
Часть VI

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Р.Р. Богданов, Л.Г. Турбина

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Эпидемиология, этиология и патогенез болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное преимущественно с дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев [7]. Это заболевание впервые описал лондонский врач Дж. Паркинсон еще в 1817 г. в «Эссе о дрожательном параличе», и впоследствии оно было названо его именем.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 3,7 млн (0,06% населения) человек с БП. С возрастом (после 50 лет) наблюдается рост заболеваемости, который достигает максимума в возрасте 70-79 лет, средний возраст начала заболевания составляет 55 ± 10 лет [8]. В большинстве исследований соотношение числа мужчин и женщин с БП колеблется от 1,1 до 1,6 [3, 8]. Распространенность БП в структуре общей популяции колеблется, по данным разных авторов, от 60 до 187 человек на 100 000 населения [8]. В последнее время в развитых странах отмечается некоторый рост заболеваемости БП, что связывают с увеличением средней продолжительности жизни населения, а также улучшением диагностических возможностей современной медицины [7, 9].

Несмотря на большое число исследований, направленных на поиск основного фактора развития БП, этиология данного заболевания до настоящего времени неизвестна. Проведено множество исследований, в которых показана роль различных факторов в развитии данного заболевания. В частности показано влияние наследственного фактора. Так, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), проведенная близнецам, один из которых страдал БП, выявила большее уменьшение поглощения меченной $[18F]$ -флюородопы в скорлупе у клинически здоровых монозиготных близнецов, чем у дизиготных [11]. Молекулярные исследования показали, что аутосомно-доминантное наследование БП может быть связано с хромосомой 4q21-q23 (локус ПАРК1), где была обнаружена миссенс-мутация G209A в экзоне 4 и картирован ген, кодирующий α -синуклеин – основной структурный компонент так называемых «тельца Леви» [17]. В настоящее время выделена группа заболеваний (в том числе болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия), отличительной чертой которой является нарушение обмена α -синуклеина с последующим его накоплением в составе например, тельца Леви, что позволяет использовать α -синуклеин в качестве гистохимического маркера в том числе и БП [17]. По распространенности мутаций гена α -синуклеина было показано, что вероятность заболеть БП у ближайших родственников пациента с БП в 2-3 раза выше, чем в общей популяции. Также обнаружены мутации при аутосомно-рецессивном наследовании в генах хромосомы 6q25-27 (локус ПАРК2, кодирующий белок паркин), 2p (локус ПАРК3, аутосомно-доминантное наследование), 4q15 (ПАРК4) [14, 17].

Другим факторам в настоящее время отводится лишь роль пускового механизма, облегчающего реализацию вероятно наследственной предрасположенности к БП. К ним относят факторы, которые самостоятельно могут вызывать развитие синдрома паркинсонизма (вторичный паркинсонизм). Это различные эндогенные и экзогенные токсические вещества (марганец, пестициды, цианиды, продукты нефтяной промышленности, МФТП, лекарственные препараты и т.д.),

инфекционные агенты, черепно-мозговые травмы [3]. Также определенную роль отводят возрастному снижению активности nigrostriарной системы [5].

В патогенезе БП ключевую роль играет дегенерация значительной части пула дофаминергических nigrostriарных нейронов. Считают, что на нейропатохимическом уровне дегенерация указанных нейронов обусловлена процессами оксидантного стресса и апоптоза.

