

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, кафедра неврологии и нейрохирургии  
ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: olempieva@yandex.ru; dr.khadzieva@mail.ru

Традиционное представление о болезни Паркинсона как об исключительно двигательном расстройстве претерпело за последние десятилетия существенные изменения. Установлено, что клинические проявления болезни Паркинсона многообразны и включают в себя вегетативные, сенсорные и нервно-психические расстройства. В настоящее время этот спектр немоторных проявлений рассматривается как предиктор болезни Паркинсона, опережающий двигательные симптомы более чем на 10–20 лет.

*Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, премоторные проявления.

**I. V. CHERNYKOVA, Z. A. GONCHAROVA, Kh. I. KHADZIEVA, E. A. RABADANOVA**

TRADITIONAL PERCEPTION, OF PARKINSONS DISEASE AS A MOTION DISORDER ONLY, HAS

*Clinical predictors of Parkinson disease Rostov state medical university,  
Russia, 344022, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru; dr.khadzieva@mail.ru*

Dramatically changed for the last decades. It is commonly known that clinical manifestations of Parkinsons disease are diverse and consist of autonomic, sensory and neuro-psychiatric disorders. Now days this spectrum of non motional manifestations is considered as a predictor of Parkinsons disease, which show up 10–20 years earlier than motional symptoms appear.

*Key words:* parkinsons disease, non motional manifestations.

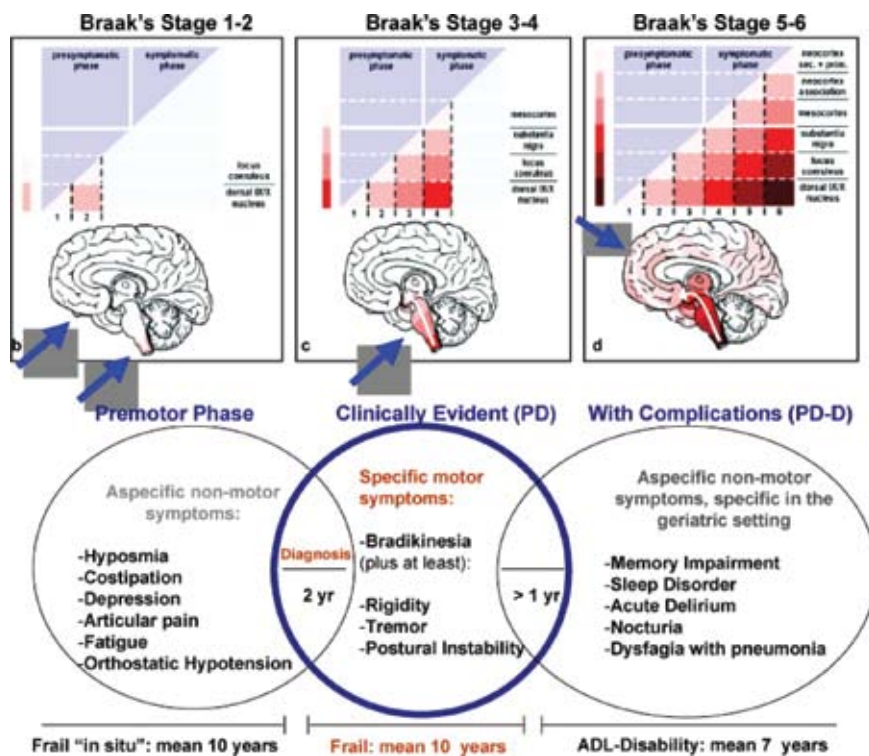
Болезнь Паркинсона – актуальная проблема в современной медицине в связи с тенденцией роста числа страдающих этим заболеванием: среди лиц старше 60 лет – 1%, старше 80 лет – 4% (1). Болезнь Паркинсона относится к группе заболеваний, проявляющихся расстройствами движений. Развитие характерного для него синдрома паркинсонизма (акинетико-ригидного синдрома) обусловлено резким снижением количества дофамина в черной субстанции и полусатом теле.

