

А.Л. Зефи́ров, Э.И. Богданов, А.Т. Заббарова, М.А. Мухамедьяров

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ, ГЕНЕТИЧЕСКОМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТАХ

Казанский государственный медицинский университет

Начиная с 90-х годов описываются мутации генов, кодирующих белки ионных каналов. Эти мутации обуславливают развитие ряда неврологических заболеваний, получивших название каналопатий (КП) [30, 36]. Представляет интерес изучение клинических особенностей наследственных неврологических заболеваний, основой патогенеза которых являются генетические дефекты ионных каналов, под единым углом зрения, а также попытка анализа вероятных физиологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний. Такой подход может иметь важное значение для новой систематизации этих заболеваний, обычно относящихся к различным группам, и для развития современной стратегии их терапии.

Существуют следующие классификации КП [30, 36, 50], составленные

исходя из локализации пораженного канала — скелетно-мышечные КП и КП центральной нервной системы,

в зависимости от избирательности ионного канала — КП с поражением Na^+ , K^+ , Cl^- или Ca^{2+} -каналов,

с учетом типа активации пораженного канала — КП, вызванные мутациями потенциалзависимых каналов, активация которых происходит при изменении мембранного потенциала, и КП, вызванные мутациями лигандзависимых каналов, для активации которых необходимо присутствие какого-либо химического агента (лиганда).

1. СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ КАНАЛОПАТИИ

1. Первичные периодические параличи (ПП). Эта группа заболеваний, характеризующихся преходящими приступами мышечной слабости различной локализации и выраженности, без сопутствующих нарушений сознания, чувствительности и координации. Они классифицируются на основании уровня сывороточного K^+ в момент начала приступа как гипер-, нормо- и гипокалиемический ПП [1, 2, 20, 41, 43]. В лечении ПП, кроме компенсаторного введения электролитов, эффективен прием диакарба [1, 2, 6, 20, 41, 43].

1а. Гиперкалиемический ПП (гиперПП). Синонимы: К-чувствительный ПП, Гамсторп болезнь. ГиперПП вызван мутацией α -субъединицы потенциалзависимого Na^+ -канала мембраны скелетной мышцы [30, 69]. Данная мутация приводит к следующим патофизиологическим изменениям: нарушение инактивации канала — увеличение Na^+ входящего тока и следующего за ним K^+ выходящего тока во время потенциала действия (K^+ накапливается в межклеточном пространстве, а затем в крови, что приводит к гиперкалиемии) — потенциал действия затягивается по времени — мышечная клетка длительного периода рефрактерна — повторные стимулы со стороны мотонейрона не вызывают сокращения волокна. Заболевание больше распространено среди мужчин, начинается в возрасте до 10 лет и характеризуется приступами мышечной слабости, обычно ограниченной определенными мышечными группами (преимущественно поражаются икроножные и бедренные мышцы), и парестезиями в конечностях и в периоральной области [20, 41]. Приступы обычно возникают в дневное время или в начале ночи, длятся от 10 минут до одного часа, но могут достигать 12 часов. Частота — от ежедневных до одного раза в неделю и, как правило, с возрастом уменьшается [20]. Провоцирующими факторами являются отдых после физической нагрузки, прием калия, охлаждение, стресс, сон, анестезия [1, 2, 6, 20, 30, 43, 69]. В межприступном периоде возможны замедление речи, тяжесть век, иногда птоз, может быть фиксированная мышечная слабость, возможно [43] появление миотонии век, лица, языка, мышц предплечья и большого пальца, которую можно выявить охлаждением указанных групп мышц. У маленьких детей заболевание проявляется прекращением или изменением характера плача; некоторые родители замечают, что их ребенок, особенно после охлаждения, начинает смотреть необычно пристально [20, 43].

1б. Нормокалиемический ПП (нормПП). Этот тип ПП вызван мутацией α -субъединицы потенциалзависимого Na^+ -канала мембраны скелетной мышцы [30]. Мутация вызывает следующие патофизиологические измене-

ния: нарушение инактивации канала (вероятно, нарушение меньше, чем при гиперПП) — увеличение Na^+ входящего тока и следующего за ним K^+ выходящего тока (незначительное количество K^+ накапливается в межклеточном пространстве) — потенциал действия затягивается по времени — мышечная клетка длительный период рефрактерна — повторные стимулы со стороны мотонейрона не вызывают сокращения волокна.

НормПП является наиболее редким вариантом ПП [1, 2, 41]. Заболевание начинается в возрасте до 10 лет, с одинаковой частотой среди как мужчин, так и женщин и характеризуется приступами распространенной мышечной слабости, которые возникают обычно утром при пробуждении, продолжаются от 2 дней до 3 недель и повторяются каждые 1—3 месяца [20]. Приступы провоцируются охлаждением, приемом алкоголя, нередко возникают во время отдыха после интенсивной физической нагрузки, усиливаются после приема KCl . В межприступном периоде у некоторых больных имеется мышечная слабость; миотонии обычно нет [20]. У некоторых пациентов наблюдаются гипертрофия отдельных мышц, атлетическое телосложение [2, 20]. Течение заболевания прогрессирующее [6].

