

Нейрохимическая медицина

Часть II. Клинические модели патологии церебральных дофаминергических систем

Я.И. Левин, профессор, д.м.н.

Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

В настоящее время рассматривают следующие клинические модели патологии церебральных дофаминергических систем (ДАС):

- паркинсонизм;
- гиперкинезы;
- шизофрения и другие психотические состояния;
- депрессия;
- осложнения нейролептиков и других психотропных препаратов;
- синдром персистирующей лактореи-аменореи;
- импотенция;
- акромегалия;
- синдром беспокойных ног и периодических движений в конечностях.

Вышеперечисленные клинические модели объединяет то, что в их этиологии и патогенезе нарушение функции церебральных ДАС является определяющим, и в их терапии используются препараты, воздействующие на эти системы. В таблице 1 представлены функции ДАС и клинические эквиваленты их поражения. Церебральные ДАС выполняют важнейшую роль, контролируя психику, моторику, эндокринную сферу, вегетатику, восприятие боли, выработку ликвора, восприятие света и запаха. Более того, поражение эфферентной системы среднего мозга (в которую входят нигростриарная, мезолимбическая и мезокортикальная подсистемы) и туберо-инфундибулярной системы имеет чёткие клинические синдромы нарушений в двигательной, психической и эндокринной сферах. В дальнейшем рассмотрение клинических моделей будет происхо-

дить с позиций функционального состояния тех или иных церебральных ДАС. В таблице 2 отражены современные подходы к нарушениям функций, регулируемых ДАС, при клинических моделях поражения церебральных ДАС. Отчётливо видно, что степень вовлечения ДАС различна – от заинтересованности всех функций при паркинсонизме, шизофрении и нейролептическом синдроме до единичных нарушений при гиперпролактинемии, акромегалии и синдроме беспокойных ног.

КЛИНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ДАС СО СНИЖЕННЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

Паркинсонизм (П) – это заболевание, изучение которого в значительной степени продвинуло вперед представления о ДАС. Наличие современных методов лечения П – это «прорыв» фундаментальных нейроморфологических, нейрохимических и нейрофизиологических исследований в клиническую практику. Особый толчок к изучению роли ДАС был получен с выявлением дефицита ДА в мозге больных П и с созданием представлений о ДА как о медиаторе. С этого времени начинаются подробные исследования чёрной субстанции как месте сосредоточения ДА-ергических нейронов. Важным моментом явилось также использование в клинической практике левовращающего изомера диоксифенилаланина (Л-ДОФА), проникающего через гематоэнцефалический барьер. Использование парлодела для лечения П стимулировало изучение роли ДА-ергических постсинаптических рецепторов. Ещё одним важнейшим событием в исследовании П (а следовательно и ДАС) явилось применение метилфенилтетрапиридина (МФТП) для создания модели П на животных. Это вещество позволило смоделировать в эксперименте многие клинические феномены П человека, что ранее сделать не удавалось, и изучить этапность появления некоторых симптомов заболевания. Так, у обезьян удалось выявить некоторые вегетативные феномены, возникающие после введения МФТП и предшествующие двигательным нарушениям – слюнотечение, потливость.

В паркинсонологии стало уже аксиомой поражение нигростриарной ДАС. Последние 25 лет активно разрабатываются представления о заинтересованности других ДАС при П. Так, большая частота встречаемости депрессии (от 50 до 100 %) выводит на обсуждение роли мезолимбической и мезокортикальной систем, при этом их функциональные возможности считаются сниженными. Появление так называемых «дофаминовых психозов» после приёма Л-ДОФА также актуализирует особенности функционирования ДАС этого уровня.

