

**О.С.Левин,  
С.Н.Иллариошкин, В.Л.Голубев**

# **ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ СИНДРОМЫ**

*Руководство для врачей*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2022

УДК 616.825.3  
ББК 56.12  
ЛЗ6

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

**Левин, Олег Семенович.**

ЛЗ6 Экстрапирамидные синдромы: Руководство для врачей / О.С.Левин, С.Н.Иллариошкин, В.Л.Голубев. – Москва: МЕДпресс-информ, 2022. – 772 с. : ил.  
ISBN 978-5-907504-80-6

Книга представляет собой клиническое руководство по экстрапирамидным расстройствам, которое содержит новейшие данные об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении самых разнообразных расстройств движений и может быть полезным как для узких специалистов в данной области медицины, так и для начинающих врачей. Следуя потребностям клинической практики, авторы построили руководство по синдромальному принципу и подробно рассмотрели трудности диагностики и лечения паркинсонизма, тремора, дистонии, хореи, тиков и других расстройств движений. Рассмотрена современная классификация экстрапирамидных расстройств, детально представлены существующие возможности фармакотерапии, немедикаментозного лечения, стереотаксических интервенций на базальных ганглиях, подходы к реабилитации. Даны подробные сведения о диагностике и коррекции немоторных проявлений экстрапирамидных заболеваний.

Руководство предназначено для неврологов, психиатров и врачей других специальностей, оказывающих помощь пациентам с расстройствами движений, а также для студентов медицинских вузов и клинических ординаторов.

*Для оформления обложки использован фрагмент картины А.Дюрера «Христос среди учителей».*

УДК 616.825.3  
ББК 56.12

ISBN 978-5-907504-80-6

© Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Голубев В.Л.,  
2022  
© Оформление, оригинал-макет. Издательство  
«МЕДпресс-информ», 2022

# Оглавление

Предисловие .....	4
Сокращения .....	6
<b>Раздел I. Общие сведения о системе регуляции движений и экстрапирамидных синдромах</b>	
Глава 1. Анатомия, физиология и патофизиология системы регуляции движений (Левин О.С.) .....	8
Глава 2. Классификация и общий подход к диагностике экстрапирамидных синдромов (Левин О.С.) .....	40
<b>Раздел II. Паркинсонизм</b>	
Глава 3. Болезнь Паркинсона (Голубев В.Л., Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Шабалов В.А.) .....	74
Глава 4. Ювенильный паркинсонизм (Иллариошкин С.Н.) .....	196
Глава 5. Деменция с тельцами Леви (Левин О.С.) .....	206
Глава 6. Мультисистемная атрофия (Левин О.С.) .....	230
Глава 7. Прогрессирующий надъядерный паралич (Левин О.С.) .....	264
Глава 8. Кортикобазальная дегенерация (Левин О.С.) .....	296
Глава 9. Паркинсонизм при наследственных мультисистемных дегенерациях (Иллариошкин С.Н.) .....	324
Глава 10. Вторичный паркинсонизм (Левин О.С.) .....	343
<b>Раздел III. Гиперкинезы</b>	
Глава 11. Тремор (Иллариошкин С.Н.) .....	414
Глава 12. Дистония (Голубев В.Л., Иллариошкин С.Н., Шабалов В.А.) .....	463
Глава 13. Хорея, атетоз и баллизм (Иллариошкин С.Н.) .....	496
Глава 14. Тики и синдром Туретта (Левин О.С.) .....	526
Глава 15. Миоклонии (Иллариошкин С.Н.) .....	566
Глава 16. Пароксизмальные дискинезии (Голубев В.Л.) .....	588
Глава 17. Лекарственные дискинезии (Левин О.С.) .....	603
Глава 18. Гепатолентикулярная дегенерация (Иллариошкин С.Н.) .....	643
Глава 19. Функциональные (психогенные) дискинезии (Голубев В.Л.) .....	656
Глава 20. Другие дискинезии (Левин О.С.) .....	669
<b>Раздел IV. Немоторные синдромы при поражениях базальных ганглиев</b>	
Глава 21. Когнитивные и нейропсихиатрические нарушения при экстрапирамидных заболеваниях (Левин О.С.) .....	696
Глава 22. Экстрапирамидные синдромы у больных деменцией (Левин О.С.) .....	717
Глава 23. Нарушения сна и бодрствования при экстрапирамидных заболеваниях (Левин О.С.) .....	742



## Предисловие

Экстрапирамидные расстройства представляют собой один из наиболее сложных разделов клинической неврологии. Это связано с целым рядом обстоятельств: многообразием проявлений, как двигательных, так и немоторных, их индивидуальной изменчивостью и динамичностью, отсутствием четких клинических и параклинических критериев распознавания многих синдромов и определения их нозологической принадлежности, недостаточной изученностью вопросов этиологии и патогенеза, неразработанностью во многих случаях методов лечения.

В то же время изучение экстрапирамидных расстройств, особенно в последние десятилетия, стало одним из наиболее динамично развивающихся направлений в неврологии. Этому способствовали не только их высокая распространенность и все возрастающая социальная значимость, но и *особая эвристическая привлекательность*, благодаря чему решением этих проблем все более активно занимаются не только клиницисты, но и представители фундаментальных нейронаук (нейробиологии, нейрофизиологии, нейрохимии, нейрофармакологии и др.).

Одним из наиболее перспективных направлений в этой области являются молекулярно-генетические исследования. Обнаружение генетических маркеров наследственных заболеваний экстрапирамидной системы, выяснение роли продуктов измененных генов, разработ-

ка методов генной терапии способны радикально преобразить подходы к диагностике и лечению этих заболеваний.

Определение важной роли внутриклеточного накопления некоторых белков (тау-протеина, альфа-синуклеина, прионного белка и др.), окислительного стресса, апоптоза в развитии нейродегенеративных процессов способствовало формированию новых представлений о патогенезе многих экстрапирамидных заболеваний и стало стимулом для поиска лекарственных средств, способных приостановить прогрессирование нейродегенеративных болезней.

Предлагаемое вашему вниманию практическое руководство обобщает опыт ведущих отечественных центров, а также данные многочисленных зарубежных исследований. Подробно представлен весь спектр экстрапирамидных синдромов – от наиболее частых (таких как паркинсонизм, тремор, тики, дистония) до редких (например, синдром ригидного человека или гиперэкplexия).

В первом разделе кратко рассматриваются проблемы анатомии и физиологии базальных ганглиев, архитектура их связей с корковыми и стволовыми системами, классификация экстрапирамидных синдромов, общие принципы их диагностики и лечения. Во втором разделе подробно представлены заболевания, преимущественно проявляющиеся синдромом паркинсонизма, а в третьем разделе – гиперкинезами. При описании синдромов особое вни-

мание уделено определению диагностических критериев и роли современных методов нейровизуализации в диагностике экстрапирамидных заболеваний. Подробно, с позиций доказательной медицины рассматриваются вопросы лечения экстрапирамидных расстройств, возможности которого в последние годы расширяются по мере появления новых лекарственных средств и нелекарственных подходов, а также накопления опыта их применения.

В последние годы стало очевидным, что поражение базальных ганглиев, их стволовых и корковых связей приводит к появлению не только двигательных, но и широкого спектра немоторных симптомов, которые в значительной степени влияют на тяжесть состояния больных, социальную адаптацию, определяют особенности лечения больных и ухода за ними. Именно поэтому немоторным расстройствам в руководстве уделено существенное внимание. Наконец, в четвертом разделе рассмотрена

роль базальных ганглиев в осуществлении когнитивных функций, цикла сна и бодрствования, а также проблемы диагностики и лечения нейропсихиатрических и диссомнических проявлений основных экстрапирамидных заболеваний.

Учитывая практическую направленность руководства, в списках литературы, завершающих каждую главу, авторы привели лишь основные источники.

Авторы выражают надежду, что руководство окажется полезным для врачей-неврологов, нейрохирургов и широкого круга других специалистов, встречающихся в повседневной практике с необходимостью диагностировать и лечить экстрапирамидные расстройства, что в конечном счете облегчит участь больных с этими тяжелыми, стигматизирующими заболеваниями.

В заключение авторы хотели бы выразить благодарность всем сотрудникам и коллегам, помогавшим в подготовке и издании руководства.

## Сокращения

**BDNF** – мозговой нейротрофический фактор

**GDNF** – глиальный фактор роста нервов

**MDS** – Международное общество двигательных расстройств

**VL-таламотомия** – вентролатеральная таламотомия

**АД** – артериальное давление

**АДР** – агонисты дофаминовых рецепторов

**БА** – болезнь Альцгеймера

**БАС** – боковой амиотрофический склероз

**БГ** – болезнь Гентингтона

**БДГ** – быстрые движения глаз

**БДГЛ** – болезнь диффузных телец Леви

**БП** – болезнь Паркинсона

**БШ** – бледный шар

**БШв** – внутренний сегмент бледного шара

**БШн** – наружный сегмент бледного шара

**ГДК** – глутаматдекарбоксилаза

**ГЛД** – гепатолентикулярная дегенерация

**ГСМ** – глубокая стимуляция мозга

**ДВГ** – дефицит внимания с гиперактивностью

**ДДК** – ДОФА-декарбоксилаза

**ДМК** – дополнительная моторная кора

**ДРПЛА** – дендраторубро-паллидолюнговатая атрофия

**ДТЛ** – деменция с тельцами Леви

**ДЦП** – детский церебральный паралич

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**КБД** – кортико-базальная дегенерация

**КБС** – кортико-базальный синдром

**КОМТ** – катехол-О-метилтрансфераза

**КТ** – компьютерная томография

**ЛВД** – лобно-височная деменция

**МАО** – моноаминоксидаза

**МРТ** – магнитно-резонансная томография

**МСА** – мультисистемная атрофия

**МСА-М** – мультисистемная атрофия мозжечкового типа

**МСА-П** – мультисистемная атрофия паркинсонического типа

**МФТП** – 1-метил-4-фенил-4-пропионоксипиперидин

**НФК** – нейрофибрилярные клубочки

**ОКС** – обсессивно-компульсивный синдром

**ОПЦА** – оливопонтocerebellлярная атрофия

**ОФЭКТ** – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

**ПМК** – первичная моторная кора

**ПД** – пароксизмальные дискинезии

**ППЯ** – педункулопонтинное ядро

**ПреМК** – премоторная кора

**ПНП** – прогрессирующий надъядерный паралич

**СИОЗС** – селективный ингибитор обратного захвата серотонина

**СИОЗСН** – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

**Ск** – скорлупа

**СТ** – синдром Туретта

**СТЯ** – субталамическое ядро

**ТЛ** – тельца Леви

**ХЯ** – хвостатое ядро

**ЦНС** – центральная нервная система

**ЧМТ** – черепно-мозговая травма

**ЧС** – черная субстанция

**ЧСк** – компактная часть черной субстанции

**ЧСр** – ретикулярная часть черной субстанции

**ЭМГ** – электромиография

**ЭТ** – эссенциальный тремор

**ЭЭГ** – электроэнцефалография

# **Раздел I. Общие сведения о системе регуляции движений и экстрапирамидных синдромах**

# Анатомия, физиология и патофизиология системы регуляции движений

Традиционно принято выделять три основные системы, имеющие отношение к регуляции движений: пирамидную, экстрапирамидную и мозжечковую. Это деление, основывающееся как на анатомо-физиологических, так и на клинических аргументах, до сих пор в определенной степени сохраняет свое значение, и в клинической практике мы можем четко дифференцировать пирамидные, экстрапирамидные и мозжечковые расстройства. Однако новые экспериментальные и клинические данные показывают, что все три системы тесно взаимодействуют между собой на разных уровнях и поражение одной из них влечет за собой вторичные изменения функционального состояния других. Например, в развитии тремора при поражении экстрапирамидной структуры важную роль играет дисфункция мозжечка, а в развитии спастичности, вызванной поражением пирамидных трактов, определенное значение имеет функциональное состояние структур, традиционно относимых к экстрапирамидной системе [12, 18, 35].

