

Е. П. ЛУХАНИНА¹, И. Н. КАРАБАНЬ², М. А. ЧИВЛИКЛИЙ²,
Н. А. ПИЛЬКЕВИЧ¹, Н. М. БЕРЕЗЕЦКАЯ²

ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Поступила 20.10.09

У клинически здоровых родственников пациентов, страдающих болезнью Паркинсона (БП), изучали амплитудные и частотные характеристики ЭМГ-активности сгибателей и разгибателей локтевого сустава, стараясь выявить у этих лиц признаки экстрапирамидной недостаточности (ЭПН) и предложить рекомендации для подобной группы риска. Исследовали четыре группы лиц: 37 здоровых родственников пациентов с клиническим диагнозом БП (группа 1), контрольную группу из 20 испытуемых возраста, аналогичного таковому у членов группы 1 (группа 2), 33 пациента, страдающих БП (группа 3), и 24 практически здоровых лица пожилого возраста – группу, контрольную по отношению к группе 3 (группа 4). Основными ЭМГ-коррелятами ЭПН у пациентов с БП являлись существенно повышенная амплитуда ЭМГ мышц плеча в состоянии покоя, наличие в подобных ЭМГ залповых разрядов с частотой 4–9 с⁻¹ (III тип ЭМГ) и аномально увеличенные коэффициенты рефлекторного вовлечения (КРВ) мышц противоположной верхней конечности при удерживании груза одной рукой. Те или иные признаки ЭПН были выявлены у 20 (54.1 %) родственников пациентов с БП, причем повышенная амплитуда ЭМГ покоя отмечалась у 13 человек (35.1 %). Наблюдалась достоверная корреляционная связь между степенью повышения амплитуды ЭМГ покоя и возрастом испытуемых. У 29.7 % родственников пациентов с БП в ЭМГ присутствовали залповые разряды с частотой повторения 5–10 с⁻¹, а у 16.2 % из них отмечалось увеличение КРВ при удерживании груза. Для сравнения, в соответствующей контрольной группе повышенная амплитуда ЭМГ покоя наблюдалась у 15, наличие залповых мышечных разрядов – у 5, а увеличение КРВ – у 10 % испытуемых. Таким образом, у родственников пациентов, страдающих БП, отдельные ЭМГ-признаки ЭПН встречаются в 2.3–5.9 раза чаще, чем в соответствующей контрольной группе. Для исследований группы риска разработаны рекомендации, касающиеся распорядка жизни и пищевого рациона, и составлен список лекарственных препаратов, не рекомендуемых для длительного применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электромиография, болезнь Паркинсона, экстрапирамидная недостаточность, наследственность.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний ЦНС, развивающееся вследствие необратимого повреждения дофаминсинтезирующих нейронов черной субстанции и недостаточности дофамина в стриатуме [1]. Снижение уровня нигростриатного

дофамина ниже критического значения приводит к возникновению экстрапирамидных двигательных расстройств, характеризующихся классической триадой – брадикинезией, мышечной ригидностью и тремором покоя. В основе таких двигательных расстройств лежат нарушения центральной регуляции тонуса мышц, обусловленные недостаточностью супраспинального тормозного контроля и, как результат, избыточностью тонической импульсации, поступающей к мышцам от сегментарных альфа- и гамма-мотонейронов [2].

Согласно современным представлениям, для развития БП существенное значение имеет гене-

¹ Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

² Институт геронтологии АМН Украины, Киев (Украина).
Эл. почта: luh@biph.kiev.ua (Е. П. Луханина);
ink@geront.kiev.ua (И. Н. Карабань).

тический фактор. Следует, однако, учитывать, что наследование отклонений, повышающих риск развития БП, отличается значительной сложностью. Идентифицированы изменения в нескольких генетических локусах, ответственные за возникновение данного заболевания. Центральным звеном в генезе БП признается мутация гена, определяющего синтез α -синуклеина – белка пресинаптических нервных терминалей; данный ген расположен в хромосоме 4q21-23 [3–6]. Еще один ген аутосомно доминантной формы БП, кодирующий синтез убиквитин-карбокситерминальной гидролазы L1, был картирован в хромосоме 4p14 [7, 8]. При аутосомно рецессивном ювенильном паркинсонизме (с ранним началом) были обнаружены мутации в гене белка паркина в хромосоме 6q25-27 [9, 10]. Необходимо, однако, подчеркнуть, что прямой положительный семейный анамнез выявляется лишь у 10–15 % пациентов, страдающих БП [11]. Большинство же случаев БП относят к спорадическим, обусловленным взаимодействием как генетических, так и средовых факторов [12]. О существенном значении генетической составляющей для предрасположенности к БП свидетельствуют данные эпидемиологических исследований, показавшие, что частота возникновения указанного заболевания у родственников пациентов с БП в два–семь раз выше, чем у представителей контрольных групп [11]. Признаки функциональной несостоятельности экстрапирамидной системы (экстрапирамидной недостаточности – ЭПН) могут проявляться весьма рано – за несколько десятилетий до возможного начала развития клинической формы БП [13]. Предотвращение или замедление развития данного заболевания может быть обеспечено на основе выявления ранней, пресимптоматической стадии нейродегенеративного процесса и идентификации информативных “биомаркеров” БП [14].

Объективным диагностическим показателем наличия ЭПН является так называемый ЭМГ-паттерн III типа, который можно зарегистрировать в мышцах конечностей с применением стандартной методики (отведение с помощью поверхностных электродов) [15, 16]. ЭМГ III типа характеризуется повышенной интенсивностью разрядов в состоянии покоя и наличием залповых вспышек, соответствующих ритму тремора [17, 18]. Таким образом, использование достаточно простой неинвазивной методики обследования может обеспечить получение существенной информации, помогающей обнаружить скрытые субклинические проявления ЭПН [15, 19, 20].

Мы исследовали амплитудные и частотные характеристики ЭМГ у клинически здоровых родственников пациентов, страдающих спорадической формой БП, для определения скрытых признаков ЭПН, которые можно рассматривать как генетические детерминанты риска развития упомянутого заболевания. В задачи исследования входили определение частоты встречаемости признаков ЭПН в ряде сравниваемых групп испытуемых, установление корреляционной зависимости между появлением признаков ЭПН и возрастом и разработкой рекомендаций для выявленной группы риска развития БП.

МЕТОДИКА

Были обследованы четыре группы испытуемых. Группу 1 составили 37 клинически здоровых родственников пациентов, страдающих БП (дети, братья и сестры, 22 женщины и 15 мужчин, возраст от 30 до 56 лет, средний возраст 45.6 ± 1.5 года). Группа 2, контрольная по отношению к группе 1, включала в себя 20 практически здоровых лиц примерно соответствующего молодого и среднего возраста (19 женщин и один мужчина, возраст от 35 до 58 лет, средний возраст 47.7 ± 2.3 года). Группа 3 состояла из 33 пациентов, страдающих БП (21 женщина и 12 мужчин, возраст от 47 до 85 лет, средний возраст 63.9 ± 1.5 года). Данные обследованные страдали акинетико-ригидно-дрожательной либо акинетико-ригидной формой указанного заболевания в стадии 1.5–3.0, по международной классификации Хена и Яра [21]. Группа 4, контрольная по отношению к группе 3, была сформирована из 24 практически здоровых лиц пожилого возраста (16 женщин и восемь мужчин, возраст от 60 до 74 лет, средний возраст 65.0 ± 1.5 года). Возрастные группы определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [22]. Все испытуемые дали информированное согласие на проведение исследований.