Разработанная английским врачом Cotzias заместительная леводопатерапия стала самым большим прорывом в области БП, и, несмотря на то что этот метод уменьшает выраженность основных симптомов и улучшает качество жизни пациентов, L-ДОФА терапия несет с собой множество побочных эффектов, не предотвращает и не замедляет процессы нейродегенерации.

На сегодняшний день известно, что болезнь Паркинсона является мультифакториальным заболеванием, на развитие которого оказывают влияние как экзогенные, так и эндогенные факторы [20]. Воздействие этих факторов приводит к формированию нейротоксических агрегатов альфа-синуклеина [11], который является основным

структурным компонентом телец Леви (патоморфологический маркер БП) [22].

Судя по данным работы Н. Braak и его коллег, синуклеин-позитивные включения при БП встречаются не только в нейронах черной субстанции, они также идентифицированы в экстраингральных структурах, в частности, в обонятельной системе, нижних отделах ствола мозга и периферических отделах вегетативной нервной системы [7]. Более того, выявляются патологические агрегаты альфа-синуклеина в ранних и даже латентных периодах развития БП [8]. На основании этих данных была предложена стадийность в течении нейродегенеративного процесса при БП: 1, 2-я стадии – премоторные – поражаются дорсальное ядро n.vagus, ядра шва, обонятельные луковицы, голубоватое пятно, что клинически проявляет себя констипацией, нарушением обоняния, эмоциональными расстройствами. 3, 4-я стадии – моторные – поражаются черная субстанция, ядра шва, височный мезокортекс, что клинически приводит к развитию моторных проявлений, нарушению сна, ослаблению памяти, аффективным расстройствам. При 5-й и 6-й стадиях процесс переходит на неокортекс, что приводит к усугублению когнитивных нарушений, психотическим расстройствам [9].



Корреляция между стадиями развития болезни Паркинсона (с указанием пораженного анатомического субстрата) и спектром клинических проявлений.  
 Источник: 100 years of Lewy pathology/ M. Goedert et al. Nature reviews neurology. 9, 13–24 (January 2013)

Ключевым моментом является то, что длительность премоторной стадии составляет от 10 до 25 лет [2] (рисунок). Такая особенность развития нейродегенеративного процесса противоречит синдромальной диагностике самого паркинсонизма как клинического понятия. Ведь паркинсонизм подразумевает сочетание гипокинезии с одним из дополнительных трех симптомов (ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость), а, по концепции Н. Braak, развитие моторных симптомов – результат многолетнего течения болезни. В действительности доказано, что развитие типичных моторных симптомов коррелирует с гибелью свыше 50% дофаминергических нейронов. Именно это выводит на первый план задачу верификации заболевания до проявления акинетико-ригидного синдрома (3, 4-я стадии по Braak), поиск премоторных симптомов, специфических биомаркеров, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии дегенерации, когда нейропротекторная терапия может иметь успех в лечении болезни Паркинсона [10].

В настоящее время к основным премоторным симптомам относят: сенсорные (снижение обоняния, нарушение цветового зрения, болевой синдром), нервно-психические (нарушение поведения в фазе с быстрыми движениями глаз, депрессия и др.), вегетативные (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мочеполовые нарушения, нарушения терморегуляции, слезоотделения,

зрачковой иннервации, кожно-трофические нарушения).

Связь между нарушением обоняния и БП была отмечена более 30 лет назад [5]. По данным нескольких исследований, у 90% больных БП наблюдаются нарушения обонятельной функции: от anosмии до повышенного порога восприятия запахов [12, 13]. G. Webster Ross с коллегами из Гавайского университета обследовали 2276 практически здоровых мужчин японского происхождения с гипосмией и выявили, что пациенты, у которых показатель обонятельного теста (UPSIT) падал до уровня 25%, были в 5 раз более склонны к развитию БП. В течение четырех лет наблюдения у 7% участников развилась БП, и еще у 7% – другие двигательные расстройства [14]. На сегодняшний день считается, что гипосмия на 4–7 лет опережает моторную симптоматику [18]. Весьма интересными представляются данные о взаимосвязи между наличием гипосмии и развитием когнитивных нарушений, зрительный галлюцинаций, что немаловажно при определении тактики ведения пациентов [24]. Для точной оценки нарушения обоняния существуют специальные тесты, обладающие высокой чувствительностью (86%): Sniffin. Sticks- тест; University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT (обонятельный идентификационный тест Университета Пенсильвания).