Исследования последних десятилетий коренным образом изменили представления о том, какое место занимает тот или иной структурно-функциональный блок в общей системе регуляции движений. Так, длительное время считалось, что базальные ганглии являются промежуточным звеном между корой и спинально-стволовыми структурами и их эфферентные пути направляются

к мотонейронам спинного мозга параллельно пирамидному тракту. Именно эти традиционные представления нашли выражение в термине «экстрапирамидная система», впервые введенном выдающимся английским неврологом S.A.Kinner Wilson, который включил в состав экстрапирамидной моторной системы базальные ганглии и тесно связанные с ними ствольные структуры (красное ядро, ретикулярную формацию и др.).

Однако в настоящее время установлено, что основной поток импульсации из базальных ганглиев направляется не вниз, к стволовым и спинальным структурам, а вверх – через таламус к лобной коре и его главное предназначение – модуляция активности премоторных зон коры, которые регулируют движения, в том числе и через пирамидный тракт. В этих условиях границы экстрапирамидной системы размываются и ее анатомо-функциональная обособленность (как в норме, так и при патологии) становится предметом дискуссий.

Это является одной из основных, но не единственной причиной отказа, прежде всего в англоязычной литературе, от термина «экстрапирамидные расстройства» в пользу чисто феноменологического термина *movement disorders* («расстройства движений») [6, 7, 9, 10]. Подробнее эта проблема обсуждается в следующей главе.

В отечественной практике для обозначения двигательных нарушений,

вызванных поражением базальных ганглиев или их связей, продолжает использоваться традиционный термин «экстрапирамидные синдромы», который, на наш взгляд, более четко очерчивает границы этого раздела неврологии. Вместе с тем патогенез этих синдромов невозможно понять без знания устройства всей системы регуляции движений.

Основными структурными элементами системы регуляции движений являются лобная кора, базальные ганглии, мозжечок, таламус, стволовые ядра и спинной мозг (рис. 1.1).

### 1.1. Структурно-функциональная организация базальных ганглиев

Базальные ганглии, расположенные в глубине больших полушарий, по мнению А.К. Wilson (1912), составляли «сердцевину» экстрапирамидной системы. С помощью многочисленных внутренних связей они образуют сложно организованную систему, которая по-

средством внешних связей взаимодействует с лобными долями и другими отделами коры больших полушарий, таламусом, лимбическими структурами и стволовыми ядрами. В настоящее время известно, что базальные ганглии принимают участие в регуляции не только двигательных функций, но и многочисленных когнитивных, мотивационных, аффективных и вегетативных функций. При поражении этих структур могут возникать разнообразные немоторные нарушения. Основная функция базальных ганглиев заключается в выборе альтернативных программ поведения и обеспечения обучения, основанном на механизмах положительного подкрепления.

К базальным ганглиям принято относить 5 основных пар ядер:

- скорлупу (Ск) – putamen;
- хвостатое ядро (ХЯ) – n. caudatus;
- бледный шар (БШ) – globus pallidus;
- черную субстанцию (ЧС) – substantia nigra;
- субталамическое ядро (СТЯ) – n. subthalamicus (рис. 1.2).

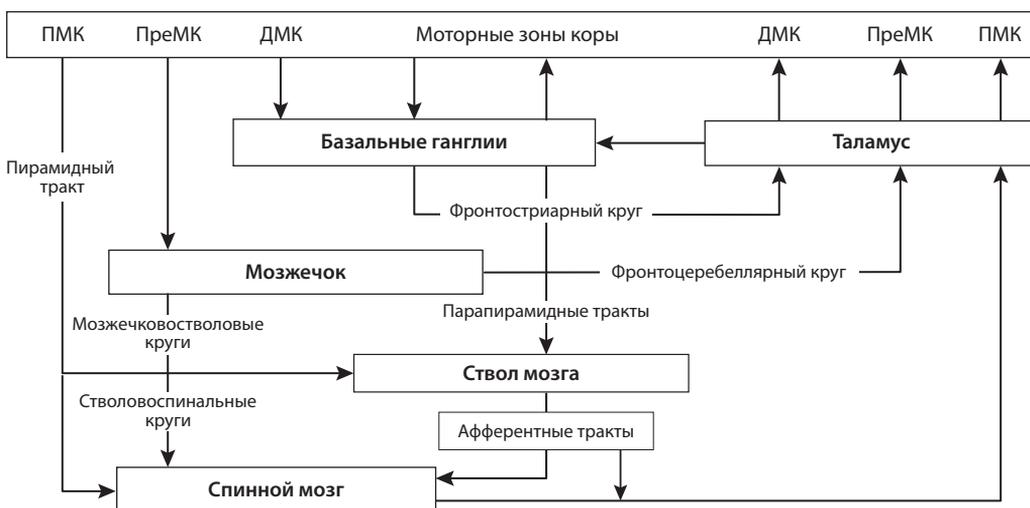


Рис. 1.1. Система регуляции движений. ПреМК – премоторная кора; ПМК – первичная моторная кора; ДМК – дополнительная моторная кора.

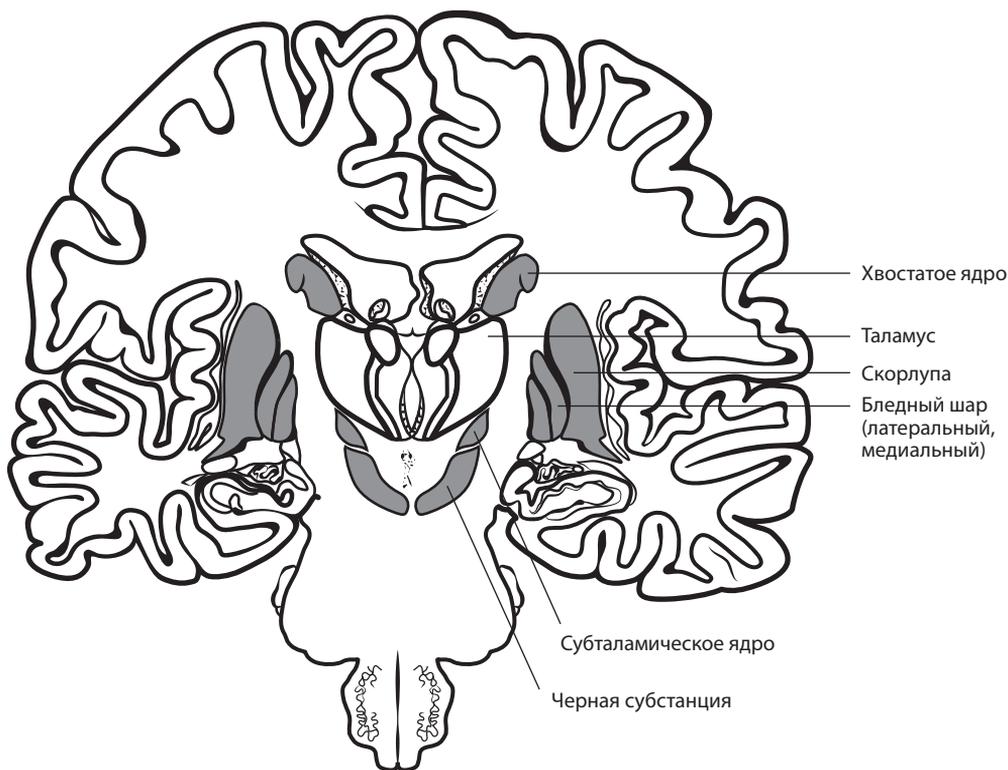


Рис. 1.2. Базальные ганглии и таламус.

Ск, ХЯ и БШ в совокупности образуют полосатое тело (*corpus striatum*). ХЯ и Ск имеют общее эмбриональное происхождение, сходную цитоархитектонику и в сумме обозначаются как неостриатум, или *стриатум*. Их передние отделы объединены, но кзади головка ХЯ отделена от Ск верхней частью внутренней капсулы. К стриатуму часто относят также 2 дополнительные структуры: прилежащее ядро (*n. accumbens*), примыкающее к передней вентральной части Ск, и обонятельный бугорок, которые, наряду с вентромедиальной частью головки ХЯ, объединяют термином «вентральный стриатум». Ск и БШ совместно образуют лентикулярное (чечевицеобразное) ядро (*n. lentiformis*). БШ лежит медиальнее скорлупы и обозначается как палеостриатум, или *паллидум*. Внутренней медуллярной пласти-

ной БШ разделен на наружный (БШн) и внутренний (БШв) сегменты, которые имеют различное строение и функцию. Кнаружи от Ск располагается тонкая полоска серого вещества *claustrum* (ограда), которая, как и вентральный стриатум, играет важную роль во взаимоотношениях базальных ганглиев и лимбических структур.

СТЯ расположено на стыке среднего и промежуточного мозга, примыкая сверху к вентральной части таламуса, а снизу – к передней части ЧС. ЧС располагается в среднем мозге, дорсальнее ножек мозга. В ней выделяют 2 части: дорсальную компактную часть (ЧСк) и вентральную ретикулярную часть (ЧСр), которые существенно различаются по строению и функции. В то же время БШв и ЧСр имеют сходную цитоархитектонику и функцию, и их мож-

но рассматривать как 2 части единой структуры, разделенные внутренней капсулой [13, 15].

Понимание роли базальных ганглиев в моторном контроле и экстрапирамидных расстройствах во многом определяется знанием их корковых и подкорковых проекций, а также их внутренних связей. В отличие от других структур, участвующих в регуляции движений, базальные ганглии не связаны с восходящими сенсорными путями, и основным источником информации для них являются различные зоны коры больших полушарий. Коровая афферентация поступает в систему базальных ганглиев главным образом через стриатум (Ск и ХЯ), СТЯ и отчасти через таламостриарные связи, компактную часть ЧС и область вентральной покрывки [15–17].

### 1.1.1. Стриатум

Стриатум – наиболее крупное ядро базальных ганглиев. Он получает прямую афферентацию от большинства отделов коры и лимбических структур, включая миндалину и гиппокамп. Через таламус он получает афферентацию от сенсорных и мотивационных структур ствола. Число афферентных путей от церебральной коры и таламуса примерно одинаковое. Состояние стриатума модулируется со стороны компактной части ЧС (дофаминергической системой), швом среднего мозга (серотонинергической системой) и педункулопонтинным ядром (ППЯ) (холинергической системой). Стриатум получает афферентацию от следующих отделов коры:

- моторных: первичной моторной (ПМК), премоторной (ПреМК) и дополнительной моторной (ДМК);
- сенсорных (первичных и вторичных);
- ассоциативных (префронтальной коры, задних отделов теменной коры);
- лимбических (передней поясной коры и др.).

Каждая из этих корковых областей проецируется на строго определенную территорию стриатума: моторные зоны и первичная соматосенсорная кора – на Ск, префронтальная кора – на головку ХЯ, зрительная и слуховая кора – на хвост ХЯ. Ассоциативные зоны теменной коры диффузно проецируются на весь стриатум. Вентральный (лимбический) стриатум получает импульсацию от лимбических структур (миндалина, гиппокамп, гипоталамуса, передней поясной и медиальной орбитофронтальной коры), а также от холинергических ядер переднебазальных отделов мозга, вентральных отделов покрывки среднего мозга и ассоциативных зон височной коры. Лимбическая, ассоциативная и сенсомоторная проекционные зоны стриатума последовательно располагаются вдоль линии между вентромедиальной и дорсолатеральной префронтальной корой.

Базальные ганглии, получая сигналы от различных когнитивных, моторных, сенсомоторных, мотивационно-эмоциональных структур, являются функциональным модулятором самых разнообразных зон мозга.