Для оценки тяжести симптоматики у пациентов с БП использовали Международную унифицированную рейтинговую шкалу (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS) [23]. Оценки по разделам I (нарушения мышления и настроения), II (снижение дневной активности, несоблюдение гигиенических навыков) и III (расстройства моторной функции, в том числе брадикинезия, ригидность и тремор) рассчитывали на основании четырехбалль-

ной градации для каждого из симптомов. У исследованных в данной работе пациентов с БП суммарная оценка по шкале UPDRS варьировала от 41 до 105 баллов, а ее среднее значение составляло 60.0 ± 3.3 балла.

У всех испытуемых отводили интерференционную (суммарную) ЭМГ с помощью поверхностных биполярных электродов, которые помещали на сгибателе и разгибателе локтевого сустава (*m. biceps brachii* и *m. triceps brachii* соответственно); использовали электронейромиограф НейроМПФ (РФ). Площадь электродов составляла 5×10 мм², межэлектродное расстояние было фиксированным и равнялось 15 мм. У пациентов с БП ЭМГ отводили на стороне доминирующего клинически гемисиндрома, у остальных для анализа применяли регистрацию ЭМГ на той стороне, где ее колебания имели большую амплитуду. Отведение осуществлялось в положении испытуемого лежа на спине. Полоса пропускания усилителя составляла 10 Гц–10 кГц, время каждой записи – 10 с. Регистрацию ЭМГ проводили в трех состояниях: лежа в состоянии покоя после инструкции испытуемому максимально расслабиться, а также в условиях двух функциональных проб – во время тонического напряжения *m. biceps brachii* в период удерживания груза ≈ 20 Н (2 кгс) на поднятой и вытянутой вперед руке и при удерживании обеих рук в поднятом и вытянутом вперед состоянии.

Запись ЭМГ в состоянии покоя характеризовала способность мышц к расслаблению. С использованием специализированной компьютерной программы определяли ряд количественных характеристик нативных (не подвергнутых выпрямлению или какой-либо иной предварительной обработке) ЭМГ – максимальную и среднюю амплитуду осцилляций в составе ЭМГ покоя – A_{\max} и \bar{A} (мкВ), их среднюю частоту \bar{C} (с⁻¹) и параметр, называемый в описании программы суммарной амплитудой. Амплитуды осцилляций измерялись «от пика до пика»; колебания амплитудой менее 3 мкВ (так называемый уровень терна) из анализа исключались. При определении частоты учитывались все колебания амплитудой более 3 мкВ, пересекающие изолинию. Последний из упомянутых выше параметров («суммарная амплитуда») имеет размерность мВ/с и, следовательно, должен интерпретироваться не как амплитуда, а, скорее, как средняя мощность ЭМГ-осцилляций (\bar{M}). В составе ЭМГ покоя выявляли также характерные для состояния ЭПН залпо-

вые мышечные разряды (ЗМР), возникающие с частотой 4–9 с⁻¹. Высокоамплитудные ЗМР в составе ЭМГ обычно хорошо обнаруживались визуально. Когда амплитуда колебаний ЭМГ была небольшой, компьютерная программа позволяла выявлять ЗМР путем построения амплитудных спектральных графиков в логарифмическом масштабе с применением программного низкочастотного фильтра с частотой среза 2–10 Гц.

Тест с использованием нагрузки на сгибатель локтевого сустава позволял судить о состоянии координационных мышечных взаимодействий на фоне тонического напряжения *m. biceps brachii* одной из верхних конечностей, для чего вычислялись коэффициенты рефлекторного вовлечения (КРВ) мышц противоположной конечности, характеризующие «дальние» синергии. Значения КРВ₁ и КРВ₂ соответственно для *m. biceps brachii* и *m. triceps brachii* противоположной стороны получали, рассчитывая отношения средних амплитуд ЭМГ *m. biceps* на покоящейся стороне и стороне удерживания груза и принимая последнее значение за 100 %. Нормальное значение КРВ не должно в норме превышать 15 %. Повышение этого показателя свидетельствует об аномальном усилении координационных мышечных взаимодействий; если КРВ превышает 50 %, такое нарушение характеризуется как грубое [24].

Другой функциональный тест позволял получить дополнительный показатель состояния регуляции мышечной деятельности. Признаком ослабления супраспинального контроля мышечной активности являлось появление или усиление тремора (физиологического либо «экстрапирамидного»).

Статистический анализ числовых данных проводился с помощью программы «Статистика 6». При сравнении значений в разных группах испытуемых использовали дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий χ^2 . Корреляционные связи определяли, вычисляя коэффициенты корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характерной особенностью ЭМГ у пациентов, страдающих БП, являлась повышенная электрическая активность мышц в состоянии покоя, отражающая невозможность мышечного расслабления (ригидность). A_{\max} у отдельных пациентов дости-

гала 210–508 мкВ, \bar{A} – 35–98 мкВ, \bar{M} – 5–7 мВ/с. В контрольных группах лиц пожилого и среднего возраста (группы 2 и 4) эти показатели не проявляли существенных различий: A_{max} у тестируемых варьировала в пределах 5.6–24.6 мкВ, \bar{A} – 3.4–5.0 мкВ, а \bar{M} – 0.02–0.71 мВ/с. В группе 1 у части клинически здоровых родственников пациентов с БП (13 тестируемых, 35.1 %) обнаруживались статистически достоверные бóльшие значения интенсивности электрической активности мышц в состоянии покоя по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе 2. В упомянутую подгруппу мы включили родственников, у которых \bar{A} хотя бы в одной из исследуемых мышц превышала

5 мкВ. У девяти из них повышение амплитудных характеристик ЭМГ было весьма существенным: A_{max} достигала 25–93 мкВ, а \bar{M} – 0.85–1.8 мВ/с. Частота колебаний ЭМГ покоя у членов этой подгруппы в составе группы 1 также демонстрировала достоверно повышенные значения при сравнении с аналогичными параметрами у лиц среднего возраста соответствующей контрольной группы 2. Усредненные среднегрупповые амплитудные и частотные параметры ЭМГ представлены в табл. 1. Бóльшие значения интенсивности электрической активности мышц у родственников пациентов с БП в группе 1 положительно коррелировали с их возрастом, причем возраст более 45 лет в этом отно-

Т а б л и ц а 1. Параметры ЭМГ покоя у практически здоровых людей, пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и клинически здоровых родственников этих пациентов (группы 1–4)