Зрительные нарушения широко распространены при БП. К ним относят нарушение цветового

зрения, мигательного и зрачкового рефлекса, движений глаз, пространственного восприятия, распознавания лиц, зрительные галлюцинации [6]. С целью их выявления существуют такие методы, как электроретинография, электроокулография, исследование зрительных вызванных потенциалов, оптическая когерентная томография. Наиболее информативным методом исследования для зрительной системы считается оптическая когерентная томография, обладающая высокой разрешающей способностью в визуализации структуры сетчатки. При помощи ОКТ выявлено значимое истончение толщины сетчатки у пациентов с БП уже на ранних стадиях [23]. ОКТ широко используется в научных работах по изучению латентной стадии БП и претендует на место диагностического маркера нейродегенеративных болезней.

По современным данным, вегетативные нарушения (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мочеполовые нарушения, нарушения терморегуляции, слезоотделения, зрачковой иннервации, кожно-трофические нарушения) выявляются у 70–100% больных с БП. Наиболее высокой чувствительностью обладают проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно запоры (79%). Дисфункция ЖКТ не ограничивается запорами, она также включает задержку опорожнения желудка, дисфагию и аноректальную дисфункцию. И это неудивительно, так как результаты вскрытия пациентов с БП выявили наличие телец Леви и нейритов Леви во всех вегетативных нейронах сплетений кишечника, от бессимптомной до клинически развернутой стадии. Обнаружение альфа-синуклеина в нейронах блуждающего нерва в латентном периоде позволило предположить самую актуальную на сегодня теорию «двойного удара», согласно которой развитие БП обусловлено воздействием неизвестного нейротропного возбудителя, проникающего в центральную нервную систему через обонятельную луковицу из носовой полости или по волокнам блуждающего нерва из ЖКТ [17]. Конечно, эта теория еще не подтверждена и имеет много противоречий. Но первичное поражение ЖКТ за много лет до развития моторных симптомов доказано как клинически, так и патоморфологически: 1) по данным исследования HAAS, люди с частотой дефекации менее одного раза в день в 2,7 раза больше подвержены риску развития БП [3]; 2) у пациентов с положительной окраской на альфа-синуклеин биоптатов подслизистого слоя толстого кишечника через 2–5 лет развилась БП [21].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы можно считать самыми инвалидизирующими проявлениями БП. Обнаружение телец Леви в сердце и звездчатых ганглиях при их отсутствии в ЦНС при аутопсии позволило рассматривать вегетативные нарушения со стороны ССС в качестве

преморального симптома [15]. К вегетативным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы относятся ортостатическая гипотензия, снижение variability сердечного ритма, симпатическая денервация сердца. Имеются данные о неврологически здоровой группе пациентов с ослабленной реакцией сердечного ритма при кардионагрузке, у которых впоследствии (в среднем через четыре года) развилась БП. В ретроспективной оценке клинических данных группы из 35 человек с БП и ортостатической гипотензией у 21 (60%) человека зарегистрирована ортостатическая гипотензия до, одновременно или в течение года после развития моторной симптоматики. Особый интерес представляют результаты исследования симпатической денервации сердца у пациентов с БП, в ходе проведения сцинтиграфии миокарда обнаружено снижение поглощения радиоизотопа MIBG на ранних стадиях болезни. Каких-то масштабных исследований с выявлением симпатической денервации сердца в премоторной стадии БП еще нет, но исследования бессимптомного носителя точечной мутации подтвердило снижение поглощения MIBG миокардом [16].

По результатам многолетнего исследования (с 1986 г. по 2002 г.) большой когорты мужчин показано, что эректильная дисфункция почти в четыре раза увеличивает риск развития БП [25].