Стриарные проекции сенсомоторных зон коры устроены по соматотопическому принципу. При этом в дорсолатеральной части Ск сосредоточены нейроны, имеющие отношение к регуляции движений ног, в вентромедиальной зоне – нейроны, регулирующие движения в орофациальной области, а промежуточное положение занимают нейроны, участвующие в регуляции движений рук. Эти зоны имеют характер полос, протянувшихся параллельно rostrocaudальной оси скорлупы. При этом каждая из этих зон, регулирующих движения в том или ином регионе, представляет собой не единую область с четкими границами, а скорее перекрывающиеся множественные дискретные зоны, расположенные в пределах ограниченной

территории стриатума. Соматотопическая организация проекционных зон сохраняется и на уровне других базальных ганглиев [1, 5, 28].

Девяносто процентов нейронов стриатума составляют тормозные ГАМКергические шиповатые нейроны средних размеров, которые относятся к двум популяциям, экспрессирующим разные нейроактивные пептиды (субстанция Р и динорфин или энкефалин) и, соответственно, разные типы дофаминовых рецепторов ( $D_1$  или  $D_2$ ), которые позитивно или негативно модулируют цАМФ-сигнальный путь в этих нейронах. Эти нейроны оказывают тормозное влияние на другие ядра базальных ганглиев. Кроме того, они посылают локальные коллатерали к прилегающим клеткам. Колокализация ГАМКергической и пептидергической систем обеспечивает локальный баланс ингибиторных и возбуждающих влияний. Оставшиеся 5–10% нейронов стриатума являются чисто ГАМКергическими или холинергическими вставочными нейронами. Каждый стриатум связан с корой как ипсилатеральной, так и контралатеральной полушария. Кортико-стриарные афферентные пути преимущественно следуют от нейронов V слоя коры через внутреннюю и наружную капсулу, а к контралатеральному стриатуму – через субкаллозальный пучок. Некоторые корковые нейроны контактируют строго соматотопически с ограниченным числом стриарных нейронов, тогда как другие нейроны проецируются диффузно. Коровая афферентация поступает в стриатум и непрямым путем – через кортико-таламостриарные связи и коллатерали кортико-оливарных и кортико-понтинных путей. На окончаниях кортико-стриарных волокон выделяется глутамат, оказывающий стимулирующее действие на стриарные нейроны [2, 16, 36].

Второй основной источник возбуждающей глутаматергической афферента-

ции для стриарных нейронов – интра-ламинарные ядра таламуса (центромедианное и парафасцикулярное). Центромедианное ядро преимущественно проецируется на нейроны скорлупы, связанные с сенсомоторными зонами коры, а парафасцикулярное ядро – на нейроны ХЯ, связанные с ассоциативными или лимбическими зонами коры. Функциональное значение таламостриарных влияний остается плохо изученным.

Кроме того, на функциональное состояние стриарных нейронов оказывают влияние дофаминергические нейроны ЧСк, вентральной зоны покрышки и ретроубральной зоны среднего мозга, нейроны миндалины и холинергических ядер переднебазальных отделов мозга, серотонинергические нейроны дорсального ядра шва среднего мозга и норадренергические нейроны голубого пятна.

Шиповидные ГАМКергические проекционные нейроны оценивают и интегрируют всю информацию, получаемую стриатумом от коры и других источников, и в переработанном виде передают ее нейронам других базальных ганглиев. Для проекционных нейронов стриатума характерен низкий уровень спонтанной активности в покое. Но они способны физически разряжаться при получении возбуждающих сигналов от корковых или таламических нейронов. Большинство проекционных нейронов имеют строго определенные сенсомоторные поля и разряжаются избирательно в связи со специфическими параметрами движения или его подготовки [3, 4].

С параметрами движения связана активность нейронов в той части Ск, которая получает афферентацию от моторных зон коры. В ХЯ, передних отделах Ск и лимбическом стриатуме, получающих афферентацию от префронтальной коры, передней поясной коры, ассоциативных зрительных зон

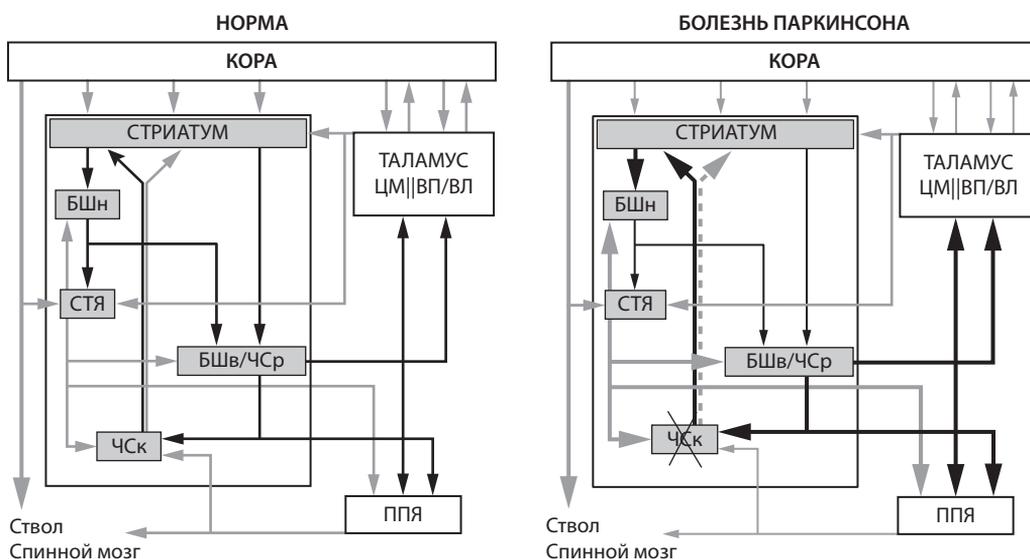
## 1.4. Патофизиология экстрапирамидных синдромов

### 1.4.1. Патофизиология паркинсонизма

Синдром паркинсонизма характеризуется сочетанием гипокинезии с ригидностью и/или тремором покоя. Четвертым кардинальным симптомом паркинсонизма считается поструральная неустойчивость – нарушение способности поддерживать равновесие при изменении положения тела. Хотя указанные основные симптомы паркинсонизма часто сочетаются и, по-видимому, имеют общие отправные точки в патогенезе, их конкретные механизмы могут существенно различаться, что предопределяет их относительную независимость друг от друга и различную чувствительность к фармакологическим и нейрохирургическим методам лечения.

Методы функциональной визуализации и нейрофизиологические исследо-

вания свидетельствуют о недостаточной активации ДМК как ведущей причине гипокинезии, причем этот признак устраняется при коррекции дефицита дофамина. Это можно связать с нарушением функционирования моторного круга и разобщением базальных ганглиев и ДМК. Дисфункция моторного круга может проистекать из поражения различных его звеньев. При БП в результате дегенерации нейронов ЧСк, иннервирующих сенсомоторную зону стриатума, может происходить растормаживание непрямого пути (из-за недостаточной активации дофамином  $D_2$ -рецепторов) и снижение активности прямого пути (из-за недостаточной активации дофамином  $D_1$ -рецепторов). Оба этих изменения приводят к усилению импульсации СТЯ и БШв/ЧСр, направляющейся в вентральное переднее и вентральное латеральное ядра таламуса, торможению таламокортикальных нейронов и нарушению функциональной активности ДМК (рис. 1.4). При этом решаю-



**Рис. 1.4.** Корково-подкорковые взаимоотношения в норме и при болезни Паркинсона. Черные стрелки обозначают тормозные связи, серые – возбуждающие связи, толщина стрелок соответствует уровню активности той или иной структуры. Поврежденная структура перечеркнута.

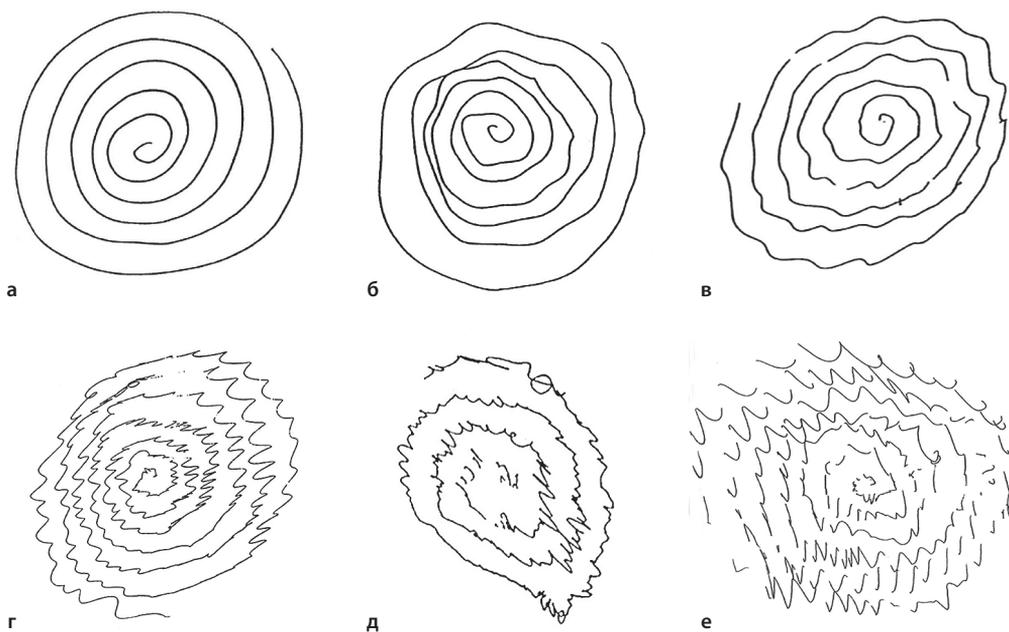


Рис. 2.10. Рисунок спирали Архимеда по мере усиления эссенциального тремора (от а до е).

(46–60 лет), в пожилом и старческом возрасте (>60 лет). По распределению выделяют фокальный, сегментарный, гемип- и генерализованный типы тремора.

Синдромально выделяют:

1) *усиленный физиологический тремор* – это высокочастотное (8–12 Гц) преимущественно постуральное дрожание в руках или любой другой части тела, возникающее при волнении, утомлении, под действием холода и некоторых лекарственных средств, при абстинентном синдроме, тиреотоксикозе, гипогликемии, интоксикациях;

2) *ЭТ* – характеризуется двусторонним относительно симметричным кинетико-постуральным дрожанием в руках, к которому по мере прогрессирования может присоединяться аксиальный тремор, вовлекающий голову, нижнюю челюсть, голосовые связки, а также нижние конечности;

3) *паркинсонический тремор* – тремор покоя частотой 3–6 Гц, часто сочетающийся с ротаторным компонентом, что

внешне может напоминать «скатывание пилюль» или завод механических часов;

4) *дистонический тремор* – фокальный, переменный по амплитуде, асимметричный, низкочастотный тремор, возникающий на фоне дистонической позы и усиливающийся при попытке больного сопротивляться тоническому гиперкинезу, но уменьшающийся под действием корригирующих жестов;

5) *мозжечковый тремор* – преимущественно интенционный или интенционно-постуральный низкочастотный тремор;

6) *мезэнцефальный («рубральный») тремор, или тремор Холмса*, – крупно-размашистое низкочастотное дрожание, представляющее собой комбинацию постурального и кинетического тремора с тремором покоя;

7) *нёбный тремор* (нёбная «миоклония») – особый тип постурального тремора, характеризующийся быстрыми ритмичными движениями мягкого нёба частотой примерно 1 Гц;

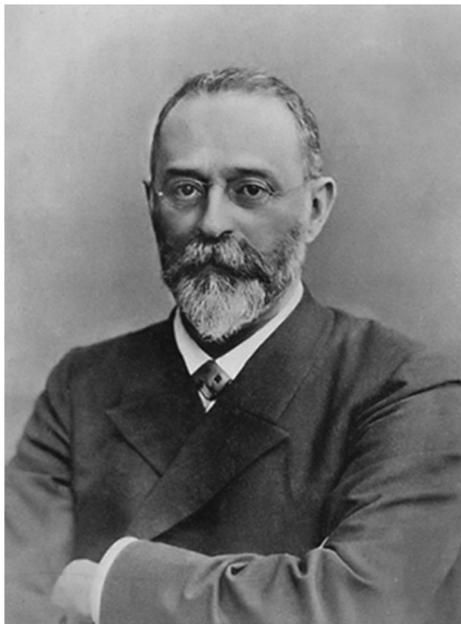


Рис. 2.11. Лазарь Соломонович Минор (1855–1942).

