождается снижением продукции эндотелиального релаксирующего фактора и сульфатированных глюкозаминогликанов (гепариноидов), активацией сериновых протеаз, накоплением в эндотелии продуктов перекисного окисления липидов, повышением концентрации липопротеидов низкой и очень низкой плотности [9]. Действие этих факторов закономерно сопровождается повреждением

Ирина Викторовна Зорилова – аспирант.

Зинаида Александровна

Сулина – докт. мед. наук, профессор, директор ГУ НИИ неврологии РАМН.

Сергей Николаевич

Иллариошкин – докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе ГУ НИИ неврологии РАМН, руководитель ДНК-лаборатории института.

Борис Алексеевич Кистенев – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения острых нарушений мозгового кровообращения ГУ НИИ неврологии РАМН.

эндотелиоцитов и эластической мембраны кровеносных сосудов [3, 4, 9].

Повышение концентрации гомоцистеина приводит также к угнетению синтеза тромбомодулина – эндотелиального мембранного белка, без которого нарушается процесс активации тромбином естественных антикоагулянтов (протеинов С и S), в норме ингибирующих активность факторов Va и VIIIa. Одновременно V фактор свертывания крови становится нечувствительным к действию протеина С. Указанные процессы приводят к дополнительному повышению коагуляционных свойств крови [2–4].

Таким образом, при гипергомоцистеинемии происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки и “запуск” процессов раннего атерогенеза, а также повышение склонности к развитию венозных и артериальных тромбозов.

Уровень гомоцистеина зависит, главным образом, от особенностей пищевого режима (недостаточное потребление витаминов B₁₂, B₆, фолиевой кислоты) и экскреторных способностей почек. На его концентрацию в плазме крови также влияют и другие факторы: курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия [1].

В последние десятилетия в связи с интенсивным развитием молекулярной генетики были открыты генетические причины гипергомоцистеинемии – мутации в генах, кодирующих ферменты метаболизма данной аминокислоты. В настоящее время уже достаточно хорошо изученными являются нуклеотидные замены в гене метил-тетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР), сопровождающиеся снижением активности фермента и изменением его термостабильности [5].

Одним из генов обмена гомоцистеина является ген метионин-синтазы (MTR). Он имеет сложную молекулярную организацию, состоит из 33 экзонов и содержит большое число описанных мутаций, нарушающих обмен гомоцистеина [6, 10]. Наиболее известна мутация с заменой цитозина на тимидин в 1173-м кодоне, в результате которой в структуре белка происходит замещение пролина на лейцин (P1173L). Показано, что данная мутация сопровождается ферментативной недостаточностью и нарушением реметилирования гомоцистеина, что приводит к повышению его уровня в плазме крови [8].

Это, в свою очередь, ведет к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний вследствие развития коагулопатии [8, 10]. До настоящего времени основное число клинических сообщений о повреждении гена MTR было посвящено гомозиготному носительству мутаций и связанному с ним редкому аутосомно-рецессивному синдрому – дефициту метилкобаламина G (cblG), который характеризуется гомоцистинурией, гипергомоцистеинемией, гипометионинемией, мегалобластической анемией и задержкой развития в раннем детском возрасте [6, 8, 10]. В настоящей статье мы представляем первое описание мутации P1173L в гетерозиготном состоянии у молодого больного с ишемическим инсультом.

Больной М.В., 23 лет, поступил для обследования в Институт неврологии РАМН 6 июня 2000 г. с жалобами на слабость и ограничение движений в правых руке и ноге.

Заболел 1 июня 2000 г., когда утром при отсутствии видимых причин, физической нагрузки остро на фоне нормального артериального давления развились слабость и онемение в правых конечностях. Судя по рассказу родственников и медицинским документам, общемозговой симптоматики не было. Бригадой “скорой помощи” доставлен в неврологический стационар по месту жительства, откуда спустя 5 дней больной был переведен во 2-е сосудистое отделение НИИ неврологии РАМН.

Общий и семейный анамнез – неотягощены.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. АД – 120/80 мм рт. ст., пульс 72 удара в минуту, ритмичный. Пульсация сосудов (бедренных, плечевых, подключичных) не изменена.