1в. Гипокалиемический ПП (гипоПП)
Причиной его является мутация α -субъединицы потенциалзависимого Ca^{2+} -канала L-типа мембраны скелетной мышцы [30]. Поврежденный канал обладает сниженной Ca^{2+} -проводимостью. Это приводит к тому, что концентрация Ca^{2+} в миоплазме не достигает величины, необходимой для запуска мышечного сокращения. Возможно, гипокалиемия вызвана тем, что мутантный Ca^{2+} -канал пропускает Na^+ в клетку — Na^+ , K^+ -АТФ-аза пытается переместить Na^+ во внеклеточную среду, при этом K^+ аккумулируется в клетке. Этот вариант ПП — наиболее частый и тяжелый [1, 2, 6, 30, 41, 43]. Он медленно прогрессирует, чаще поражает мужчин [43] (соотношение мужчин и женщин — 3:1). В 60% случаев заболевание начинается в возрасте до 16 лет и проявляется приступами слабости и гипотонии мышц с арефлексией, которые обычно не распространяются на лицевые и дыхательные мышцы [20]. В некоторых случаях из-за выраженной слабости пациенты не могут самостоятельно дойти до постели или поднять голову с подушки. Приступ обычно начинается с чувства тяжести или боли в ногах или спине, общей слабости, потливости, сонливости, затрудненного болезненного мочеиспускания или жажды. Развивается он ночью или под утро, продолжается от одного часа до 8 дней (обычно не более 72 ча-

сов) и прекращается так же внезапно, как и начинается. Частота приступов — от еженедельных до одного раза в жизни. Провоцирующими факторами являются большие физические нагрузки, длительный покой, избыток углеводов или NaCl в пище, введение адреналина, норадреналина, глюкокортикостероидов. У женщин нередко возникает за 1-2 дня или в первый день менструации [1, 2, 6, 20, 30, 41, 43]. Активные движения способствуют прекращению приступа [1]. В межприступном периоде может сохраняться легкая мышечная слабость, возможна миотония век [2, 20].

2. Врожденные миотонии (МТ). Заболевание данной групп характеризуется замедленной релаксацией мышц после произвольных сокращений или внешнего воздействия, проявляются клиническими, электрофизиологическими и перкуссионными феноменами [37]. При повторных движениях симптомы миотонии уменьшаются. Заболевание обычно начинается в раннем детском возрасте и встречается с частотой 3—6 на 1 млн. населения [70]. МТ может проявляться в любых мышцах, но поражаются преимущественно мышцы ног, что обуславливает частые падения пациентов [37]. Больные МТ отличаются атлетическим телосложением (истинная гипертрофия мышц) при небольшой физической силе. Перкуссионная миотония лучше всего выражена в двуглавой, дельтовидной мышце и в мышцах языка [37]. Электромиография (ЭМГ) с использованием концентрических игольчатых электродов в выявлении МТ высоко диагностична. В лечении миотоний используют мекситилен, дифенин, новокаинамид, диакарб, блокаторы кальция, глюкокортикостероиды, дизопирамид [41]. По типу наследования выделяют аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную (Беккера) формы миотонии.

2а. Аутосомно-доминантная МТ (дМТ)
вызвана мутацией Cl^- -канала мембраны скелетной мышцы [30, 34]. Поврежденный канал обладает сниженной проводимостью для ионов хлора. Это приводит к следующим физиологическим процессам: уменьшению Cl^- проводимости мембраны в покое — уменьшению мембранного потенциала покоя — уменьшению порогового потенциала, критический же уровень деполяризации находится на прежнем уровне — увеличению возбудимости мышечного волокна — на одно раздражение мышцы возникает разряд потенциалов действия — мышечное волокно длительное время находится в сокращенном состоянии.

Проявляется дМТ спазмами мышц лица, языка, глотки, конечностей (чаще ног), обуслов-

ливающими трудности при вставании после длительного покоя, неуклюжую (“одеревенелую”) походку в начале движения и падения при ходьбе. У маленьких детей меняется голос при плаче, они начинают задыхаться [1, 2, 41, 43]. Выделяют несколько типов этой формы заболевания [37]: I тип — МТ Томсена, характеризуется безболезненностью миотонических сокращений и стационарным течением; II тип — МТ с болезненными мышечными сокращениями; III тип — МТ с холодной зависимостью и поражением мышц лица. По имеющимся данным [11], у 90% больных наблюдаются мягкие формы заболевания; 10% носителей патологического гена не имеют клинических проявлений, перкуссионная миотония отмечается в 55% случаев; отсутствие ЭМГ-признаков заболевания — в 6%.

2б. Аутосомно-рецессивная МТ (рМТ). Синонимы: миотония Беккера, врожденная генерализованная миотония. Этиология и патогенез такие же, как при дМТ. Встречается рМТ преимущественно у мужчин, обычно начинается в возрасте до 6 лет с мышц ног, постепенно охватывая все мышцы [2, 37, 41, 50]. Могут наблюдаться незначительная атрофия мышц, отсутствие глубоких рефлексов, у 60% больных — постоянная мышечная слабость, у остальных — только во время миотонических приступов. Течение заболевания прогрессирующее, и прогноз хуже, чем при миотонии Томсена [1, 2, 37, 41].

2в. Атипичная миотония (АМ). Синоним: K^+ -обостряемая миотония. АМ является следствием мутации α -субъединицы потенциалзависимого Na^+ -канала мембраны скелетной мышцы [30]. Мутация приводит к следующим патофизиологическим изменениям: нарушению инактивации канала — увеличению Na^+ входящего тока, K^+ выходящего тока — удлинению потенциала действия — резкому увеличению концентрации Ca^{2+} в миоплазме — мышечное волокно длительное время находится в сокращенном состоянии. Вероятно, введение K^+ уменьшает K^+ -градиент между цитоплазмой клетки и интерстицием, что приводит к уменьшению K^+ выходящего тока, а значит, к удлинению потенциала действия и еще большему увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме.

АМ — заболевание, характеризующееся затруднением расслабления мышц, приступами резких мышечных болей, появлением перкуссионных и ЭМГ-феноменов миотонии [37]. Характерно усиление симптоматики при приеме калия, отмечается хороший лечебный эффект от ацетазоламида [2, 30, 37, 43].