Таблица 1. Функциональное назначение ДАС и клинические эквиваленты их поражения

Название системы	Функциональное назначение	Клинические эквиваленты	
		–	+
I. Эфферентная среднего мозга:			
1. нигростриарная	Движение	Акинетикоригидный синдром	Гиперкинезы
2. мезолимбическая	Психика	Депрессия	Психомоторное возбуждение
3. мезокортикальная			
II. Туберо-инфундибулярная	Эндокринная сфера (пролактин, СТГ и др. тропные гормоны)	Гиперпролактинемия (мужчины – импотенция, женщины – СПГА)	??
III. Диенцефально-спинальная	Вегетатика (контроль сегментарных симпатических реакций)		
IV. Инсерто-гипоталамическая	Вегетатика (терморегуляция), интегративная деятельность диенцефальной области		
V. Перивентрикулярная	боль (модуляция восприятия), вегетатика (терморегуляция), выработка ликвора		
VI. Ольфакторная	Восприятие запахов		
VII. Ретинальная	Восприятие света		
Примечание — недостаточная деятельность системы; + избыточная деятельность системы; пустые клетки — отсутствие клинических эквивалентов			

Таблица 2. Нарушения функций при клинических моделях поражения церебральных ДАС

Функция	Клиническая модель							
	ПАР	ГК	ШИЗ.	ДЕПР	НЕЙРОЛ С-М	ГПРОЛ.	АКРОМ.	БН
Движение	+	+	+	+	+			+
Психика	+		+	+	+			?
Эндокринная сфера	?	?	?	?	+	+	+	
Вегетатика	+		+	+	+			
Восприятие боли	+		+	+	+			
Ликвор (продукция)	+		?		+			
Восприятие запахов	+		+		+			
Восприятие света	+		+	+	+			

Примечание. Пар — паркинсонизм, ГК — гиперкинезы, ШИЗ — шизофрения, ДЕПР — депрессия, НЕЙРОЛ С-М — нейролептический синдром, ГПРОЛ — гиперпролактинемия, ПРОЛ — пролактинома, АКРОМ — акромегалия, БН — синдром беспокойных ног, + — функция нарушена, ? — нет убедительных данных о состоянии функции.

Вегетативные нарушения при П являются облигатными. Генез их сложен, однако в последние годы представляется несомненным существование вегетативных нарушений в рамках синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности. По-видимому, определенную роль в возникновении вегетативных нарушений играет дисфункция диэнцефально-спинальной ДАС, а также патологии периферических вегетативных образований, содержащих ДА.

Распространённость у больных П болевых ощущений делает актуальным изучение состояния периаквадуктальной ДАС, хотя это лишь гипотеза, не имеющая подтверждений. А вот тесная функциональная связь между ДАС разного уровня и эндорфинергическими ноципетивными системами несомненна.

При П существенным образом нарушены восприятие света и запаха, что свидетельствует о заинтересованности ретикулярной и ольфакторной ДАС.

Таким образом, все вышесказанное «разрушает» образ паркинсонизма, как чисто двигательного дефекта с поражением нигростриарной системы, и вводит это заболевание в рамки проблемы поражения многих ДАС разного уровня. Пожалуй, лишь туберо-инфундибулярная ДАС остаётся относительно интактной при паркинсонизме, так как нет описаний сочетания идиопатического П и синдрома персистирующей галактореи-аменореи, а также не выявлено при П существенных нарушений уровней пролактина или СТГ. Основной мыслью, которую нам хотелось подчеркнуть, является та, что П — это заболевание, характеризующееся поражением многих ДАС, со снижением их функциональных возможностей.

Синдром персистирующей галактореи-аменореи (СПГА) изучается в течение 100 лет, однако наиболее активный период его исследования начинается с момента установления факта наличия пролактина у человека и с выявлением факторов стимулирующих и ингибирующих его синтез и секрецию. Было показано, что в регуляции секреции пролактина ведущая роль принадлежит ДА-ергическим нейронам медиобазального гипоталамуса, а ДА является мощным ингибитором освобождения пролактина из передней доли гипофиза. Все фармакологические и нефармакологические нагрузки, повышающие активность ДАС снижают уровни пролактина у человека и животных. Важным этапом изучения СПГА стало появление в клинической практике производных алкалоидов спорыньи — парлодела, лисенала.

