

© Коллектив авторов, 2007

Б.А. Чухловин, В.И. Гузева, М.Л. Чухловина, Н.П. Шабалов

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ПАРКИНСОНИЗМА

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

В последние годы особое внимание уделяется изучению медико-социальных аспектов инвалидизации у детей и подростков, характеризующейся постоянным ростом [1, 2]. В структуре причин ранней инвалидизации важное значение имеют заболевания нервной системы, часто приводящие к выраженным двигательным расстройствам. Среди них наименее изучен синдром паркинсонизма (СП) как причина ранней инвалидизации. Известно, что СП включает гипокинезию (замедленность начала движений с постепенным снижением скорости и амплитуды повторных движений) в сочетании хотя бы с одним из следующих симптомов: мышечной ригидностью, тремором покоя, постральной неустойчивостью,

В основе СП лежит патология подкорковых ганглиев, особенно паллидонигрального отдела, приводящая к дофаминергическому дефициту. Хотя образование основной массы нейронов коры головного мозга происходит раньше, чем нейрогенез и миграция нейронов базальных ганглиев (соответственно с 1-й и 12-й недели гестации), только после рождения происходит изменение общего соотношения коры и подкорковых частей в сторону объемного увеличения коры. При развитии ребенка формирование моторных навыков во многом определяется именно состоянием подкорковых ганглиев, влияющих на поддержание мышечного тонуса и подготовку к двигательному акту. Возможность развития СП связана с генетической предрасположенностью и влиянием факторов окружающей среды. Следует отметить, что особенности конституции, которые закладываются в раннем онтогенезе, и являются результатом реализации генотипа в конкретных условиях среды, практически определяют течение любой болезни [3]. Это отчетливо прослеживается на примере болезни Паркинсона (БП), для которой характерно развитие СП.

В настоящее время распространенность БП достигает 200 пациентов на 100 000 населения. Среди нейродегенеративных заболеваний по частоте БП занимает 2-е место после болезни Альцгеймера. При этом число лиц, страдающих БП, увеличивается с возрастом: такие больные составляют до 1% в возрастной группе 65–69 лет и до 3%

в возрасте старше 80 лет. Отдельно рассматривается ювенильный паркинсонизм (ЮП), ЮП – дистония и БП с ранним дебютом. Считается, что термин «ювенильный паркинсонизм» применим в случаях, когда СП проявляется до 20 лет. ЮП может наследоваться по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам. Появление симптомов паркинсонизма в возрасте от 20 до 45 лет характерно для БП с ранним дебютом.

Доказано, что БП характеризуется образованием телец Леви, гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции со снижением содержания дофамина и его основного метаболита – 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты. В тельцах Леви у больных БП обнаружены агрегаты пресинаптического белка α -синуклеина. Многолетние исследования позволили сформулировать представление о БП и СП [4, 5].

Принято выделять БП (идиопатический или первичный паркинсонизм); симптоматический паркинсонизм (вторичный – токсический, нейролептический, сосудистый, посттравматический, постинфекционный, неопластический); «паркинсонизм плюс», развивающийся при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях, таких как оливопонтocerebellарная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви; паркинсонизм при наследственных заболеваниях ЦНС (гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Гентингтона, болезнь Галлервордена – Шпатца). Считается, что приблизительно 60–80% случаев паркинсонизма связаны с БП.

Особой формой первичного паркинсонизма является ЮП, который преимущественно наследуется аутосомно-рецессивным путем и может развиваться в детском возрасте, после 10–12 лет [6]. Кроме того, описан наследственный СП – дистонии с дебютом в детском и подростковом возрасте, патологическим механизмом которого является расстройство метаболизма тетрагидробиоптерина. Дистония у таких пациентов носит флюктуирующий характер, сочетается с картиной ЮП [7].

Клинические проявления ЮП отличаются от БП с дебютом в возрасте старше 20 лет: у детей обычно появляется двусторонняя симптоматика,

отсутствует картина гемипаркинсонизма, характерная для взрослых в дебюте болезни; развитие СП в детском возрасте происходит с возникновением статокинетического тремора, который может сочетаться с наблюдаемым у взрослых лиц тремором покоя. ЮП протекает с замедленным прогрессированием, без выраженных когнитивных нарушений и атрофических изменений головного мозга, по данным нейровизуализации. При ЮП нередко выявляются дистонические проявления, пирамидная микросимптоматика, клиническая картина существенно изменяется в течение дня, ухудшаясь к вечеру, уменьшаясь после дневного и ночного сна. Патоморфологические отличия заключаются в отсутствии телец Леви в случаях ЮП. Изучение генетических аспектов ЮП позволило объяснить его патоморфологические особенности. Установлено, что у большинства больных с ЮП выявляются мутации в гене, кодирующем белок паркин, наиболее высокая экспрессия которого выявлена в пигментированных нейронах компактной части черной субстанции подкорковых ядер [8]. Данный ген картирован в хромосомной области 6q25.2 – 27 (локус PARK2); описаны различные структурные изменения гена-делеции, дубликации различные по протяженности, точечные мутации [9]. Описан случай аутосомно-рецессивного ЮП при парциальной трисомии хромосомы 6q [10].

