

## II УКРАИНСКИЙ СИМПОЗИУМ «ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТ»

Д. мед. н. И. Н. КАРАБАНЬ, А. В. ГУДЗЕНКО

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев*

23–24 сентября 2004 г. в Киеве под эгидой Европейского общества по проблеме болезни Паркинсона (EPDA) состоялся II украинский симпозиум с международным участием «Экстрапирамидные заболевания и возраст», посвященный 10-летию Украинской ассоциации по проблеме болезни Паркинсона. Симпозиум проведен при спонсорской поддержке компаний LЕК – генеральный спонсор, SANOFI, HEXAL, «Олфа», «Хикма», «Roche» и др.

С приветствием к участникам симпозиума обратились вице-президент АМН Украины профессор А.А. Зозуля, директор Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины профессор П.В. Волошин, глава Киевского городского научно-практического общества неврологов профессор М. Б. Маньковский. Свое благословение передал Митрополит Киевский и вся Украины Владимир.

Симпозиум открыл директор Института геронтологии АМН Украины член-корреспондент АМН Украины В.В. Безруков. Он обозначил ряд нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм, в том числе медикаментозный и токсический, болезнь Гентингтона, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви, занимающих значительное место в эпидемиологии неврологических заболеваний и приводящих к инвалидности, снижению продолжительности и качества жизни больных.

В докладе были представлены статистические данные: в Украине и России на 100 тыс. населения приходится 130–140 больных паркинсонизмом, причем среди лиц старше 60 лет частота этого заболевания удваивается. Груз ответственности и материальных расходов ложится на семью и общество, а оказание медицинской помощи таким больным представляет определенные трудности. Поэтому данная проблема имеет огромное медико-социальное значение. Несмотря на то что кардинально она не решена, имеется прогресс в изучении механизмов развития паркинсонизма, в разработке новых подходов в диагностике (в частности, использование генетических маркеров, метода вызванных потенциалов), совершенствуются методы лечения. Отмечены возрастающее разнообразие, появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных препаратов, распространение методов клеточной терапии, включая использование стволовых клеток, намечаются пути генетической терапии болезни Паркинсона.

В докладе «Генофенотипические корреляции при разных формах первичного паркинсонизма» профессор НИИ неврологии РАМН С. Н. Икларюшкин (Москва) подчеркнул, что до середины XX в. болезнь Паркинсона не считалась генетической патологией. Более того, наличие повторных случаев заболевания

в семье расценивалось многими исследователями и клиницистами как признак того, что это не истинная болезнь Паркинсона и семейный анамнез не может быть положительным при данном заболевании. Сегодня является общепризнанным весьма значимый вклад генетических факторов в развитие этой патологии. Положительный семейный анамнез выявляется не менее чем у 10% больных, страдающих первичным паркинсонизмом. Риск развития болезни, как было показано в больших популяционных исследованиях, среди ближайших родственников пациентов с болезнью Паркинсона составляет 4–10%, что существенно превышает общепопуляционный риск. Отмечается высокая конкордантность по заболеванию среди монозиготных близнецов (75%) по сравнению с дизиготными (22%). Наконец, выявлены родословные с типичным менделевским, моногенным типом наследования болезни Паркинсона, идентифицированы гены этих наследственных форм заболевания.

В настоящее время первичный паркинсонизм, обусловленный дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции, классифицируют как две самостоятельные формы: болезнь Паркинсона и ювенильный (юношеский) паркинсонизм. Если ювенильный паркинсонизм как аутосомно-рецессивное заболевание связан с наследованием мутаций в генах паркина (хромосома 6q25-27) и DJ-1 (хромосома 1p35-36), то при болезни Паркинсона имеет место полигенная наследственная предрасположенность, определяющая состояние системы клеточной детоксикации, антиоксидантной защиты и дофаминового обмена. В некоторых случаях (5–10%) болезнь Паркинсона может наследоваться по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу. Исследование таких родословных позволяет с помощью современных технологий генетики обнаруживать локализацию гена на хромосоме с последующим клонированием гена и идентификацией белкового дефекта. Полученные данные о патогенезе заболевания с успехом экстраполируются на более часто встречающиеся формы паркинсонизма, имеющие мультифакториальную природу.