Т а б л и ц я 1. Параметри ЕМГ спокою у практично здорових людей, пацієнтів з хворобою Паркінсона та клінічно здорових родичів цих пацієнтів (групи 1–4)

Показатели	Родственники пациентов с БП (группа 1)		Контрольная группа здоровых лиц среднего возраста (группа 2)	Пациенты с БП (группа 3)	Контрольная группа здоровых лиц пожилого возраста (группа 4)
	с повышенной амплитудой ЭМГ	с низкой амплитудой ЭМГ			
Количество обследуемых, у которых рассматривался данный показатель	13 из 37 (35.1 %)	24 (64.9 %)	20	33	24
Средний возраст (годы)	48.2±2.5	42.4±1.7	47.7±2.3	63.9±1.5	65.0±1.5
Максимальная амплитуда ЭМГ-осцилляций (мкВ)					
<i>m. biceps</i>	33.62±6.69 ⁺⁺⁺	10.25±0.73	12.85±1.33	77.97±16.36 ^{**}	12.91±1.29
<i>m. triceps</i>	29.74±7.38 ⁺⁺⁺	11.80±1.23	11.69±0.92	66.68±14.47 ^{**}	12.75±1.33
Средняя амплитуда (мкВ)					
<i>m. biceps</i>	5.69±0.44 ⁺⁺⁺	3.76±0.08	4.02±0.18	13.72±2.96 ^{**}	4.13±0.18
<i>m. triceps</i>	6.63±1.19 ⁺	3.87±0.09	4.06±0.15	11.63±2.79 [*]	4.14±0.15
Средняя мощность (мВ/с)					
<i>m. biceps</i>	0.88±0.13 ⁺⁺⁺	0.14±0.03	0.28±0.07	1.82±0.29 ^{***}	0.34±0.09
<i>m. triceps</i>	1.15±0.34 ⁺⁺	0.21±0.04	0.33±0.08	1.79±0.41 ^{**}	0.35±0.07
Средняя частота (с ⁻¹)					
<i>m. biceps</i>	149.72±17.28 ⁺⁺⁺	45.61±5.82	61.19±11.48	140.75±9.48 ^{***}	69.63±12.67
<i>m. triceps</i>	142.78±21.28 ⁺⁺	50.83±7.62	71.34±14.35	143.54±12.92 ^{***}	73.63±12.39

П р и м е ч а н и я. Осцилляции с амплитудой <3 мкВ при регистрации ЭМГ исключались из анализа. Амплитудные характеристики ЭМГ у здоровых людей и родственников пациентов измеряли на той стороне, где отмечались более высокие значения, у пациентов – на стороне более выраженного поражения. В подгруппу родственников пациентов с БП, у которых ЭМГ покоя отличалась повышенной амплитудой, были включены испытуемые, у которых средняя амплитуда ЭМГ хотя бы одной из исследуемых мышц превышала 5 мкВ. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ при сравнении данных у пациентов с БП и практически здоровых лиц контрольной группы пожилого возраста. ⁺ $P < 0.05$, ⁺⁺ $P < 0.01$, ⁺⁺⁺ $P < 0.001$ при сравнении данных у родственников пациентов, страдающих БП, и практически здоровых лиц контрольной группы среднего возраста (ANOVA).

шении мог рассматриваться как критический. Число испытуемых группы 1 старше 45 лет, у которых \bar{M} была больше среднего значения данного параметра в контрольных группах испытуемых 2 и 4, достоверно превышало количество лиц старше 45 лет с низкими значениями \bar{M} ($P < 0.05$, критерий χ^2). Коэффициент корреляции между возрастом испытуемых и величиной \bar{M} (в ЭМГ, отведенных от *m. biceps brachii* и *m. triceps*, выбирались значения \bar{M} для той мышцы, где величина этого показателя была большей) составлял 0.40 ($P < 0.05$, рис. 1).

Другим диагностическим признаком БП является периодическое возникновение веретенovidных ЗМР в составе ЭМГ покоя (III тип ЭМГ, по Юсевич), отражающее ритм тремора при акинетико-ригидно-дрожательной форме заболевания (рис. 2, 1–3). Согласно амплитудным спектральным графикам, частота генерации ЗМР у разных пациентов с БП варьировала в пределах 4–9 с⁻¹. Каждый ЗМР состоял из четырех–10 и более осцилляций. Длительность отдельных ЗМР варьировала от 30 до 120 мс, амплитуда отдельных колебаний в их со-

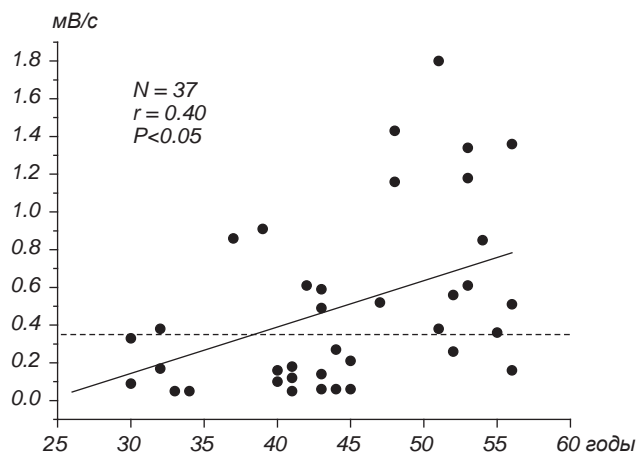


Рис. 1. Корреляционное поле значений возраста испытуемых группы 1 – здоровых родственников пациентов с болезнью Паркинсона (ось абсцисс, годы) и средней мощности (\bar{M}) ЭМГ покоя (ось ординат, мВ/с).

Из ЭМГ, которые были отведены от *m. biceps brachii* и *m. triceps brachii*, выбирались записи, полученные при отведении от той мышцы и на той стороне, где величина \bar{M} была большей. Показаны линия регрессии, а также значения коэффициента корреляции r и достоверности связи P ; N – количество наблюдений. Пунктирной линией обозначено наибольшее среднее значение \bar{M} , которое наблюдалось в контрольных группах испытуемых 2 и 4.

Рис. 1. Корреляційне поле значень віку випробуваніх групи 1 – здорових родичів пацієнтів з хворобою Паркінсона (вісь абсцис, роки) та середньої потужності (\bar{M}) ЕМГ спокою (вісь ординат, мВ/с).

ставе достигала 80–500 мкВ. У клинически здоровых родственников пациентов с БП типичные ЗМР подобной длительности и амплитуды не встречались. Однако у 11 испытуемых (29.7 %) группы 1 в составе ЭМГ покоя встречались короткие залповые разряды, состоящие из двух-трех осцилляций (редко – повторяющиеся одиночные относительно высокоамплитудные колебания), генерируемые с частотой 5–10 с⁻¹ (рис. 3). Они чаще выявлялись у лиц старше 45 лет. Амплитуда данных потенциалов не превышала 52 мкВ. Иногда (при достаточно низкой амплитуде текущей ЭМГ-активности) частоту этих разрядов можно было определить только с помощью построения амплитудных спектральных графиков. В контрольных группах 2 и 4 подобные короткие разряды с частотой 5–10 с⁻¹ в составе ЭМГ покоя также могли наблюдаться, но значительно реже; они были выражены у двух испытуемых контрольной группы 4 лиц пожилого возраста (8 %) и у одного – в контрольной группе 2 лиц среднего возраста (5 %).

