

Болезнь Паркинсона. 50 лет прогресса

По Jankovic J. Parkinson's disease. A half century of progress // *Neurology*. 2001. V. 57. Suppl. 3. S1–S3

Немного заболеваний привлекали в недавнем прошлом внимание научного сообщества и средств массовой информации больше, чем болезнь Паркинсона (БП). Именно поэтому БП выбрана в качестве одного из заболеваний, которому посвящены юбилейные обзоры публикаций из журнала "Neurology" за 50 лет его существования. Публикации, выбранные из "Neurology" для этого юбилея, являются примером замечательного прогресса в области лечения неврологических дегенеративных заболеваний, особенно БП.

БП впервые была описана в 1817 г. Джеймсом Паркинсоном в очерке о "трясущемся" параличе. В то время наиболее частой причиной паркинсонизма как синдрома, проявляющегося тремором в покое, ригидностью, брадикинией и постуральной пропульсией, был энцефалит. Хотя высказывалось мнение о появлении этого заболевания в результате индустриальной революции, существуют доказательства того, что еще в

древней Индии более 4500 лет назад наблюдалось заболевание, известное как "кампа-вата", характеризующееся тремором (кампа) и мышечной ригидностью (вата). В 1919 г. Третьяков обнаружил при паркинсонизме гибель допамин-содержащих клеток в черной субстанции. Основные усилия ученых в 1920–1930 гг. были сконцентрированы на обнаружении вакцины для предотвращения развития паркинсонизма после энцефалита. Эти усилия по созданию "защитной" терапии оказались бесполезными, и клиницисты довольствовались только симптоматической терапией. В статье 1951 г. "Новейшие лекарства при лечении паркинсонизма" [1] перечислены 6 "стандартных" экстрактов растений, использовавшихся в то время при лечении БП, но ни один из них в настоящее время для этой цели не используется. Далее в статье рассматривается "новый синтетических препарат Artane" (в настоящее время известный как тригексифенидила гидрохлорид, или циклодол). Авторы указывали, что он "более эффективен, чем любой из 6 стандартных препаратов, прежде использовавшихся в лечении паркинсонизма". Хотя авторы и хвалят это лекарство за "замечательную свободу от токсических эффектов", все-таки они обращают внимание на необходимость его использования у пожилых пациентов в меньших дозах, а высокие дозы препарата (до 40 мг в день) рекомендуют при окулогирных кризах. Это наблюдение интересно потому, что окулогирные кризы (постоянный симптом у

больных с постэнцефалитным паркинсонизмом) рассматриваются некоторыми авторами как форма фокальной дистонии, а терапия антихолинергическими средствами в большой дозировке теперь признается как эффективное лечение дистонии. Хотя сообщалось, что циклодол также эффективен при паркинсонической ригидности, акинезии и депрессии, в настоящее время циклодол используется в основном у больных с дистонией и у некоторых молодых пациентов с БП в случае выраженного тремора. Из других 7 препаратов, упомянутых в рассматриваемой статье, только димедрол (Benadryl) все еще иногда используется как слабое антихолинергическое и снотворное средство. Замечательные достижения прошедших 50 лет в лечении БП подтвердили заключение авторов, что "растет надежда для пациентов, страдающих паркинсонизмом" [1].

Одна из ключевых работ, посвященных клиническим проявлениям БП была опубликована Hoehn и Yahr, собравшими клинические данные за период 1949–1964 гг. по 672 пациентам с первичным паркинсонизмом, 96 – с постэнцефалитическим паркинсонизмом, 34 – с другими формами паркинсонизма [2]. Средний возраст начала заболевания составил 55,3 года; мужчины превзошли по численности женщин в соотношении 3 : 2. У 70,5% пациентов в качестве начального симптома был тремор. Установлено, что прогрессирование заболевания у больных с тремором в начале за-

От редакции. 52 года назад в США была создана Американская академия неврологии. В настоящее время Академия насчитывает более 20 тыс. неврологов США и других стран. Зарубежными членами Академии избраны отечественные неврологи Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, А.И. Федин и Н.Н. Яхно. Ежегодные конгрессы Академии являются самыми представительными неврологическими форумами. Академия в качестве своего официального издания выпускает журнал "Neurology". Редакция журнала "Атмосфера. Нервные болезни" продолжает публикацию статей и рефератов из этого журнала.

