



**МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ПАРКИНСОНИЗМА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Ханова М.Н.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Узбекистан

✓ **Резюме**

Паркинсонизм при хронической печеночной недостаточности является редкой патологией, развивающейся на фоне цирроза печени, по этой причине многие аспекты этого заболевания изучены недостаточно. В том числе характер нервно-психических расстройств, имеющих разнообразную клиническую картину. Цель исследования — описание нейропсихологической симптоматики у больных паркинсонизмом при хронической печеночной недостаточности, ассоциированной с циррозом печени.

Ключевые слова. Цирроз печени, печеночная недостаточность, синдром паркинсонизма, болезнь Паркинсона.

**MICROELEMENT COMPOSITION OF HAIR IN PATIENTS WITH PARKINSONISM
SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC LIVER FAILURE**

Khanova M.N.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

✓ **Resume**

Parkinsonis in chronich liver failure is a rare pathology that develops against the background of liver cirrhosis, for this reason, many aspects of this disease are not well understood. Including the nature of neuropsychological disorders, which has a diverse clinical picture. The aim of this study is to describe the neuropsychological symptoms in patients with parkinsonism in chronic hepatic failure associated with liver cirrhosis.

Keywords. Cirrhosis of the liver, liver failure, parkinsonism syndrome, Parkinsons disease.

**SURUNKALI JIGAR YETISHMOVCHILIGI FONIDA IKKILAMCHI PARKINSONIZM
SINDROMI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA SOCHNING MIKROELEMENT
TARKIBI**

Xanova M.N.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

✓ **Rezyume**

Surunkali jigar etishmovchiligidagi parkinsonizm jigar sirrozi fonida rivojlanadigan noyob patologiya hisoblanadi, shuning uchun ushbu kasallikning ko'p jihatlari etarlicha o'rganilmagan. Shu jumladan, turli xil klinik ko'rinishga ega bo'lgan neyropsikiyatrik kasalliklarning tabiati. Tadqiqot maqsadi jigar sirrozi bilan bog'liq surunkali jigar etishmovchiligi bo'lgan parkinsonizm bilan og'rigan bemorlarda neyropsikologik simptomlarni tasvirlash edi.

Kalit so'zlar. Jigar sirrozi, jigar etishmovchiligi, Parkinson sindromi, Parkinson kasalligi.

Актуальность

Микроэлементы играют немаловажную роль в жизнедеятельности организма, и заболевания, сопровождаемые нарушением «микроэлементного гомеостаза» могут приводить к «системному микроэлементозу», что может в свою очередь способствовать накоплению определенных микроэлементов в тропных органах и нарушению их функции [1]. Известно, что при заболеваниях с нарушениями обмена веществ, в частности, меди при болезни Вильсона-

Коновалова, железа при болезни Галленвордена-Шпатца, кальция при болезни Фара вышеназванные элементы накапливаются в подкорковых образованиях головного мозга, и проявляются в клинической картине экстрапирамидными и когнитивными нарушениями. Также, имеются сообщения в зарубежной литературе, что на фоне цирроза печени неврологическая картина проявляется не только печеночной энцефалопатией, как принято было ранее рассматривать, а накоплением марганца в подкорковых ганглиях, что проявляется синдромом паркинсонизма. В зарубежной литературе данная патология выведена в отдельную нозологическую единицу, которая так и называется «приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация» [1,3,7]. С целью диагностики микроэлементов в подкорковых образованиях проводится магнитно-резонансная томография, зачастую это требует применения контрастных веществ, применение которых ограничено по причине хронической патологии печени и почек. В связи с этим поиск доступных диагностических методов, не влияющих на функцию печени, представляет особое значение.

Цель исследования: определить микроэлементный состав волос при хронической печеночной патологии, сопровождающейся синдромом паркинсонизма.