2г. Врожденная парамиотония (ВП). Синоним: болезнь Эйленбурга. ВП вызвана мутацией α -субъединицы потенциалзависимого Na^+ -

канала мембраны скелетной мышцы [30, 69], под влиянием которой развиваются следующие патофизиологические изменения: нарушение инактивации канала — увеличение Na^+ входящего тока, K^+ выходящего тока — удлинение потенциала действия — резкое увеличение концентрации Ca^{2+} в миоплазме — мышечное волокно длительное время находится в сокращенном состоянии.

ВП — редкое заболевание, характеризующееся рано возникающей и непрогрессирующей миотонией, провоцируемой охлаждением [1, 2, 37, 41, 43]. Повторные движения усиливают проявления миотонии (парадоксальная миотония). Например, после повторных сильных зажмуриваний пациент в течение 1-2 минут не может открыть глаза [1]. Охлаждение сначала провоцирует тонические контрактуры мышц шеи, кистей, предплечий, режее ног, а затем появление мышечной слабости, которая длится дольше воздействия холода, проходит постепенно и никогда не распространяется на мышцы лица, жевательные и дыхательные мышцы [43]. Выраженность миотонии пропорциональна степени и продолжительности воздействия холода, а восстановление зависит от скорости согревания пациента [37]. Выделяют два варианта парамиотоний: 1) ВП, при которой спонтанные приступы мышечной слабости провоцируются также приемом калия и сопровождаются гиперкалиемией, а при лечении эффективны ацетазоламид или тиазидовые диуретики; 2) ВП, при которой спонтанные приступы мышечной слабости сопровождаются гипокалиемией, а при лечении ВП эффективен спиронолактон.

2д. Злокачественная гипертермия (ЗГ) вызывается мутацией рианодиневого рецептора саркоплазматического ретикулума скелетной мышцы [30]. Патофизиологические реакции, развивающиеся под влиянием мутации: поврежденный рецептор вызывает активацию сопряженного с ним Ca^{2+} -канала — повышается концентрация Ca^{2+} в миоплазме — Ca^{2+} запускает апоптоз клетки — разрушение мышечного волокна — миоглобинемия — гипертермия, рабдомиолиз, ацидоз. Триггерами данного каскада патофизиологических реакций являются некоторые анестетики и мышечные релаксанты [1].

ЗГ — редкое заболевание и проявляется лишь тогда, когда пациент подвергается действию провоцирующих агентов (наркоз летучими галогенами и деполяризующими мышечными релаксантами). При этом развиваются гипертермия, мышечная ригидность (в 25% случаев — неригидные формы) и рабдомиолиз [1, 2, 12]. В начале наркоза у таких больных обычно не

удается добиться удовлетворительной мышечной релаксации, нарастает тонус жевательных мышц, затем быстро повышается температура тела. Увеличение ее более 40°C приводит к респираторному и метаболическому ацидозу, гиперкалиемии, фибрилляции желудочков и смерти. Высокий риск развития злокачественной гипертермии отмечен у больных, страдающих миопатией центрального стержня и хондродистрофической миотонией [1, 2, 12].

2е. Болезнь центрального стержня (БЦС). БЦС вызвана мутацией скелетно-мышечного рианодинного рецептора [30]. Увеличение потока Ca^{2+} через активированные измененным рианодинным рецептором Ca^{2+} -каналы саркоплазматического ретикулума — концентрация Ca^{2+} в миоплазме возрастает — заболевание начинается в неонатальном периоде, поэтому под воздействием высокой концентрации Ca^{2+} нарушается процесс формирования мышечных волокон, преимущественно затрагивающий клеточные элементы в сердцевине волокна (митохондрии, элементы саркоплазматического ретикулума), что проявляется наличием центральных “стержней” в биоптате скелетной мышцы. Кроме того, отсутствует активность многих ферментов. Все это в итоге приводит к снижению тонуса скелетных мышц.

БЦС — врожденное непрогрессирующее заболевание, относится к врожденным непрогрессирующим миопатиям и диагностируется на основании данных мышечной биопсии [2, 6, 12, 41]. Типичными клиническими проявлениями заболевания являются врожденная мышечная слабость, более выраженная в нижних конечностях, задержка моторного развития, мышечная гипотония, нормальные глубокие сухожильные рефлексы и отсутствие мышечных гипотрофий, чувствительных и интеллектуально-мнестических нарушений. Часто имеются вторичные костно-суставные деформации (например, врожденная деформация бедра, *res cavus*) [12]. В некоторых случаях заболевание может проявляться судорогами после физических перегрузок, локальной мышечной гипотрофией или клинической картиной, сходной с прогрессирующей лице-лопаточно-плечевой мышечной дистрофией [12].

3. Врожденная миастения (ВМ). Синоним: конгенитальные миастенические синдромы. ВМ — гетерогенная группа редких генетических нарушений нервно-мышечной передачи, характеризующихся патологической мышечной утомляемостью [2, 3, 4, 21, 30, 57]. Наличие

семейного анамнеза и отсутствие терапевтического эффекта от глюкокортикостероидных препаратов и плазмафереза может быть использовано для дифференциальной диагностики ВМ от приобретенной миастении [2, 3, 57]. Ранее выделяли две клинические формы ВМ [3, 4]: доброкачественную врожденную миастению с офтальмопарезом или офтальмоплегией и семейную детскую миастению, нередко протекающую с тяжелым поражением бульбарных и дыхательных мышц. В настоящее время установлено, что ВМ обусловлена поражением ионных каналов [30]. По типу патофизиологических механизмов, лежащих в основе заболевания, выделяют четыре врожденных миастенических синдрома [2, 3]. Наиболее распространенными миастеническими синдромами (МС), обусловленными поражениями ионных каналов, являются синдром медленных каналов и МС с дефицитом ацетилхолиновых рецепторов.

3а. Синдром медленных каналов вызван генетическим дефектом мышечного н-холинорецептора [28, 30, 68]. Мутация приводит к нарушению процесса активации сопряженного ионного канала. Этот процесс обеспечивает восходящую фазу потенциала действия, поэтому при синдроме медленных каналов имеет место нарушение генерации потенциала действия, а значит, и мышечного сокращения.