Еще одной отличительной чертой ЭМГ у пациентов, страдающих БП, являлось нарушение координационных мышечных взаимодействий. Это выражалось в повышенном рефлекторном вовлечении в активность мышц противоположной конечности (дальних синергиях) при тоническом напряжении *m. biceps brachii* одной из сторон в период удерживания груза. Средние значения КРВ₁ и КРВ₂ (для *m. biceps brachii* и *m. triceps brachii* противоположной стороны соответственно) в данной группе превышали 50 %. Уже указывалось, что это следует расценивать как грубое нарушение координационных взаимодействий. В обеих контрольных группах (2 и 4) средние значения КРВ₁ и КРВ₂ составляли 20–26 %. Среди родственников пациентов с БП в группе 1 выделялись шесть испытуемых (16.2 %), у которых значения КРВ превышали 30 %. В этой подгруппе группы 1 средние значения КРВ₁ и КРВ₂ достигали 49 и 52 % соответственно (табл. 2). При корреляционном анализе обратила на себя внимание высокодостоверная ($P < 0.01$) связь между значениями КРВ₁ и КРВ₂ у испытуемых обеих контрольных групп и у родственников пациентов с БП, у которых величины КРВ были нормальными. У пациентов с БП (группа 3) и их родственников с повышенными КРВ (соответствующая подгруппа группы 1) корреляционная связь между рефлекторным вовлечением *m. biceps* и *m. triceps brachii* была недостоверной (табл. 2).

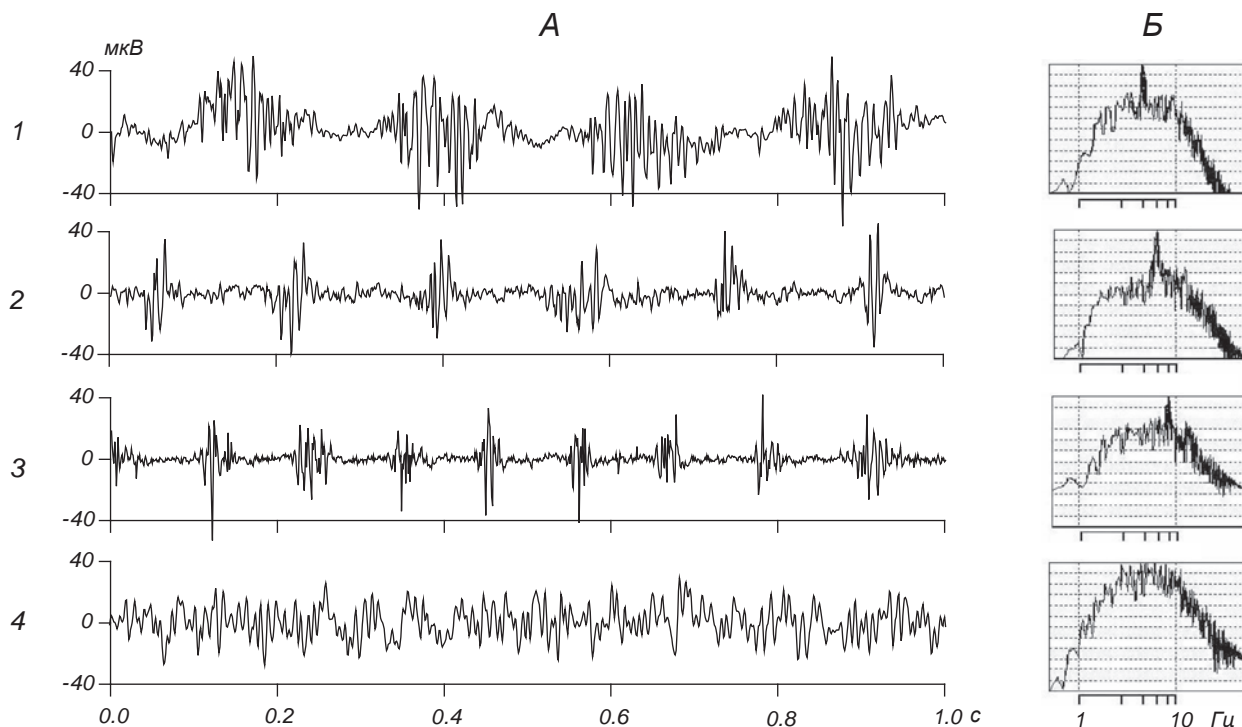
Сравнительный анализ частоты встречаемости

Т а б л и ц а 2. Коэффициенты рефлекторного вовлечения (КРВ) мышц противоположной конечности у практически здоровых людей, пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и родственников пациентов (группы 1–4)

Т а б л и ц я 2. Коефіцієнти рефлекторного залучення м'язів протилежної кінцівки у практично здорових людей, пацієнтів із хворобою Паркінсона та родичів пацієнтів (групи 1–4)

Группы испытуемых	Родственники пациентов (группа 1)		Контрольная группа лиц среднего возраста (группа 2)	Пациенты с БП (группа 3)	Контрольная группа лиц пожилого возраста (группа 4)
	с повышенными КРВ	с нормальными КРВ			
Количество в группах	6 из 37 (16.2 %)	31 (83.8 %)	20	33	24
Степень вовлечения <i>m. biceps</i> , КРВ (%)	49.36±2.87+	21.38±3.02	25.83±6.07	57.98±8.69***	22.15±2.83
Степень вовлечения <i>m. triceps</i> , КРВ (%)	51.99±2.96+	19.09±2.18	20.07±5.17	54.76±8.09**	23.42±3.31
Коэффициенты корреляции рефлекторного вовлечения <i>m. biceps</i> и <i>m. triceps</i>	$r = 0.51$ $P > 0.05$	$r = 0.71$ $P < 0.01$	$r = 0.79$ $P < 0.01$	$r = 0.32$ $P > 0.05$	$r = 0.62$ $P < 0.01$

П р и м е ч а н и я. В группу родственников с повышенными КРВ включены испытуемые, у которых КРВ хотя бы для одной из исследуемых мышц превышал 30 %. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.



Р и с. 2. Характерные примеры ЭМГ покоя (А) у пациентов с болезнью Паркинсона и соответствующие им амплитудные спектральные графики в логарифмическом масштабе (Б), отражающие частоту залповых ЭМГ-разрядов.

1–3 – примеры ЭМГ, которые были зарегистрированы у пациентов с акинетико-ригидно-дрожательной формой заболевания, имеющих частоту тремора 4, 6 и 8 Гц соответственно; 4 – ЭМГ пациента с акинетико-ригидной формой заболевания.