Установлено, что паркин активно участвует в деградации клеточных белков, в частности α -синуклеина, синфилина-1. У больных с 6q-сцепленной формой ЮП белок паркин отсутствует в нейронах головного мозга, что нарушает обмен α -синуклеина и препятствует формированию телец Леви, которые, по-видимому, выполняют защитную роль при нейродегенеративных процессах. Считают, что белок паркин и α -синуклеин препятствуют накоплению в нервной ткани окисленных метаболитов дофамина и развитию клеточной гибели, особенно в области черной субстанции [11]. По данным транскраниальной ультрасонографии, при БП выявляется увеличенная эхогенность в области черной субстанции. Полагают, что у здоровых взрослых наличие таких изменений является фактором риска повреждения этого отдела головного мозга. При обследовании 109 здоровых новорожденных и детей в возрасте до 16 лет с помощью транскраниальной ультрасонографии было показано следующее. У новорожденных выявлялась гиперэхогенность в области черной субстанции, которая постепенно снижалась в течение первого года жизни; у некоторых детей сохранялась гиперэхогенность, что может свидетельствовать о метаболических изменениях в данной области [12].

Редкими причинами аутосомно-рецессивного ЮП являются мутации в гене, картированном в хромосомной области 1p35 – p36, кодирующем PTEN-индуцируемую киназу [13]. Следует подчерк-

нуть, что мутации в гене паркина способствуют развитию не только ЮП, но и БП с ранним дебютом, при которой выявлены 15 таких мутаций у 33% пациентов, имевших клинические проявления сходные с таковыми при начале заболевания в детском возрасте. У 53% из этих больных отмечалось аутосомно-рецессивное наследование заболевания [14]. Необходимо отметить, что ЮП в ряде случаев может наследоваться аутосомно-доминантно [15]. Такие формы заболевания развиваются при мутациях в лейцин-обогащенной повторами киназе 2 (LRRK2). Установлено, что при семейных формах БП эти мутации вызывают данное заболевание у 5% обследованных.

Клинический опыт показывает, что хотя большинство взрослых пациентов с БП имеют спорадическую форму заболевания, генетические аспекты важны и для этих больных. Показано, что монозиготные близнецы с началом БП до 50 лет имеют значительно выше частоту конкордантности по БП по сравнению с дизиготными близнецами с ранним началом БП. Этот показатель будет существенно выше, если проводить углубленное обследование монозиготного близнеца, не имеющего симптомов БП. Выявляется нарушение поглощения дофамина в подкорковых ядрах методом позитронно-эмиссионной томографии с флюородопой F18 как признак пресимптоматической БП у практически здорового монозиготного близнеца пациента с данной патологией [16]. Сходные позитронно-эмиссионные данные получены при обследовании родственников больных БП первой степени родства. Для 9 локусов генома человека обнаружена связь с развитием данного заболевания.

В то же время мутация в гене дофамин β -гидроксилазы (ТТ-генотип), разрушающей дофамин до норадреналина, ассоциируется с низкой активностью этого фермента в сыворотке крови и имеет протективное значение, препятствуя развитию БП [17]. Мутация А30Р в гене пресинаптического белка α -синуклеина способствует взаимодействию α -синуклеина с Rab-белками (Rab3a, Rab5, Rab8), участвующими в синаптическом движении везикул, экзоцитозе в синапсе, эндоцитозе везикул и нарушению этих функций [18]. Образование цитозольных включений ускоряется при взаимодействии α -синуклеина с синфилином-1.

Кроме того, важная роль в патогенезе БП отводится патологии рецепторных систем. Так, ядерные гормональные рецепторы активно участвуют в эмбриональном развитии структур нервной системы и созревании моноаминергических и холинергических нейронов, осуществляют нейропротекторные функции по отношению к этим клеткам у взрослых индивидов. Предполагается, что нарушение функционирования данной рецепторной системы может иметь значение в патогенезе БП.

Таким образом, в большинстве случаев у взрослых, в отличие от детей и подростков, выявляются мультифакториальные формы БП.