Материал и методы

Обследовано 75 пациентов в возрасте от 30 до 82 лет. 19 пациентов со вторичным паркинсонизмом на фоне хронической печеночной патологии (ВП ХПН), средний возраст которых составил $54,6 \pm 2,4$ лет составили основную группу исследования. Длительность заболевания печени у пациентов данной группы составил в среднем $10,9 \pm 2,35$ лет, длительность неврологических проявлений паркинсонизма в среднем $2,34 \pm 0,34$ года. Оценку тяжести печеночной недостаточности осуществляли согласно шкале Чайлд-Пью (Child-Pugh) [5].

Группу сравнения составили 29 пациентов с болезнью Паркинсона (БП), средний возраст – $61,45 \pm 1,89$ лет и 27 пациентов с синдромом паркинсонизма, обусловленной хронической ишемией мозга (СП), средний возраст - $58,7 \pm 1,97$ лет. Гендерный состав в группах исследования был сопоставим. Из группы исследования были исключены пациенты, с хронической алкогольной интоксикацией и интоксикацией наркотическими препаратами (по данным медицинских карт), пациенты, работающие во вредных условиях – горно-металлургические комбинаты, химическое производство, сварщики, а также пациенты, с другими болезнями накопления, сопровождающиеся синдромом паркинсонизма.

У всех пациентов было взято информированное согласие на исследование. Обследуемым пациентам проведено неврологическое исследование по общепринятой методике. Для оценки тяжести синдрома Паркинсонизма применяли унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS UPDRS). Для определения содержания макро- и микроэлементов в организме осуществляли анализ волос на элементный состав нейтронно-активационным методом. Для получения усредненных данных срезали волосы с 3-5 мест затылочной части головы. Пробы отмывали от поверхностных загрязнений бидистиллированной водой, обезжиривались ацетоном и высушивались на воздухе. В качестве источника нейтронов использован ядерный реактор ВВР-СМ ИЯФ АН РУз. Для регистрации наведенной активности использовали детектор из германия высокой частоты с разрешением 1,8КэВ по гамма линии $Co=60$ и гамма спектрометр высокого разрешения (Canberra Industries Inc., США) с компьютерным программным обеспечением. На основании ранее проведенных исследований определены референтные значения микроэлементов, адаптированные к Узбекистану, на которые мы и ориентировались в настоящей работе (таб.2) [2]. Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4, с помощью пакета программ EXCEL с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. Диагностическая и прогностическая ценность микроэлементного состава волос при проверялась методом анализа ROC-кривых в пределах 95%ДИ и при уровне значимости $P < 0,05$. При интервале AUC 0,9-1 модель принято считать отличной, 0,8-0,9 – очень хорошей, 0,7-0,8 – хорошей, 0,6-0,7- средней моделью и 0,5-0,6 – неудовлетворительной моделью.

Результат и обсуждения

У пациентов основной группы исследования наблюдали тяжесть печеночной недостаточности степени А у 2 (10,5%) пациентов, степени В у 13 (68,4%) пациентов и у 1 (5,3%) пациента степени С.

Таблица 1. Стадии паркинсонизма согласно шкале Хен-Яра

Стадия по Хен-Яру	ВПХПН* n=19	БП** n=29	СП*** n=27
1 стадия	14 (73,7%)	3 (10,3%)	6 (22,2%)
2 стадия	4 (21,1%)	12 (41,4%)	15 (55,6%)
3 стадия	1 (5,2%)	14 (48,3%)	5 (18,5%)
4 стадия	-	-	1 (3,7%)

Примечание: *- $\chi^2=18$; $df=2$; $P<0,001$; **- $\chi^2=7,1$; $df=2$; $P=0,029$; ***- $\chi^2=15,5$; $df=3$; $P<0,001$

Стадия паркинсонизма по Хен-Яру показало (таб.1), что среди пациентов с ВПХПН превалировали пациенты с I стадией болезни (14; 73,7%) ($\chi^2=18$; $df=2$; $P<0,001$), среди пациентов с БП превалировали пациенты с II (41; 41,4%) и III (14; 48,3%) стадией ($\chi^2=7,1$; $df=2$; $P=0,029$), также как и в группе пациентов СП превалировала II (15; 55,6%) стадия ($\chi^2=15,5$; $df=3$; $P<0,001$).