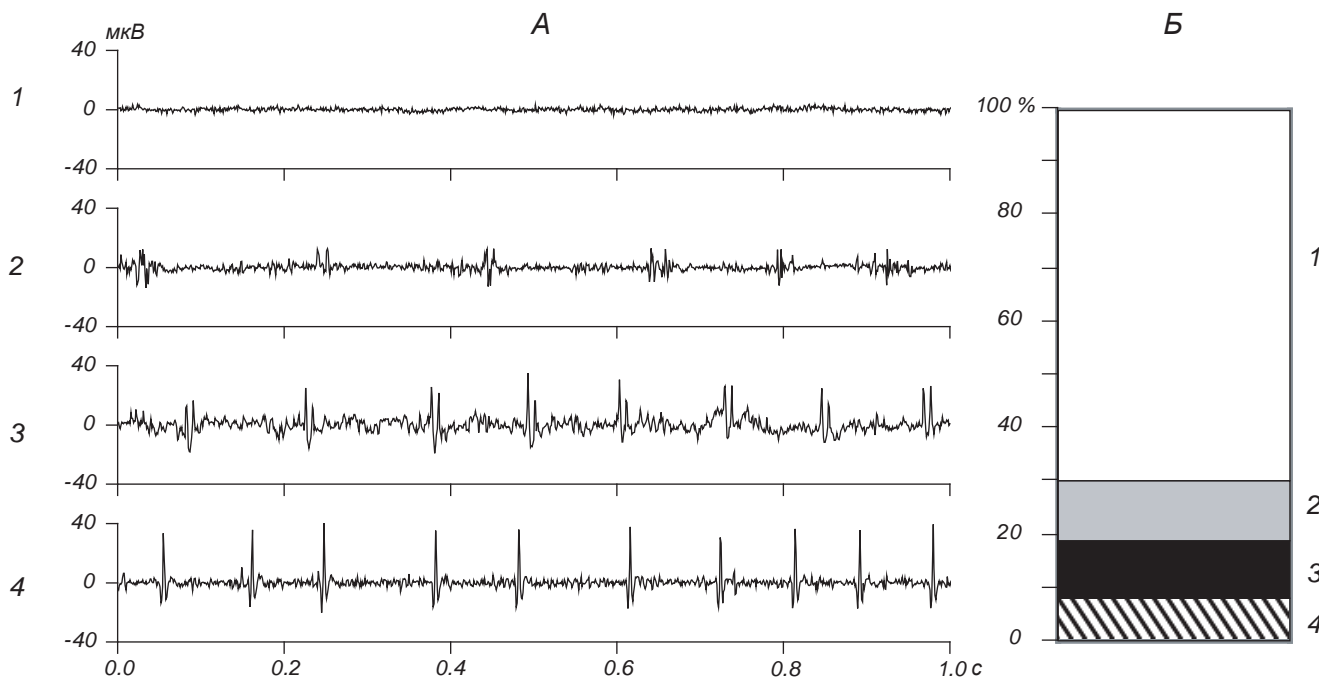
Р и с. 2. Характерні приклади ЕМГ спокою (А) у пацієнтів з хворобою Паркінсона та відповідні амплітудні спектральні графіки в логарифмічному масштабі (Б), що відображають частоту залпових ЕМГ-розрядів.

Т а б л и ц а 3. Сравнение частоты проявлений признаков экстрапирамидной недостаточности (ЭПН) у родственников пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и испытуемых контрольных групп

Т а б л и ц я 3. Порівняння частоти проявів ознак екстрапірамідної недостатності у родичів пацієнтів з хворобою Паркінсона та випробуваних контрольних груп

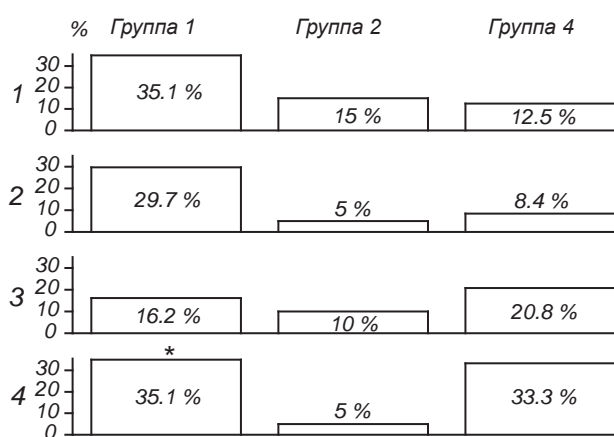
Признаки ЭПН	Частота встречаемости признаков ЭПН		
	у родственников пациентов с БП (группа 1; n = 37)	в контрольной группе лиц среднего возраста (группа 2; n = 20)	в контрольной группе лиц пожилого возраста (группа 4; n = 24)
Три признака: повышенная амплитуда ЭМГ покоя; наличие в ЭМГ покоя залповых разрядов с частотой 5–10 с ⁻¹ ; усиленное рефлекторное вовлечение мышц противоположной конечности при удерживании груза	1 (2.7 %)	0	0
Два признака: повышенная амплитуда ЭМГ покоя; наличие в ней залповых разрядов с частотой 5–10 с ⁻¹	8 (21.6 %)	1 (5 %)	1 (4.2 %)
Только повышенная амплитуда ЭМГ покоя	4 (10.8 %)	2 (10 %)	2 (8.3 %)
Только наличие в ЭМГ покоя разрядов с частотой 5–10 с ⁻¹	2 (5.4 %)	0	1 (4.2 %)
Только усиленное рефлекторное вовлечение мышц противоположной конечности при удерживании груза.	5 (13.5 %)	2 (10 %)	5 (20.8 %)
Всего с признаками ЭПН	20 (54.1 %)	5 (25 %)	9 (37.5 %)

Примечания. Признаки повышения амплитуды ЭМГ покоя и усиления рефлекторного вовлечения мышц при удерживании груза описаны в примечаниях к табл. 1 и 2. n – количество испытуемых в группе.



Р и с. 3. Типы ЭМГ покоя в группе 1 у четырех родственников пациентов с болезнью Паркинсона (А, 1–4) и частота встречаемости залповидных разрядов в таких ЭМГ (Б; 1 – отсутствие разрядов, 2–4 – наличие разрядов с частотой 5–6, 7–8 и 9–10 с⁻¹ соответственно).

Р и с. 3. Типы ЕМГ спокою в групі 1 у чотирьох родичів пацієнтів з хворобою Паркінсона (А, 1–4) і частота стрівальності залповідибних розрядів у таких ЕМГ (Б; 1 – відсутність розрядів, 2–4 – наявність розрядів з частотою 5–6, 7–8 і 9–10 с⁻¹ відповідно).



Р и с. 4. Частота проявлений (%) отдельных признаков ослабления супраспинального контроля у родственников пациентов с болезнью Паркинсона (группа 1) и испытуемых контрольных групп среднего и пожилого возраста (группы 2 и 4 соответственно).