Для исследования вегетативных нарушений существуют специализированные шкалы: шкала вегетативных расстройств у больных с паркинсонизмом, шкала вегетативных симптомов у пациентов с БП (Scale for Outcomes in PD). Для оценки variability сердечного ритма используют ЭКГ (изменчивость интервалов R-R, последовательность циклов сердечных сокращений). Хотя считается, что в качестве скрининга лучше использовать шкалы, специфичные для отдельного немоторного проявления. К более специфичным методам определения поражения периферической нервной системы относятся биопсия подслизистого слоя толстого кишечника, пункционная биопсия кожи и слюнных желез для выявления альфа-синуклеина. Внедрение этих методов в практику остается предметом дискуссий, хотя они вполне могут претендовать на методы массового скрининга.

Еще одним немоторным симптомом БП считают нарушение цикла «сон – бодрствование». К самым частым проявлениям относят расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Этот вид парасомнии характеризуется яркими, часто страшными снами, сопровождающимися двигательными феноменами [4]. В последнее время нарушение сна в фазу с быстрыми движениями глаз признается как предвестник развития нейродегенеративных заболеваний, особенно БП. По данным ряда исследований, расстройство по-

## Спектр доступных дополнительных методов исследования при болезни Паркинсона

Биомаркеры	Объект исследования	Методы исследования	Значимость метода
Симпатическая денервация миокарда	Вегетативная система	Сцинтиграфия миокарда изотопом MIGB	Выявляется на ранней стадии БП, недостаточно специфична, дорога
Снижение дофамина в стриатуме или снижение дофаминового переносчика	Нигростриарная дисфункция	ПЭТ с [18 F] флюородопой, ОФЭКТ с препаратами на основе тропана	Выявляется на ранней стадии БП, достоверный метод, дорог и малодоступен
Гиперэхогенность черной субстанции	Черная субстанция	Транскраниальное ультразвуковое сканирование головного мозга	Выявляется на ранней стадии, неинвазивный, доступный метод
Истончение и дегенерация сетчатки глаза	Сетчатка глаза	Оптическая когерентная томография	Выявляется на ранней стадии, неспецифичный метод
Уровни: *общего альфа-синуклеина; *соотношения олигомерного и общего альфа-синуклеина *DJ-1 *уратов	ЦСЖ	Имуноферментный и ферментативный анализы	Противоречивые результаты относительно специфичности и чувствительности, уровень уратов может стать предиктором прогрессирования БП
Панель белков (DJ-1, альфа-синуклеина, общ. тау, фосфор. тау, В-амилоида 42, Flt3 лиганд и фракталкин)		Иммуноанализ (Luminex)	Хорошая чувствительность и специфичность, не проверяется
Уровни * олигомер. альфа-синуклеина * DJ-1 изоформы * уратов * маркеров окис. стресса	ЦСЖ	Иммуноанализ, ферментативный анализ	Недостаточно чувствителен и специфичен, перспективный метод
Уровни 8-OHdG	Цельная кровь, сыворотка, плазма или элементы крови	Иммуноанализ	Предиктор прогрессирования заболевания, очень маленькая доказательная база
Иммунореактивная ткань: *альфа-синуклеин	Моча  Биоптаты периферических тканей (толстой кишки, кожи, слюнной железы)	Иммуногистохимия	Предиктор премоторной стадии, маленькая доказательная база

**Источник:** Proteomics as a new paradigm to tackle Parkinsons disease research challenges/V. Licker, P. Burkhard. – Translational Proteomics, 2014. – V. 4–5. – P. 1–17.

ведения в фазу быстрого сна может предшествовать развитию БП за 5–10 лет у 38–81% пациентов [19]; по другим данным – предшествовать развитию нейродегенеративных (БДЛ, БП) заболеваний за 12 лет у 52% пациентов [26]. Некоторые исследователи утверждают о повышении риска (почти в 12 раз) развития деменции у пациентов с БП при наличии нарушений поведения в фазу быстрого сна. Для выявления этого вида парасомнии разработаны опросники (RBD1Q, MSQ), обладающие высокой специфичностью – до 87,2%. С 2005 г. нарушение поведения в ФБС диагностируется при помощи полисомнографического исследования, которое выявляет отсутствие физиологической атонии в ФБС, увеличение мышечного тонуса, а также плотности быстрых движений глаз.