8) *тремор при полиневропатиях* – по-стурально-кинетическое дрожание частотой 3–10 Гц.

Тремор следует дифференцировать с *астериксисом* – аритмичным тремороподобным крупноразмашистым гиперкинезом, представляющим собой негативную миоклонию.

Основной формой первичного тремора является *ЭТ* – наследственное доброкачественное дрожание, представляющее собой самое частое экстрапирамидное заболевание и преимущественно проявляющееся кинетико-постуральным тремором в обеих руках. Подобно БП (которая весьма гетерогенна и выходит за рамки одной патологии), *ЭТ* представляет собой своего рода «химеру» (по выражению знаменитого английского невролога Эндрю Лииса), являясь и синдромом, и нозологической формой. Анализ семейных случаев указывает на аутосомно-доминантный тип наследования, при этом пенетрантность и экспрессивность патологических генов данного заболевания переменна. Важный

вклад в определение нозологического статуса *ЭТ* внес знаменитый российский невролог Л.С.Минор (рис. 2.11).

Спорадические случаи, составляющие не менее половины всех случаев заболевания, клинически сходны с семейными, но в среднем проявляются позднее, чем семейные (часто после 60 лет). Сенильный тремор рассматривают как вариант *ЭТ*, возникающего в позднем возрасте (все случаи спорадические). Помимо рук, тремор может вовлекать голову, голосовые связки, ноги, нижнюю челюсть, губы, язык, туловище. Частота тремора колеблется у разных больных от 6 до 10 Гц. С возрастом частота тремора уменьшается (до 4 Гц), а его амплитуда увеличивается, одновременно может присоединиться тремор покоя. Другие неврологические признаки обычно отсутствуют, но у части больных выявляются гипомимия, ригидность в конечностях или минимальные атактические проявления. В случаях, когда развернутая картина *ЭТ* дополняется более явными и нарастающими признаками паркинсонизма, следует подумать о сочетании *ЭТ* и БП. В части случаев *ЭТ* сопровождается и другими экстрапирамидными синдромами, например фокальной дистонией или миоклонией (*ЭТ-плюс*) [46, 49, 53].

Как особые варианты первичного тремора рассматривают:

- первичный ортостатический тремор;
- первичный фокальный тремор (например, голосовых связок и языка);
- первичный кинезиоспецифический тремор (например, первичный писчий тремор).

Уже упоминалось, что последние 2 типа тремора феноменологически занимают промежуточное положение между тремором и фокальной дистонией. Изолированный тремор головы, возникающий на фоне ее дистонической позы, как правило, представляет собой дистонический тремор, являясь вари-

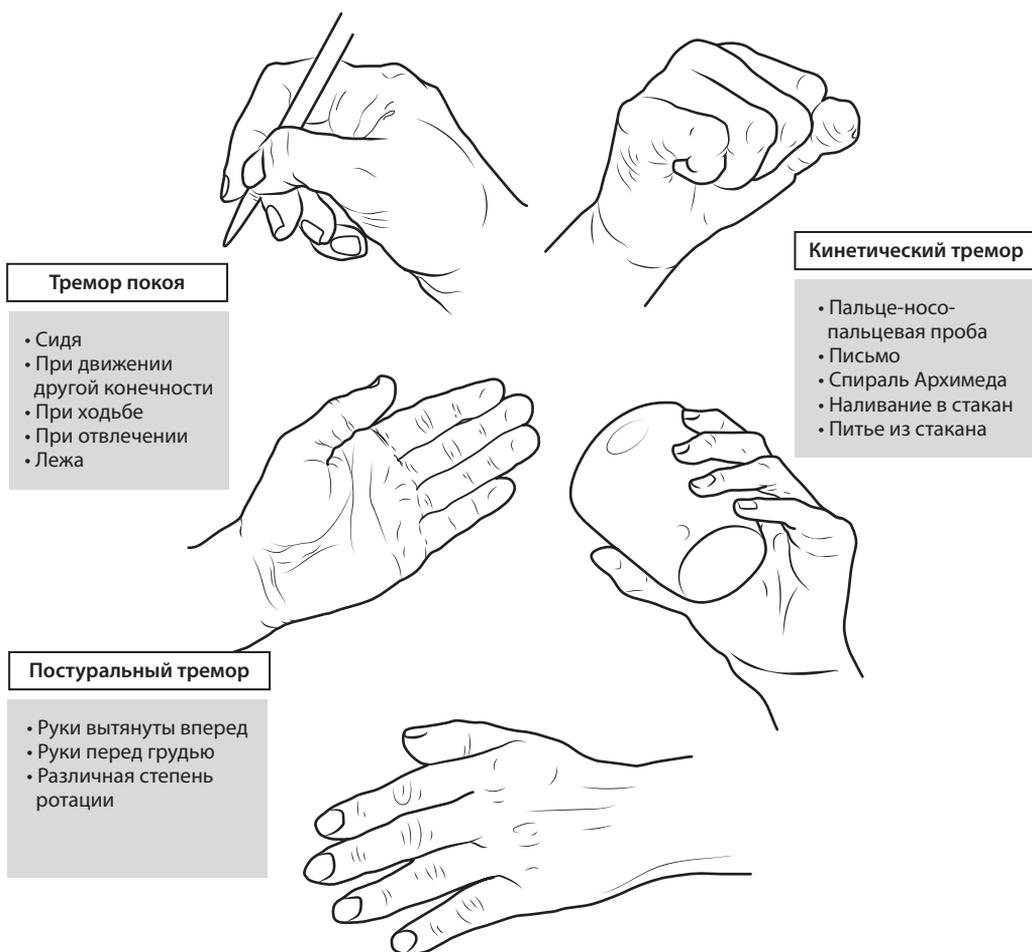


Рис. 2.12. Методы клинической оценки различных типов тремора.

антом фокальной дистонии. Тем не менее в некоторых семейных случаях ЭТ у отдельных членов семьи наблюдался изолированный тремор головы, поэтому вопрос о синдромальной принадлежности последнего окончательно не решен. Методы клинической оценки различных типов тремора представлены на рисунке 2.12.

### 2.6.3. Дистония

Дистония (мышечная дистония) – синдром, характеризующийся произвольными медленными (тоническими)

или повторяющимися быстрыми (клинико-тоническими) движениями, вызывающими вращение (отсюда термин «торсионная дистония»: от лат. *torsio* – вращение, скручивание), сгибание или разгибание туловища и конечностей с формированием постоянных или транзиторных патологических поз или ассоциированными с определенной позой. В отличие от более быстрого и хаотичного хореического гиперкинеза, рисунок дистонического гиперкинеза более стереотипен и упорядочен.

Дистонические феномены многообразны и включают преходящие дис-

тонические спазмы, которые иногда бывают столь быстрыми, что напоминают миоклонию (при «клонической» форме дистонии), или относительно ритмичный *дистонический тремор*, обычно усиливающийся при попытке больного преодолеть дистоническую позу. Дистонические спазмы могут вовлекать аксиальную мускулатуру и проксимальные (торсионный спазм) или дистальные отделы конечностей (атетод).

Характерная особенность дистонического гиперкинеза – возникновение или усиление при произвольных движениях. Первоначально гиперкинез имеет преходящий характер, возникая лишь при определенном движении или определенной позе, но постепенно становится постоянным, сохраняясь и в покое (независимо от занимаемой позы).

Эта эволюция дистонии весьма характерна, а проявления динамичности гиперкинеза, такие как улучшение после сна, влияние корригирующих жестов и изменений позы (дистония часто усиливается в вертикальном положении и уменьшается в горизонтальном), наличие парадоксальной кинезии (уменьшение гиперкинеза при изменении привычного двигательного стереотипа), колебания симптоматики ото дня ко дню, влияние эмоционального состояния, возможность кратковременной произвольной коррекции патологической позы, позволяют отличить дистонию от заболеваний скелетно-мышечной системы, вызывающих более фиксированные изменения позы (псевдодистонии) [11].

По распространенности гиперкинеза выделяют:

- *фокальную дистонию*, захватывающую небольшую часть тела: голову и мышцы лица (краниальная дистония), шею (цервикальная дистония), голосовые связки (ларингеальная дистония), руку или ногу (дистония

конечности), туловище (туловищная дистония);

- *сегментарную дистонию*, вовлекающую 2 и более смежные части тела, например голову (лицо) и шею или голосовые связки (синдром Мейжа), шею и руку (цервикобрахиальная дистония) либо шею и туловище (аксиальная дистония);
- *мультифокальную дистонию*, вовлекающую 2 и более несмежные части тела (например, лицо и ногу);
- *гемидистонию*, вовлекающую одноименные конечности и обычно имеющую вторичный характер;
- *генерализованную дистонию*, вовлекающую более двух смежных частей тела, а также туловище.

Почти 90% случаев дистонии составляет первичная дистония, которая проявляется только дистоническим гиперкинезом. Она имеет генетический (наследственный) характер, но бывает представлена как семейными, так и спорадическими случаями. По возрасту манифестации дистонии выделяют форму с началом в раннем детском возрасте (до 2 лет); в детском возрасте (3–12 лет); в подростковом возрасте (13–20 лет); в молодом возрасте (21–40 лет); в зрелом возрасте (>40 лет). При раннем начале (как правило, до 12 лет) дистония обычно имеет наследственный характер, часто начинается с дистального отдела одной ноги или, реже, одной руки, а затем генерализуется, вовлекая туловище.

При более позднем начале (после 20 лет) дистония чаще представлена спорадическими случаями, первично вовлекает мышцы верхней части тела (шеи, краниальной мускулатуры или руки), а в последующем либо остается фокальной, либо захватывает соседние отделы (т.е. становится сегментарной), но генерализация дистонии наблюдается крайне редко [39].

В классическом варианте дистония наследуется по аутосомно-доминантно-

му типу и связана с мутацией в локусе гена DYT1 на 9-й хромосоме, кодирующего белок торсин А. Реже встречаются другие варианты генерализованной дистонии с наследованием по аутосомно-рецессивному или рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу [48, 54]. Подробнее это рассматривается в главе 12.

Фокальные формы встречаются примерно в 10 раз чаще, чем генерализованные. К числу частых фокальных вариантов относятся краниальная дистония, включающая блефароспазм и оромандибулярную (орофациальную) дистонию, и цервикальная дистония. Сочетание орофациальной дистонии с гиперкинезом других мышц лица, в том числе с блефароспазмом и дистонией мышц шеи (сегментарная кранио-цервикальная дистония), обозначают как *синдром Мейжса*. Вариант оромандибулярной дистонии, проявляющийся произвольным открыванием рта и высовыванием языка, называют синдромом Брейгеля ввиду сходства с лицом зевающего человека, изображенного на картине Питера Брейгеля-старшего. Однако это эпонимическое обозначение вносит лишь дополнительную путаницу в терминологию и в последние годы употребляется все реже.

В некоторых семейных случаях сегментарной краниоцервикальной дистонии, при которой имеется сочетание спастической кривошеи с блефароспазмом и орофациальной дистонией, выявлен генетический дефект (ген DYT6 на 8-й хромосоме). В семейных случаях чисто цервикальной дистонии выявлен патологический ген DYT7 на 18-й хромосоме. Однако причина большинства случаев цервикальной дистонии остается неясной (идиопатическая цервикальная дистония).