3б. МС с дефицитом ацетилхолиновых рецепторов вызван мутацией мышечного н-холинорецептора [30]. Вероятно, поврежденный рецептор обуславливает аутоиммунную реакцию с последующим разрушением ацетилхолиновых рецепторов.

Синдром медленных каналов — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с началом клинических проявлений в любом возрасте, непрогрессирующим течением с эпизодами обострений и преимущественной локализацией слабости и атрофий в мышцах шеи, лопаточной мускулатуре, разгибателях пальцев [2, 25]. При ЭМГ наблюдаются повторные ответы мышцы на одиночные стимулы. Отмечается улучшение состояния в ответ на гунидина сульфат, который *in vitro* сокращает время открытия ионных каналов, и ухудшение на АХЭ препараты и аминопиридин [31].

3в. МС с дефицитом ацетилхолиновых рецепторов — аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, проявляется при рождении и в дальнейшем медленно прогрессирует. Характеризуется оно птозом, нарушением глотания, мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, а у некоторых больных —

врожденным артрогрипозом; отмечается хороший эффект на АХЭ препараты и аминопиридин [2, 26, 66].

II. КАНАЛОПАТИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1а. Наследственная гиперэксплексия (НГ). Синоним: стартл-болезнь. НГ вызвана мутацией $\alpha 1$ -субъединицы глицинового рецептора мембраны мотонейрона [30]. В настоящее время определены хромосома, ген и, по крайней мере, 3 типа мутаций, обуславливающих развитие НГ у человека [55, 56]. Сообщают о летальности подобного генетического дефекта для летучих мышей [33, 58]. Мутация глицинового рецептора вызывает нарушение постсинаптического торможения мотонейронов глицинергическими нейронами спинного мозга (предположительно, клетками Реншоу) — мотонейроны не затормаживаются — возникают неконтролируемые колебания активности мотонейронов. По имеющимся данным [35], при НГ также изменяется функционирование СГ-каналов. Одним из основных проявлений этого заболевания является патологическая двигательная реакция (вздрагивание) при внешнем воздействии, обусловленная повышенным, из-за недостаточной ингибиции его высшими центрами, startle-рефлексом [1, 5]. Startle-рефлекс (англ. startle — испуг) — физиологический полисинаптический рефлекс, возникающий в ответ на неожиданный раздражитель и проявляющийся в виде сокращения мимических мышц, сгибания головы, подтягивания надплечий вверх и вперед, наклона туловища вперед, сгибания в локтевых, тазобедренных и коленных суставах. Выделяют большую и малую формы НГ [5, 16, 64, 65]: малая форма проявляется только непостоянно повышенным startle-рефлексом. Большая форма клинически характеризуется повышенным startle-рефлексом на мини-мальные слуховые или тактильные стимулы, мышечной гипертонией (или генерализованной ригидностью), возникающей при рождении, не наблюдающейся во время сна и постепенно уменьшающейся с возрастом. Приступы падения сочетаются с мгновенной генерализованной мышечной ригидностью, обычно имеются паховые или пупочные грыжи. Нередко из-за генерализованной мышечной ригидности наступает внезапная смерть младенцев. Магнитно-резонансная (МР) спектроскопия выявила лобную нейрональную дисфункцию при данной форме гиперэксплексии [15]. Обсуждаются возможные механизмы сочетанного наследования НГ и наследственного спа-

стического парапареза [11]. Предполагают единство патогенетических механизмов наследственной гиперэксплексии и синдрома ригидного (или неподвижного) ребенка [22].

1б. Ночная лобная эпилепсия (НЛЭ). Заболевание первоначально было описано при обследовании членов большой австралийской семьи, и причиной патологии считали мутацию (замена серина-248 на фенилаланин) второго трансмембранного домена гена $\alpha 4$ -субъединицы нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора, локализованного на хромосоме 20q 13.2—13.3 [53]. Данная мутация вызывает нарушение активации сопряженного Na^+ -канала (непосредственно канал не затронут) [30]. Предполагается нарушение процесса пресинаптического торможения нейрона, выделяющего возбуждающий медиатор. В результате происходит усиленное высвобождение возбуждающего медиатора с последующим в связи с этим появлением очагов эпилептического возбуждения. Далее было выявлено, что в основе НЛЭ могут быть и другие варианты мутаций, некоторые из которых влияют также на трансмембранные переносы кальция [13, 33, 59].

НЛЭ — нозологически самостоятельная форма доброкачественной парциальной эпилепсии с началом клинических проявлений в возрасте от 2 месяцев до 52 лет, преимущественно в возрасте 2—8 лет, и персистирующих в зрелом возрасте. Она характеризуется кластерами (до 8 приступов) коротких (менее минуты) ночных моторных приступов с гиперкинетическими или тоническими проявлениями [6, 30, 42]. Приступы обычно возникают сразу же после засыпания или непосредственно перед пробуждением и часто дебютируют криком, внезапным затруднением дыхания, громким всхлипыванием, хрюканьем или стоном. По имеющимся данным [44], в 42% случаев манифестными симптомами было внезапное пробуждение с дистонически-дискинетическими движениями, в 13% — сложное поведение, в 5% — связанное со сном буйное поведение. Наиболее частыми аурами являются головная боль, слуховые галлюцинации, которые способствуют внезапному пробуждению пациента. Иногда об ауре пациент вспоминает лишь при целенаправленном опросе.