Установление генетического статуса лиц из групп риска и анализ генофенотипических корреляций позволяют принципиально изменить подходы к диагностике, профилактике и определению прогноза болезни в выборках больных и семей с различными формами первичного паркинсонизма.

Особое внимание в программе работы конференции было уделено нейрофизиологическим, нейроиммунологическим аспектам патогенеза и особенностям нейромедиаторных нарушений при паркинсонизме и различных формах экстрапирамидной патологии.

Вопросы дисрегуляции нейротрансмиттерных и нейропептидных систем, нейроиммунные механиз-

мы паркинсонизма были освещены в докладе профессора С.В. Магаева. Представленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о важной роли дисрегуляционной патологии в патофизиологических механизмах паркинсонического синдрома. Триггерным механизмом дезинтеграции регуляторных систем является дефицит дофамина, обусловленный дегенерацией части пула дофаминсинтезирующих нигростриатных нейронов. Снижение дофаминергических тормозных регуляторных влияний на стриатные холинергические нейроны влечет за собой дисбаланс в системе взаимозависимых нейротрансмиттерных и нейропептидных нейронов. При паркинсонизме нарушается активность холин-, глутамат-, ГАМК-, аденозин-, нейрокинин-, П-ергической систем и изменяется экспрессия рецепторов к соответствующим регуляторным факторам, что приводит к дезинтеграции межсистемных взаимодействий, лежащей в основе компенсации дефицита тормозного нейротрансмиттера в стриатуме. Снижение активности дофаминергической системы обуславливает гиперактивацию глутаматергических кортикостриатной и субталамостриатной систем. Дофаминергические нейроны компактной зоны черной субстанции характеризуются наиболее высокой экспрессией NMDA-рецепторов по сравнению с нейрональным пулом вентромедиальной области покрышки, что может определять высокую чувствительность нигростриатных нейронов к эксайтотоксическому эффекту глутамата. Нарушение взаимодействий дофамин- и глутаматергических систем обуславливает дисбаланс ГАМК системы. Снижение активности дофаминергической системы вызывает активацию дофастриатных серотонинергических и аденозинергических влияний, подавление П-ергических регуляторных влияний, что приводит к потенциации патогенетических механизмов паркинсонического синдрома. Можно полагать, что дисрегуляторные расстройства возникают на ранних, неврологически бессимптомных стадиях патологии ЦНС. В этой связи изменения иммунологического статуса при паркинсонизме можно рассматривать как проявление дисрегуляции иммунной системы в связи с локализацией патологического процесса в нигростриатной дофаминергической системе. Наряду с индукцией нарушений иммунологического статуса снижается содержание стриатного дофамина и возникают неврологические признаки дофаминовой недостаточности или развиваются паркинсонические симптомы.

Проблема диагностики и лечения сосудистого паркинсонизма (СП) были рассмотрены в докладе профессора О.С. Левина (Москва). В нем были приведены данные патоморфологических исследований, свидетельствующие о том, что СП — одна из основных форм вторичного паркинсонизма, на долю которого приходится от 3 до 8% случаев паркинсонизма, описаны сложности диагностики СП. Показано, что вероятность развития и тяжесть паркинсонизма в решающей степени зависят не от общего объема поражения мозговой ткани, а от локализации поражения в стратегически значимых зонах, выделено несколько клинико-патогенетических вариантов СП, обусловленных поражением различных звеньев моторного

лобно-подкоркового круга. В докладе обосновано выделение двух основных направлений в лечении СП: базисной терапии, направленной на предупреждение дальнейшего повреждения мозга, и симптоматического лечения, направленного на коррекцию паркинсонизма и сопутствующих проявлений. Отмечено, что остаются неясными роль ликвородинамических нарушений в патогенезе сосудистого паркинсонизма и возможности лечебного эффекта при их коррекции.

Выступление профессора В.В. Захарова (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова) было посвящено когнитивным нарушениям при паркинсонизме.