Рассмотрим основные нейрохимические механизмы повреждения дофаминергических нейронов. В результате воздействия каких-то факторов, это может быть связано с генетическими дефектами ферментных систем, на фоне недостаточной активности естественных антиоксидантных систем создаются предпосылки для развития оксидативного стресса [13]. В частности, происходит интенсивная продукция перекиси водорода, дальнейшее превращение которой приводит к образованию высокоактивных гидроксильных радикалов, нарушается метаболизм нейротрансмиттеров. При этом образуются метаболиты обладающие нейротоксическим действием. Нейротоксические продукты образуются при аутоокислении дофамина в нейронах черной субстанции. К ним относят гидроксилированный дофамин L-ДОФА – 6-ОН-ДОФА, продукт MAO-окисления дофамина 3,4-дигидроксифенилацетальдегид, N-метил-(R)-салсолинол (сходный по структуре с МФТП) и др., которые могут вызывать селективную дегенерацию нейронов компактной части черной субстанции. Как предполагают, их токсическое воздействие с последующей дегенерацией нейронов возможно при недостаточном функционировании глутатиона, который является естественным фактором антиоксидантной системы [13]. Показана токсичность некоторых метаболитов серотонина (β -карболины: харман и норхарман, структурно схожие с МФТП) на дофаминергические нейроны мышей [19]. При этом обнаружено повышенное содержание серотонина в спинномозговой жидкости, а также его метаболитов – хармана и норхармана в плазме крови пациентов с БП. Определенную роль в дегенерации нейронов, по данным ряда авторов, играет глутамат по механизму эксайтотоксичности. В частности, взаимодействие глутамата с NMDA-рецепторами клеток приводит к усилению тока Ca^{2+} в нейрон, что является одним из ключевых механизмов гибели нейрона в условиях ухудшения энергетического метаболизма или оксидативного стресса [13]. Вход Ca^{2+} в клетку повышает активность внутринейрональной NO-синтазы, в результате увеличивается синтез оксида азота, взаимодействие которого с супероксидным радикалом приводит к образованию пероксинитрита, мишенью патогенного действия которого является снижение активности митохондриального комплекса I [16]. Снижение активности митохондриального комплекса I является одним из ключевых механизмов гибели дофаминергического нейрона, так как это ведет к снижению продукции АТФ, а следовательно, снижению энергетического потенциала клетки и усилению накопления высокоактивных кислородных форм свободных радикалов. Снижение активности митохондриального комплекса I в нейронах компактной части черной субстанции, по мнению ряда авторов [21], является специфичным для БП, в отличие от других нейродегенеративных заболеваний (например, мультисистемной атрофии). Также ключевую роль [5] в гибели нейронов играет его перегрузка Ca^{2+} . Это опосредуется тремя основными механизмами: поступлением внеклеточного Ca^{2+} по Ca^{2+} -каналам, выходом внутриклеточного Ca^{2+} из эндоплазматического депо в цитозоль и нарушением Ca^{2+} -насоса, откачивающего Ca^{2+} из клетки. Избыток Ca^{2+} приводит к активации протеаз, протеинкиназ, фосфолипаз, эндонуклеаз и гибели нейрона. Существуют данные об участии в процессе гибели нейрона избыточного накопления Fe^{3+} , которое в процессе окислительного метаболизма превращается в высокоактивный Fe^{2+} и индуцирует перекисное окисление липидов [22]. У пациентов с БП также отмечают сниженный уровень Zn, который входит в состав антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза-Cu₂-Zn₂, а также

ингибирует синтез NO-синтазы, что также может играть определенную роль в патогенезе заболевания [5].

Таким образом, можно сказать, что к ключевым нейрохимическим механизмам патогенеза гибели дофаминергических нейронов в настоящее время относят ряд факторов: оксидативный стресс дофаминергических нейронов. Снижение активности митохондриального комплекса I, что приводит к нарушению энергетического обеспечения нейрона; накопление ионов кальция и железа, которые активизируют ферменты катаболизма и свободнорадикальные механизмы окисления на фоне недостаточной активности антиоксидантных систем глутатиона и супероксиддисмутазы-Cu₂-Zn₂, что может быть связано с дефицитом цинка. Причем необходимо сочетание различных патогенетических каскадов [5]. Данные процессы, вероятно, непосредственно предшествуют и являются составной частью процесса апоптоза, который наблюдается на структурном уровне.