В момент приступа возможны разнообразные двигательные расстройства (гиперкинезы, клонические подергивания, тонические вытягивания), поведенческие изменения (попытка сесть, насильственная гиперэкстензия, положение на четвереньках), глаза обычно открыты, взгляд неподвижен [6]. 70% больных не теряют сознание. Приступ может проявляться только прикусом языка [67]. Течение заболева-

ния циклолептического (приступы еженедельные или ежемесячные). Снижение интеллекта и нарушений в неврологическом статусе, как правило, не наблюдается [6, 53]. Нейрорадиографические исследования не выявляют изменений, эпилептический паттерн на ЭЭГ в межприступном периоде отсутствует у 84% пациентов. Диагноз устанавливают на основании сведений о наследственности, данных клинических и ЭЭГ-исследований (наличие бифронтальных эпилептических разрядов на ЭЭГ в момент приступа). Особенно выделяют высокую диагностичность видео-полисомнографического мониторинга [44, 45, 53, 71]. Препаратом выбора при лечении является карбамазепин. Быстрое купирование приступов противоэпилептическими препаратами наблюдалось у 73% больных ночной лобной эпилепсией [44]. Рассматриваются возможности патогенетической холинергической терапии [6, 13, 30, 42].

Ив. Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ). Данный вариант мигрени вызван мутацией нейронального потенциалзависимого Ca^{2+} -канала P/Q-типа [30, 32, 47]. При этом наблюдаются следующие изменения: увеличение проницаемости канала для Ca^{2+} — повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} — апоптоз клеток головного мозга. Первоначально СГМ связывали с мутацией расположенного на 19-й хромосоме гена, кодирующего $\alpha 1$ -субъединицу кальциевого канала P/Q-типа [30]. Кроме нескольких типов мутаций в пределах 19-й хромосомы, в последнее время также были выявлены связанные с СГМ изменения, локализованные на длинном плече 1-й хромосомы, которые контролируют кальциевые и калиевые каналы [30, 32].

СГМ проявляется головными болями, которым в большинстве случаев предшествует аура, преходящим гемипарезом, длительностью до нескольких дней, нередко головокружением и другими симптомами задней черепной ямки, что, вероятно, связано с локализацией повреждаемых при данном заболевании P/Q-кальциевых каналов преимущественно в мозжечке [30, 32, 47]. В межприступном периоде могут наблюдаться нистагм, дизартрия, а у 50% больных — мозжечковая атаксия и МРТ-признаки атрофии мозжечка [30].

Иг. Эпизодическая атаксия 1 типа (ЭА 1). Синоним: эпизодическая атаксия с миокимией. Генетическим дефектом, связанным с данной патологией, является мутация гена калиевого канала (в настоящее время выявлено несколько вариантов мутаций, соответствующих данному фенотипу, что свидетельствует о гетерогенности данной патологии) [23, 30, 52]. Мутация нейронального K^{+} -потенциалзависимого

канала вызывает уменьшение калиевого тока во время потенциала действия — удлинение потенциала действия из-за уменьшения реполяризирующего действия K^{+} тока в единицу времени — пребывание клетки в течение длительного периода времени в рефрактерном периоде (не отвечает на воздействие со стороны других нейронов). Будучи редким заболеванием, ЭА1 обычно дебютирует в детском возрасте и продолжается в течение всей жизни. Для нее характерны приступы генерализованной атаксии, которые могут провоцироваться эмоциональным перенапряжением или внезапным началом движения, а в межприступном периоде — миокимией и непрерывной спонтанной активностью на ЭЭГ, не всегда проявляющейся клинически [10, 18, 29, 30, 38]. В отличие от ЭА2, продолжительность приступов атаксии при ЭА1 составляет несколько минут, приступы могут повторяться несколько раз в день. В межприступном периоде обычно не наблюдается нистагма, мозжечковой дисфункции. МРТ головного мозга — в пределах нормы, в дебюте ЭА1 головокружения не бывает [10, 17]. Эффективным препаратом в лечении как ЭА1, так и ЭА2 является ацетазоламид [10].

Ид. Эпизодическая атаксия 2 типа (ЭА 2). Синоним: наследственная пароксизмальная мозжечковая атаксия. В настоящее время описано несколько фенотипических вариантов ЭА2, связанных с 19-й хромосомой [10, 30]. Мутация нейронального потенциалзависимого Ca^{2+} -канала P/Q-типа вызывает следующие сдвиги: увеличение проницаемости канала для Ca^{2+} — повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} — апоптоз клеток мозжечка ЭА2 является редким заболеванием, возникающим в возрасте от 3 до 44 лет (чаще до 20 лет). Характеризуется этот вариант продолжительными (от нескольких часов до 3 суток) приступами, типичными клиническими проявлениями которых является атаксия туловища и конечностей, невнятная речь, головокружение, тошнота, рвота, двусторонняя слабость конечностей, двустороннее снижение зрения, провоцируемые физическим переутомлением, эмоциональным перенапряжением, приемом алкоголя [10, 17, 30]. В межприступном периоде наблюдается нистагм (у 80%), атаксия (преимущественно слабо выраженная и лучше выявляемая при ходьбе по одной линии). В семьях с поздним началом заболевания отмечается более выраженная и прогрессирующая межприступная атаксия. Возможно бессимптомное носительство данного генотипа. У 13% больных выявляют непароксизмальное течение атаксии в сочетании с нистагмом. 50% больных жалуются на мигре-

нозные головные боли, у некоторых выявляются признаки базилярной мигрени [10]. Вовлечение в патологический процесс при данном заболевании нескольких структур мозга — мозжечка, ствола мозга и коры больших полушарий — выявляется как по клинической картине, так и по данным позитронной эмиссионной томографии, определяющей снижение метаболизма глюкозы в мозжечке, нижней части височных долей и в обоих таламусах, по МРТ головного мозга — признаки атрофии мозжечка [10, 30]. Преобладание мозжечковой симптоматики может объясняться преимущественной локализацией Ca^{2+} -каналов P/Q-типа именно в мозжечке.