болевание протекало медленнее, чем у тех, кто не имел тремора в качестве первого симптома. Также отмечалось, что типичным является нарушение постуральных функций, включая "simian posture" (обезьянью позу), локтевую девиацию со сгибанием в пястно-фаланговых суставах и разгибанием в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах. Согнутая шея, опущенная голова, сутулая спина, руки, согнутые в локтевых, а ноги в коленных суставах, недавно стали привлекать больше внимания, потому что некоторые из этих классических проявлений БП могут быть всего лишь формами дистонии, которые хорошо поддаются лечению при введении ботулинового токсина или других антидистонических средств (например, продолжительное введение баклофена под оболочки мозга или глубокая стимуляция мозга).

Одним из главных вкладов в развитие представлений о БП стала разработка шкалы Hoehn-Yahr с 5 стадиями, основанными на глубине клинической дисфункции (стадия I – одностороннее поражение с отсутствием функциональных нарушений или минимальными функциональными нарушениями; стадия V – "прикованность" к кровати или инвалидному креслу с полной беспомощностью). Теперь эта шкала постоянно используется почти во всех клинических исследованиях терапевтических вмешательств и в эпидемиологических исследованиях с целью сравнения групп пациентов с БП. Наряду со шкалой Schwab и английской шкалой ежедневной активности, шкала Hoehn-Yahr была включена в объединенную шкалу оценки БП, которая является универсальной для измерения инвалидности, связанной с этим заболеванием. Hoehn и Yahr сообщили о смертности 2,9/100 000, очень близкой к современным показателям летальности; это свидетельствует о том, что несмотря

на значительный прогресс в улучшении качества жизни пациентов, вызванный применением леводопы, она не всегда продлевает жизнь пациентам.

Хотя внедрение леводопы в конце 1960-х произвело революцию в лечении БП, и лекарство остается наиболее эффективным симптоматическим средством, появление побочных эффектов, особенно экстрапирамидных гиперкинезов и дискинезий, ограничивает ее использование. Вследствие этих и других сложностей, связанных с терапией леводопой, все чаще используются подходы, направленные на предотвращение побочных эффектов и сглаживание экстрапирамидных гиперкинезов. Они включают применение ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы и агонистов допамина. Воусе и др. у обезьян вызывали паркинсонизм интраперитонеальными инъекциями 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, оказывающего избирательное нейротоксическое действие на допаминергические нейроны черной субстанции [3]. Они обнаружили, что активация D2-допаминовых рецепторов является определяющей для антипаркинсонических эффектов. Этот факт доказан последующими клиническими испытаниями, показавшими, что агонисты D2-рецепторов не только эффективны в лечении симптомов БП – их применение на ранних стадиях заболевания может задерживать или предотвращать развитие зависимых от леводопы осложнений.

Поскольку не существует диагностического теста или маркера для БП, подтверждение диагноза опирается на исследование мозга при аутопсии. Самое большое клинико-патологоанатомическое исследование по БП, проведенное Банком мозга общества болезни Паркинсона в Лондоне, представляет "коллекцию" аутопсий 100 пациентов с клинически диагностированной БП [4]. Только у 76% этих

пациентов патологические критерии соответствовали БП. При использовании выбранных клинических критериев (асимметричное начало, никаких атипичных особенностей и никакой возможности для существования другой этиологии синдрома паркинсонизма) точность диагностики увеличилась до 93%. Исследование указывает на необходимость обнаружения диагностически специфического и высокочувствительного биологического маркера болезни. Идентификация такого маркера поможет в определении болезни и при ответе на принципиальный вопрос о том, является ли паркинсонизм отдельным, клинко-патологическим синдромом определенного заболевания или синдромом с разнообразной этиологией.