Гибель нейронов может осуществляться по механизму некроза или апоптоза. Считается, что в основе нейродегенеративного процесса при БП лежат преимущественно механизмы апоптоза – процесса запрограммированной физиологической смерти нейрона. При этом на цитологическом уровне отмечается уменьшение размеров клетки, конденсация ее органелл и цитоплазмы, фрагментация хромосом с последующей секвестрацией тела клетки на апоптозные тельца, которые фагоцитируются соседними клетками [5]. В норме данный процесс осуществляет элиминацию дефектных нейронов. При нарушении механизмов своевременного апоптоза, возможно сохранение в популяции нейронов с аномалиями развития, недостаточно резистентных к эндогенным и экзогенным повреждающим факторам, а следовательно – предрасположенных к патологическим процессам. Сохранение таких дефектных нигростиарных нейронов, как предполагают, возможно, лежит в основе предрасположенности к БП. В частности, процесс индукции апоптоза под действием одного (неизвестного) или нескольких патогенных факторов может быть обусловлен дефектом гена естественного ингибитора апоптоза баклофена-2, ауторегулятора апоптоза α -синуклеина [5]. Также показана индукция апоптоза многими из вышерассмотренных нейрохимических факторов (глутамат, дофамин, продукты окисления дофамина) и особенно отмечается роль повреждения митохондрий нейрона со снижением активности митохондриального комплекса I [5].

На ранних стадиях БП гибель части дофаминергических нейронов компенсируется усиленным синтезом дофамина оставшимися клетками. Клиническая симптоматика может появляться при гибели 50-80% дофаминергических нейронов, что соответствует снижению уровня дофамина в стриатуме, по данным ПЭТ, на 60-80% [11].

Патофизиологические механизмы формирования симптомов болезни Паркинсона. Согласно современным исследованиям [6, 23], структуры, участвующие в регуляции движений имеют многочисленные вертикальные связи и функционируют по типу нейрональных кругов, которые объединяют группы нейронов, расположенные на различных уровнях нервной системы и специализирующиеся на регуляции одних и тех же параметров движения. Наиболее упрощенно такая структура (контур) состоит из нейронов определенной зоны коры, проходит через сеть нейронов базальных ганглиев, а затем возвращается обратно в кору через ядра таламуса. Причем большое значение в регуляции движений на уровне нейрональной сети базальных ганглиев в настоящее время предается представлению о прямом и непрямом пути регуляции [6, 23]. Прямой, или моносинаптический путь регуляции напрямую связывает проекционные нейроны хвостатого ядра и скорлупы с нейронами внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции, данный путь является ГАМК-ергическим и тормозит их активность (см. рис.). Непрямой путь (полисинаптический), начинаясь от стриатума, направляется вначале к наружному сегменту бледного шара, осуществляя его торможение через ГАМК-

ергическую связь. Нейроны наружного сегмента бледного шара ингибируют активность нейронов субталамического ядра (также через ГАМК-ергическую связь), нейроны которого стимулируют активность (с помощью глутамата) внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции (см. рис.). Таким образом, стимуляция прямого пути приводит к торможению активности внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, а непрямого – к стимуляции их активности за счет растормаживания субталамического ядра. В свою очередь, нейроны внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции являются ГАМК-ергическими и, проецируясь на ядра таламуса (преимущественно вентральное латеральное, вентральное переднее), тормозят активность таламокортикальных нейронов, в результате снижая функциональную активность нейронов соответствующих участков коры, так как таламокортикальные связи являются активирующими глутаматергическими. Таким образом, через прямой путь осуществляется положительная обратная связь (поддерживается активность коры), а через не прямой – отрицательная (торможение активности). Считают, что данный механизм позволяет осуществлять настройку двигательной программы, активируя актуальные в конкретных условиях нейроны (по прямому пути), при ингибировании неактуальных, или регулировать активность группы нейронов сначала активируя их активность по прямому пути, а затем ингибируя по не прямому (задержка по которому обусловлена большим числом структур в нейрональной цепи) [6, 23].

В настоящее время выделяют пять основных контуров регуляции [6, 18]: моторный (сенсомоторный), окулomotorный, дорсолатеральный префронтальный (ассоциативный), латеральный орбитофронтальный (вентральный когнитивный), медиальный фронтальный (лимбический). Функции контуров во многом понятны из их названий. При этом считается, что каждый контур функционально изолирован и их взаимодействие возможно только на уровне нейронов коры.