Неврологический статус: больной контактен, эмоционально лабилен. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. При оскаливании зубов отстает правый угол рта. Глотание и фонация не нарушены. Негрубая дизартрия; язык при выведении из полости рта отклоняется вправо. Правосторонний гемипарез: сила мышц в правой руке снижена до 3 баллов в проксимальном отделе, до 0 баллов – в дистальном отделе; может самостоятельно согнуть руку в локтевом суставе, поднимает плечо на небольшую высоту, в кисти движения отсут-

ствуют. В правой ноге также отмечается преобладание пареза в дистальных отделах: кратковременно отрывает пятку от постели на 50 см, совершает небольшие сгибательно-разгибательные движения в коленном суставе, в голеностопном суставе активных движений нет, отмечаются небольшие по амплитуде активные движения в большом пальце правой ноги. Мышечный тонус негрубо повышен по спастическому типу в правых конечностях, особенно в сгибателях предплечья. В левой руке и ноге объем активных движений, сила и тонус мышц не изменены. Сухожильные и надкостничные рефлексy выше справа, выявляются симптомы Бабинского, Оппенгейма справа. Координаторные пробы справа не выполняет из-за пареза, слева – без нарушений. Брюшные рефлексy слева живые, справа снижены. Чувствительных нарушений не выявлено. Гипергидроз ладоней и стоп. Функции тазовых органов контролирует. Со стороны высших психических функций изменений не отмечено.

Общие анализы крови и мочи, а также развернутый биохимический анализ крови не выявили существенных отклонений от нормы.

Коагулограмма: содержание фибриногена значительно повышено – 699 мг% (при верхней границе нормы 350 мг%), фибринолитическая активность плазмы крови – 42% (повышение в 3 раза), индекс фибринолиза – 1,7 (норма 0,8–1,2), антитромбин III – 95% (норма 80–100%), плазминоген – 74% (норма 80–120%), протеин С – 71% (норма 70–90%), Д-димер – не определяется, этаноловый и протаминсульфатный тесты – отрицательные; остальные показатели коагулограммы и **агрегация тромбоцитов** – в пределах нормы.

Антитела к кардиолипину – в пределах нормы. **Волчаночный антикоагулянт** – не определяется.

Гомоцистеин плазмы крови: уровень составил 40 мкг/л (при норме 8–10 мкг/л).

ЭКГ: ритм синусовый, 80 ударов в минуту; нормальное положение электрической оси сердца. **ЭхоКГ:** без особенностей.

Дуплексное сканирование не выявило патологии магистральных артерий головы и основных интракраниальных артерий.

Транскраниальное дуплексное сканирование: показатели линейной скорости кровотока по средним, передним и задним мозговым артериям в пределах нормальных значений, без признаков локального нарушения спектра кровотока и существенной асимметрии.

КТ- и МРТ-исследование головного мозга (выполненное, соответственно, на 7-й и 18-й день после начала болезни): в левом полушарии в проекции задних отделов наружной капсулы, лентикулярного ядра, заднего бедра и колена внутренней капсулы, с распространением на глубокие отделы белого вещества на уровне нижней трети центральных извилин выявлен очаг, по своим характеристикам соответствующий ишемическим изменениям (острое нарушение мозгового кровообращения).

При **МР-ангиографии** сосудов основания мозга и виллизиева круга патологии не выявлено.

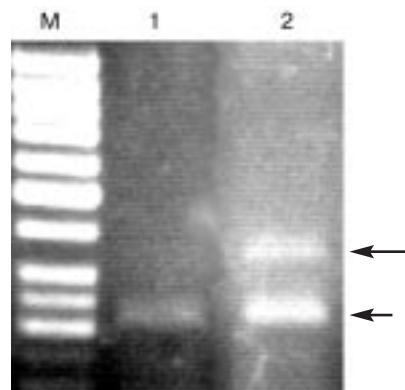
ДНК-диагностика (выполнена в 2004 г.): гетерозиготное носительство мутации P1173L в гене *MTR* (рисунок). Были исследованы также другие известные мутации, приводящие к тромбофилическому состоянию, – лейденская мутация в гене V фактора свертывания крови, мутация G20210A в гене протромбина, мутации C677T и A1298C в гене *MTHFR*: указанных изменений нуклеотидного состава этих генов выявлено не было.

На протяжении первых 1,5 мес после возникновения симптоматики ОНМК у больного отмечено постепенное нарастание силы в правых конечностях, появление движений в правой кисти и правом голеностопном суставе. Спустя 2 мес больной начал ходить без поддержки. В последующие 3 года состояние оставалось стабильным.