Суммируя результаты пунктов шкалы UPDRS, определено, что наибольший балл по общему итогу набирали пациенты с БП, что было достоверно относительно группы пациентов с ВП ХПН ($P<0,001$) и СП ($P<0,005$) (рис. 1).

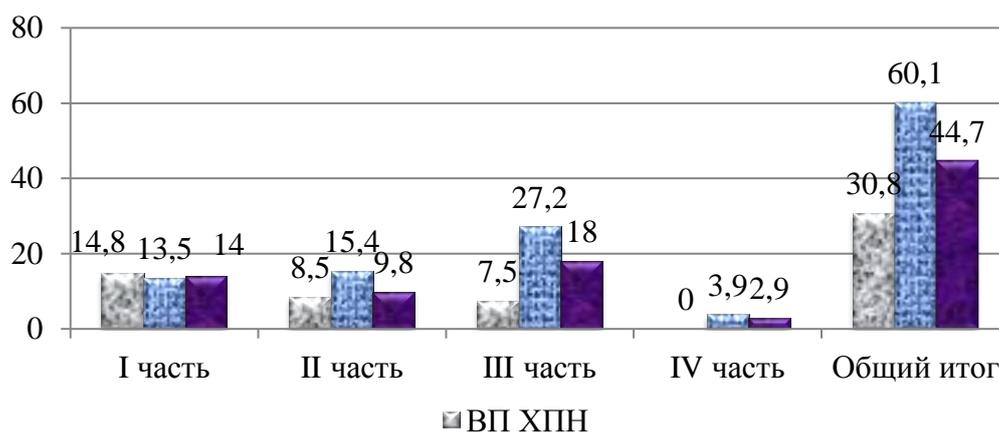


Рисунок 1. Итоги MDS-UPDRS в группах исследования.

Содержание микроэлементов в волосах у пациентов групп исследования показали нарушения содержания некоторых элементов, как у пациентов основной группы, так и у пациентов групп сравнения в сравнении с нормативными показателями (таб.2).

Таблица 2. Содержание макро- и микроэлементов в волосах пациентов групп исследования и референсные значения по региону Узбекистан (мкг/г).

Элементы	Референсные значения	ВПХПН n=19	БП n=29	СП n=27
Cu	15-20	8,15±0,79	8,5±0,69	8,46±0,8
Mn	0,5-1,0	1,2±0,12	0,58±0,06*	0,76±0,09**
Se	0,35-1,0	0,29±0,02	0,31±0,03	0,27±0,03
Cr	0,35-1,0	0,23±0,03	0,34±0,06	0,29±0,04
Fe	20-30	21,7±1,3	15,1±1,2*	16,4±1,1**
Zn	150-250	110,0±6,58	115,2±7,4	145,3±14,8***
Co	0,05-0,1	0,022±0,003	0,023±0,002	0,03±0,003***^
Br	1-3	0,96±0,11	1,97±0,51	1,44±0,25

Примечание: уровень значимости различий *- $P<0,001$; **- $P<0,005$; ***- $P<0,05$ относительно 1 группы, ^- $P<0,05$ относительно 2а группы.

Анализ микроэлементного состава волос показал, достоверное повышение марганца ($P<0,001$), повышенное содержание железа ($P<0,001$) в группе пациентов с ВПХПН, относительно аналогичных показателей групп пациентов с БП и СП. Достоверное сниженное содержание цинка ($<0,05$) и кобальта ($<0,05$), а также не достоверное снижение брома.