1 – повышенная амплитуда колебаний ЭМГ покоя (средняя амплитуда таких колебаний хотя бы одной из исследуемых мышц превышает 5 мкВ); 2 – наличие в ЭМГ покоя залповых разрядов с частотой 5–10 с⁻¹; 3 – аномально усиленное рефлекторное вовлечение мышц противоположной конечности при удерживании груза (коэффициент рефлекторного вовлечения хотя бы одной из исследуемых мышц превышает 30%); 4 – ЭМГ треморовидного типа при пробе с удерживанием рук в поднятом и вытянутом вперед состоянии. **P* < 0.05 при сравнении с испытуемыми соответствующей контрольной группы среднего возраста – группы 2 (критерий χ^2).

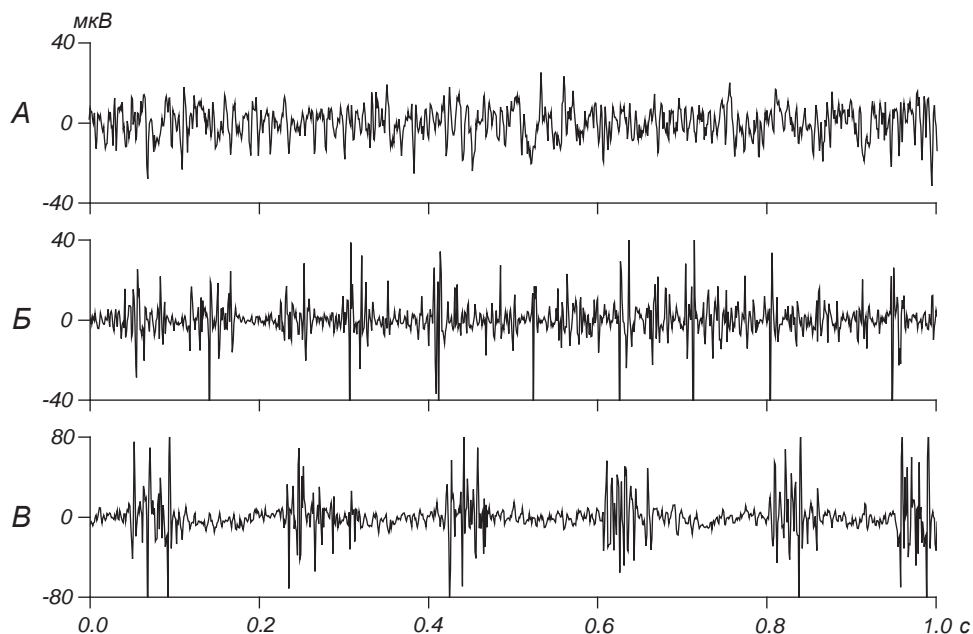
Р и с. 4. Частота проявів (%) окремих ознак ослаблення супраспинального контролю у родичів пацієнтів з хворобою Паркінсона (група 1) і випробуваннях контрольних груп середнього та літнього віку (групи 2 і 4 відповідно).

признаков ЭПН в группе 1 родственников пациентов с БП и в контрольных группах 2 и 4 показал, что в группе 1 они выявлялись заметно чаще. Свидетельства ослабленного супраспинального контроля мышечной активности были зарегистрированы у 20 из 37, т. е. у 54.1 % исследованных родственников, в то время как в контрольных группах лиц среднего и пожилого возраста 2 и 4 они отмечались в 25 и 37.5 % соответственно. При этом у девяти (24.3 %) родственников пациентов с БП были выявлены комбинации двух или трех признаков ЭПН, что значительно превышало число таких случаев в контрольных группах (табл. 3). Количественное соотношение случаев проявления отдельных признаков ЭПН в разных группах испытуемых иллюстрируется рис. 4. Видно, что в группе 1, включающей в

себя родственников пациентов с БП, частота встречаемости повышенной амплитуды ЭМГ покоя достигала 35.1 %, наличие залповых потенциалов с частотой 5–10 с⁻¹ – 29.7 %, а аномально усиленное рефлекторное вовлечение в активность отдаленных мышц – 16.2 % (рис. 4, группа 1, 1–3). В контрольной же группе 2 аналогичного возраста указанные признаки ЭПН выявлялись значительно реже – у 15, 5 и 10 % испытуемых соответственно (рис. 4). Число случаев повышенной амплитуды ЭМГ покоя и наличия в составе такой ЭМГ залповых потенциалов с частотой генерации 5–10 с⁻¹ в группе 1 родственников пациентов с БП также существенно превышало встречаемость данных показателей ЭПН в контрольной группе 4, т. е. у здоровых лиц пожилого возраста (где оно составляло 12.5 и 8.4 % соответственно; рис. 4, 1, 2). Следует, правда, отметить, что хотя частота проявлений отдельных признаков ЭПН у родственников пациентов с БП превышала таковую в контрольных группах в 1.6–6 раз, такие отличия, согласно критерию χ^2 , не достигали уровня статистической достоверности; это обстоятельство может быть связано, прежде всего, с относительно небольшой численностью обследованных групп.

В качестве дополнительного функционального теста для выявления нарушений регуляции мышечной деятельности мы использовали пробу с удерживанием рук в поднятом и вытянутом вперед состоянии. В норме в условиях этого теста в исследуемых мышцах регистрировалась тоническая активность (рис. 5, А). При быстром утомлении мышечная активность становилась треморовидной (Б). У родственников пациентов с БП (группа 1) в 35.1 % случаев наблюдался треморовидный паттерн ЭМГ в условиях данного теста; согласно критерию χ^2 , это значение достоверно (*P* < 0.05) превышало частоту встречаемости ЭМГ указанного типа в контрольной группе 2 лиц среднего возраста (5 %) и примерно совпадало с таковым в контрольной группе 4 испытуемых пожилого возраста (33.3 %; рис. 4, 4). У пациентов с БП (группа 3) при выполнении упомянутого теста превалировала “залповая” ЭМГ с частотой генерации ЗМР 5–9 с⁻¹ (рис. 5, В).

В задачу настоящей работы, в которой мы исследовали частоту встречаемости признаков ЭПН в ЭМГ родственников пациентов с БП, входила также разработка рекомендаций для выявленной группы риска возникновения клинической формы БП (с целью профилактики развития этого заболевания). Такие рекомендации были нами составлены.



Р и с. 5. Типы ЭМГ при удерживании рук в поднятом и вытянутом вперед состоянии. *A* – тоническая активность, характерная для практически здоровых людей; *B* – „треморовидная” ЭМГ, свидетельствующая о быстром развитии утомления и усилении физиологического тремора; *B* – залповидная ЭМГ, характерная для пациентов с болезнью Паркинсона. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2 и 3.

Р и с. 5. Типи ЕМГ при утримуванні рук у піднятому та витягнутому вперед стані.