1е. Спинаocerebellарная атаксия 6 типа (СЦА 6). Этот тип атаксии обусловлен мутацией (увеличением числа тринуклеотидных САG-повторов) нейронального потенциалзависимого Ca^{2+} -каналов P/Q-типа [30,54], вследствие которой увеличивается проницаемость канала для Ca^{2+} — повышается внутриклеточная концентрация Ca^{2+} — возникает апоптоз клеток Пуркинье, клеток-зерен, клеток зубчатого ядра, нижней оливы. СЦА 6 — вариант наследственных мозжечковых атаксий без ретинальной дегенерации (хотя в 30% случаев имитирует спорадические атаксии) и проявляется прогрессирующей мозжечковой дисфункцией. Последняя ведет к атаксии ходьбы, позы и конечностей, дизартрии и глазодвигательным нарушениям и сочетается с общемозговыми, экстрапирамидными, бульбарными, спинальными и периферическими поражениями [27, 54]. Сообщают о пароксизмальности течения СЦА 6 у некоторых больных [27]. При МРТ головного мозга у больных СЦА 6 обычно выявляется атрофия червя и полушарий мозжечка, а в 25% — легкая диффузная церебральная атрофия.

В структурах мозгового ствола в первые 10 лет заболевания при МРТ патологии, как правило, не обнаруживается даже у больных с нарушением зрения и глотания. Гистологическое исследование показывает выраженную мозжечковую атрофию с уменьшением клеток Пуркинье и гранулярных клеток, а также клеток зубчатого ядра и нижней оливы [30]. СЦА 6 составляет 12-13% от числа всех аутосомно-доминантных мозжечковых атаксий и по сравнению с другими СЦА чаще начинается после 50 лет (при других СЦА средний возраст начала заболевания приходится на 32—37 лет), значительно чаще проявляется двоением и мозжечковыми глазодвигательными нарушениями, реже — пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой. Нарушения интеллекта отсутствуют [54].

Расстройства функций ионных каналов, являющиеся результатом генетически-детерминированных каналопатий и лежащие в основе их патогенеза, представлены на рисунке и в таблице.

Проведенный анализ позволяет выделить следующие особенности генетически-детерминированных КП:

1. Отличительной клинической особенностью КП является пароксизмальность течения данной группы заболеваний; за исключением врожденных миастенических синдромов. Кроме того, при некоторых заболеваниях имеется сочетание пароксизмов различного характера (например, приступы атаксии и мигренозных головных болей при ЭА 2).

2. Заболевания начинают проявляться, как правило, при рождении или в детстве. Значительно реже наблюдаются поздние дебюты; течение заболеваний преимущественно непрогрессирующее или медленно прогрессирующее.

Таблица

Локализация генетического дефекта, название гена и тип наследования при неврологических заболеваниях, обусловленных генетически-детерминированными каналопатиями

Заболевания	Ионный канал	Тип наследования	Хромосома	Ген
ГиперПП	Na^{+} (ПЗ)*	доминантный	17q23.1-q25.3	SCN4A
НормоПП	Na^{+} (ПЗ)	доминантный	17q23.1-q25.3	SCN4A
ГипоПП	Ca^{2+} (ПЗ)	доминантный	1q32	CACLN1A3
дМТ	CL-(ПЗ)	доминантный	7q35	CLCN1
рМТ	CL-(ПЗ)	рецессивный	7q35	CLCN1
ПМ	Na^{+} (ПЗ)	доминантный	17q23.1-q25.3	SCN4A
АМ	Na^{+} (ПЗ)	доминантный	17q23.1-q25.3	SCN4A
ЗГ	Ca^{2+} (ЛЗ)**	доминантный	19q13.1	RYR1, MHS
БЦС	Ca^{2+} (ЛЗ)	доминантный	19q13.1	RYR1, MHS
ВМ	Na^{+} (ЛЗ)	доминантный	2q	CHRNA, CHRND,
		рецессивный	17p	CHRNВ, CHRNE
НГ	CL-(ЛЗ)	доминантный	5q32	GLRA-1
НЛЭ	Na^{+} (ЛЗ)	доминантный	20q13.1-13.3	CHRNA4
ЭА 1	K^{+} (ПЗ)	доминантный	12p13	KCNA1
СЦА 6	Ca^{2+} (ПЗ)	доминантный	19p13	CACLN1A4
ЭА 2	Ca^{2+} (ПЗ)	доминантный	19p13	CACLN1A4
ГМ	Ca^{2+} (ПЗ)	доминантный	19p13	CACLN1A4

Примечание. * Потенциалзависимый ионный канал; ** лигандзависимый ионный канал.