Моторный (сенсомоторный) круг (см. рис.), принимающий участие в формировании двигательного акта, начинается от дополнительной моторной коры (ДМК), премоторной коры, первичной моторной коры, первичной соматосенсорной коры, ассоциативной коры теменной доли, проходит через сеть нейронов базальных ганглиев, таламус и проецируется преимущественно на нейронах дополнительной моторной коры [6, 13]. Упрощенно считается, что дополнительная моторная кора принимает участие в реализации двигательных актов, не требующих первоначальной сенсорной информации (автоматизированные, многоэтапные, спонтанные движения), в то время как премоторная кора принимает участие в формировании двигательных актов на основе интеграции сенсорной информации, например при выполнении новых движений.

Функционирование контуров регуляции осуществляется и модулируется благодаря различным нейротрансмиттерным системам [2, 3, 5, 6].

В патогенезе БП наблюдаются преимущественные нарушения в дофаминергической, холинергической, серотонинергической, норадренергической, ГАМК-ергической системах [2, 3, 5, 6]. Считается, что определяющим в формировании клинической картины БП является дисфункция дофаминергической нейротрансмиттерной системы.

В настоящее время существует представление о существовании нескольких дофаминергических церебральных системах [3]: эфферентная система среднего мозга (контроль двигательной и психической активности), тубероинфундибулярная (регуляция секреции гормонов аденогипофиза), диэнцефально-спинальная (надсегментарный контроль сегментарных симпатических реакций), инсерто-гипоталамическая (функция окончательно не определена), перивентрикулярная (функция окончательно не определена), ольфакторная (модуляция активности обонятельных нейронов), ретинальная (модуляция клеток сетчатки).

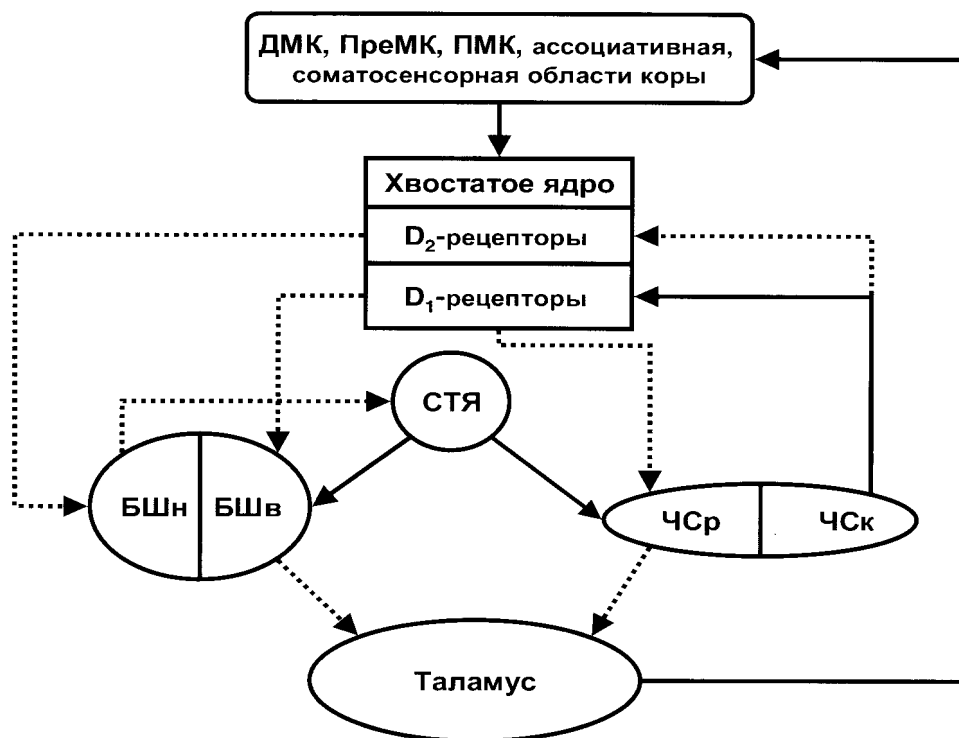


Рис. Схема основных функциональных связей моторного контура регуляции движений: сплошные стрелки обозначают возбуждающие связи, пунктирные – ингибиторные связи; ДМК – дополнительная моторная кора, ПреМК – премоторная кора, ПМК – первичная моторная кора, БШн – наружный сегмент бледного шара, БШв – внутренний сегмент бледного шара, СТЯ – субталамическое ядро, ЧСк – компактная часть черной субстанции, ЧСр – ретикулярная часть черной субстанции.