В последние годы выделена группа заболеваний, условно обозначаемых как *дистония-плюс*, при которых дис-

тонический гиперкинез сопровождается другими экстрапирамидными расстройствами:

- симптомами паркинсонизма (например, дистония-паркинсонизм, чувствительная к леводопе, – ДОФА-чувствительная дистония);
- миоклонией (миоклоническая дистония).

Вторичная (симптоматическая) дистония составляет не более 5–10% случаев дистонии. После очагового повреждения базальных ганглиев или таламуса (например, при инсульте) дистония может развиваться спустя несколько месяцев, иногда на фоне регресса гемипареза («отставленная» дистония). Дистония конечности изредка возникает на фоне тяжелой рефлекторной симпатической дистрофии (комплексный регионарный болевой синдром 1-го типа), возникшей после периферической травмы (так называемая фиксированная дистония, которую некоторые авторы относят к функциональной [см. главу 20]).

Важнейшей причиной вторичной дистонии служит воздействие лекарственных средств, прежде всего нейролептиков, метоклопрамида, препаратов леводопы, антиконвульсантов. В сочетании с другими неврологическими синдромами дистония наблюдается при широком круге мультисистемных дегенеративных и наследственных метаболических заболеваний.

#### 2.6.4. Хорея

Хорея – быстрый (фазический) гиперкинез, представляющий собой поток нерегулярных по времени и амплитуде хаотичных вычурных мультифокальных движений, который внешне напоминает гримасничанье, ужимки, причудливые танцевальные движения.

Хорея – один из немногих экстрапирамидных гиперкинезов, первичные формы которых по частоте уступают



Рис. 2.13. Большая хорея (с картины Питера Брейгеля Младшего (1564–1636), изображающей пляску святого Иоанна).

вторичным. Например, лекарственные дискинезии у пациентов с БП, носящие хореиформный характер, встречаются гораздо чаще, чем любая форма первичной хореи. Самая частая дегенеративная хорея – БГ – наследственное прогрессирующее заболевание, при котором хорея сочетается с деменцией и другими экстрапирамидными синдромами, поэтому, являясь по сути первичной хореей, она близка к группе мультисистемных дегенераций. Более того, БГ – одно из немногих заболеваний, при которых может наблюдаться практически любое двигательное расстройство. В связи с этим термин «БГ» предпочтительнее, чем более традиционный для отечественной литературы термин «хорея Гентингтона». Следует упомянуть об ошибочности отождествления хореи Гентингтона и так называемой большой хореи. Под последней понимают массовые конверсионные или искусственные расстройства движений, контагиозно захватывающие толпу, которая в религиозном экстазе стекалась во время церковных праздников к храмам (рис. 2.13).

Малая хорея, являющаяся осложнением ревматизма и в прошлом составляющая значительную часть случаев вторичной хореи, в последние годы возникает исключительно редко. В связи с этим при возникновении хореи в детском или юношеском возрасте важно исключать иные причины синдрома: сосудистую хорею, системную красную волчанку, тиреотоксикоз, антифосфолипидный синдром, полицитемию, хроническую печеночную энцефалопатию, аутоиммунный энцефалит, паранеопластический синдром, нейросифилис и др. [35, 52, 57]. В целом первичные формы хореи, в отличие, например, от дистонии, уступают по удельному весу вторичным формам.

Хорея часто сопровождается:

- снижением или (реже) повышением мышечного тонуса;
- имперсистенцией – неспособностью длительно удерживать поднятую вверх руку, высунутый язык или другую позу, особенно при выполнении конкурирующего движения;
- «застывающими» рефлексам (особенно коленными);

- паракинезией – попытками преформировать произвольное движение в видимость произвольного.

### 2.6.5. Баллизм

Баллизм характеризуется быстрыми размахистыми (баллистическими) произвольными движениями конечностей, преимущественно вовлекающими их проксимальные отделы и нередко имеющими ротаторный характер. По своему рисунку он близок к хорее и иногда рассматривается как ее вариант (хореобаллизм). Гиперкинез чаще всего вовлекает лишь одну половину тела (гемибаллизм), реже – обе ноги (парабаллизм), но может быть и генерализованным (бибаллизм) [33]. Гемибаллизм чаще всего связан с ишемическим или геморрагическим инсультом с вовлечением СТЯ, реже – непосредственно связанных с ним структур моторного круга. Редкими причинами гемибаллизма служат артериовенозная мальформация, инфекции (в том числе абсцесс мозга, токсоплазмоз, нейросифилис, туберкулез, криптококкоз), ЧМТ, опухоль мозга или рассеянный склероз, метаболические нарушения, воздействие лекарственных средств (антиконвульсантов, препаратов леводопы, ибупрофена, оральных контрацептивов) [55].

### 2.6.6. Атетоз

Атетоз представляет собой медленный тонический гиперкинез, промежуточный между хореей и дистонией. «Ползущее» распространение гиперкинеза придает произвольным движениям в дистальных отделах конечностей червеобразный характер, а в проксимальных отделах – змееобразный характер. Как и при хорее, движения носят непрерывный характер, но, в отличие от нее, они более медленны, спокойны, однообразны, сопровождаются развитием

непостоянных преходящих патологических поз. Энергичное волевое усилие, фиксация конечности или отвлечение внимания могут на короткое время прекратить патологическое движение.

Атетоз обычно возникает при повреждении базальных ганглиев различной природы в перинатальном периоде или раннем детском возрасте. Как самостоятельный синдром описан двойной атетоз, который принято считать гиперкинетической формой ДЦП. Как и другие синдромы ДЦП, двойной атетоз может быть связан с воздействием инфекций и гипоксии в перинатальном периоде, ядерной желтухой вследствие резус-конфликта, родовой травмой. При ядерной желтухе зоны отложения билирубина в полосатом теле на Т1-взвешенных изображениях при МРТ имеют гиперинтенсивный характер и требуют дифференциальной диагностики с марганцевой энцефалопатией (см. главу 10). Атетоз как симптом может наблюдаться при наследственных заболеваниях с поражением экстрапирамидной системы (БГ, ГЛД), а также при поражении базальных узлов различной этиологии: при травмах, инфекциях, интоксикации (окисью углерода, сероуглеродом), лекарственных воздействиях (прием фенотиазина), лейкодистрофиях, синдроме Леша–Найхана.

### 2.6.7. Миоклония

Миоклонии характеризуются произвольными внезапными кратковременными отрывистыми неритмичными или ритмичными сокращениями отдельных мышц или мышечных групп.

По распределению гиперкинеза выделяют: генерализованную, мультифокальную, сегментарную и фокальную миоклонию. По механизму возникновения различают: 1) спонтанные миоклонии; 2) рефлекторные миоклонии, возникающие при внезапном звуке,

вспышке света, прикосновении; 3) кинетические (акционные) миоклонии, возникающие только при произвольном движении [22].

По патофизиологическому механизму различают позитивные миоклонии, связанные с мышечным сокращением, и негативные миоклонии, вызванные кратковременным выключением мышечного тонуса. Описаны 3 варианта негативной миоклонии: 1) астериксис при печеночной и других токсико-метаболических энцефалопатиях; 2) миоклония аксиальных мышц и нижних конечностей (с «припадающей» походкой и внезапными падениями); 3) эпилептическая негативная миоклония. У пожилых относительно редко встречается ортостатическая миоклония, вызывающая нарушения ходьбы [51].

Миоклонии – относительно примитивный и универсальный гиперкинез, который наблюдается как в норме (физиологическая миоклония), так и в патологии. По локализации генерирующего очага выделяют корковую, подкорковую, стволовую (иногда их объединяют в единую подкорково-стволовую форму), сегментарную (спинальную) и периферическую миоклонии. Наиболее часто встречается физиологическая миоклония, характеризующаяся гипническими подергиваниями.

Отличительной чертой корковой миоклонии (самой частой формой патологической миоклонии) являются ее рефлекторный и кинетический характер, фокальное или мультифокальное распределение гиперкинеза, преимущественное вовлечение лица и дистальных отделов конечностей. У пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и синдромом паркинсонизма (при МСА, ДТЛ, КБД) нередко приобретает форму полиминимиоклонуса – рефлекторные подергивания отдельных пальцев. При полимиографии выявляются вспышки менее 50 мс, при исследова-

нии соматосенсорных вызванных потенциалов – гигантские потенциалы.

Подкорковая миоклония обычно проявляется только при движении (кинетическая миоклония), имеет мультифокальный характер, чаще всего вовлекает мышцы лица, шеи, проксимальные отделы верхних конечностей и нередко сочетается с дистонией (миоклоническая дистония). Подкорковые миоклонии возникают в результате разрядов во внутреннем сегменте бледного шара и мозжечка. Продолжительность вспышек при полимиографии превышает 100 мс.

Стволовая миоклония обычно бывает генерализованной и имеет преимущественно рефлекторный характер. Сегментарная миоклония вовлекает мышцы, иннервируемые одним или несколькими смежными уровнями мозгового ствола или сегментами спинного мозга.

По временному рисунку выделяют неритмичную, осцилляторную и ритмичную миоклонию (миоритмию). Последняя напоминает тремор, но при треморе мышечные сокращения следуют друг за другом без перерыва, тогда как при миоритмии между отдельными мышечными сокращениями отмечаются определенные интервалы. Сочетание окуломастикаторной миоритмии с деменцией и парезом зрения характерно для болезни Уиппла.

Как и при других гиперкинезах, можно выделить 3 группы заболеваний, вызывающих миоклонию. К первичной относится прежде всего *эссенциальная миоклония*, которая начинается чаще всего на 2–3-м десятилетии жизни и проявляется главным образом мультифокальными миоклоническими подергиваниями, вовлекающими мимические мышцы, мышцы шеи, верхних конечностей, туловища, иногда – ног и усиливающимися при движении и волнении. Возможны как спорадические, так и семейные случаи, указывающие на аутосомно-доминантный тип наследования. У неко-

## **Раздел II. Паркинсонизм**

## Болезнь Паркинсона

БП – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов ЧС, а также других отделов нервной системы, как правило, с образованием в них особых внутриклеточных включений (ТЛ), проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, нарушением равновесия и ходьбы, а также широким спектром немоторных симптомов.

### 3.1. Краткая историческая справка

Как самостоятельная нозологическая форма заболевание описано в 1817 г. знаменитым английским врачом Джеймсом Паркинсоном (James Parkinson, 1755–1824) в «Эссе о дрожательном параличе» [208]. Дж.Паркинсон исключительно точно описал большинство основных проявлений заболевания: тремор покоя, согбенность, шарканье при ходьбе, ретропульсию, указав также на прогрессирующий характер заболевания, неуклонно ведущего к обездвиженности и летальному исходу. В 1860-е годы французский невролог Ж.-М.Шарко (1853–1940), внесший весьма существенный вклад в описание клинической картины заболевания (он впервые отметил наличие мышечной ригидности, микрографии, сенсорных и психических расстройств), предложил в честь

Дж.Паркинсона назвать заболевание его именем.

Только в 1912 г. немецким нейроморфологом F.Lewy в нейронах базальных ядер переднего мозга и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва у пациентов, страдавших БП, были описаны эозинофильные включения. В 1919 г. выдающийся отечественный невролог К.Н.Третьяков описал аналогичные включения в нейронах ЧС, назвав их тельцами Леви и показав, что с поражением именно этого отдела мозга связано развитие заболевания. В середине XX века определена роль дефицита дофамина в базальных ганглиях в патогенезе заболевания и возможность его эффективного лечения с помощью предшественника дофамина леводопы, что связано с именами Н.Ehringer и О.Hornykiewicz (1960). Современный этап исследований БП начался с выявления значения пресинаптического белка альфа-синуклеина в патогенезе повреждения нервных клеток и формировании ТЛ. Хотя нозологический статус БП считается устоявшимся, в последние годы БП все чаще рассматривают как клинико-патоморфологический синдром, связанный с избирательной дегенерацией нигростриарных нейронов, который может возникать в рамках нескольких заболеваний, в том числе вызванных различными генетическими мутациями. Если поиски прижизненных лабораторных и нейровизуализационных биомаркеров альфа-синукле-

инопатий увенчаются успехом, появится возможность ранней диагностики на продромальном этапе заболевания, а также более строгого отнесения к БП только тех случаев, которые связаны с отложением альфа-синуклеина в форме ТЛ.