Докладчик отметил, что классическая триада паркинсонизма не описывает в полной мере всей клинической картины этого симптомокомплекса. Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что паркинсонизм сопровождается и многочисленными немоторными симптомами, среди которых наиболее важное место занимают когнитивные расстройства. Пораженные подкорковые структуры (скорлупа и черная субстанция) интегрированы в морфофункциональные фронтоподкорковые круги, имеющие отношение к регуляции когнитивной деятельности. Предполагается, что полосатые тела участвуют в эмоциональной настройке лобной коры при выборе того или иного решения из нескольких альтернативных. Формирующееся чувство можно определить как интуитивную уверенность в правильности выбора в том случае, когда человек решает задачу впервые и не может опереться на свой прошлый опыт. Отсюда вытекают характерные когнитивные симптомы при поражении полосатых тел: замедленность когнитивной деятельности (брадифрения), инертность, стремление следовать прежней стратегии и т. д. Кроме того, болезнь Паркинсона и другие заболевания, включающие синдром паркинсонизма, имеют тенденцию к генерализации процесса с вовлечением различных отделов головного мозга. На развернутых стадиях болезни Паркинсона морфологические изменения определяются и в структурах лимбической системы, и в коре головного мозга. При подкорковой деменции у больных помимо брадифрении наблюдаются забывчивость и трудности в воспроизведении информации при сохранной способности к запоминанию, что отличает их от больных с корковой деменцией при болезни Альцгеймера (БА). Знания, приобретенные в течение жизни, первичные корковые функции (праксис, гнозис, речь) при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых структур не страдают, но нарушается регуляция, возможность использования знаний и этих функций.

Существуют методические трудности распознавания когнитивных нарушений, связанные с гетерогенностью паркинсонизма и неспецифичностью симптомов расстройств мозговых функций, которые могут быть обусловлены также старческой атрофией коры головного мозга, БА, патологией магистральных сосудов шеи, артериальной гипертензией и др.

В докладах, посвященных этой важной проблеме, было рассмотрено влияние лечения болезни Паркинсона на психические функции. Имеющиеся данные противоречивы. Большинство авторов сходятся в том,

что вначале терапия препаратами леводопы, агонистами дофамина на первом этапе положительно влияет на когнитивные функции, однако в дальнейшем, несмотря на лечение, происходит прогрессирование этих расстройств. С другой стороны, те же препараты, особенно агонисты дофамина, отрицательно воздействуют на нейропсихический статус больных, нередко вызывая галлюцинации, переходящие состояния спутанности сознания. Что касается холинолитиков, то в данном случае единодушно признано отрицательное действие этих препаратов и на когнитивные функции, и на состояние высших психических функций.

Пространственные расстройства и нарушения памяти, выходящие за пределы возрастной нормы, наблюдаются у половины пациентов с болезнью Паркинсона. Основным механизмом когнитивных расстройств является нарушение регуляции произвольной деятельности, что считается характерным для дисфункции лобных отделов головного мозга.

Таким образом, анализ особенностей когнитивных расстройств позволяет сделать выводы о распространенности нейродегенеративного процесса в различных случаях паркинсонизма. Так, на первых этапах болезни поражаются прежде всего подкорковые структуры и возникает вторичная дисфункция лобных отделов головного мозга, на развернутых стадиях заболевания присоединяется дисфункция структур гиппокампа круга. Прогрессирующий надъядерный паралич сопровождается симптомами распространенной дисфункции подкорковых и корковых структур, однако больше страдают передние отделы головного мозга. При множественной системной атрофии возникает генерализованное поражение при относительной сохранности орбитофронтальных отделов коры мозга. Наконец, деменция с тельцами Леви характеризуется наиболее выраженной патологической картиной, диффузным поражением как подкорковых, так и корковых структур головного мозга.

Немаловажное место в симптомокомплексе паркинсонического синдрома занимают психотические нарушения, которые возникают у 20–30% пациентов. Традиционно эти нарушения объясняют побочным эффектом противопаркинсонических средств. Тем не менее важная роль в их развитии принадлежит и внутренним предпосылкам, формирующимся по мере прогрессирования заболевания и приводящим к снижению порога развития психотических нарушений. С нейрхимической точки зрения, важнейшей предпосылкой развития психотических нарушений может быть дефицит холинергических систем с относительным преобладанием в лимбической системе и ассоциативных зонах коры дофаминергической и серотонинергической систем. Восстановление этого баланса с помощью атипичных нейролептиков, антагонистов серотонина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы позволяет скорректировать психотические нарушения и часто дает возможность повысить дозу противопаркинсонических средств до эффективного уровня.