В рамках данного обзора больший интерес представляет эфферентная система среднего мозга, которую подразделяют на три подсистемы: nigro-стриарную (осуществляющую контроль функции движения), мезолимбическую (связана с такими функциями, как настроение, эмоции и мотивация) и мезокортикальную (внимание, концентрация, память). Nigro-стриарная система является основной в дофаминергической регуляции двигательных функций.

Дофаминергические нейроны nigro-стриарной подсистемы модулируют рассмотренный выше моторный функциональный контур. В частности, аксоны нейронов компактной части черной субстанции являются афферентным входом сенсомоторной части стриатума. Выделяя в синаптическую щель дофамин, они модулируют активность стриатума, ингибируя через активацию D_2 -рецепторов активность нейронов непрямого пути и активизируя через D_1 -рецепторы прямой путь. То есть, можно сказать, что дофамин, ингибируя не прямой путь и активируя прямой, тормозит активность внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, тем самым облегчая функционирование таламо-кортикальных связей и формирование программ двигательного акта [18].

В рамках данной концепции патогенез дофаминзависимых двигательных расстройств при БП выглядит следующим образом. Дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции приводит к растормаживанию непрямого пути (из-за недостаточной стимуляции D_2 -рецепторов) и торможению прямого пути (из-за недостаточной стимуляции D_1 -рецепторов). Это в результате приводит к повышению активности внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, а следовательно, торможению таламокортикальных нейронов и нарушению процессов программирования движения с участием дополнительной моторной коры [23].

Следует отметить, что при БП изменяется не только синтез дофамина, но меняется и состояние дофаминовых рецепторов. Как известно, в настоящее время на основе методов молекулярного клонирования выделяют шесть подтипов дофаминовых рецепторов, которые по своим свойствам подразделяются на D₁-подобные (D₁ и D₅) и D₂ – подобные (D_{2short}, D_{2long}, D₃, и D₄). У большинства пациентов, еще не получавших препараты леводопы, отмечается увеличение плотности D₂-дофаминовых рецепторов на 50% по сравнению с нормой. Уменьшение плотности дофаминовых рецепторов на поздних стадиях БП связывают с общей дегенерацией дофаминергических структур.

Принципиальные возможности ранней диагностики болезни Паркинсона. В настоящее время диагноз болезни Паркинсона ставится на основе характерной клинической симптоматики заболевания, то есть является клиническим. В частности, достаточно широко в рамках дифференциальной диагностики используют клинко-диагностические критерии Банка головного мозга общества БП Великобритании [15]:

1. Синдром паркинсонизма:
 - наличие гипокинезии (замедленность инициации произвольных движений с прогрессирующим снижением скорости и амплитуды повторных движений);
 - наличие по меньшей мере одного из следующих симптомов: мышечная ригидность, тремор покоя 4-6 Гц, поструральная неустойчивость, не связанная со зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией.

2. Критерии исключения болезни Паркинсона:

наличие в анамнезе повторных инсультов со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные черепно-мозговые травмы или достоверный энцефалит; окулогирные кризы; лечение нейролептиками перед дебютом болезни; длительная ремиссия; строго односторонние проявления в течение более 3 лет; супрануклеарный паралич взора; мозжечковые знаки; раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности; раннее появление выраженной деменции; симптом Бабинского; наличие церебральной опухоли или открытой (сообщающейся гидроцефалии); негативная реакция на большие дозы Л-ДОФА (если исключена мальабсорбция); интоксикация МФТП.