Не рассматривая многообразия причин возникновения СПГА, остановимся лишь на трёх: опухоль аденогипофиза, продуцирующая пролактин (пролактинома); гипоталамическая дисфункция (или гипоталамический синдром); применение фармакологических препаратов (ингибиторы синтеза моно-

аминов; средства, снижающие запасы моноаминов; антагонисты ДА-ергических рецепторов; эстрогены; наркотики). СПГА, обусловленный гипоталамической дисфункцией, нередко обозначают как «идиопатическую гиперпролактинемию». Дифференциальный диагноз между СПГА, обусловленным пролактиномой или гипоталамической дисфункцией нередко бывает сложен. Уровни пролактина и современные нейровизуализационные исследования, к сожалению, не всегда дают отчётливые различия, тем более что при морфологических исследованиях гипофиза женщин в 25 % были выявлены микроаденомы (пролактиномы), не имевшие клинических проявлений. Вопрос о патогенезе пролактинсекретирующих опухолей в плане патологии гипоталамуса или гипофиза окончательно не решён. В пользу гипоталамического происхождения свидетельствуют следующие факты:

- 1) нарушение реакции пролактина на тиреотропин-рилизинг фактор, характерное для больных пролактиномой можно воспроизвести и у здоровых людей, предварительно введя им антагонисты ДА рецепторов;
- 2) антагонисты ДА рецепторов, повышающие уровень пролактина у здоровых, не повышают его у больных пролактиномой;
- 3) секреция пролактина у больных пролактиномой может быть ингибирована инфузией ДА, который действует непосредственно на гипофиз, или Л-ДОФА, который действует через гипоталамус;
- 4) нарушения центральной ДА-ергической функции в определённой мере не зависят от гиперпролактинемии;
- 5) наличие у 1/3 больных пролактиномами гиперплазии лактотрофов, что свидетельствует в пользу гипотезы о первичной гиперфункции как причине последующего образования опухоли; кроме того клинический анализ показывает, что примерно у такого же количества больных СПГА манифестирует с длительного периода послеродовой лактации.

В пользу гипофизарного генеза пролактином свидетельствует то, что после успешного удаления микроаденом восстанавливается менструальный цикл и фертильность. Некоторые авторы считают, что образование пролактинсекретирующих опухолей в одних случаях имеет гипофизарное, а в других — гипоталамическое происхождение.

То, что при СПГА, вне зависимости от его происхождения, меняется (снижается) функциональная активность туберо-инфундибулярной ДАС является аксиомой нейроэндокринологии. Заинтересованность ДАС других уровней представляется сомнительной. Следует отметить частое сочетание СПГА и депрессивных проявлений. Однако эти последние нельзя расценивать только как изолированную патологию только ДАС.

Акромегалия. В аспекте патологии туберо-инфундибулярной ДАС с проблемой СПГА смыкается проблема акромегалии. Эта патология в основном обусловлена опухолью аденогипофиза – соматотропиномой. Происхождение соматотропиномы, также как и пролактиномы, расценивается неоднозначно – есть факты и в пользу гипоталамического, и в пользу гипофизарного генеза этой опухоли. Однако однозначным является факт положительного действия дофаминомиметиков при акромегалии со снижением уровня СТГ. У здоровых людей Л-ДОФА вызывает повышение содержания СТГ в крови. Это объясняется тем, что туберо-инфундибулярная система не обладает столь однозначным, как пролактин, действием на синтез и секрецию СТГ, а кроме того на эти феномены влияет и гипоталамические соматостатин и соматолиберин.

Депрессия. Депрессия не является однородным состоянием, и её ажитированные формы отличаются от меланхолических. Об участии ДАС в патогенезе депрессивных состояний свидетельствуют следующие факты:

- 1) антидепрессантный эффект Л-ДОФА;
- 2) ингибирование антидепрессантами обратного захвата ДА из синаптической щели;
- 3) наличие в клинической картине депрессии снижения двигательной активности и гипомимии, а также частое сосуществование этого синдрома с паркинсонизмом;
- 4) заинтересованность ДАС при исследовании с помощью позитронной эмиссионной томографии.