## 3.2. Эпидемиология

БП – одно из наиболее частых хронических инвалидирующих неврологических заболеваний. Она наблюдается во всех странах мира и во всех этнических группах. В некоторых исследованиях показано, что в азиатских и африканских странах заболеваемость БП ниже, чем в Европе и Северной Америке, однако эти различия объясняются не столько расовыми особенностями, сколько неодинаковыми условиями жизни, в частности доступностью медицинской помощи и влиянием факторов внешней среды.

Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 120 до 200 на 100 тыс. населения, заболеваемость – от 12 до 20 на 100 тыс. населения в год. До 50 лет БП встречается редко, но с возрастом показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут, причем у лиц старше 70 лет заболеваемость достигает 55 на 100 тыс. населения в год, а у лиц старше 85 лет – 220–304 на 100 тыс. в год. Распространенность БП среди лиц старше 65 лет – 1–2%. Ориентировочное число пациентов с БП в мире в настоящее время достигло 6 млн.

Небольшое популяционное исследование, проведенное в Солнечногорском районе Московской области, показало: расчетная распространенность БП составила 139,9 случая на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 16,3 случая на 100 тыс. населения в год [8, 9]. Это примерно соответствует показателям,

полученным в других восточноевропейских странах.

БП несколько чаще встречается у мужчин. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин варьирует от 1,1 до 1,8, составляя в среднем 1,2–1,3. Различия в заболеваемости между мужчинами и женщинами наиболее выражены в двух возрастных периодах – до 60 лет и после 70 лет. В большинстве эпидемиологических исследований показана относительная стабильность заболеваемости БП и тенденция к увеличению распространенности БП, связанная с «постарением» населения и улучшением выживаемости пациентов с БП. В последние годы в ряде развитых европейских стран отмечена тенденция к увеличению не только распространенности, но и заболеваемости БП, что связывают с промышленным или бытовым загрязнением окружающей среды. Предполагают, что указанная тенденция может привести к тому, что численность больных с БП увеличится в ближайшие десятилетия в 2–3 раза.

## 3.3. Этиология и патогенез

Эволюция взглядов на причины БП отражала уровень развития неврологии и медико-биологических наук в целом и прошла сложный путь от представлений об исключительно экзогенной природе болезни до признания (и временами абсолютизации) роли генетических факторов в ее этиологии. На сегодняшний день твердо установлена значимость как экзогенных, так и эндогенных механизмов в развитии БП, причем в разных возрастных группах соотношение этих факторов различно.

Согласно современным данным, около 5–7% случаев БП представлены наследственными (монокенными) формами, тогда как большинство случаев являются спорадическими и имеют мульти-

факториальную природу. В основе спорадических случаев БП может лежать взаимодействие генетических факторов и экзогенных воздействий, в совокупности определяющих характер процессов клеточной детоксикации и репарации, кругооборота ксенобиотиков, энергетического и нейротрансмиттерного метаболизма у конкретного индивидуума [83, 217]. В целом большая или меньшая роль генетических факторов прослеживается более чем у трети пациентов.

### 3.3.1. Средовые факторы

*Нейроинфекции.* В первой половине XX в. основное значение в развитии БП придавалось ряду экзогенных факторов, в первую очередь вирусам и токсинам. Важным этапом в развитии этой концепции стала возникшая в 1918 г. эпидемия летаргического энцефалита (энцефалита Экономо), оставившая после себя огромное количество пациентов с постэнцефалитическим паркинсонизмом. Несмотря на очевидные различия между постэнцефалитическим и идиопатическим паркинсонизмом, многие годы БП связывали с вирусной инфекцией как ведущей причиной болезни. Более того, некоторые исследователи предполагали возможность исчезновения БП к 80-м годам XX в., поскольку, согласно расчетам, к указанному времени все перенесшие эту инфекцию лица должны были умереть [220]. Хотя в наши дни об «исчезновении» БП речь уже не идет, а экономовский энцефалит в мире практически не встречается, вклад вирусов и других инфекционных агентов в этиологию БП продолжает обсуждаться. Этому способствует тот факт, что паркинсонизм по-прежнему наблюдается на практике в качестве одного из возможных проявлений нейроинфекций, круг которых постоянно расширяется. К числу инфекционных

агентов, которые могут вызывать паркинсонизм, относятся вирусы, бактерии, паразиты, прионы [64]. В последнее время обсуждается возможность развития БП после перенесенной корона-вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [31]. Однако, по-видимому, вирус выступает в роли не причинного фактора БП, а катализатора уже начавшегося дегенеративного процесса. Следует все же подчеркнуть, что вторичный постинфекционный синдром паркинсонизма и первичный (идиопатический) паркинсонизм представляют собой разные состояния, и на сегодняшний день роль инфекции в этиологии БП прямого подтверждения не получила.

*Нейротоксины.* Наиболее доказанной может считаться этиопатогенетическая роль ряда нейротоксинов – ингибиторов дыхательной цепи митохондрий (пестициды, гербициды) и ингибиторов протеасомного комплекса [223, 233]. Показано, что хроническое системное воздействие ротенона, эпоксимицина и других подобных соединений воспроизводит в эксперименте практически все ключевые клинические, нейрохимические, патоморфологические и молекулярные характеристики БП [167]. Эпидемиологические исследования подтверждают эти заключения. Так, распространенность БП в сельских популяциях среди фермеров оказалась почти в 1,4 раза выше по сравнению с городским населением, а риск БП у работников плантаций в 1,5–2 раза выше общепопуляционного [92], что может служить подтверждением значимости в развитии заболевания пестицидов и других агентов, контакт с которыми по определению выше у занятых в сельскохозяйственном производстве лиц. Риск развития БП возрастает и при употреблении контаминированных пестицидами продуктов, колодезной воды и т.п. [83]. Молекулярной основой указанной ассоциации служит тот факт, что

ряд пестицидов и гербицидов (ротенон, диелдрин, паракват, манеб и др.) могут провоцировать конформационные изменения молекулы клеточного белка альфа-синуклеина и существенно ускорять темп формирования в нейронах альфа-синуклеиновых фибрилл [4, 167]. Последние являются основным субстратом патоморфологических клеточных маркеров БП – телец и нейритов Леви.

Синдром паркинсонизма вызывают также нейротоксины, которые специфически поражают дофаминпродуцирующие клетки среднего мозга, – 6-гидроксидофамин и МФТП. Они взаимодействуют со специфическими транспортерами, избирательно аккумулируются в нигростриарных нейронах и вызывают их гибель в результате превращения (под влиянием моноаминоксидазы типа В [МАО-В]) в наиболее токсичные свободнорадикальные метаболиты. Предполагается, что эти соединения могут поступать в организм с пищей, водой, воздухом. Воздействие и других обсуждаемых в литературе потенциальных «паркинсонических» нейротоксинов (таких как марганец, железо и соли некоторых других металлов) также определяет повышенный риск развития БП через рассмотренные механизмы – агрегацию альфа-синуклеина, повреждение митохондрий и/или индукцию окислительного стресса [92].

Важное значение экзогенных токсических соединений в происхождении БП подтверждается современными представлениями о наиболее ранних стадиях нейродегенеративного процесса при данном заболевании. Установлено, что еще до манифестации типичных для БП двигательных нарушений патологические синуклеинпозитивные включения выявляются в обонятельных луковицах и нейронах дорсального двигательного ядра блуждающего нерва, после чего они поэтапно появляются в более ростральных отделах

(ядра шва и ретикулярной формации, голубое пятно, ЧС и т.д.) [40, 273]. Более того, в латентном периоде БП четкие нейродегенеративные изменения «паркинсонического» типа (агрегаты альфа-синуклеина, тельца и нейриты Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах: в клетках мейсснера и ауэрбаха сплетений кишечника, пре- и паравертебральных ганглиях, в дистальных симпатических терминалях и ганглиях симпатического ствола, нейронах надпочечников, предстательной железы, слюнных желез, кожи и т.д. [20, 30, 74]. Есть основания считать, что вовлечение парасимпатических интрамуральных нейронов кишечника и клеток обонятельных ядер – это наиболее ранние события, которые указывают на возможность вдыхания и/или алиментарного поглощения триггерного патогена [119]. Последующее распространение патологического процесса может происходить по волокнам обонятельного и блуждающего нервов (с поражением соответствующих нейронов каудального ствола), а также по механизмам ретроградного аксонального транспорта (в периферической вегетативной нервной системе), что убедительно продемонстрировано у модельных животных. Генез этого процесса предположительно связан с трансинаптической передачей от клетки к клетке патологической формы альфа-синуклеина, что соответствует факту прогрессирования Леви-патологии при БП преимущественно вдоль сформированных нейронных путей [273]. Такая трансинаптическая диссеминация и саморепликация молекул альфа-синуклеина с аномальной конформацией при БП имеет сходство с молекулярными механизмами прионных болезней [195]. Динамика нейродегенеративного процесса с участием альфа-синуклеина, напоминающая развитие прионной патологии, получила ряд серьезных доказательств,

связанных с нейротоксическими эффектами альфа-синуклеиновых фибрилл, экстрагированных из мозга трансгенных животных или пациентов с различными формами синуклеинопатий, при их введении в вещество мозга грызунов и обезьян [193, 224, 228]. Гипотеза о прионной природе БП представляется одним из наиболее значительных достижений последних лет, но она нуждается в дополнительном экспериментальном подтверждении. В клинике косвенным обоснованием такой концепции может считаться выявленное в одном из исследований снижение риска развития БП после аппендэктомии, что связывают с предотвращением распространения альфа-синуклеина, накапливающегося в червеобразном отростке [152].

Большое значение экзогенных воздействий в реализации предрасположенности к БП и многофакторный характер влияния химических соединений на динамику нейродегенеративного процесса подчеркиваются выявлением различных биологически активных веществ, которые могут снижать риск развития БП. К таким доказанным либо предположительным защитным факторам относятся: курение (обсуждается возможный защитный эффект отдельных компонентов, содержащихся в табачном дыме); употребление кофе и других кофеинсодержащих продуктов; прием блокаторов кальциевых каналов, нестероидных противовоспалительных средств, больших доз витамина Е и некоторые другие [223]. Молекулярные механизмы нейропротекции указанных соединений разнообразны и включают воздействие на центральные аденозиновые и каннабиноидные рецепторы, ингибирование внутриклеточного потока ионов  $Ca^{2+}$  через потенциалзависимые нейрональные каналы L-типа, ингибирование MAO-B и т.д. Изучение всей патофизиологической палитры сложных взаимодействий потенциальных нейротоксинов и ней-

ропротекторов, определяющих риск поражения моноаминергических нейронов ЦНС, является перспективным направлением в разработке новых методов лечения БП.

*ЧМТ.* Хорошо известна особая разновидность посттравматической энцефалопатии (хроническая травматическая энцефалопатия, или энцефалопатия боксеров), возникающая либо полученная в результате множественных повторных легких ЧМТ [120]. Эти данные послужили основанием для проведения эпидемиологических исследований, посвященных возможной взаимосвязи ЧМТ и БП. Примерно в трети всех исследований была выявлена статистически значимая ассоциация БП с наличием в анамнезе ЧМТ различной тяжести [265]. Интересно, что даже при незначимой ассоциации практически во всех сериях наблюдений у больных БП частота событий, связанных с перенесенной ЧМТ, была выше, чем в контроле [86], что служит косвенным подтверждением роли ЧМТ в развитии БП. Этот повышенный риск может реализовываться через нарушение гематоэнцефалического барьера, иммунный ответ со стороны вещества мозга, активацию реакций «острой фазы» и гиперэкспрессию белков, провоцирующих образование характерных для БП фибриллярных включений в цитоплазме нейронов.