3. Критерии, подтверждающие болезнь Паркинсона (для достоверного диагноза необходимо наличие трех и более симптомов):

одностороннее начало проявлений болезни; наличие тремора покоя; постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь; хорошая реакция (70-100%) на Л-ДОФА; прогрессирующее течение заболевания; наличие выраженной дискинезии, индуцированной Л-ДОФА; откликаемость на Л-ДОФА в течение 5 лет и более; длительное течение заболевания (10 лет и более).

В клинически развернутой стадии постановка диагноза БП не вызывает особых сложностей у грамотного специалиста. Однако клинические симптомы БП появляются при гибели 50-80% дофаминергических нейронов черной субстанции. Рядом авторов разработаны комплексы тестов для ранней диагностики, которые, однако, достаточно трудоемки и не всегда однозначны. В связи с этим рассмотрим принципиальные возможности ранней диагностики данного заболевания, исходя из имеющихся в настоящее время данных о патогенезе БП.

Обнаружение генетических мутаций, о которых мы уже упоминали, при БП и, как следствие, – нарушение обмена ряда белков, например α -синуклеина [14, 17], стимулировало поиск генетических маркеров при БП, однако обнаруженные в настоящее время маркеры имеются лишь у части пациентов с клиническим диагнозом БП. Маркер, который бы присутствовал во всей популяции пациентов с БП, в настоящее время не установлен. Это является основным ограничением данного метода диагностики БП.

На биохимическом уровне, как уже отмечалось, имеется дефект активности митохондриального комплекса I, оценка активности которого в тромбоцитах может применяться в качестве биохимического маркера БП [24]. Также предложено определять уровень тирозин-гидроксилазы, дофамина и рецепторов дофамина в лимфоцитах периферической крови, уровень которых в данных клетках крови, по сведениям ряда авторов, снижается уже при начальных проявлениях БП [12]. Некоторые авторы предлагают оценивать степень поражения черной субстанции по уровню железа с помощью транскраниальной ультрасонографии, так как этими авторами получена обратная корреляция между уровнем железа и содержанием меланина, а также выраженностью дегенерации нейронов черной субстанции при гистологическом исследовании [10]. При этом следует отметить, что обнаруженные нейробиохимические изменения непосредственно в дофаминергических нейронах черной субстанции [13], такие как дефицит глутатиона, накопление железа, дефицит цинка, не являются специфичными только для БП, а также распространены не у всех пациентов с БП. Патоморфологические изменения, например – тельца Леви [17], возможно регистрировать лишь гистохимически, что не позволяет в современных условиях проводить прижизненную идентификацию данных морфологических изменений. Диагностическую ценность также снижает то, что данные тельца обнаруживаются не у всех пациентов с БП.

Наиболее перспективными в прижизненной оценке структурно-функционального состояния церебральных нейротрансмиссивных систем являются методы функциональной нейровизуализации, такие, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) [11, 20]. Эти методики позволяют прижизненно изучать функциональное состояние обмена дофамина в структурах головного мозга. Наиболее часто для данных целей используют внутривенное введение радиофармпрепарата [18F]-ДОФА, который захватывается дофаминергическими нейронами и конвертируется под действием ДОФА-декарбоксилазы сначала в [18F]-дофамин, а затем в [18F]-дигидроксифенилуксусную и [18F]-гомованилиновую кислоту. Через 90 минут оценивают степень накопления [18F] в стриатуме, что отражает процесс транспорта [18F]-ДОФА и последующее его декарбоксилирование под действием ДОФА-декарбоксилазы нейронов черной субстанции. Другие фармакологические препараты, например [С11]-дигидротетрабенезин, позволяют оценить состояние транспорта везикул дофамина. С помощью трехмерной ПЭТ при БП показано снижение накопления [18F]-ДОФА не только в хвостатом ядре и скорлупе, но и в черной субстанции и покрышке среднего мозга. При SPECT применяют препараты на основе тропана (123I-IPT, 123I-FP CIT, 123I-β-CIT; 123I-PE2I) и [99mTc]TRODAT-1, которые позволяют оценить состояние транспорта дофамина. С помощью данных методик удалось обнаружить снижение активности дофаминергической системы на доклинической стадии, показано что клиническая симптоматика БП появляется при снижении уровня дофамина в стриатуме на 60-80% [11]. При гемипаркинсонизме показано, что накопление [18F] снижается в контралатеральной по отношению к стороне дебюта БП скорлупе, при этом отмечаются подобные изменения, но в меньшей степени и в скорлупе на стороне дебюта БП, при клинически интактных контралатеральных конечностях. С помощью ПЭТ проводился анализ скорости прогрессирования дегенеративного процесса, и в частности было показано, что при БП в среднем накопление [18F] снижается в хвостатом ядре на 3%, а в скорлупе на 9%, что позволило рассчитать продолжительность доклинической стадии при БП 6 ± 3 года [11]. Основным недостатком методов функциональной нейровизуализации является высокая себестоимость, что ограничивает их широкое применение в клинической практике.