Таким образом, представленное наблюдение является уникальным. Нами впервые показано, что ишемическое нарушение мозгового кровообращения у молодого пациента на фоне резко повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови может быть связано с генетическим дефектом обмена гомоцистеина в результате мутации в гене *MTR*. Ранее патогенетическая роль мутаций в гене *MTR* и возникающей при этом гипергомоцистеинемии обсуждалась в основном

лишь для некоторых форм ишемической болезни сердца [8, 10]. У обследованного нами пациента с гетерозиготной мутацией P1173L в гене *MTR* уровень гомоцистеина повышен в 4 раза, что и объясняет причину выявленной у больного коагулопатии (значительное повышение уровня фибриногена, повышение фибринолитической активности плазмы, индекса фибринолиза и др.). В такой ситуации можно предполагать, что ишемический инсульт у пациента с тромбофилическим состоянием явился, наиболее вероятно, результатом тромбоза средней мозговой артерии *in situ*. Данный случай подтверждает важную роль генетических факторов в формировании предрасположенности к ишемическому инсульту как одному из проявлений тромбофилии (особенно у лиц молодого трудоспособного возраста) и расширяет современные представления об этиологической и патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения.

В настоящее время больному, помимо стандартных периодических курсов вазоактивной и нейрометаболической терапии, проводится **патогенетически обоснованная профилактика** повторных нарушений мозгового кровообращения, направленная на снижение уровня гомоцистеина в плазме крови. С этой целью пациенту рекомендованы для постоянного приема известные корректоры метионин-гомоцистеинового обмена – фолиевая кислота (до 5 мг в сутки), витамины B₆ (до 250 мг в сутки) и B₁₂ (400–1000 мкг в сутки). Согласно нашим собственным и литературным данным, применение этих препаратов способствует нормализации уровня гомоцистеина даже при его значительном исходном отклонении от нормальных значений [9]. В настоящее время одним из новых соединений, появившихся в распоряжении неврологов и удобных для использования в рамках вышеуказанной профилактической схемы, является препарат Магне-B₆ (Sanofi-Synthelabo, Франция). Помимо витамина B₆, роль которого при лечении гипергомоцистеинемии рассмотрена выше, в состав Магне-B₆ входят катионы магния, стабилизирующие клеточные мембраны и снижающие возбудимость нейронов и гладкомышечных волокон; таким обра-



ДНК-диагностика мутации P1173L в гене *MTR* (фрагмент электрофореграммы). М – маркер молекулярного веса; дорожка 1 – нормальный индивидуум; дорожка 2 – представленный больной, являющийся гетерозиготным носителем мутации P1173L. Короткая стрелка указывает на нормальный аллель, длинная стрелка – на мутантный аллель.

зом, оба компонента данного препарата действуют синергически в отношении ряда ключевых клеточных функций.

Лечение представленного пациента и других аналогичных больных с гипергомоцистеинемией препаратами метионинового цикла ясно демонстрирует современный принцип адресной, целенаправленной и дифференцированной профилактики нарушений мозгового кровообращения в группах риска, основанной на установлении в каждом конкретном случае основных молекулярных звеньев патогенеза того или иного подтипа ишемического инсульта.

Список литературы

1. Козловская Н.Л. // Клин. фармакол. и тер. 2003. № 12. С. 74.
2. Патрушев Л.И. // Биохимия. 2002. Т. 67. № 1. С. 40.
3. Федин А.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Прилож. "Инсульт". 2002. № 6. С. 24.
4. Cattaneo M. // Thromb. Haemost. 1999. V. 81. P. 165.
5. Frosst P. et al. // Nat. Genet. 1995. V. 10. P. 111.
6. Gulati S. et al. // Hum. Mol. Genet. 1996. V. 5. P. 1859.
7. McCully K.S. // Amer. J. Pathol. 1969. V. 56. P. 111.
8. Rozen R. // Homocysteine in Health and Disease / Ed. by Carmel R., Jacobsen D.W. Cambridge, 2001. P. 259.
9. Selhub J. // Ann. Rev. Nutr. 1999. V. 19. P. 217.
10. Watkins D. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 71. P. 143. ●

В продолжение темы: Информация о препарате Магне-В₆

Магне-В₆ (Sanofi-Synthelabo, Франция) представляет собой комбинированный метаболический препарат, близкий по своему действию к ноотропам. В его состав входят два основных действующих компонента: 1) магния лактат и (в ампулированной форме) магния пидолат – наиболее легкоусваиваемые биоорганические соли Mg; 2) пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆).