Безусловно, упомянутые выше премоторные клинические проявления не обладают высокой специфичностью, встречаются при многих других дегенеративных заболеваниях и требуют дальнейшего изучения. Однако уже сегодня понятно, что комплекс таких клинических симптомов у пациента требует пристального внимания практикующего врача и диктует необходимость дальнейшего наблюдения и обследования. Представленные нашему вниманию скрининговые программы по выявлению лиц с высоким риском развития БП, несмотря на различные методы обследования, в принципе работают по одной схеме: 1) выявление претендентов на БП; 2) более детальное обследование одним или несколькими доступными методами. В таблице изложен более полный список методик кандидатов для выявления ранней стадии БП.

Таким образом, диагностирование премоторных симптомов дает возможность выявить группы населения с повышенным риском развития БП. По мнению многих ученых, наблюдение и обследование этой группы лиц являются ключевым направлением в идентификации надежных биомаркеров, которые могут быть использованы в целях диагностики болезни на доклинической стадии, помогут отслеживать прогрессирование болезни, необходимое для объективной оценки эффективности симптоматической или нейропротективной терапии. Система премоторных признаков на сегодняшний день является одним из концептуальных и перспективных направлений в изучении болезни Паркинсона, требует тесной взаимосвязи клиницистов и науки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин С. Н., Власенко А. Г., Федотова Е. Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. – 2013. – № 2. – С. 39–50.
2. Левин О. С., Докадина В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. – 2005. – № 5. – С. 41–49.

3. Abbott R. D., Petrovich H. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinsons disease // *J. neurol.* – 2001. – Aug. № 57 (3). – P. 456–462.
4. Abnimanu Mahajan, Liana S. Rosenthal et al. REM sleep behavior and motor findings in PD: A cross-sectional analysis // *Tremor other hyperkinet mov (NY)*. – 2014. – № 4. – P. 245.
5. Ansari K. A., Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease // *Journal of chronic diseases*. – 1975. – № 28 (9). – P. 493–497.
6. Armstrong R. A. Visual Symptoms in P. D. Parkinsons Dis. – 2011.
7. Braak H., Sastre M., Bohl J. R. et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre-and postganglionic neurons // *Acta neuropathol.* – 2007. – № 113. – P. 421–429.
8. Braak H., Del Tredici K. et al. Stading of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease. – 2003. – № 24 (2). – P. 197–211.
9. Braak H., Del Tredici K., Bratzke H. et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // *J. neurol.* – 2002. – № 249 (suppl. 3). – P. 1–5.
10. Breen D. P., Michell A. W., Barker R. A. Parkinson's disease – the continuing search for biomarkers // *Clin. chem. lab. med.* – 2011.
11. Cookson M. R., Bandmann O. Parkinsons disease: insight from pathways // *Human molecular genetics*. – 2010. – № 19. – P. 21–27.
12. Doty R. L. Olfactory dysfunction in parkinsons disease // *Nat. rev. neurol.* – 2012. – May. № 8 (6). – P. 329–339.
13. Herting B., Schulze S. et al. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic PD // *J. neurol.* – 2008. – № 255. – P. 367–370.
14. Haehner A., Hummel T. et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic PD // *Mov. disord.* – 2007. – № 22. – P. 839–842.
15. Jose-Alberto Palma and Horacio Kaufman. Autonomic disorders predicting Parkinson disease // *Parkinsonism relat disord.* – 2014. – Jan. № 20 (01). – P. 94–98.
16. Kim J. S, Lee K. S. et al. Cardiac sympathetic denervation is correlated with parkinsonian midline motor symptoms // *J. neurol. sci.* – 2008. – Jul. № 270 (1–2). – P. 122–126.
17. Naomi P. Visanji et al. The prion hypothesis in PD: Braak to the future // *Acta neuropathol. commun.* – 2013. – № 1, 2.
18. Ponsen M. M., Stoffers D. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of PD // *An. neurol.* – 2004. – № 56. – P. 173–181.
19. Sanju P. Joy. et al. Alterations in polysomnographic (PSG) profile in drug-naïve PD // *An. indian. acad. neurol.* – 2004. – Sep. № 17 (3). – P. 287–291.
20. Schapira A. H., Jenner P. Etiology and pathogenesis of parkinsons disease // *Mov. disord.* – 2011. – May. № 26 (6). – P. 1049–1055.
21. Shanon K. M., Keshavarzian A et al. Is alpha-synuclein in the colon o biomarker for premotor PD? Evidence from 3 cases // *Mov. disord.* – 2012. – № 27. – P. 716–719.
22. Stefanis L. Alpha-synuclein in parkinsons disease // *Cold spring harbor persptives in med.* – 2012. – Feb. № 2 (2).