Определенную информацию можно получить, оценивая плотность дофаминовых рецепторов. В частности показано, что на начальных стадиях плотность постсинаптических D1-рецепторов не меняется, но отмечается увеличение плот-

ности D₂-рецепторов, что отражает механизмы компенсации в условиях дефицита дофамина [5]. На поздних стадиях в большей степени уменьшается плотность D₁-рецепторов, при относительной сохранности D₂-рецепторов, плотность которых дольше остается неизменной.

Рядом авторов показана информативность оценки обоняния на ранней стадии БП, в частности они обнаружили снижение способности к различению запахов уже при дебюте данного заболевания.

Показана информативность исследования биоэлектрической активности мышц и соотносительный анализ параметров поверхностной (накожной) электромиограммы (ЭМГ) при БП [1]. В покое ЭМГ при БП характеризуется высокочастотными колебаниями биопотенциала мышц по типу залповой активности, соответствующей ритму тремора, такой вид ЭМГ относится к III типу по Ю.С. Юсевич (1972), при этом амплитуда колебаний превышает норму в 3-4 раза [5]. При движении в норме ЭМГ имеет трехфазный паттерн. Вначале выявляется высокоамплитудная вспышка активности в агонистах, затем регистрируется низкоамплитудная вспышка в антагонистах, а в конце отмечается низкоамплитудная вспышка в агонистах. При БП увеличен латентный период возникновения активности на ЭМГ, снижена амплитуда начальной вспышки в агонистах, что обуславливает неадекватность начального ускорения конечности и, следовательно, неадекватную амплитуду движения. Клиническими проявлениями этих изменений является гипокинезия [6]. При этом достижение цели осуществляется дополнительной корректирующей активностью, что регистрируется, в частности, в виде дополнительных вспышек на ЭМГ. На основании этих данных разработаны количественные характеристики ЭМГ, позволяющие количественно оценивать, в первую очередь, тремор и ригидность, в меньшей степени – гипокинезию, что можно использовать для оценки эффективности фармакотерапии [1].

Для объективизации постуральных расстройств применяют методы статической стабиллометрии, что позволяет оценить различные аспекты механизма сохранения центра тяжести в площади опоры [4]. Однако для БП на начальных стадиях постуральные расстройства не характерны, что является причиной слабой диагностической ценности данных методов для ранней диагностики БП.

Таким образом, разработка ранних инструментальных методов диагностики БП, особенно в рамках появляющихся новых данных о наличии у ряда современных лекарственных средств нейропротективных свойств в отношении дофаминергических нейронов, а также поиска новых методов патогенетического лечения данного заболевания, представляется достаточно перспективным, что в будущем, возможно, позволит осуществлять более эффективное терапевтическое воздействие при этой патологии, на фоне сохранности большего числа дофаминергических нейронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.А., Хуторская О.Е. Спектральный метод анализа электрической активности мышц. – М., 1987. – 145 с.
2. Бархатова В.П. // В кн.: Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. – М., 2002. – С. 9-15.
3. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М., 1999. – 416 с.
4. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А., Иллариошкин С.Н. // Неврол. журн., 2003. – №2. – С. 36-42.
5. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и соавт. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). – М., 2002. – 336 с.