Публикуется все больше доказательств того, что паркинсонический синдром, клинически и патологически сходный с классической БП, может являться следствием изменения содержания патологических внутриклеточных белков (таких как мутировавший альфа-синуклеин), в результате дисфункции пути "убиквитин-протеасома-АТФ", который обычно разрушает такие белки. Это наследственно обусловленное дегенеративное заболевание, первоначально описанное как патологический комплекс "растормаживание-деменция-паркинсонизм-амиотрофия", Lynch и др. связали с локусом на тау-гене (17q21-q22) [5]. Поэтому оно стало прототипом новой группы заболеваний, которую теперь называют таупатиями. Тау – белок, который стабилизирует микротрубочки, встречается обычно в равных пропорциях в двух изоформах. При таупатиях это нормальное отношение изменено. Впоследствии были описаны другие семьи с наследственным паркинсонизмом-деменцией; в настоящее время это заболевание определяют как фронтотемпо-

ральную деменцию и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17). Гетерогенные по своим проявлениям типичные клинические особенности FTDP-17 включают изменения личности (астения, апатия, депрессия, агрессивное поведение, алкоголизм, пристрастие к сладостям, дурашливость, абулия, гиперсексуальность и другие признаки расторможенности), неточное выполнение заданий (например, неточное следование командам), дефицит речи, что приводит в конечном счете к немоте, припадкам, пирамидным симптомам и амиотрофии. Паркинсонические симптомы включают брадикинезия, ригидность и затруднение при ходьбе, но, как правило, тремор отсутствует и нет отклика на лечение леводопой. Более часто начало заболевания проявляется в возрасте 60–70 лет, но первые симптомы могут также наблюдаться и в 27 лет, и после 75 лет. При семейных случаях заболевания предполагается ауто-сомно-доминантное наследование. FTDP-17 пополнил растущий список таупатий, который включает болезнь Альцгеймера, синдром Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальную дегенерацию, комплекс БАС–деменция–паркинсонизм, обнаруженный на острове Гуам, стриато-нигральную дегенерацию, болезнь Нимана–Пика типа C, болезнь Герстманна–Штройслера со спутанностью сознания, амилоидную ангиопатию, семейную мультисистемную атрофию и семейный прогрессирующий подкорковый глиоз. При этих нарушениях обнаружены многочисленные мутации, которые изменяют экспрессию тау-изомера, невосполнимые мутации в участках, кодирующих микротрубочки, и необратимые мутации в фосфорилированных участках или вблизи них. Однако никакой согласованной корреляции между различными генетическими мутациями и

клиническим фенотипом обнаружить не удалось. Для лучшего понимания функционального значения различных мутаций необходимы дальнейшие исследования.

Несмотря на необычайный прогресс в понимании механизмов смерти клеток, который обеспечивает новое понимание патогенеза нейродегенерации при паркинсонизме, все-таки значительного прогресса в изменении естественного течения болезни не достигнуто, и леводопы остается наиболее эффективным лекарственным средством в симптоматическом лечении паркинсонизма. В дополнение к хорошо известным двигательным, психическим и другим осложнениям, связанным с терапией леводопой, существуют некоторые теоретические, но пока не доказанные предположения о потенциальных нейротоксических эффектах леводопы. В процессе ферментативного и неферментативного окисления допамина при лечении леводопой выделяются токсические агенты, такие как перекись водорода и хиноны. Кроме того, леводопы, повышая мозговую концентрацию допамина, может вызывать “оксидантный стресс” с потенциально нейротоксическими эффектами. Как указывает Agid в своей дискуссионной статье, нет никаких прямых доказательств о нейротоксичности леводопы *in vivo*, и леводопы не вызывает паркинсонизм у пациентов, не страдающих этим заболеванием, но постоянно получающих большие дозы этого препарата [6]. Он оспаривает методы и интерпретации опубликованных результатов исследований *in vitro*. К примеру, он отметил, что культура, использованная в исследованиях *in vitro*, остается без потенциальной защиты глиальными клетками. Исследования Agid, в которых он проводил 6-месячное лечение таблетками леводопы крыс с экспериментально вызванным паркинсонизмом, фактически

свидетельствовали о восстановлении стриальной иннервации. Для ответа на вопрос, является ли леводопы “нейротоксичным” или возможным “нейропротективным” препаратом у больных с БП, необходимы дальнейшие исследования.