Всё это в большей степени относится к меланхолической депрессии, хотя при ажитированной депрессии также широко применяются трициклические антидепрессанты. Кроме того, при депрессии нередко наблюдаются нарушения терморегуляции и вегетативная дистония; генез этих синдромов сложен, но участие ДАС разных уровней в их проявлении несомненно.

Нейролептический синдром. Нейролептики вошли в современную медицину в начале 50-х годов XX века благодаря усилиям Р. Deniker. Все претенденты на «высокое звание нейролептика» являются антагонистами церебральных ДАС, в основном благодаря блокаде постсинаптических ДА-ергических рецепторов (кроме резерпина, истощающего запасы катехоламинов в пресинаптических образованиях) и естественно, что уже через несколько лет стали описывать осложнения, связанные с нейролептиками:

1. моторные – нейролептический паркинсонизм и гиперкинетические синдромы;
2. нейро-обменно-эндокринные;
3. вегетативные;
4. психические;
5. злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Данные таблиц 1 и 2 объясняют и иллюстрируют многообразие клинических проявлений при нейролептическом синдроме (НС). Нелогичным представляются гиперкинезы при НС, возникновение которых непонятно с точки зрения действия нейролептиков. Есть несколько гипотез, объясняющих эту ситуацию:

1. гиперчувствительность постсинаптических ДА-ергических рецепторов в условиях длительного применения нейролептиков;
2. сосуществование в ДА-ергических нейронах холецистокинина (Х) и нейротензина (Н), а также использование обоих нейротрансмиттеров для медиации;
3. наличие в нигростриарной системе своеобразной соматотопической проекции.

Возникающие гиперкинетические осложнения нейролептической терапии нельзя в полной степени отнести к проявлениям недостаточности ДАС, но скорее к нарушению взаимодействия ДАС с другими мозговыми системами. В рамках вегетативных осложнений при НС следует подчеркнуть возможность развития периферической вегетативной недостаточности, которая утяжеляет состояние пациентов. Депрессия, которой проявляются психические осложнения нейролептической терапии, может достигать суицидального уровня и требовать специальной терапии. Наиболее опасным осложнением нейролептической терапии является злокачественный нейролептический синдром, который можно назвать «апофеозом» снижения функциональной активности ДАС всех уровней и моделью тотальной (или субтотальной) блокады ДА-ергических рецепторов. Он проявляется лишь у 0,3–0,6 % принимавших нейролептики, причём не выявлено прямой зависимости от дозы и длительности приёма этих препаратов. Этот синдром проявляется экстрапирамидной ригидностью, гипертермией и другими грубыми проявлениями вегетативной регуляции, снижением уровня сознания вплоть до комы; летальные исходы составляют от 10 до 30 %. К сожалению, в этой ситуации практически не исследуется состояние эндокринной сферы. В большинстве работ, рассматривающих проблему осложнений нейролептической терапии, эндокринные нарушения практически не изучаются, т. к. они не имеют столь манифестных клинических проявлений, как гипо- и гиперкинетические и, кроме того, потому что проблемы фертильности женщин или снижение либидо мужчин для психически больных людей не столь актуальны.

Всё это характерно для типичных нейролептиков, в равной степени воздействующих на D1 и D2-подобные постсинаптические ДА-ергические рецепторы. Когда стало известно, что эти подтипы рецепторов по-разному представлены в разных ДАС, появились атипичные нейролептики, которые в основном действуют на D2-подобные постсинаптические ДА-ергические рецепторы, в значительной степени представленные в мезолимбической и мезокортикальной системах. Это позволило существенно снизить моторные осложнения нейролептической терапии и даже перейти на другую терминологию, называя эти препараты антипсихотиками. Рецепторный профиль атипичных нейролептиков сложен – D2 и 5-HT₂ антагонизм, что указывает на роль серотонинергических систем, а также воздействия на другие рецепторы: D₁, D₃, D₄ рецепторы; серотониновые 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇ рецепторы; α₁ и α₂-адренергические рецепторы, H₁ гистаминовые рецепторы, мускариновые холинергические рецепторы, кроме того, дополнительный эффект на обратный захват серотонина и норадреналина. Отсюда и многообразие возможных побочных эффектов. Большинство атипичных антипсихотиков блокируют менее 60 % D2-рецепторов. Между тем, согласно результатам исследований, проведённых с помощью ПЭТ, для антипсихотического эффекта необходима блокада 60–75 % D2-рецепторов. Следовательно, антипсихотическая активность атипичных нейролептиков не может быть объяснена только воздействием на эти рецепторы. Многие атипичные нейролептики (клозапин, рисперидон, оланзапин, сертиндол и zipрасидон) являются мощными антагонистами 5-HT₂-рецепторов, что, по мнению некоторых исследователей, объясняет влияние (впрочем, недостаточно доказанное) атипичных антипсихотических препаратов на негативную симптоматику и