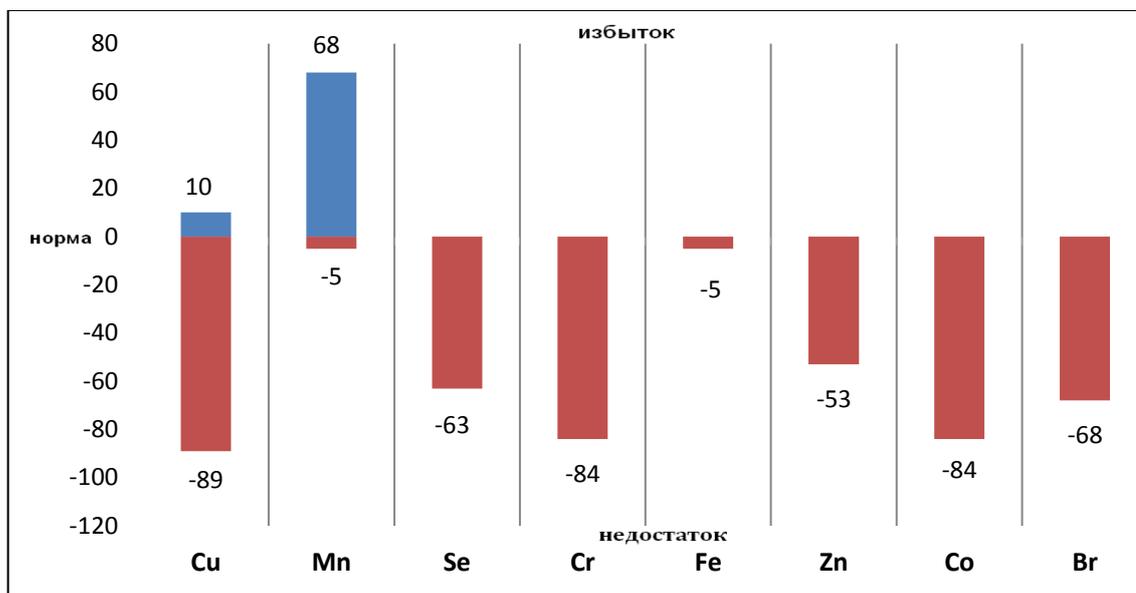


Рисунок 2. % соотношение микроэлементов относительно референсных значений в группе пациентов с ВПХПН.

На рисунке 2. наглядно видно, повышенное и сниженное содержание микроэлементов относительно референсных значений у пациентов с ВПХПН.

Отмечали сниженное содержание меди, селена, хрома, цинка, кобальта и брома, а также незначительное снижение содержание железа относительно референсных значений.