Новые терапевтические стратегии сосредоточены не только на путях обеспечения симптоматической помощи пациентам с БП, но и на предотвращении развития осложнений при длительной терапии леводопой. С учетом возможности развития экстрапирамидных гиперкинезов и дискинезий при терапии леводопой, отмена леводопы или применение ее в дозах настолько низких, насколько это возможно, является, по-видимому, разумной стратегией для исключения или минимизации обусловленных леводопой осложнений. В связи с этим была создана монотерапия агонистами допамина для обеспечения эффективного симптоматического лечения при слабых и умеренных проявлениях БП. Было отмечено сокращение частоты двигательных осложнений, включая дискинезии. Кроме того, в исследовании, представленном группой изучения БП путем последовательного СPECT-сканирования (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), показано, что уровень потери переносчиков допамина в течение 23,5-месячного периода наблюдения на 20% был ниже в группе, первоначально получавшей агонист допамина (прамипексол), по сравнению с группой, в которой использовалась леводопы (24,8%). Хотя различие в этом начальном краткосрочном исследовании не достигло статистической достоверности, ожидают, что более продолжительное исследование покажет более определенный положительный эффект агониста допамина на течение болезни.

Наконец, для тех больных, у которых симптомы БП и связанные с

леводопой осложнения не удастся хорошо контролировать, реальным шансом является хирургическое лечение. Возродившийся интерес к хирургическому лечению двигательных нарушений вызван прогрессом в понимании функциональной анатомии, лежащей в основе контроля движений, а также повышением точности методов и техник в нейрохирургии, нейрофизиологии и нейровизуализации. Физиология движений и изучение метаболизма позволили обнаружить, что механизм БП, приводящий к дефициту дофамина в нигростриальной зоне, связан с повышенной активностью и патологическим составом медиаторов в ядрах базальных ганглиев, особенно во внутренних бледных шарах и в субталамических ядрах. Иссечение или высокочастотная глубокая стимуляция этих ядер может улучшать симптомы паркинсонизма и связанные с приемом леводопы экстрапирамид-

ные гиперкинезы и дискинезии. Fraix et al. на 24 пациентах с БП, которых они лечили двусторонним стимулированием субталамических ядер, показали, что улучшение при вызванных леводопой дискинезиях, являлось следствием снижения дозы леводопы. Хотя не проводились контролируемые испытания для сравнения стимуляции субталамических ядер и внутренних бледных шаров, двусторонняя высокочастотная глубокая стимуляция субталамических ядер признана как вариант хирургического лечения у пациентов с умеренно прогрессирующим паркинсонизмом, характеризующимся неприятными или инвалидизирующими симптомами. Будущие анатомические, физиологические и другие фундаментальные научные исследования должны прояснить понимание функциональной анатомии базальных ядер и их связь с различными нарушениями движений. Эти результаты вместе с усо-

вершенствованными хирургическими и визуализационными методами должны определить будущую роль хирургического лечения БП и связанных с ним нарушений движений, не только в связи с иссечением или стимуляцией, но также и в связи с развитием новых стратегий лечения, включая пересадку мозга и стволовых клеток.

Список литературы

1. Doshay L.J., Constable K. // Neurology. 1951. V. 1. P. 68.
2. Hoehn M.M., Yahr M.D. // Neurology. 1967. V. 17. P. 427.
3. Boyce S. et al. // Neurology. 1990. V. 40. P. 927.
4. Hughes A.J. et al. // Neurology. 1992. V. 42. P. 1142.
5. Lynch T. et al. // Neurology. 1994. V. 44. P. 1878.
6. Agid Y. // Neurology. 1998. V. 50. P. 858–863.
7. Parkinson Study Group. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism // Neurology 2000. V. 55. P. 1540.
8. Fraix V. et al. // Neurology 2000. V. 55. P. 1921. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.
Подписной индекс 81166.



Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода – 30 руб., на один номер – 15 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Научно-популярные издания”.