нарушения мышления. Кроме того, считается, что при определённом уровне блокады D2-рецепторов антагонистическое воздействие на 5-HT₂-рецепторы приводит к антипсихотическому эффекту. Однако этот механизм действия не может быть универсальным, так как некоторые атипичные антипсихотики, например кветиапин, обладают низкой аффинностью к 5-HT₂-рецепторам.

Общая закономерность такова – чем меньше рецепторов включается в процесс, тем меньше побочных эффектов. Использование атипичных нейролептиков снижает развитие следующих побочных эффектов: экстрапирамидных, седативных, когнитивных, антихолинергических, кардиоваскулярных (Experts Consensus Guidelines Series; J Clin Psychiatry 1999,60 (suppl 11).

Синдром беспокойных ног (СБН) и синдром периодических движений конечностей (СПДК). Причины возникновения СБН и СПДК многообразны. Это полинейропатии, ревматоидный артрит (более 30 %), паркинсонизм, депрессия, беременность (11 %), анемия, уремия (15–20 %), кофеинизм. Применение некоторых препаратов (нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО), также как отмена других (бензодиазепины, барбитураты) могут приводить к развитию СБН и СПДК.

СБН и СПДК являются двигательными расстройствами, наиболее ярко проявляющимися в период сна; они часто сосуществуют, имеют сходную клиническую феноменологию (сочетание болевого синдрома и непроизвольных движений), одинаково лечатся. Вместе с тем существуют и определённые различия: СБН в отличие от СПДК имеет выраженные чувствительные расстройства; СПДК отличается высокой стереотипностью; СБН и ПДК при популяционных исследованиях демонстрируют разное распределение в зависимости от возраста пациентов. Несомненно, что общим звеном патогенеза этих страданий является дисфункция церебральных (в виде снижения плотности дофаминовых D2-рецепторов в стриатуме) и периферических ДАС.

Международная группа по изучению синдрома беспокойных ног предложила следующие диагностические критерии:

1. Потребность двигать ногами, сопровождаемая парестезиями или дизестезиями.
2. Двигательное беспокойство.
3. Ухудшение симптомов во сне, с периодически повышенной двигательной активностью.
4. Ухудшение симптомов вечером или ночью.
5. Инсомния (трудности засыпания, поверхностный сон) и её последствия в последующем бодрствовании (дневная сонливость, повышенная утомляемость и др.).
6. Наличие непроизвольных движений:
 - А. Периодические движения конечностей (ПДК) во сне, характеризующиеся эпизодами повторяющихся, стереотипных движений в ногах, состоящих из разгибания большого пальца в сочетании со сгибанием колена.
 - Б. Непроизвольные движения конечностей во время бодрствования (рассматриваются в рамках дискинезий бодрствования).

Диагностические критерии:

1. Жалобы на нарушения сна и дневную сонливость.
2. Повторяющиеся стереотипные движения в ногах.
3. Полисомнографические показатели:
 - А. Продолжительность ЭМГ-феноменов 0,5–5 сек. с интервалом 20–40 сек.

Б. Прерывание текущей стадии сна или полное пробуждение.

4. Отсутствие соматических или психических состояний, которые могут быть расценены как причина СПДК.