### **3.3.2. Генетические факторы и их взаимодействие с факторами внешней среды в развитии болезни Паркинсона**

Еще в начале прошлого столетия предполагалась, что в возникновении БП большое значение имеет наследственность. Однако многочисленные попытки применения классического близнецового метода, направленные на подтверждение этого предположения, не показывали существенных различий конкур-

Таблица 3.1. Генетические (наследуемые) формы первичного паркинсонизма

Локус (форма семейной БП)	Тип наследования	Хромосома	Ген	Характеристика белка	Тельца Леви
PARK1 и PARK4*	АД	4q22.1	Альфа-синуклеин	Пресинаптический белок, основной компонент ТЛ	Есть
PARK2	АР	6q26	Паркин	Убиквитин-Е3-лигаза	Обычно нет
PARK3	АД	2p13	?	?	Есть
PARK5	АД	4p13	UCH-L1	Убиквитин-С-концевая гидролаза	?
PARK6	АР	1p36.12	PINK1	Митохондриальная киназа	Нет
PARK7	АР	1p36.23	DJ-1	Митохондриальный шаперон, антиоксидант	?
PARK8	АД	12q12	LRRK2 (дар-дарин)	Протеинкиназа смешанного типа	Чаще есть
PARK9	АР	1p36	ATP13A2	Лизосомальная мембранная АТФаза Р-типа	?
PARK10	АД	1p34-p32	?	?	?
PARK11	АД	2q37.1	GIGYF2 (TNRC15)	Регулятор активности инсулиноподобного фактора роста	?
PARK12	ХС	Xq21-q25	?	?	?
PARK13	АД	2p13.1	HTRA2	Митохондриальная сериновая протеаза	?
PARK14	АР	22q13.1	PLA2G6	Кальций-независимая фосфолипаза	Есть
PARK15	АР	22q12.3	FBXO7	Убиквитин-Е3-лигаза	?
PARK16	?	1q32	?	?	?
PARK17	АД	16q11.2	VPS35	Компонент транспортного аппарата клетки	?
PARK18	АД	3q27.1	EIF4G1	Фактор инициации трансляции	Есть
PARK19**	АР	1p31.3	DNAJC6	Белок-регулятор эндоцитоза	?
PARK20	АР	21q22.11	SYNJ1 (аукселин)	Белок синаптического везикулярного транспорта	?
PARK21	АД	3q22	TMEM230	Белок синаптического везикулярного транспорта	Есть
PARK22	АД	7p11.2	CHCHD2	Фактор транскрипции	?
PARK23	АР	15q22.2	VPS13C	Регулятор митохондриальной динамики	Есть

Примечания. \* – форма PARK1 обусловлена точковыми мутациями в гене альфа-синуклеина, а форма PARK4 – мультипликациями того же гена; \*\* – выделяют два варианта данной молекулярной формы БП – ювенильный вариант PARK19А (дебют на 1–2-м десятилетиях, в некоторых случаях может быть сочетание паркинсонизма с эпилептическими припадками, умственной отсталостью) и ранний вариант PARK19В (дебют на 3–5-м десятилетиях, классический фенотип БП с медленным прогрессированием). АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; ХС – Х-сцепленный.

Таблица 3.2. Гены предрасположенности к спорадической БП

<b>Гены клеточной детоксикации и протеолиза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глюкоцереброзидаза (GBA)*</li> <li>• Параоксоназа-1*</li> <li>• Паркин*</li> <li>• Семейство глутатионтрансферазы</li> <li>• Супероксиддисмутаза</li> <li>• Убиквитин-С-концевая гидролаза (UCH-L1)</li> <li>• Цитохром P450 (CYP2D6)</li> <li>• N-ацетилтрансфераза-2</li> </ul>
<b>Гены клеточной репарации, окислительного и энергетического метаболизма</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аполипопротеин E*</li> <li>• Различные митохондриальные гены*</li> <li>• NADPH хинон-оксидоредуктаза 1 (NQO1)</li> <li>• Нейротрофические факторы (BDNF, FGF, GDNF и др.)</li> </ul>
<b>Гены метаболизма и трансмиссии дофамина и серотонина</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дофаминовые рецепторы (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>)</li> <li>• КОМТ</li> <li>• MAO-A и -B</li> <li>• Тирозингидроксилаза</li> <li>• Транспортёр дофамина</li> <li>• Транспортёр серотонина (SLC6A4)</li> <li>• 5-HT<sub>6</sub>-рецептор</li> </ul>
<b>Другие гены</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Альфа-синуклеин*</li> <li>• LRRK2 (дардарин)*</li> <li>• MAPT (тау)*</li> <li>• Различные гены в локусе PARK16*</li> <li>• MC1R*</li> <li>• ADH1C*</li> <li>• Гены локуса гистосовместимости HLA-DR*</li> <li>• ATXN2*</li> <li>• ATXN3</li> <li>• ТВР</li> <li>• ATXN8OS</li> <li>• Интерлейкин 1β</li> <li>• Фактор некроза опухоли α</li> <li>• Синфилин-1</li> </ul>

Примечание. \* – гены, ассоциация которых со спорадической БП подтверждена в независимых популяционных выборках и/или по данным метаанализа.

и воспалительным реакциям [23, 79, 250]. Следует отметить, что до настоящего времени не установлено выраженной предрасполагающей роли какого-либо одного из изучавшихся генов-кандидатов в развитии спорадической БП. Наиболее доказанными генетическими факторами, определяющими достаточно значимый риск развития заболевания в различных популяциях, являются:

- Гетерозиготные мутации в гене *GBA*, кодирующем лизосомальный фермент глюкоцереброзидазу. Этот ген рассматривается в настоящее время как один из ведущих факторов раз-

вития первичного паркинсонизма в популяции, поскольку носительство мутаций в нем ассоциировано с 5-кратным увеличением риска БП и, помимо этого, определяет высокую вероятность развития когнитивных нарушений при БП. Показано, что БП, ассоциированная с мутациями в гене *GBA*, в целом характеризуется более тяжелыми моторными и немоторными проявлениями, более быстрым прогрессированием и более низкой продолжительностью жизни больных по сравнению с больными БП без мутаций *GBA* [166].

- Динуклеотидный Rep1-полиморфизм в промоторной области гена *SNCA* – показано, что длинные аллели этого генетического варианта повышают риск БП в 1,4 раза (длинные аллели промотора повышают экспрессию гена, что сопровождается увеличением концентрации альфа-синуклеина и его повышенной агрегацией в клетке).
- Полиморфизмы и гаплотипы в гене *LRK2*, полиморфизмы в генах *MAPT* (кодирует белок цитоскелета нейронов тау), *MCRI* (рецептор меланокортина), *ADH1C* (субъединица алкогольдегидрогеназы), а также полиморфизмы в ряде генов клеточной детоксикации и репарации (параоксоназа, аполипопротеин E и др.).
- Различные полиморфные варианты в локусах *PARK2*, *PARK16* и др.

Предрасположенность к БП может повышаться у носителей длинных аллелей некоторых «генов экспансии», содержащих повышенное число тандемных тринуклеотидных повторов (*ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN8OS*, *TBP*) [289].

Носительство любого из «аллелей риска» указанных генов не является фатальным само по себе, но создает неблагоприятный (предрасполагающий) метаболический фон, который может реализоваться в болезнь при условии воздействия тех или иных дополнительных факторов – токсических, конституциональных и др.

В последние годы значительное развитие получили технологии полногеномного сканирования, позволяющие осуществлять тотальный скрининг вариабельных участков генома с целью поиска возможных ассоциаций с теми или иными заболеваниями. Уже первое проведенное полногеномное сканирование при спорадической БП показало, в дополнение к ранее известным, существование 10 новых генетических локусов, ассоциированных с данным

заболеванием (*GAK*, *BST1*, *HLA-DRB5*, *SYT11* и др.) [23, 143, 211]. В одном из последних исследований, включавшем 37 688 случаев БП и 1,4 миллиона здоровых добровольцев, обнаружено уже 78 локусов риска БП, при этом 37 их них – новые локусы [185]. Согласно полученным данным, обнаруженные в исследовании 90 однонуклеотидных вариантов могут объяснить 16–36% предрасположенности к БП [185]. Проведенное полногеномное секвенирование в двух независимых когортах показало также, что БП ассоциирована с большим количеством редких вариантов в наборе генов, кодирующих структуру белков репликации и репарации митохондриальной ДНК [79]. Выдвинута гипотеза о том, что данные изменения могут лежать в основе нарушения структуры митохондриальной ДНК в области ЧС у пациентов с БП, объясняя тем самым существование некоторых генетических случаев заболевания при отсутствии четкого наследственного паттерна.

Установленный генетический профиль предрасположенности к БП имеет определенные популяционные особенности, связанные, по-видимому, с эффектами многочисленных генов-модификаторов, аллельные частоты которых могут существенно различаться у лиц разных этнических групп [249]. Показано, что если учесть генетический профиль различных людей по большому числу различных локусов паркинсонизма, то риск развития БП у носителей «благоприятных» и «неблагоприятных» комбинаций аллельных вариантов всей совокупности генов может различаться в 3–4 раза. Все эти результаты подтверждают важное значение генетической составляющей в этиологии спорадической БП.

Между генетическими и средовыми факторами, определяющими предрасположенность к БП, существует отчетливое взаимодействие [5, 28]. В ряде работ были получены данные, демонстриру-

ющие, что при длительном контакте с пестицидами вероятность развития БП особенно высока у лиц – носителей неблагоприятных аллелей генов клеточной детоксикации [28]. Например, установлено возрастание патогенетической роли пестицидов у «плохих метаболизаторов» фосфорорганических соединений, т.е. у лиц, имеющих неблагоприятный аллель гена цитохромоксидазы *CYP2D6*. Аналогичным образом чувствительность к пестицидам повышается при наличии неблагоприятного промоторного варианта гена альфа-синуклеина (*SNCA*), причем это влияние носит взаимный характер, поскольку *SNCA*-ассоциированный риск БП модифицируется в зависимости от контакта с пестицидами на протяжении жизни [83]. Известный протекторный эффект курения в отношении риска БП также опосредован генетическими факторами: так, у носителей G-аллеля гена *MAO-B* курение и риск БП действительно находятся в обратной корреляционной зависимости, тогда как при носительстве A-аллеля этого гена курение, напротив, увеличивает вероятность развития заболевания. Для БП есть данные о модификации эффекта курения полиморфизмом гена глутатион-S-трансферазы *GSTP1*.

Сходная картина характерна и для ассоциации БП с ЧМТ. Эта ассоциация наиболее сильна в тех случаях, которые характеризовались положительным семейным анамнезом и/или дополнительным воздействием пестицидов и других нейротоксинов [265]. Показано, что ЧМТ повышает риск БП у лиц, являющихся носителями специфических полиморфизмов в генах предрасположенности и, в частности, длинного (неблагоприятного) Rep1-промоторного аллеля в гене *SNCA* [86, 91].

Таким образом, воздействие средовых нейротоксинов с определенными физико-химическими свойствами, ЧМТ

и других экзогенных факторов может служить триггером каскада молекулярных событий, ведущих к развитию БП, только у индивидов, имеющих высокую предрасположенность к болезни в силу неблагоприятного генетического профиля. Это хорошо иллюстрирует взаимодействие генетики и среды и дает ключ к пониманию механизмов развития спорадической формы БП.

### 3.3.3. Молекулярные механизмы нейродегенеративного процесса

В патогенезе нейродегенеративного процесса при БП (рис. 3.1) основное значение придается протеолитическому стрессу, дисфункции митохондрий и нарушению энергетического метаболизма нейронов, а также нейроиммунным реакциям [81, 104, 126, 127, 144, 238, 249, 275, 291].