Нейрональные ионные каналы

Скелетно-мышечные ионные каналы

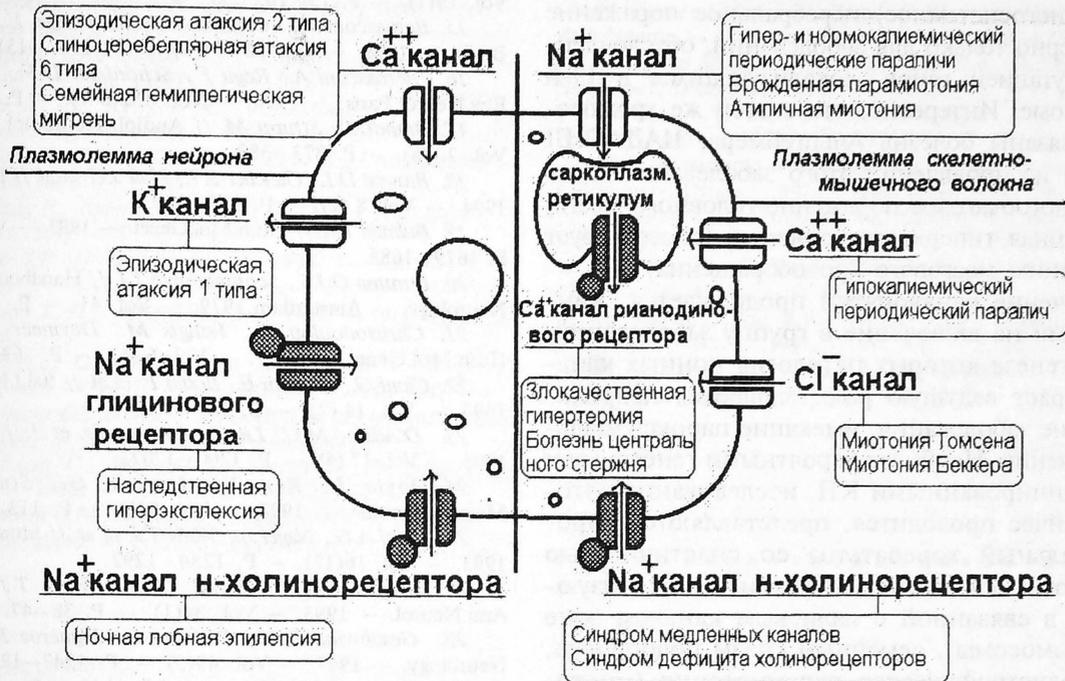


Рис. Схема расположения и функционирования ионных каналов, генетические дефекты которых приводят к развитию наследственных неврологических нарушений [30, 49].

Примечания:

1. Белым цветом представлены потенциалзависимые каналы, черным — лигандзависимые каналы. Стрелками обозначены направления ионных токов при активации каналов. В рамках указаны неврологические нарушения, вызванные генетическими дефектами канала.

2. Функции каналов:

- потенциалзависимый Na-канал: обеспечивает инициацию и деполяризационную фазу потенциала действия;
- Na-каналы n-холинорецептора, глицинового рецептора: обеспечивают постсинаптический потенциал, лежащий в основе процесса инициации потенциала действия;
- Ca^{2+} -канал: обеспечивает запуск таких важнейших внутриклеточных процессов, как мышечное сокращение, выделение медиатора в синаптическую щель и др.;
- K^+ -канал: обеспечивает фазы реполяризации и гиперполяризации при потенциале действия;
- Cl^- -канал увеличивает мембранный потенциал мембраны мышечного волокна.

3. Препаратом выбора при лечении каналопатий, обусловленных патологией потенциалзависимых ионных каналов, является диакарб (ацетазоламид). Предположительно он действует стабилизирующе на патологически измененные ионные каналы путем изменения внеклеточного pH (создается метаболический ацидоз, который модулирует функцию зависимых от напряжения ионных каналов) [54]. Замечено [10], что заболевания, характеризующиеся пароксизмальной симптоматикой, при которых наблюдается хороший эффект от ацетазоламида (диакарба) и при которых были идентифицированы обуславливающие их гены, сочетаются с патологией ионных каналов.

4. Различные мутации в пределах одинаковых генов могут вызывать различные заболевания. Так, мутация гена нейронального n-холинорецептора ответственна за развитие по крайней мере трех фенотипов: доброкачественных семейных неонатальных судорог, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии и синдрома

рома низкоамплитудной ЭЭГ [60]. Мутация гена нейронального потенциалзависимого Ca^{2+} -канала P/Q-типа может быть причиной семейной гемиплегической мигрени, эпизодической атаксии 2 типа, спиноцеребеллярной атаксии 6 типа, а также негемиплегической мигрени [40, 47, 62, 70]. Мутации в генах различных каналов могут привести к очень сходным фенотипам (генетически гетерогенным) [19]. Например, при миотонии патологический ген может локализоваться в 7 или 17-й хромосоме, изменяя деятельность Na^+ - или Cl^- -каналов [34], при эпизодической атаксии — в 1, 12 или 19-й хромосоме [10, 29], при эпилепсии — в 8, 20 или 21-й хромосоме [14, 48, 60, 61], при гемиплегической мигрени — в 1 или 19-й хромосоме [30, 46, 62]. Некоторые генетически детерминированные каналопатии имеют клинические проявления, сходные с аутоиммунными заболеваниями, — аутоиммунные фенокопии (например, миастения и нейромиотония) [30].

5. Из всех известных каналопатий, диффузное (многосистемное) церебральное поражение характерно только для заболеваний, обусловленных мутацией генов, локализующихся в 19-й хромосоме. Интересно, что с этой же хромосомой связаны болезнь Альцгеймера, ЦАДАСИЛ (одним из проявлений этого заболевания является многоочаговое поражение головного мозга) и семейная гиперхолестеринемия (способствует нарушению мозгового кровообращения) [7].

Изучение каналопатий продолжается. Кандидатами на включение в группу заболеваний, в патогенезе которых патология ионных каналов играет ведущую роль, являются неврологические заболевания, имеющие пароксизмальное течение. Наиболее вероятными генетически детерминированными КП, исследование которых сейчас проводится, представляются пароксизмальный хореоатетоз со спастичностью (патологию связывают с мутацией, локализующейся в связанной с калиевым каналом зоне 1-й хромосомы), семейный спазм подбородка, хондродистрофическая парамитония (миотонический синдром Шварца—Джампела) [30]. Современные исследования каналопатий — новой и перспективной области медицины, требующей применения сложных и дорогостоящих биологических и физических технологий, не ограничиваются поиском объяснений патогенеза пароксизмальных состояний. Полученные результаты способствуют поиску средств адекватной терапии многих других патологических процессов и заболеваний, в том числе и генетически-детерминированных неврологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. Руков. для врачей: в 2 т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука. — М., 1995.
2. Внутренние болезни. В 10 томах.: Пер. с англ./ Под ред. Е. Браунвальда и др. — М., 1996.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. — М., 1996.
4. Лайтск Р.П., Барчи Р.Л. Миастения: Пер. с англ. — М., 1984.
5. Лис А. Дж. Тики: Пер. с англ. — М., 1989.
6. Наследственные болезни нервной системы: Руков. для врачей / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. — М., 1998.
7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3 т.: Пер. с англ. — М., 1990.
8. Altunbasak S., Baytok V. // Seizure — 1996. — Vol. 5. — P. 313—315.
9. Auburger G., Ratzlaff T., Lunke A. et al. // Genomics. — 1996. — Vol. 31. — P. 90—94.
10. Baloh R.W., Yue Q., Furman J.M., Nelson S.F. // Ann. Neurol. — 1997. — Vol. 41. — P. 8—16.
11. Baxter P., Connolly S., Curtis A. et al. // Dev. Med. Child. Neurol. — 1996. — Vol. 38. — P. 739—743.
12. Bender A.N. // Handbook of Clinical Neurology. — Amsterdam, 1979. — Vol. 41. — P. 1—26.
13. Berkovic S.F. // Epilepsia. — 1997. — Bd. 38. — Suppl 9. — S. 32—36.