Движения ног при СПДК напоминают вышеописанные для СБН; сгибательные движения могут наблюдаться и в руках. Движение начинается с судорог в ногах, следующими друг за другом с интервалами в миллисекунды, и тонических сокращений. Судороги встречаются в начале каждого движения. В промежутках между движениями ноги неподвижны. Одна ночь может отличаться от другой по количеству движений. Движения могут происходить в одной или обеих ногах, но чаще вовлекаются обе. Картина сокращения одной ноги может отличаться от другой, сокращения не обязательно синхронны.

Все вышеперечисленные клинические модели при всём их разнообразии клинических проявлений объединяет одно – снижение функциональных возможностей церебральных ДАС. Сравнение данных обследованных больных паркинсонизмом и пролактиномой (как клинических форм с наиболее точно известной локализацией патологии ДАС, с априорно сниженными функциональными возможностями соответственно нигростриарной и туберо-инфундибулярной систем) демонстрирует гетерогенность в деятельности ДАС разных уровней. Так, при паркинсонизме грубо страдает моторный и психический статус, тогда как эндокринные изменения минимальны (речь идет лишь о фоновых показателях); у больных пролактиномой двигательный и психический статусы изменены минимально, тогда как эндокринный – грубо нарушен. Вместе с тем у пациентов этих групп имеются однонаправленные сдвиги в интегральных показателях обмена КА – сниженные общей секреторной активности (ОСА) симпато-адреналовой системы (САС), скорость оборота катехоламинов (КА), отнесенная секреторная активность и инактивация ДА (в т. ч. и по пути сульфообразования); повышенное образование свободного ДА из ДОФА. Несмотря на указанную общность, следует подчеркнуть следующие различия – более низкие ОСА САС и секреторные возможности ДАС у больных паркинсонизмом, что определяет более низкий уровень свободного ДА, кроме того, у этих пациентов снижено металирование свободного ДА.

Выявленная большая дефектность обмена КА в целом и ДА в частности у больных паркинсонизмом, по сравнению с больными пролактиномой, являются базой большей «массивности» клинических проявлений патологии церебральных ДА-ергических систем, т. е. верифицируют более низкий тонус этих систем. Конечно же, нет прямой зависимости между уровнями снижения секреторной активности САС и ДАС и выраженностью клинических проявлений. Но нельзя не отметить, что больные паркинсонизмом, с одной стороны, имеют наиболее распространённые клинические проявления патологии ДАС и, с другой – одни из самых низких показателей ОСА САС, скорости оборота КА, секреции и инактивации ДА, в том числе и по пути сульфообразования (процесс, происходящий в основном в ЦНС). С учётом облигатности вегетативных нарушений при паркинсонизме можно утверждать, что при этом заболевании страдают практически все церебральные ДАС. В наименьшей мере это относится к туберо-инфундибулярной и инсерто-гипоталамической системам, ответственным за секрецию некоторых тропных гормонов.

Выявление однонаправленности снижения функциональных возможностей ДА-ергических систем при паркинсонизме. Такая же реакция описывается при применении типичных нейролептиков, блокирующих D1 и D2 рецепторы, однако клинические её проявления гораздо более грубые – злокачественный нейролептический синдром. В этих случаях, как правило, не изучаются пролактин и СТГ, но априорно можно предполагать изменения уровней этих гормонов. Этот синдром рассматривается как крайний вариант блокады ДА-ергических рецепторов, но поскольку он развивается вне зависимости от дозы и длительности применения нейролептиков, и частота его не превышает 0,5 % от количества больных, принимающих препараты этой группы, то предполагается наличие исходной дефектности ДАС. Менее грубым вариантом осложнений нейролептической терапии служит лекарственный (нейролептический) паркинсонизм, имеющий в клинической картине все признаки идиопатического паркинсонизма, но отличающийся от последнего большей частотой окулогирных кризов и почти в 30 % встречающейся мышечной гипотонией. Также страдают нигростриарная, мезолимбокортикальная, дienceфально-спинальная и другие ДАС. Практически не проводились исследования тропных гормонов при нейролептическом паркинсонизме. Нечасто встречается сочетание нейролептического паркинсонизма и поздней дискинезии. Так называемые атипичные нейролептики, не имея в качестве осложнения паркинсонизм, вызывают существенные нейроэндокринные нарушения – аменорею, лакторею, бесплодие. Таким образом, патологический процесс, разрушающий ДА-ергические нейроны и воздействия, блокирующие ДА-ергические рецепторы, оказывают однонаправленное влияние на все ДА-ергические системы, снижая их функциональные возможности.