Они включали в себя описание рационального распорядка дня, рекомендуемого пищевого рациона с повышенным содержанием витамина В₆ (пиридоксина, являющегося главным катализатором синтеза дофамина), а также перечень лекарственных препаратов, длительного применения которых следует избегать. В число последних входят средства, прием которых приводит к истощению регуляторной функции дофаминергической системы или снижению активности последней. К таким препаратам относятся галоперидол, индоларезерпин, флуоксетин (прозак), метоклопрамид (церукал), клозапин, кордарон, производные фенотиазина и бутирофенола, а также препараты лития.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего и аналогичных исследований показывают, что наиболее информативными критериями для выявления скрытых признаков ослабления тормозного супраспинального контроля сегментарных систем при БП являются повышенная амплитуда электрической активности мышц конечностей в спокойном расслабленном состоя-

нии и наличие в ЭМГ залповых разрядов, генерируемых с частотой 5–10 с⁻¹. Оказалось, что у клинически здоровых родственников пациентов с БП упомянутые признаки ЭМГ-активности встречаются в 2.3–5.9 раза чаще, чем в контрольных группах лиц среднего и пожилого возраста. В этом результате нашего исследования согласуются с данными других авторов о достаточно высокой информативности ЭМГ-методик в аспекте возможности выявления субклинических проявлений ослабления супраспинального контроля [15, 19, 20], а также о достаточно важном значении генетической составляющей, обуславливающей предрасположенность к развитию ЭПН [11, 12].

В ходе работы обнаружилось наличие достоверной корреляционной зависимости между проявлениями повышения интенсивности ЭМГ-активности и возрастом ($P < 0.05$). Признаки, соответствующие состоянию ЭПН, в основном появляются после 45 лет. Необходимо отметить, что нарушения мышечной регуляции у клинически здоровых родственников пациентов с БП никогда не достигали степени резкой выраженности. Так, если \bar{M} у больных с БП могла достигать 5–7 мВ/с, то в подгруппе родственников с заметно повышенной амплитудой

ЭМГ наибольшие значения этого показателя равнялись 0.85–1.8 мВ/с. ЗМР у пациентов, страдающих БП в выраженной клинической форме, состояли из четырех–10 и более осцилляций, а их продолжительность достигала 100–120 мс. У родственников же таких пациентов сходные мышечные разряды были короткими и обычно включали в себя лишь два-три колебания. Признаки ослабления супраспинального контроля в виде повышенной амплитуды ЭМГ покоя и наличия в ее составе залповых разрядов были зарегистрированы у 15 из 37 (40.1 %) исследованных родственников, причем у девяти из них (24.3 %) были выявлены оба упомянутых выше признака. Это значительно превышало число таких случаев в контрольных группах 2 и 4. Подобная частота встречаемости ЭПН (45 %) у здоровых родственников пациентов с БП была отмечена ранее Маньковским и соавт. [19].

Согласно мнению ряда исследователей, для БП характерно изменение координационных мышечных соотношений, которое проявляется в виде аномально увеличенного позно-тонического вовлечения в активность мышц, непосредственно не участвующих в обеспечении того или иного движения, за счет иррадиации возбуждения в моторных центрах в связи с неэффективностью тормозных механизмов контроля [16]. Результаты нашей работы согласуются с таким представлением. У больных людей КРВ мышц противоположных конечностей в условиях тонического напряжения *m. biceps brachii* одной из конечностей, связанного с противодействием умеренной нагрузке (удерживанием груза 2 кгс), были заметно увеличены. Их средние значения превышали 50 %, что следует расценивать как грубое нарушение координационных взаимодействий [24]. В данном случае у пациентов с БП отсутствовала достоверная корреляционная связь между показателями рефлекторного вовлечения *m. biceps* и *m. triceps*, в то время как у здоровых людей наблюдалась высокодостоверная зависимость между КРВ указанных мышц ($P < 0.01$). Это также является убедительным свидетельством дискоординации мышечной активности при БП. Однако в аспекте эффективности выявления признаков ЭПН у родственников пациентов с БП показатель уровня рефлекторного вовлечения мышц в условиях пробы с нагрузкой оказался менее информативным, чем специфика амплитудных характеристик ЭМГ и наличие залповых мышечных разрядов в состоянии покоя. Частота встречаемости увеличенных значений КРВ в группе родственни-

ков и лиц соответствующей контрольной группы среднего возраста (группы 2) различалась не столь уж существенно (16.2 и 10 % соответственно).

В настоящей работе в качестве дополнительного функционального теста для выявления нарушений регуляции мышечной деятельности была использована проба с удерживанием рук в поднятом и вытянутом вперед состоянии. У родственников пациентов с БП (группа 1) при этой пробе в 35.1 % случаев развивался треморовидный паттерн ЭМГ, что в семь раз превышало частоту встречаемости ЭМГ данного типа в контрольной группе 2 лиц среднего возраста. Появление «треморовидности» ЭМГ в условиях произвольной тонической активности мышц верхних конечностей рассматривается как признак быстрого развития утомления и усиления физиологического тремора, а одной из причин подобных феноменов может являться именно ЭПН [24]. Как показали результаты соответствующих исследований, этот тест, видимо, применим только для лиц среднего возраста, поскольку у пожилых людей ЭМГ треморовидного типа в период удерживания рук в поднятом и вытянутом вперед состоянии встречается достаточно часто.

В основе большинства нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БП, лежит единый общий патогенетический фактор – конформационные изменения тех или иных клеточных белков на посттрансляционной стадии их синтеза [12]. Благодаря существованию в клетке компенсаторных и детоксикационных систем, она способна в течение многих лет успешно «справляться» с аномальными белковыми субстратами [25]. Отсроченная манифестация клинических проявлений заболевания является характерной чертой «конформационных» патологий мозга. Патологический процесс может протекать в латентной форме на протяжении длительного периода времени – до 30 лет [16]. При БП отчетливые двигательные расстройства развиваются лишь тогда, когда гибнут не менее 70 % дофаминергических нейронов черной субстанции [26]. Темп патологических изменений в нервных клетках в пресимптоматический период БП относительно невысок, но с переходом к стадии манифестации болезни гибель нейронов значительно ускоряется [27]. В связи с вышесказанным очевидно, что ранняя диагностика наличия скрытой ЭПН является исключительно важной [14, 16, 28]. С целью предупреждения манифестации заболевания БП лицам, входящим в группу риска развития паркинсонизма, следует придерживаться определенных рекоменда-

ций. Особое внимание при составлении таких рекомендаций, по нашему мнению, следует уделять дифференцированному употреблению лекарственных средств, исключая прием препаратов, истощающих дофаминергическую систему или снижающих ее регуляторную активность. Очевидно, что воздействие таких агентов может привести к ускорению либо усилению развития клинической формы БП.

Работа выполнена в рамках целевой академической Национальной программы “Геном” (шифр 6541030).

О. П. Луханина¹, И. М. Карабань², М. О. Чивликлий²,
Н. О. Пількевич¹, Н. М. Березецька²

ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНІ ПРОЯВИ СПАДКОВИХ ОЗНАК ЭКСТРАПИРАМІДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

¹ Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України,
Київ (Україна).

² Інститут геронтології АМН України, Київ (Україна).