6. Левин О.С. // В кн.: Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. – М., 2002. – С. 16-55.
7. Шток В.Н., Федорова Н.В. // В кн.: Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. – М., 2002. – С. 87-124.
8. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. – М., 1997. – 196 с.
9. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Мельничук П.В. // В кн.: Болезни нервной системы / Под ред. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. – М., 1995. – Т. 2. – С. 144-159.
10. Becker G. // Nervenarzt. – 2003. – V. 74, Suppl. 1. – P. 7-11.
11. Brooks D.J. // J. Neurol. – 2000. – V. 247, – Suppl. 2. – P. II/11-II/18.
12. Caronti B., Antonini G., Calderaro C. // J. Neural. Transm. – 2001. – V. 108 (7). – P. 803-807.
13. Foley P., Riederer P. // J. Neurol. – 2000. – V. 247. – Suppl. 2. – P. II/82 – II/94.
14. Hilker R., Klein C., Ghaemi M. et al. // Ann. Neurol. – 2001. – V. 49. – P. 367-376.
15. Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson L., Lees A. // Arch. Neurol. – 1993. – V. 50. – P. 140-148.
16. Hunot S., Dugas N., Faucheux B. // J. Neurosci. – 1999. – V. 19. – P. 3340 – 3447.
17. Jankovic J., Marsden C.D., et al. // In: Jankovic J., Tolosa E., eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 1988. – P. 95-119.
18. Langston J.W., Sastri S., Chan P. // Exp. Neurol. – 1998. – V. 154. – P. 684 – 690.
19. Matsubara K., Gonda T., Savada H. // J. Neurochem. – 1998. – V. 70. – P. 727 – 735.
20. Rachakonda V., Pan T.H., LE W.D. // Cell Res. – 2004. – V. 14 (5). – P. 347-358.
21. Schapira A.H. // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – V. 1410 (2). – P. 159 – 170.
22. Sengstock G.J., Zawia N.H., Olanow C.W. // Biol. Trace Elem. Res. – 1997. – V. 58. – P. 177-195.
23. Wichmann T., DeLong M.R. // In: R.L. Watts, W.C. Koller, eds. Movement Disorders. – N.Y., 1997. – P. 87-98.
24. Williams A., Stevenson G., Sturman S., Waring R. // Neurology. – 1991. – V. 41, Suppl. 2. – P. 29-32.

ГИПЕРЭКПЛЕКСИЯ

Е.Д. Белоусова

МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Гиперэкплексия (синонимы – усиленный рефлекс испуга, болезнь испуга, болезнь Кока) – редкое генетически детерминированное заболевание, основным проявлением которого является усиленный рефлекс испуга в сочетании со значительным повышением мышечного тонуса в ответ на неожиданные слуховые, соматосенсорные и зрительные стимулы.

В 1962 г. О. Kok и G.W. Bruyn [1] описали семью с заболеванием (прослеживался аутосомно-доминантный тип наследования), которое проявлялось с рождения флексорным мышечным гипертонусом, усилением рефлекса испуга и эпилепсией (у отдельных членов семьи). Рефлекс испуга иногда сопровождался генерализованным повышением мышечного тонуса с последующим падением, а мышечный гипертонус становился менее выраженным с возрастом. В шести описанных авторами поколениях семьи было найдено 29 человек, у которых отмечались эти симптомы. Данное описание во многом напоминало клинический случай, описанный позже Н. Stevens – «Прыгающий человек из штата Мэн» [2]. В 1966 г. была описана семья, в которой в пяти поколениях 25 человек страдали врожденной преходящей мышечной гипертонией в раннем возрасте, а позже – у них отмечалась усиленная реакция испуга, иногда приводящая к падению [3]. Кроме того, для больных членов семьи было характерно усиление стволовых рефлексов и генерализованные вздрагивания при засыпании. Симптомы были чувствительны к барбитуратам. D.J. Morley и соавт. добавили в описание болезни усиление ноч-