Вторичный паркинсонизм (ВП) в возрасте до 16–18 лет встречается реже, чем у взрослых, однако частота его продолжает увеличиваться. Изучение причин и клинических проявлений ВП в детском возрасте показало следующее. Основными причинами развития ВП были гипоксически-ишемическая энцефалопатия, перенесенные энцефалиты, инсульты, опухоль шишковидной железы с развитием гидроцефалии, терапия с применением галоперидола как с развитием злокачественного нейролептического синдрома, так и без него, лечение с использованием цитозинарабинозида, циклофосфамида, амфотерицина В, метотрексата [19]. Клинические проявления ВП у детей включали акинетико-ригидный синдром, в ряде случаев ассоциированный с тремором, дистонией. Нередко отмечались нарушения высших корковых функций в виде брадифрениии, дефицита внимания, снижения памяти, речевых расстройств. Следует подчеркнуть, что этим детям нередко ставились неправильные диагнозы – депрессия или кататония, что приводило к назначению препаратов, усугублявших картину ВП, и отсрочке назначения патогенетической терапии, направленной на восстановление дофаминергического дефицита. При осмотре пациентов 16–20 лет, перенесших инсульт в детском возрасте, мы наблюдали такие проявления ВП, как амимия, брадикинезия, ригидность, в то же время тремор покоя и постуральная недостаточность, которые нередко выявлялись в дебюте сосудистого паркинсонизма у взрослых, не отмечались.

В последние годы появились новые причины для возникновения ВП в детском и подростковом возрасте. Описаны случаи развития ВП у детей после курса радиотерапии по поводу опухоли головного мозга. Так, у девочки 14 лет, перенесшей операцию с частичной резекцией краниофарингиомы, спустя 6 месяцев после проведения курса радиотерапии возникла картина гипокинетически-ригидного синдрома. При этом на МРТ головного мозга выявлялись очаги с гиперинтенсивным сигналом в области бледного шара с обеих сторон; по данным спектральных исследований, определялся дофаминергический дефицит в области подкорковых ядер. Считают, что после рентгенотерапии могут возникать микроангиопатии, способствующие развитию пострадиоационного отека и дисфункции паллидонигральной системы [20].

Особую тревогу врачей вызывают медицинские и социально-психологические аспекты отравлений психотропными веществами и солями металлов [21, 22]. Так, регулярное употребление эфедрона (меткатинона) – суррогатного препарата, получаемого из фенилпропаноламинсодержащих соединений посредством добавления соли марганца, перманганата калия, приводит к развитию поражения головного мозга спустя несколько месяцев. В острой стадии болезни у большинства пациентов выявляются СП с выраженной постуральной неустойчивостью, тремором, вегетатив-

ные нарушения, когнитивные, аффективные расстройства [23]. У большинства пациентов с эфедроновой энцефалопатией при МРТ определяется билатеральное симметричное повышение интенсивности сигнала от базальных ганглиев, преимущественно от бледного шара и черной субстанции, отражающее накопление марганца. Именно аккумуляция марганца в паллидонигральной системе, ведущая к митохондриальной дисфункции, развитию оксидативного стресса, считается основным механизмом развития эфедроновой энцефалопатии. Случаи эфедроновой энцефалопатии с СП необходимо дифференцировать с симптоматическим паркинсонизмом, развивающимся вследствие приема нейролептиков, блокатора дофаминергических рецепторов галоперидола. При дифференциальной диагностике учитываются анамнез, уровень лекарственных препаратов в крови, моче, содержание марганца в биологических средах организма, результаты нейровизуализации. Следует подчеркнуть, что в условиях ухудшения экологической обстановки, при техногенном воздействии происходят изменения в кинетике металлов в системе мать–плод–новорожденный. Содержание марганца оказалось достоверно выше в пуповинной крови беременных, в молозиве женщин на территориях с высоким по сравнению с повышенным уровнями антропогенной нагрузки на среду обитания [24].

Следует подчеркнуть, что возрастные аспекты паркинсонизма необходимо учитывать не только при диагностике, но и при разработке схемы лечения пациентов. В связи с тем, что ведущее значение в патогенезе ВП имеет дефицит дофамина в нейронах черной субстанции, современные стратегии лечения ВП включают использование препаратов, содержащих леводопу (L3,4-дигидроксифенилаланин) – предшественника дофамина, который сам не проходит через гематоэнцефалический барьер. При этом до 80% принятой *per os* леводопы разрушается в желудочно-кишечном тракте и в кровеносном русле путем карбоксилирования. Поэтому современные препараты содержат не только леводопу, но и ингибитор периферической Дофа-декарбоксилазы (карбидопа) для защиты предшественника дофамина от преждевременного разрушения. Кроме того, широко применяют ингибиторы ферментов катехол О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы, которые препятствуют распаду дофамина до его метаболитов. В клинической практике в последние годы используют также комбинированные препараты, содержащие леводопу: синемет, наком, тидо-мет, мадопар.