1. Магний является физиологически значимым ионом, принимающим участие в реализации ряда важнейших клеточных функций. Как установлено в эксперименте, ионы магния снижают возбудимость нейрональных мембран и стабилизируют биоэлектрическую активность головного мозга. Показано также стабилизирующее влияние ионов магния на функциональное состояние спинномозговых и симпатических ганглиев, нервно-мышечную проводимость и проводимость по волокнам периферических нервов, возбудимость гладкой и поперечно-полосатой мышечной ткани. Считается, что ионы магния обладают терапевтическим действием на все функциональные симптомы, связанные или не связанные со стрессом, которые можно квалифицировать как “состояние гипервозбудимости”.

2. Витамин В₆ (пиридоксин) в качестве коэнзима участвует в большом числе ключевых биохимических реакций, в том числе в обмене ряда нейромедиаторов – серотонина, ГАМК, дофамина. Не случайно при различных патологических состояниях (таких как интоксикации и др.), сопровождающихся снижением уровня витамина В₆, имеет место угнетение синтеза ГАМК и серотонина, приводящее к недостаточности центральных тормозных механизмов и соответствующим нарушениям в электрогенезе мозга, а также серотонинопосредованным изменениям в эмоционально-поведенческой сфере. Хорошо известен антистрессорный эффект пиридоксина, реализуемый, в том числе, и на уровне периферических органов (например, подавление желудочно-кишечной ульцерации на моделях экспериментального стресса). Пиридоксин также способствует проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство.

Таким образом, Магне-В₆ по синергическому действию двух своих составляющих представляется весьма физиологичным и перспективным препаратом для лечения Mg-дефицитных состояний, а также некоторых видов тревоги и сопутствующих проявлений “тревожных органов” (чаще всего со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой систем).

Большинство исследователей считают, что в неврологии основным показанием к применению Магне-В₆ (в том числе в виде монотерапии) является экзогенная, реакционная тревожность легкой или средней тяжести, связанная с “текущими” стрессами и еще не закрепленная в патологические формы. Дополнительное показание к применению Магне-В₆ – необходимость отмены бензодиазепинов, ставших неблагоприятными ввиду слишком долгого применения и влияния многочисленных побочных эффектов на повсед-

невную жизнь пациента. Применение сочетания Магне-В₆ и бензодиазепина на начальном этапе лечения тревожности облегчает последующую отмену бензодиазепинового препарата. В ряде случаев регулярные курсы Магне-В₆ в течение 1–2 мес дважды в год (весной и осенью) позволяют предотвращать приступы тревоги и обходиться без психотропных анксиолитиков. Показано, что Магне-В₆ оказывает анксиолитическое действие без снижения внимания, уменьшения активности человека и даже, напротив, скорее, стимулирует системные функции. Таким образом, Магне-В₆ выступает как заслуживающая внимания альтернатива препаратам, ставящим задачу снизить тревогу и ее соматические выражения.

Согласно проведенным работам, Магне-В₆ демонстрирует отчетливое улучшение состояния пациентов при астении различного генеза и симптомах заторможенности – без риска осложнить в то же время скрытую или маскированную депрессию. Это серьезное преимущество препарата, позволяющее широко рекомендовать его для использования в амбулаторной практике.

Имеются сообщения об эффективности Магне-В₆ при лечении тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией, при этом положительный эффект был наиболее выраженным в отношении аффективных расстройств.

Хронический дефицит магния в организме может являться одним из факторов формирования стойкого синдрома дефицита внимания у детей, и данная достаточно распространенная форма патологии с успехом корригируется назначением Магне-В₆.

Наконец, как рассмотрено в последней статье этого номера, еще одним показанием к использованию препарата Магне-В₆ могут быть разнообразные состояния, сопровождающиеся абсолютной или относительной недостаточностью витаминов группы В, особенно в сочетании с тревожными, паническими либо пароксизмальными неврологическими проявлениями.

Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначается в дозе 6 таблеток в сутки (300 мг магния), суточная доза делится на 2–3 приема; препарат следует принимать во время еды и запивать стаканом воды. Жидкая форма: 2–4 ампулы в сутки (200–400 мг магния), раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2–3 раза в день во время еды. Ампулированная форма Магне-В₆ не содержит сахара, что расширяет возможности ее применения у пациентов с сахарным диабетом.

Доступность различных лекарственных форм Магне-В₆ – в таблетированной форме и ампулах – обеспечивает существенные дополнительные преимущества препарата с точки зрения спектра его действия и широты терапевтических возможностей: так, Магне-В₆ в виде ампул обладает преимущественным действием в качестве энергетика (при астении, дефиците внимания и пр.), а таблетированная форма – более выраженными анксиолитическими свойствами.