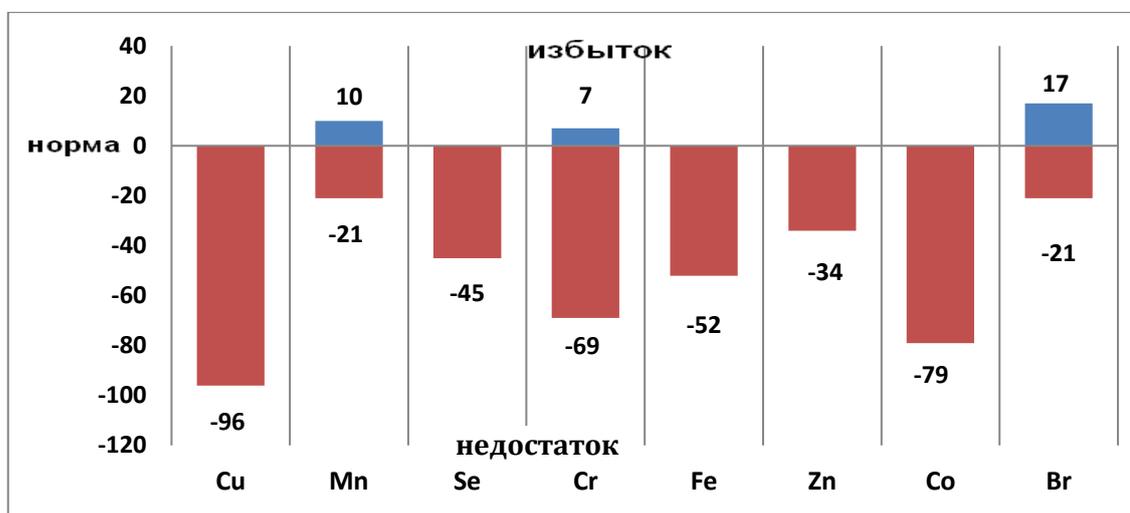


Рисунок 3. % соотношение микроэлементов относительно референсных значений в группе пациентов с БП.

Анализ микроэлементного состава волос пациентов с БП показал выраженный дефицит меди, хрома, и кобальта (рис.3). Хотя, незначительное повышенное содержание марганца, хрома и брома определено в единичных случаях.

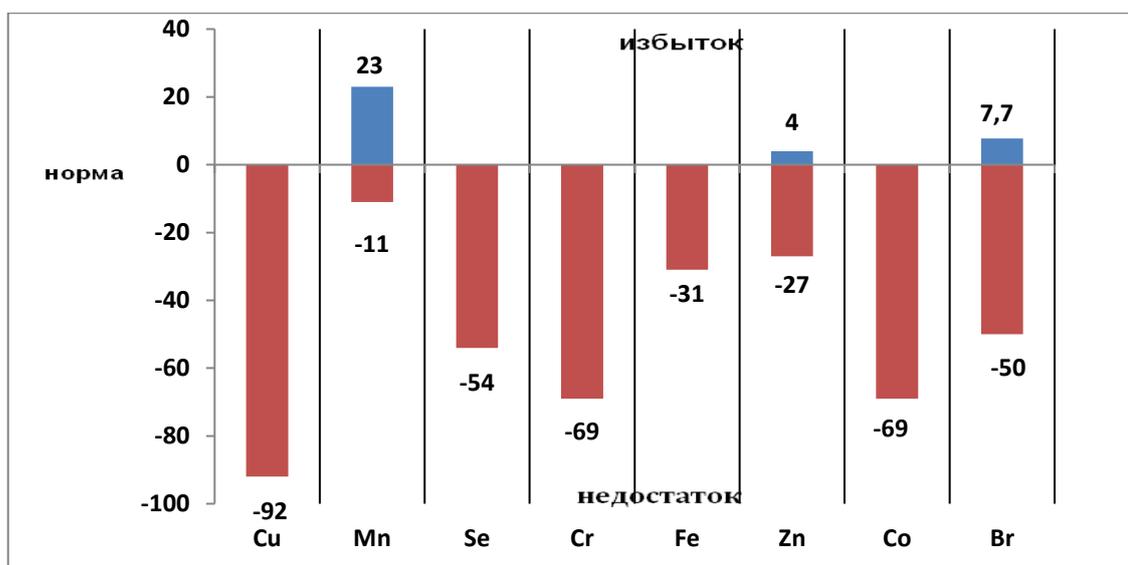


Рисунок 4. % соотношение микроэлементов относительно референсных значений в группе пациентов с СП.

Аналогичное содержание микроэлементов определено и у пациентов группы с СП (рис.4.) относительно референсных значений.

Таблица 3. Корреляционные связи микроэлементов у пациентов с ВПХПН.