Глава Российской ассоциации по проблеме болезни Паркинсона профессор Н. В. Федорова коснулась в своем докладе особенностей поздних стадий этого заболевания.

При длительном течении болезни Паркинсона и многолетней терапии ДОФА-содержащими средствами типичная клиническая картина заболевания изменяется. Появляются моторные флуктуации (феномен истощения эффекта разовой дозы, неравномерность эффекта однократных одинаковых доз леводопы в течение суток, феномен «включения — выключения») и лекарственные дискинезии. Последние наблюдаются у 70% больных и могут проявляться в виде хореоатетоза мышц плечевого пояса, шеи, мимической мускулатуры (оромандибулярная дискинезия), спастической кривошеи, торсионной дистонии, позных нарушений, дистонии стопы. Другие формы нарушения двигательной активности обусловлены преимущественно акинетическими состояниями.

К характерным проявлениям прогрессирующей болезни Паркинсона относятся также вегетативные нарушения, падения больного, нейропсихологические расстройства, нарушения сна. На поздних стадиях болезни возрастает риск акинетического криза, который характеризуется быстро возникающей и длящейся более 24 ч выраженной акинезией, дизартрией, дисфагией, дисфонией, спутанностью сознания и вегетативными нарушениями (тахикардией, гипертермией, артериальной гипотензией, недержанием мочи, обильным потоотделением). Смертность при этом достигает 60–70%. При отсутствии лечения пациенты погибают от пневмонии, тромбоэмболии, водно-электролитных нарушений. Клинические проявления акинетического криза имеют сходные черты с синдромом злокачественной гипертермии и злокачественным нейролептическим синдромом. Предполагают, что развитие этих синдромов связано с блокадой дофаминовых рецепторов в полосатом теле и гипоталамусе. Иногда подобный синдром возникает после внезапной отмены леводопы.

Коррекция акинетических кризов включает комплексные лечебные мероприятия, среди которых особое значение, как меры патогенетического лечения, имеют инфузионная терапия с введением амантадина сульфата и назначение миорелаксирующих средств.

В последние годы особую актуальность и социальную значимость приобретает проблема употребления подростками суррогатных наркотиков, содержащих марганец и психостимулирующие препараты. При внутривенном введении суррогатов происходит поражение базальных ганглиев и нарушение функционирования корково-подкорковых кругов и паллидарно-стволовых связей. Клиническая картина синдрома паркинсонизма в таких случаях характеризуется симметричным дебютом, при этом гипокинезия преобладает над ригидностью, а постуральный тремор более выражен, чем тремор покоя, отмечается раннее начало и быстрое прогрессирование постуральных нарушений. Помимо моторных нарушений имеют место вегетативные, нейродинамические расстройства, нарушения памяти, депрессия и тревога.

Важное место в структуре заболеваний экстрапиримидной нервной системы занимает наследственная патология. В докладе С.А. Ключникова (Москва) рассматривались вопросы молекулярной генетики и особенности клинического течения хорей Гентингтона.

Хорея Гентингтона (ХГ) — одно из наиболее распространенных экстрапирамидных наследственных нейродегенеративных заболеваний, на протяжении 100 лет приковывающее к себе внимание исследователей во всем мире. Это связано прежде всего с особой тяжестью страдания, характеризующегося развитием и неуклонным прогрессированием хореических гиперкинезов, личностных и когнитивных нарушений, вплоть до развития тяжелой деменции, и отсутствием до настоящего времени каких-либо эффективных этиопатогенетических методов лечения. Болезнь поражает людей, как правило, в молодом, наиболее трудоспособном возрасте, развиваясь исподволь и обуславливая высокий риск передачи потомству. В последнее десятилетие изучение ХГ и других «модельных» нейродегенеративных заболеваний позволило сформулировать новую концепцию конформационных болезней мозга, исследовать тонкие механизмы нарушений белкового гомеостаза, наметить конкретные пути разработки новых методов лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний.