Резюме

У клінічно здорових родичів пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) вивчали амплітудні та частотні характеристики ЕМГ-активності згиначів і розгиначів ліктьового суглоба, намагаючись виявити у цих осіб ознаки екстрапірамідної недостатності (ЕПН) і запропонувати рекомендації для подібної групи ризику. Досліджували чотири групи осіб: 37 здорових родичів пацієнтів з клінічним діагнозом ХП (група 1); контрольну групу з 20 випробуваних, вік яких був аналогічним такому у членів групи 1 (група 2); 33 пацієнти з ХП (група 3) і 24 практично здорових особи літнього віку – групу, контрольну щодо групи 3 (група 4). Головними ЕМГ-корелятами ЕПН у пацієнтів з ХП були істотно підвищена амплітуда ЕМГ м'язів плеча в стані спокою, наявність у подібних ЕМГ залпових розрядів з частотою 4–9 с⁻¹ (III тип ЕМГ) та аномально збільшені коефіцієнти рефлекторного залучення (КРЗ) м'язів протилежної верхньої кінцівки при утримуванні ваги однією рукою. Ті чи інші ознаки ЕПН були виявлені у 20 (54.1 %) родичів пацієнтів з ХП, причому підвищена амплітуда ЕМГ спокою відмічалась у 13 осіб (35.1 %). Спостерігався вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем підвищення амплітуди ЕМГ спокою та віком випробуваних. У 29.7 % родичів пацієнтів з ХП в ЕМГ були присутні залпові розряди з частотою повторення 5–10 с⁻¹, а у 16.2 % з них відмічалось збільшення КРЗ при утримуванні ваги. Для порівняння, у відповідній контрольній групі підвищена амплітуда ЕМГ спокою спостерігалась у 15, наявність залпових розрядів – у 5, а збільшення КРЗ – у 10 % випробуваних. Таким чином, у родичів пацієнтів з ХП окремі ЕМГ-ознаки ЕПН зустрічаються в 2.3–5.9 разу частіше, ніж у відповідній контрольній групі. Для дослідженої групи ризику розроблено рекомендації щодо розпорядку життя і

харчового раціону та складено список лікарських препаратів, які не слід вживати тривалий час.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др., *Болезнь Паркинсона*, Медицина, Москва (2002).
2. O. J. Rascol, U. Sabatini, F. Chollet, et al., “Impaired activity of the supplementary motor area in akinetic patients with Parkinson’s disease. Improvement by the dopamine agonist apomorphine,” *Adv. Neurol.*, **60**, 419-421 (1993).
3. M. Neystat, T. Lynch, S. Przedborski, et al., “Alpha-synuclein expression in substantia nigra and cortex in Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, **14**, No. 3, 417-422 (1999).
4. K. Wakabayashi, S. Engelender, Y. Tanaka, et al., “Immunocytochemical localization of synphilin-1, an alpha-synuclein-associated protein, in neurodegenerative disorders,” *Acta Neuropathol. Berl.*, **103**, No. 3, 209-214 (2002).
5. M. Farrer, J. Kachergus, L. Forno, et al., “Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications,” *Ann. Neurol.*, **55**, No. 2, 153-156 (2004).
6. D. M. Maraganore, M. de Andrade, A. Elbaz, et al., “Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease,” *JAMA*, **296**, No. 6, 661-670 (2006).
7. E. Leroy, R. Boyer, G. Auburger, et al., “The ubiquitin pathway in Parkinson’s disease,” *Nature*, **395**, No. 6701, 451-452 (1998).
8. T. M. Dawson, “Parkin and defective ubiquitination in Parkinson’s disease,” *J. Neural. Transm.*, **70**, Suppl., 209-213 (2006).
9. J. Satoh and Y. Kuroda, “Association of codon 167 Ser/Asn heterozygosity in the parkin gene with sporadic Parkinson’s disease,” *NeuroReport*, **10**, No. 13, 2735-2739 (1999).
10. C. Klein, A. Grunewald, and K. Hedrich, “Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes,” *Neurology*, **66**, No. 7, 1129-1130 (2006).
11. A. Elbaz, F. Grigoletto, M. Baldereschi, et al., “Familial aggregation of Parkinson’s disease: a population-based case-control study in Europe. EUROPARKINSON Study Group,” *Neurology*, **52**, No. 9, 1876-1882 (1999).
12. С. Н. Иллариошкин, *Конформационные болезни мозга*, Янус-К, Москва (2002).
13. D. Berg, W. Roggendorf, U. Schroder, et al., “Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury,” *Arch. Neurol.*, **59**, No. 6, 999-1005 (2002).
14. С. Н. Иллариошкин, “Молекулярные основы болезни Паркинсона”, в кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса*, Москва (2008), с. 8-17.
15. M. Hoshiyama, Y. Kaneoke, Y. Koike, et al., “Hypokinesia of associated movement in Parkinson’s disease: a symptom in early stages of the disease,” *J. Neurol.*, **241**, No. 9, 517-521 (1994).
16. Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева, Н. В. Карабань, *Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме*, Ин-т геронтологии АМН Украины, Киев (1995).

17. Ю. С. Юсевич, *Очерки по клинической электромиографии*, Медицина, Москва (1972).
18. Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин, *Функциональная диагностика нервных болезней*, Медицина, Москва (1991).
19. Н. Б. Маньковский, А. Б. Вайншток, Л. И. Олейник, *Сосудистый паркинсонизм*, Здоров'я, Киев (1982).
20. J. A. Robichaud, K. D. Pfann, S. Leurgans, et al., "Variability of EMG patterns: a potential neurophysiological marker of Parkinson's disease?" *Clin. Neurophysiol.*, **120**, No. 2, 390-397 (2009).
21. M. M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression and mortality," *Neurology*, **17**, 427-442 (1967).
22. И. А. Аршавский, "Основы возрастной периодизации", в кн.: *Возрастная физиология*, Наука, Ленинград (1975), с. 5-67.
23. S. Fahn, R. L. Elton, and members of the UPDRS Development Committee, "Unified Parkinson's Disease rating scale," in: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol. 2, S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, and M. Goldstein (eds.), Florham Park, Macmillan Health Care Inform., New York (1987), pp. 153-164.
24. В. Н. Команцев, В. А. Заболотных, *Методические основы клинической электронейромиографии*, Лань, СПб. (2001).
25. M. Y. Sherman and A. L. Goldberg, "Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative disease," *Neuron*, **29**, No. 1, 15-32 (2001).
26. C. D. Marsden, "Parkinson's disease," *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.*, **57**, No. 6, 672-681 (1994).
27. A. Antonini, K. L. Leenders, and D. Eidelberg, "[11C] raclopride-PET studies of the Huntington's disease rate of progression: relevance of the trinucleotide repeat length," *Ann. Neurol.*, **43**, No. 2, 253-255 (1998).
28. D. Berg, G. Becker, B. Zeiler, et al., "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound," *Neurology*, **53**, No. 5, 1026-1031 (1999).