	Cu	Mn	Se	Cr	Fe	Zn	Co
Cu							
Mn	-0,02						
Se	0,29	-0,23					
Cr	0,18	0,07	0,4				
Fe	0,12	0,51*	0,49*	0,4			
Zn	0,12	-0,32	0,56*	-0,2	0,08		
Co	0,24	-0,1	0,48	0,62**	0,56**	0,02	
Br	0,4	-0,74**	0,35	0,095	-0,22	0,27	0,34

Примечание: достоверность корреляционных связей *- $P < 0,05$; **- $P < 0,001$

Как указывалось, выше, марганец, медь и железо обладают свойством тропности к подкорковым образованиям головного мозга, по этой причине снижение количества меди и железа повышает вероятность накопления марганца в них в условиях снижения содержания «конкурирующего» микроэлемента, в частности меди и железа. В то же время более низкое содержание цинка в группе пациентов с ВПХПН относительно групп сравнения также способствует накоплению марганца в базальных ганглиях при условии его повышенного содержания (рис.3).

С целью прогнозирования информативности содержания вышерассмотренных элементов у пациентов с ВПХПН нами проведен анализ ROC-кривых. Данные анализа приведены в таблице 4 и на рисунке 5.

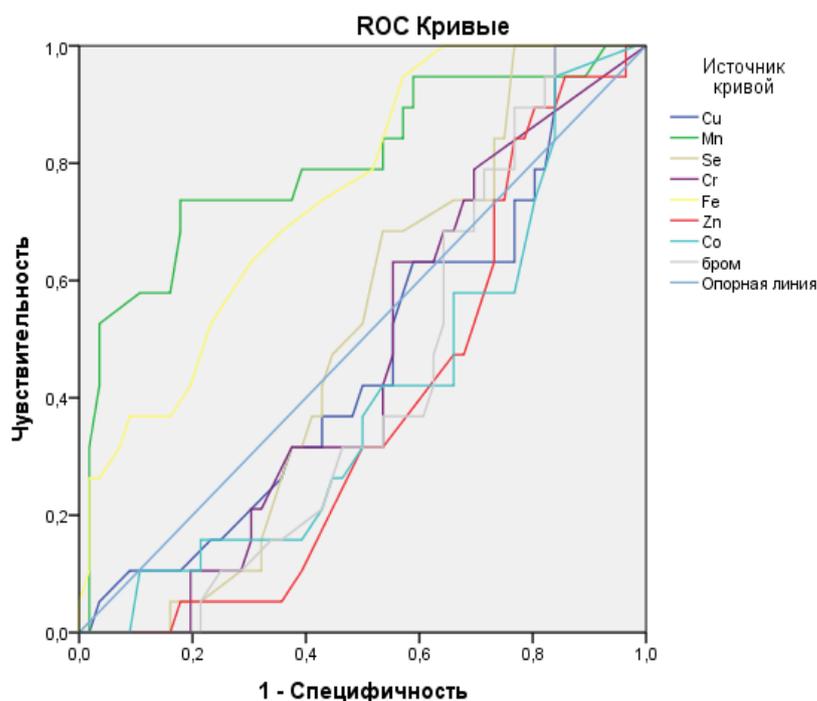


Рисунок 5. ROC- кривая микроэлементов у пациентов с ВПХПН.

Площадь под ROC-кривой (AUC), по Mn составила $0,799 \pm 0,065$ с 95% ДИ: 0,672-0,926. Полученный результат был статистически значим ($P=0,000$). Пороговое значение Марганца в выбранной точке cut-off было равно 0,455 баллов, специфичность метода – 41,1% и чувствительность – 94,7% (таб.3).

Таблица 4. Результаты ROC-анализа содержания микроэлементов в группе пациентов с ВПХПН

Переменные результата проверки	AUC	P	P при 95% доверительном интервале	
			Нижняя	Верхняя
Cu	$0,468 \pm 0,074$	0,674	0,323	0,612
Mn	$0,799 \pm 0,065$	0,000	0,672	0,926
Se	$0,504 \pm 0,067$	0,961	0,373	0,634
Cr	$0,455 \pm 0,069$	0,559	0,319	0,59
Fe	$0,749 \pm 0,06$	0,001	0,631	0,866
Zn	$0,377 \pm 0,065$	0,112	0,249	0,505
Co	$0,404 \pm 0,07$	0,212	0,263	0,545
Br	$0,422 \pm 0,066$	0,309	0,29	0,55

Площадь под ROC-кривой (AUC) по Fe составила $0,749 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,631-0,866. Полученный результат был статистически значим ($P=0,001$). Пороговое значение Железа в выбранной точке cut-off было равно 7,45 баллов, специфичность метода – 41,1% и чувствительность – 63,2% (таб.4.4).