*Протеолитический стресс и БП.* Протеолитический стресс (или *стресс эндоплазматического ретикулума*) заключается в нарушении системы контроля за биогенезом и протеолитической деградацией разнообразных нейрональных белковых субстратов – так называемой системы контроля качества белков. Этот фактор представляет собой универсальный механизм повреждения клетки при нейродегенеративных заболеваниях [4, 81]. При БП ключевая роль в этом процессе отводится белку альфа-синуклеину, патологическая агрегация которого в виде фибриллярных структур является первым этапом формирования в гибнущих нейронах телец и нейритов Леви. Показано, что различные по характеру мутации гена альфа-синуклеина провоцируют изменения конформации белка либо повышают его экспрессию в клетке, что сопровождается резким усилением присущей альфа-синуклеину агрегационной способности, формированием в нейронах патологических включений и индукцией апоптоза [5].



Рис. 3.1. Молекулярные механизмы патогенеза БП.

Повышенной экспрессии альфа-синуклеина может способствовать также носительство определенных полиморфных аллелей в промоторной области гена, что, как уже рассматривалось выше, является одним из важных механизмов генетической предрасположенности к развитию спорадической БП. Триггером фибриллизации альфа-синуклеина

в клетке могут быть и некоторые экзогенные нейротоксины [28, 291].

В норме деградация образующихся в клетке альфа-синуклеиновых агрегатов должна проходить двумя путями: лизосомным и внелизосомным (рис. 3.2).

Лизосомная аутофагия – неспецифический процесс биodeградации крупных белковых комплексов и целых мембран-

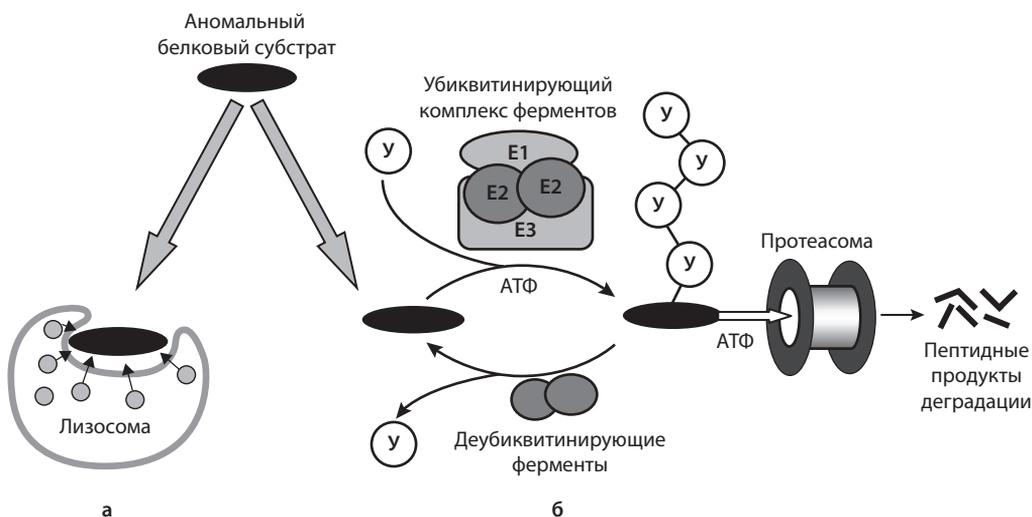


Рис. 3.2. Пути протеолитической деградации аномальных белков в клетке: а – лизосомная аутофагия; б – убиквитин-протеасомный путь. У – убиквитин.

## Нарушения сна и бодрствования при экстрапирамидных заболеваниях

Элементарный суточный (циркадный) цикл человеческой жизни примерно на 2/3 состоит из периода бодрствования и на треть – из сна. Само по себе длительное время, которое человек проводит во сне, и сложные механизмы, управляющие этим процессом, свидетельствуют о важной адаптивной функции сна, дающей организму эволюционные преимущества. Об этом же свидетельствуют случаи или эксперименты с многодневным лишением сна, приводящие к системной дисфункции организма. По мнению большинства специалистов, сон – жизненно важный процесс, который обеспечивает как физическое, так и психологическое восстановление.

В ходе эволюции механизмы инициации и поддержания сна и бодрствования, по-видимому, формировались параллельно с механизмами моторного контроля. Отсюда столь частое сочетание нарушений сна и бодрствования и экстрапирамидных расстройств. Примером может служить летаргический энцефалит, широко распространившийся по миру вслед за пандемией «испанки» и ставший одной из основных причин паркинсонизма в первой половине XX в. А с другой стороны, БП почти в 100% случаев сопровождается нарушением сна и бодрствования, причем оно может возникать как на поздней, так и на ранней стадии заболевания, опережая его классические моторные симптомы.

В данной главе рассматриваются нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваниях, а также связанные со сном расстройства движений (нарушения моторного контроля).

### 23.1. Структура и механизмы сна

Сон – гетерогенное состояние, в котором выделяют 4 стадии: три стадии относятся к фазе медленного сна (МС) и одна стадия – к фазе сна с быстрыми движениями глаз или фазе быстрого сна (БС). Сон начинается с поверхностной (1-й) стадии медленного сна, затем углубляется до II и III стадий (рис. 23.1). После этого следует фаза БС (сон с БДГ), по окончании которой вновь повторяется тот же цикл (от I или II к III стадии МС, а затем к БС). Длительность одного цикла сна составляет 90–120 мин, причем МС занимает большую часть (80%) общего времени сна. МС преимущественно связывают с процессами физического восстановления организма. Функция фазы БС, во время которой возникает 80% сновидений, остается неясной. Фаза сна с БДГ составляет 15–25% длительности ночного сна. Для этой фазы характерны: низкоамплитудная ЭЭГ-активность, атония скелетных мышц, колебания сердечного ритма и артериального давления.

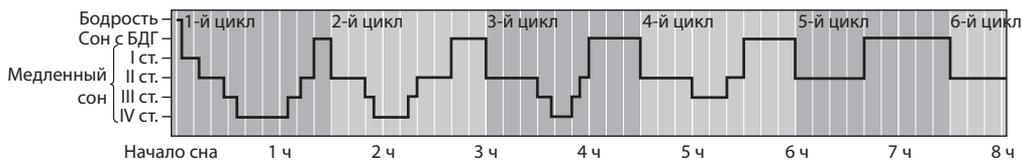


Рис. 23.1. Структура сна человека.

По мере старения укорачивается общая длительность сна и особенно длительность самой глубокой – III стадии медленного сна.

Регуляция сна и бодрствования осуществляется сложной системой, преимущественно работающей по типу «сдержек и противовесов». Поддержание коры головного мозга в активном состоянии, характерном для бодрствования, обеспечивается несколькими нейрохимическими системами, некоторые из которых принадлежат к восходящей ретикулярной активирующей системе. К этим нейрохимическим системам относятся серотонинергическая (дорсальное ядро шва), норадренергическая (голубое пятно), холинергическая (педункулопонтинное ядро), глутаматергическая (медиальное парабрахияльное ядро), дофаминергическая (область вентральной покрышки). Кроме того, активное состояние коры обеспечивается также холинергическими нейронами базальных отделов переднего мозга, гистаминергическими нейронами в туберомамиллярном ядре, ГАМКергическими и орексинергическими нейронами в латеральном гипоталамусе. Эти системы в совокупности обеспечивают контроль состояния бодрствования и через таламус оказывают активирующее влияние на неокортекс. При инактивации этих систем таламокортикальная сеть тормозится и возвращается в свое исходное («дефолтное») состояние, характеризующееся осцилляциями в дельта-диапазоне, то есть медленной активности, свойственной сну без БДГ.

Согласно данным некоторых исследований, сон индуцируется нейронами, ингибирующими активирующие системы, вероятно, с помощью ГАМК – основного ингибиторного нейротрансмиттера головного мозга. Серотонинергические нейроны, активные в состоянии бодрствования, снижают разряды во время медленного сна вплоть до полной инактивации. Блокатор ГАМК-А-рецепторов восстанавливает активность этих нейронов.

Одну из ключевых ролей в регуляции сна и бодрствования играют ГАМКергические нейроны прилежащего ядра, которые экспрессируют дофаминовые ( $D_2$ ) и аденозиновые ( $A_{2a}$ ) рецепторы. В частности, поддержание бодрствования кофеином опосредуется  $A_{2a}$ -рецепторами. ГАМКергические нейроны прилежащего ядра индуцируют сон через ингибиторные проекции активирующей системы, в частности орексинергические нейроны гипоталамуса, норадренергические и гистаминергические нейроны.

Инициация и поддержание сна с БДГ главным образом осуществляется ГАМКергическими нейронами латерального гипоталамуса, которые вызывают растормаживание нисходящих глутаматергических нейронов педункулопонтинного ядра, которые, в свою очередь, обеспечивают мышечную атонию через взаимодействие с глицинергическими премотонейронами. При этом важную роль в переключении различных фаз сна могут играть физиологические параметры терморегуляции.

Роль дофаминергической системы и базальных ганглиев в регуляции сна и бодрствования долгое время оставалась неясной. Согласно экспериментальным данным, активность дофаминергических нейронов не зависит от того, находится ли организм в состоянии сна или бодрствования, но, с другой стороны, при введении дофаминергических препаратов регистрировали разнонаправленные изменения в структуре и качестве сна. Только в последние десятилетия удалось выяснить, каким образом дофаминергическая система участвует в механизмах сна.

Ключевую роль в этом процессе играет взаимодействие дофаминергической и аденозиновой систем на уровне вентрального стриатума, который модулирует корковую активацию. Электрофизиологические исследования показали, что дофаминергические нейроны вентральной покрышки более активны в состоянии бодрствования и сна с БДГ, нежели в медленном сне. В эксперименте было показано, что избирательная активация дофаминергических нейронов способствует поддержанию состояния бодрствования, а их торможение приводит к инициации сна. Изменение активности стриарных ГАМКергических нейронов передавалось на таламокортикальные системы через прямой путь посредством D<sub>1</sub>-рецепторов, которые в большей степени были связаны с поддержанием бодрствующего состояния, и через D<sub>2</sub>-рецепторы непрямого пути, которые были связаны с аденозиновой системой. Таким образом, итоговый результат активации дофаминергической системы приводит к удлинению состояния бодрствования в случаях возможного подкрепления активности. В тех же случаях, когда внешнего стимула, свидетельствующего о возможности подкрепления, нет, активация дофаминергической системы приводит к индукции сна.

## 23.2. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона

Нарушения сна и бодрствования относятся к одним из самых распространенных немоторных симптомов болезни Паркинсона, однако в клинической практике им не уделяется должного внимания. Между тем нарушения сна и бодрствования оказывают крайне неблагоприятное влияние на общее состояние больных и качество их жизни.

Как и при других заболеваниях, нарушения сна и бодрствования при БП могут быть представлены:

- 1) инсомнией (нарушением инициации или поддержания сна с частыми ночными и/или преждевременным утренним пробуждениями);
- 2) гиперсомнией (увеличением продолжительности ночного сна или дневной сонливостью);
- 3) парасомнией (расстройством поведения во сне с быстрыми движениями глаз, периодическими движениями конечностей, ночными миоклониями и др.);
- 4) нарушением дыхания во сне (например, обструктивным апноэ сна).

Их причинами могут быть:

- возрастные изменения в центральной нервной системе (в частности, уменьшение выработки мелатонина);
- дегенерация структур, участвующих в регуляции сна и бодрствования (ядер шва, педункулопонтинного ядра, голубого пятна и др.);
- двигательные нарушения в ночное время (синдром беспокойных ног, ночная акинезия, ригидность, тремор, лекарственные дискинезии, акатизия);
- никтурия и болевые синдромы (в том числе синдром крампи), проявляющиеся в ночное время;
- аффективные нарушения (депрессия, тревога) и деменция;