14. Berkovic S.F., Scheffer I.E. // Brain. Dev. — 1997. — Vol. 19(1). — P. 13—18.
15. Bernasconi A., Cendes F., Shoubridge E.A. et al. // Brain. — 1998. — Vol. 121(Pt 8). — P. 1507—1512.
16. Bernasconi A., Regli F., Schorderet D.F., Pescia G. // Rev. Neurol. Paris. — 1996. — Vol. 152(6-7). — P. 447—450.
17. Brandt T., Strupp M. // Audiol. Neurootol. — 1997. — Vol. 2. (6). — P. 373—383.
18. Browne D.L., Gancher S.T., Nutt J.G. et al. // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 8(2). — P. 136—140.
19. Bulman D.E. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6(10). — P. 1679—1685.
20. Bunina O.J.S., Schippenheyn J.J. // Handbook of Clinical Neurology. — Amsterdam, 1979. — Vol. 41. — P. 147—174.
21. Christodoulou K., Tsingis M., Deymeer F. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6(4). — P. 635—640.
22. Cioni G., Biagioni E., Bottai P. et al. // Ital. J. Neurol. Sci. — 1993. — Vol. 14(2). — P. 145—152.
23. D'Adamo M.C., Liu Z., Adelman Jp. et al. // EMBO-J. — 1998. — Vol. 17(5). — P. 1200—1207.
24. Doyle J., Ren X., Lennon G., Stubbs L. // Mamm. Genome. — 1997. — Vol. 8(2). — P. 113—120.
25. Engel A.G., Nagel A., Walls T.J. et al. // Muscle-Nerve. — 1993. — Vol. 16(12). — P. 1284—1292.
26. Engel A.G., Uchitel O.D., Walls T.J. et al. // Ann. Neurol. — 1993. — Vol. 34(1). — P. 38—47.
27. Geschwind D.H., Perlman S., Figueroa Kp. et al. // Neurology. — 1997. — Vol. 49(5). — P. 1247—1251.
28. Gomez C.M., Gammack J.T. // Neurology. — 1995. — Vol. 45(5). — P. 982—985.
29. Gordon N. // Brain Dev. — 1998. — Vol. 20(1). — P. 9—13.
30. Hanna M.G., Wood N.W., Kullmann D.M. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65. — P. 427—431.
31. Harper C.M., Engel A.G. // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 43(4). — P. 480—484.
32. Kim J.S., Yue Q., Jen J.C. et al. // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 79. — P. 148—151.
33. Kling C., Koch M., Saul B., Becker C.M. // Neuroscience. — 1997. — Vol. 78(2). — P. 411—417.
34. Koty P.P., Pegoraro E., Hobson G. et al. // Neurology. — 1996. — Vol. 47(4). — P. 963—968.
35. Langosch D., Laube B., Rundstrom N. et al. // EMBO. J. — 1994. — Vol. 13(18). — P. 4223—4228.
36. Lerche H., Mitrovic N., Lehmann-Horn F. // Fortschr. Neurol. Psychiatr. — 1997. — Vol. 65(11). — P. 481—488.
37. Lipicky R.J. // Handbook of Clinical Neurology. — Amsterdam, 1979. — Vol. 40. — P. 533—571.
38. Litt M., Kramer P., Browne D. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1994. — Vol. 55(4). — P. 702—709.
39. Lobera E., Campistol J., Garcia-Garcia J.J. et al. // Rev. Neurol. — 1997. — Vol. 25(137). — P. 86—88.
40. Lorenzon N.M., Lutz C.M., Frankel W.N., Beam K.G. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18(12). — P. 4482—4489.
41. Munsat T.L. // Handbook of Clinical Neurology. — Amsterdam, 1979. — Vol. 40. — P. 275—293.
42. Nakken K.O., Magnusson A., Steinlein O.K. // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 1998. — Vol. 118(5). — P. 716—718.
43. Neurology in Clinical Practice: principles of diagnosis and management / Ed. by Walter G. Bradley et al. — 1995.
44. Oldani A., Zucconi M., Asselta R. et al. // Brain. — 1998. — Vol. 121 (Pt 2). — P. 205—223.
45. Oldani A., Zucconi M., Ferini-Strambi L. et al. // Epilepsia. — 1996. — Vol. 37(10). — P. 964—976.
46. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al. // Eur. J. Hum. Genet. — 1996. — Vol. 4(6). — P. 321—328.
47. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al. // Neurologia. — 1997. — Vol. 12. — P. 31—37.
48. Phillips H.A., Scheffer I.E., Berkovic Sfet. al. // Nat. Genet. — 1995. — Vol. 10(1). — P. 117—118.
49. Physiology / Ed. by R.M. Berne, M.N. Levy. — 1993.
50. Ptacek L.J. // Neuromuscul. Disord. — 1997. — Vol. 7(4). — P. 250—255.