По остальным показателям, хотя и ROC-кривая была достоверно ниже референтной линии, доверительный интервал находился ниже уровня 0,5, что свидетельствует о том, что эти микроэлементы не имеют достоверной прогностической значимости в развитии ВПХПН.

Ранее ВПХПН рассматривали в рамках ПЭ (печеночной энцефалопатии), считая ее одним из проявлений ПЭ [3,9,10]. Распространенность ВПХПН при циррозе печени, по оценкам разных авторов, существенно варьирует от 0,8 до 8%, что, по-видимому, объясняется отсутствием строгих диагностических критериев и неоднородностью групп, обследованных [8,11]. В отличие от обратимого течения острой ПЭ, ВПХПН обычно характеризуется хроническим, прогрессирующим

и необратимым течением без спонтанного выздоровления [1,6,11] за исключением случаев, которые восстанавливаются после трансплантации печени.

Вывод

Данные анализа волос методом нейтронно-активационного анализа пациентов с хронической печеночной недостаточностью и синдромом паркинсонизма, показали достоверное повышенное содержание марганца в составе волос ($P < 0,001$), что одновременно коррелировало с содержанием Fe ($P < 0,001$). Методом анализа ROC-кривых отсеяны статистически незначимые переменные, и установлено статистически значимое влияние марганца на развитие болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гаскина Т.К. Характеристика микроэлементного состава волос пациентов с язвенной болезнью до и после лечения // Бюллетень СО РАМН, № 3 (137), 2009 г, -С. 64-69.
2. Данилова Е.А. Применение нейтронно-активационного анализа для оценки элементного статуса организма человека // Медицинская физика, -2008, №3, -С.73-77.
3. Шутьпекова Ю.О., Павлов Ч.С., Дамулин И.В. Приобретенная не-вильсоновская гепатоцеребральная дегенерация как особая форма персистирующей печеночной энцефалопатии. // Неврологический журнал 2017; 22 (1): 10–18.
4. Burkhard P.R., Delavelle J., Du Pasquier R., Spahr L. Chronic Parkinsonism Associated With Cirrhosis: A Distinct Subset of Acquired Hepatocerebral Degeneration. // Arch.Neurol. -2003; 60 (4):521–528.
5. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation] (англ.) // Hepatology: журнал. — 2013.
6. Ferrara J., Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. // J Neurol. 2009 Mar;256(3):320-32.
7. Peres T.V., Schettinger M.R., Chen P., Carvalho F., Avila D.S., Bowman A.B. et al. (2016). "Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies". // BMC Pharmacol Toxicol 17: 57.
8. Qavi A.H., Hammad S., Rana A.I., Salih M., Shah N.H., Dar F.S. et al. (2016). Reversal of acquired hepatocerebral degeneration with living donor liver transplantation. // Liver Transpl 22: 125–129.
9. Renjen P., Chaudhari D. Acquired (non-wilsonian) hepatocerebral degeneration // International journal of scientific research Volume-6 | Issue-11. –November. -2017.
10. Renjen P.N., Khanna L., Rastogi R. and Khan N.I. Acquired hepatocerebral degeneration. // BMJ Case Rep.; 2013.
11. Zaman Q., Ahmad A., Khokar N. and Khan M.F (2016). Bilateral ballismus as a presenting feature of acquired hepatocerebral degeneration. // Parkinsonism Relat Disord 25: 104–105.

Поступила 09.09.2022