С учётом снижения функциональных возможностей церебральных ДАС и без учёта разнообразия клинических проявлений у этих пациентов применяют дофаминомиметики – в виде препаратов, содержащих Л-ДОФА, ингибиторов МАО Б или агонистов постсинаптических ДА-ергических рецепторов – парлодел, селегилин, мирапекс и др.

КЛИНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ДАС С ПОВЫШЕННЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

Шизофрения. Концепция «дофаминергической» гиперактивности (ДаГ) при шизофрении является на данный момент ведущей, несмотря на постоянную её критику целым рядом исследователей. Эта теория базируется на двух очень важных группах факторов:

- 1) все препараты, уменьшающие клинические проявления шизофрении в той или иной степени обладают антидофаминергическим эффектом;
- 2) ДА-миметические препараты вызывают у людей состояния, схожие по клинической картине с шизофренией;
- 3) амфетаминовые психозы используются в качестве лекарственной модели шизофрении.

В дальнейшем участие церебральных ДаГ была подтверждена нейровизуализацией и ПЭТ, которые показали не только повышенный метаболизм в мезолимбической и мезокортикальной ДАС, но также снижение их активности под влиянием нейролептиков.

Интересно, что концепция ДаГ сформировалась только после описания всех церебральных ДАС и более чем через 20 лет от начала применения нейролептиков.

Основной постулат ДаГ обуславливает развитие шизофрении повышенным функционированием в ЦНС дофаминергических путей передачи информации. Предполагается, что вследствие этого нарушается работа иннервируемых областей, а ведущая роль отводится дезорганизации префронтальной коры. В формировании этой системы взглядов базовая роль принадлежит фармакологическим наблюдениям, в частности обнаруживаемой дофаминблокирующей активности антипсихотических препаратов. В пионерских работах, рассматривавших механизм действия нейролептиков.

В клинической картине шизофрении выделяют позитивную психотическую симптоматику (бред, галлюцинации и т. д.), негативную дефицитарную симптоматику (эмоциональная тупость, безразличие, асоциальность и т. д.) и нарушения мышления. При этом у больных шизофренией нарушается (кроме психики и моторики) эндокринная и вегетативная сферы, восприятие боли, выработка ликвора, восприятие света и запаха, т. е. выявляется многообразие нарушений функций церебральных ДАС.

Все нейролептики успешно воздействуют на позитивную симптоматику. Предполагается, что атипичные нейролептики могут воздействовать на негативную симптоматику и на нарушения мышления.

Таким образом, шизофрения и осложнения нейролептической терапии это разные полюса функционального состояния церебральных ДАС.

Гиперкинетические синдромы. Гиперкинетические синдромы рассматриваются как состояние избыточного функционирования ДАС этого уровня. Такой взгляд сложился под влиянием эффективности препаратов, влияющих на ДАС при некоторых гиперкинетических синдромах, а также вследствие положительных результатов нейрохирургических вмешательств с «выключением» некоторых подкорковых образований. В отличие от паркинсонизма, в большинстве случаев гиперкинетических синдромов не выявлено морфологического субстрата этих заболеваний. Особенно это относится к фокальным дистоническим гиперкинезам, о которых и пойдет в дальнейшем речь в этом разделе и в последующих главах. Таким образом, фокальные дистонические гиперкинезы противоположны П как по основному клиническому феномену (гиперкинезия у первых, гипокинезия у вторых) так и отсутствием морфологического мозгового субстрата.

В этом разделе мы также не будем останавливаться на известных клинических и параклинических данных, характеризующих СК и (ОМД), причём две последние формы часто встречаются вместе (Б-ОМД).