Рассматривались также основные принципы лечения эссенциального тремора (ЭТ) — наиболее распространенного заболевания экстрапирамидной нервной системы, встречающегося в течение жизни у 4–6% людей. Основным проявлением заболевания является постурально-кинетический тремор. Хотя ЭТ нередко называют доброкачественным, по мере прогрессирования заболевания практически все пациенты испытывают затруднения при приеме пищи, письме, одевании и т.п., а в 15% случаев ЭТ приводит к тяжелой инвалидности. К сожалению, вопросы лечения ЭТ остаются недостаточно разработанными. Чаще всего для его лечения применяют пропранолол и клоназепам, однако из-за побочных эффектов значительная часть пациентов, особенно пожилого возраста, оказывается не в состоянии принимать эти препараты. Проводимые в Центре экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ исследования эффективности и переносимости больными ЭТ примидона (гексамидина) показали умеренный и выраженный положительный эффект у 80% пациентов. Эффективность примидона не зависела от возраста начала заболевания и семейного анамнеза, но в течение 1 года 15% пациентов нуждались в увеличении дозы препарата для поддержания его терапевтического эффекта. В данном исследовании были выявлены высокая эффективность и хорошая переносимость больными примидона при медленной схеме титрования, что дало основание рекомендовать этот препарат как средство первого ряда у пациентов с ЭТ.

Вопросам комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона было посвящено выступление доктора мед. наук И. Н. Карабань (Институт геронтологии АМН Украины, Киев).

В докладе указывалось, что лечение болезни Паркинсона должно быть направлено на достижение следующих основных целей: 1) защиту сохранившихся дофаминсинтезирующих нейронов от дегенерации и задержку темпа дегенерации уже поврежденных нейронов; 2) восстановление активности

пула дофаминергических сохранившихся нейронов в черной субстанции; 3) восполнение дефицита дофамина в стриатуме; 4) подавление генератора патологически усиленного возбуждения в хвостатых ядрах; 5) дестабилизацию патологических систем мышечной ригидности, акинезии и тремора; 6) нормализацию когнитивных, эмоциональных и вегетативных функций.

*Главное звено патогенетической терапии — поддержание пула сохранившихся дофаминергических нейронов и уровня дофамина в nigrostriатной системе.*

Стратегический план определяется особенностями терапии: она должна быть комплексной, поскольку взаимоотношения патогенетических звеньев болезни требуют одновременного избирательного воздействия на них, что дает потенцированный эффект, позволяет уменьшить дозу отдельных препаратов и ослабить побочные явления. Этот принцип лежит в основе комплексной патогенетической терапии неврологических расстройств.

Медико-социальное ведение больных должно базироваться на индивидуализации терапии, приоритетности нейропротекции в комплексном лечении, поддержании способностей больного к активной жизни, на формировании положительной психологической мотивации, направленной на волевое преодоление двигательного дефицита и полноценное самообслуживание.

Медикаментозное лечение болезни Паркинсона, являясь пожизненным, на современном этапе составляет основу ее комплексной патогенетической терапии. Тактические направления современной медикаментозной терапии предусматривают применение фармакологических препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания. В последние годы наряду с применением заместительной терапии леводопасодержащими препаратами (леводопа/ИДК: синемет, наком, мадопар) широко используются агонисты дофаминовых рецепторов эрголинового (бромокриптин, роналин, парлодел) и неэрголинового (проноран, пермакс, мирапекс, ропинирол) ряда, селективные ингибиторы MAO-B (селегилин, юмекс, сеган, когнитив), ингибиторы КОМТ (комтан), антагонисты НМДА-рецепторов (амантадин, неомидантан, ПК-Мерц), блокаторы холиновых рецепторов (тригексифенидил — паркопан, артан, циклодол; бипириден — акинетон). Успешное применение этой тактики обеспечивает регуляцию дофаминергической нейротрансмиссии на синаптическом уровне и управление синтезом дофамина с помощью воздействия на недофаминергическую нейротрансмиссию.

Много внимания было уделено проблемам оказания медико-социальной помощи страдающим болезнью Паркинсона. И.Н. Карабань отметила социальную и психологическую незащищенность пациентов, что диктует необходимость принятия в Украине государственной программы по нейродегенеративным заболеваниям, в том числе и болезни Паркинсона.

По материалам симпозиума издан сборник «*Екстрапірамідні захворювання та вік*», (К.: ІВЦ АЛКОН, 2004.— 92 с.).

Поступила 11.11.04