Однако при ЮП при назначении леводопы быстро развивается побочный эффект препарата – появление выраженных двигательных дискинезий. У таких пациентов и при паркинсонизме с ранним началом лечение рекомендуют начинать с производных амантадина (мидантан, ПК-мерц),

стимулирующих выход дофамина из нейрональных депо, повышающих чувствительность к нему рецепторного аппарата, обладающих нейропротекторным действием (антагонисты глутаматных рецепторов), и агонистов дофаминергических рецепторов, воздействующих на дофаминовые рецепторы и повышающие их сродство к дофамину, уменьшающие секрецию эксайтотоксичного глутамата (проноран, мирапекс). При необходимости производные амантадина и агонисты дофамино-

вых рецепторов сочетают с небольшими дозами леводопы, которые тщательно титруют для предотвращения развития дискинезий. Необходимо подчеркнуть, что дети и подростки из семей, где есть пациенты с БП, входят в так называемую группу риска, в которой развитие данной патологии более вероятно, чем в общей популяции. Таким образом, раннее выявление и своевременное лечение детей и подростков с СП возможно только при тесном сотрудничестве педиатра и невролога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации. Педиатрия. 2006; 1: 5–8.
2. Шарпова О.В. Охрана здоровья школьников в Российской Федерации. Педиатрия. 2006; 3: 4–6.
3. Шабалов Н.П. Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема. Педиатрия. 2005; 5: 72–76.
4. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 2000.
5. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном. Неврол. журнал. 2003; 2: 49–52.
6. Яхно Н.Н., Павлова А.И., Роговина Е.Г. Ювенильный паркинсонизм. В кн: Практическая неврология. М.: Медицина, 2001: 7–13.
7. Роговина Е.Г., Маневич Т.М., Нечкина Н.П., Яхно Н.Н. Ювенильный паркинсонизм-дистония. В кн: Практическая неврология. М.: Медицина, 2001: 14–24.
8. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
9. Clarimon J, Johnson J, Dogu O et al. Defining the ends of Parkin exon 4 deletions in two different families with Parkinson's disease. Am. J. Med. Genet, ser. B (Neuropsychiat. Genet.) 2005;133(1): 120–123.
10. Namihira T, Hattori N, Shiroma S Miyazato Y. Autosomal recessive juvenile Parkinson's disease with partial trisomy of chromosome 6q syndrome: a case report. Psychiatry Clin. Neurosci. 2004; 58 (6): 672–673.
11. Machida Y, Chiba T, Takayanagi A et al. Common anti-apoptotic roles of parkin and alpha-synuclein in human dopaminergic cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 332 (1): 233–240.
12. Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N et al. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. J. Neurol. 2004; 251. (12): 1451–1454.
13. Rogaeva E, Johnson J, Lang AE et al. Analysis of the PINK1 gene in a large cohort of cases with Parkinson disease. Arch. Neurol. 2004; 61 (12): 1898–1904.
14. Bertoli-Avella AM, Giroud-Benitez JL, Akjol A et al. Novel parkin mutations detected in patients with early-onset Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20 (4): 424–431.
15. Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. Lancet. 2005; 365 (9457): 410–412.
16. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F] dopa PET. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1998; 64 (2): 314–319.
17. Healy DJ, Abou-Sleiman PM, Ozava T et al. A functional polymorphism regulating dopamine beta-hydroxylase influences against Parkinson's disease. Ann. Neurol. 2004; 55 (3): 443–446.
18. Dalfo E, Gomez-Isla T, Rosa JL et al. Abnormal alpha-synuclein interactions with Rab proteins in alpha-synuclein A30P transgenic mice. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2004; 63 (4): 302–313.
19. Pranzatelli MR, Mott SH, Pavlakis SG et al. Clinical spectrum of secondary parkinsonism in childhood: a reversible disorder. Pediatr. Neurol. 1994; 10 (2): 131–140.
20. Voermans NC, Bloem BR, Janssens G et al. Secondary parkinsonism in childhood: A rare complication after radiotherapy. Pediatr. Neurol. 2006; 34(6): 495–498.
21. Усачева Е.М., Страхов С.И., Долгинов Д.М. и др. Социально-психологические аспекты самоотравлений бензодиазепинами у подростков. Педиатрия. 2004; 6: 72–73.
22. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Левина А.А. Под ред. Н.А. Мазуриной. Дефицит железа у детей и подростков. Педиатрия. 2006; 6: 32.
23. Левин О.С. Эфедроновая энцефалопатия. Журн. неврол. и психиатрии. 2005; 7: 12–20.
24. Сетко Н.П., Захарова Е.А. Кинетика металлов в системе мать–плод–новорожденный при техногенном воздействии. Гиг. и сан. 2005; 6: 65–67.