23. Swanson E. A., Izatt J. A. et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography // Opt. lett. – 1993. – № 18. – P. 1864–1866.

24. Toru baba at al severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with PD: a 3 year longitudinal study // Brain a jour of neur. – 2012. Jan. – P. 161–169.

25. Xiang Gao, Honglei Chen et al. Erectile function and risk of parkinsons disease // Am. j. epidemiol. – 2007. – Dec. № 166 (12). – P. 1446–1450.

26. Wu Y., Le W., Jankovic J. Preclinical biomarkers of parkinson disease // Arch. neurol. – 2011. – № 68. – P. 22–30.

Поступила 17.03.2015

**В. И. ЯКУШЕВ, В. В. ГУРЕЕВ, М. В. ПОКРОВСКИЙ,  
М. В. КОРОКИН, О. С. ГУДЫРЕВ, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ,  
Е. А. БЕСХМЕЛЬНИЦЫНА, А. С. ЛИТВИНОВА, В. В. ЕЛАГИН**

## **ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНАЯ И КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»,*

*Россия 308014, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73. E-mail: vladi-yakus@yandex.ru*

Исследована эндотелиопротективная и кардиопротективная активность селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C, на модели L-NAME-индуцированного дефиците оксида азота в эксперименте. Результаты исследований доказывают наличие у селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C, дозозависимой эндотелиопротективной и кардиопротективной активности, выраженность которой усиливается с увеличением дозы.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, селективный ингибитор аргиназы II, оксид азота, L-NAME.

**V. I. YAKUSHEV, V. V. GUREEV, M. V. POKROVSKII, M. V. KOROKIN, O. S. GUDYREV,  
T. G. POKROVSKAYA, E. A. BESKHMELNITSYNA, A. S. LITVINOVA, V. V. ELAGIN**

**ENDOTHELIOPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY  
OF SELECTIVE ARGINASE II INHIBITOR**

*Department of pharmacology Belgorod state national research university,  
Russia, 308014, Belgorod, street Victory, 85; tel. (4722) 30-13-73. E-mail: vladi-yakus@yandex.ru*

They researched endotheliotective and cardioprotective activity of arginase II selective inhibitor (substance code ZB49-0010C) in model of L-NAME-induced deficit of nitric oxide. The results of studies of arginase II selective inhibitor (substance code ZB49-0010C) show the presence dose- dependent endotheliotective and cardioprotective activity, the severity of which sincreases with increasing dose.

*Key words:* endothelial dysfunction, arginase II selective inhibitor, nitric oxide, L-NAME.

### **Введение**

На сегодняшний день смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает лидирующие позиции в развитых странах мира. Основным предиктором данной группы заболеваний выступает эндотелиальная дисфункция, которая проявляется нарушением релаксационных, антиагрегационных и ряда других свойств сосудистого эндотелия [1, 2, 4, 5, 6]. Ключевым звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции выступает дефицит эндогенного оксида азота. Оксид азота (NO) – это ведущий гуморальный фактор релаксации сосудов, вырабатываемый эндотелием [3,

7, 9, 10]. В организме человека и животных оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). При этом фермент аргиназа II катализирует процесс перехода L-аргинина в L-орнитин, что приводит к уменьшению содержания субстрата для синтеза оксида азота. Именно поэтому селективная блокада фермента аргиназы II будет способствовать повышению содержания L-аргинина, что приведет к увеличению выработки оксида азота [11, 15]. В связи с этим целью нашего исследование явилось изучение эндотелиопротективной и кардиопротективной активности