Б-ОМД хорошо и подробно описаны в работах многих авторов. Остановимся лишь на фактах, несомненно, свидетельствующих о заинтересованности ДАС при спастической кривошеи (СК) и блефароспазме и оро-мандибулярной дистонии (Б-ОМД):

- 1) моделирование СК на животных (на моделях вращательных движений) возможно при раздражении или разрушении структур экстрапиримидной системы или воздействием препаратов, влияющих на обмен ДА, причём как агонистов ДА (или его рецепторов), так и его антагонистов; часто используется сочетание разрушения или стимуляции структур нигростриарного комплекса с последующим введением препаратов вышеозначенного действия; классическая модель торсионной ротации получена в экспериментах с введением прямых агонистов (апоморфин) и непрямого агониста (амфетамина) ДА-рецепторов;

- 2) положительный эффект препаратов, влияющих на церебральные ДАС; при СК и Б-ОМД нередко применяются препараты с противоположным действием на ДАС – ДА-миметическим и антагонисты ДА-ергических рецепторов; в последнее время более выраженное позитивное воздействие получено от фармакологических агентов ГАМК-ергического действия, при этом следует учитывать, что ГАМК-ергические системы противоположным ДАС образом влияют на поведение человека и животных, а также на электрофизиологические показатели; некоторые авторы считают, что ГАМК обладает модуляторным влиянием на ДАС;
- 3) эффективность нейрохирургических операций при СК с разрушением или стимуляцией подкорковых образований.

Дистонические гиперкинезы не являются полноценной моделью гиперактивности ДАС, т. к. являются собой гетерогенную группу и в ряде случаев лечебный эффект получают от препаратов Д-ДОФА.

С учётом повышения функциональных возможностей церебральных ДАС и без учёта разнообразия клинических проявлений у пациентов с шизофренией и гиперкинезами применяют нейролептики как типичные, так и атипичные.

Рассмотрение церебральной патологии, с точки зрения нарушения функций медиаторных систем, является важным этапом в познании патогенеза и симптомообразования заболеваний головного мозга, имея конечной целью разработку специфических, селективно действующих препаратов. В этом направлении сделаны лишь первые шаги, так как ранее изучались только отдельные проявления нарушений этих систем, причём в нишах отдельных специальностей – неврологии, эндокринологии, психиатрии, т. е. в зависимости от ведущих клинических проявлений (двигательных, эндокринных,

психических). Вне зависимости от ведущих клинических проявлений, терапия этих заболеваний зависит от функционального состояния медиаторных систем, их тонуса и реактивности. Мы изучали все это на примере ДАС, которые, несомненно, уникальны, т. к. имеются отчётливые клинические эквиваленты их поражения. В силу этого неврология ДАС – первый этап в ряду изучения неврологии других медиаторных систем, поражение которых имеет менее специфические клинические проявления.

Проведённое исследование функциональных возможностей ДАС продемонстрировало, что патологические процессы приводят к снижению тонуса и реактивности этих систем (первое оценивается по результатам фоновых исследований, а второе – по динамике на предъявляемые нагрузки; оба эти понятия тесно взаимосвязаны, т. к. под дофаминергическим тонусом или тонусом ДАС понимают такое их (ДАС) состояние, которое позволяет адекватно реагировать на некоторые фармакологические нагрузки), причём это не всегда гомогенные сдвиги во всех ДАС. Чем больше ДАС разных уровней имеют одинаковую направленность функциональной активности, тем более выражен патологический процесс и тем ригиднее система.

С точки зрения целостной организации деятельности, ДАС – это понятие, включающее морфо-биохимически-функциональные соотношения и обязательно учитывающее конечный поведенческий и/или клинический эффекты. С этих позиций представляется более адекватным говорить о дофаминергических системах с различной локализацией ДА-ергических нейронов и их проекциями.

Таким образом, нейрохимическая медицина – это новый интегративный взгляд на современную медицину, которая позволяет воссоединить неврологию и психиатрию и использовать как базу для большой семьи нейронаук.