

УДК 616.858-007.18-036.1

ПОНОМАРЕВ В.В.,

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии
Белорусской медицинской академии последипломного образования, г. Минск

БОЛЕЗНЬ ГУАМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме. Приведен клинический анализ диагностики спорадического случая болезни Гуам (боковой амиотрофический склероз — паркинсонизм — деменция). Обсуждены исторические, эпидемиологические аспекты, особенности клинических проявлений, патоморфология и дифференциальная диагностика. Описаны современные представления о патогенезе болезни Гуам и возможные методы терапии.

Ключевые слова: болезнь Гуам, патогенез, диагностика, лечение.

Болезнь Гуам (боковой амиотрофический склероз (БАС) — паркинсонизм — деменция; комплекс Гуам) — редкая эндемическая патология, в основе которой лежит прогрессирующая генерализованная дегенерация нейронов центральной нервной системы [1, 4, 7, 13]. Впервые описана D.R. Koerner в 1952 г. у коренных жителей чаморро на острове Гуам в Марианском архипелаге, расположенном в восточной части Тихоокеанского бассейна (рис. 1). Автором впервые обращено внимание на необычное сочетание неврологических синдромов, частота которых в 50–100 раз превышала распространенность бокового амиотрофического склероза в других странах мира, который нередко носил семейный характер [10]. Позднее эта патология описана в этом же регионе на полуострове Кии в Японии и в западной части Новой Гвинеи [9, 11]. Заболеванию чаще встречается у мужчин (соотношение муж. : жен. — 1,7 : 1) в широком возрастном диапазоне — от 30 и свыше 70 лет [12]. Максимальная частота приходится на возраст 55–64 года. Болезнь чаще имеет быстрый и фатальный характер. В качестве спорадических случаев БАС и фронтотемпоральной деменции описана в других странах мира [3, 6, 8]. Патогенез болезни Гуам связан с формированием многочисленных нейрофибриллярных включений, преобладающих в коре, базальных ганглиях, гиппокампе, миндалевидном теле, спинном мозге, которые приводят к дегенерации соответствующих нейронов. Причиной конформационных нарушений в нейронах считают изменения в гене, кодирующем синтез микротубулярного тау-протеина [8, 12].

Редкость диагностики спорадического случая болезни Гуам среди европейской популяции побудила

привести собственное наблюдение, сопроводив его обзором литературы по данной проблеме.

Пациент К., 77 лет, постоянный житель Республики Беларусь, инвалид II группы, неработающий (в прошлом директор крупного академического института), поступил во II неврологическое отделение 5-й клинической больницы г. Минска с жалобами на скованность в ногах, затрудняющую передвижение, похудание мышц рук, особенно кистей, непроизвольные мышечные подергивания в руках, изменение речи. Болен 8 месяцев, когда без видимой причины заметил скованность ног, которая постепенно увеличивалась. Из-за этого стал пользоваться тростью при ходьбе. В это же время заметил похудание мышц кистей и неконтролируемое сокращение мышц верхнего плечевого пояса. Родственники обратили внимание на заметное снижение памяти. Из ранее перенесенных заболеваний отмечает простудные, ишемическую болезнь сердца, перенес инфаркт миокарда 2 года назад, после чего признан инвалидом II группы, и операцию по поводу аденомы простаты. Семейно-наследственный анамнез не отягощен.

Объективно: при поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Умеренного питания, на кожных покровах мелкие невусы. АД 140/90 мм рт.ст., пульс 72 уд/мин, хорошего наполнения и напряжения. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичны. Других отклонений в соматическом статусе не выявлено. Неврологически: в сознании, ориентирован в месте и времени, снижены память на текущие события, критика к своему состоянию, фон настроения, замедлен темп мышления (брадифре-

ния). Умеренная амимия. Движения глазных яблок в полном объеме. Сглажена правая носогубная складка. Язык по средней линии, его атрофии нет. Легкая дизартрия. Выражены рефлексы орального автоматизма (Маринеско — Радовичи, хоботковый). Глоточный рефлекс высокий. Сила в конечностях диффузно снижена до 4,5 балла. Мышечный тонус в ногах повышен по экстрапирамидному типу, олигокинезия. Темп движений ногами замедлен (брадикинезия). Поза согбенная, ходит укороченным шагом, отсутствуют физиологические синкинезии, затруднены повороты (рис. 2). Выражена постуральная неустойчивость, проба Тавенарда резко положительная. Выраженная симметричная гипотрофия межкостных мышц, тенара, гипотенара на кистях рук (рис. 3). Постоянные фасцикуляции, преобладающие в проксимальных отделах рук и верхнем плечевом поясе. Глубокие рефлексы с конечностей высокие, зоны расширены, D = S, подошвенные и брюшные ослаблены. Четких патологических стопных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет

удовлетворительно. Функцию тазовых органов контролирует. Ортостатической гипотензии при проведении вегетативных проб не выявлено.

Обследования: общеклинические анализы крови и мочи без патологии. Биохимический анализ крови: мочевины 3,1 ммоль/л, креатинин 0,08 ммоль/л, общий холестерин 6,9 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, рубцовые изменения в миокарде левого желудочка, верхушечной и переднебоковой стенки. Консультация окулиста: острота зрения 0,1 на оба глаза, не корригирует, помутнение хрусталиков, рефлекс с глазного дна тусклый, детали глазного дна не видны из-за незрелой катаракты. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: патологических образований в полости черепа не выявлено, базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды диффузно расширены, срединные структуры не смещены. В белом веществе полушарий в T2W-режиме определяются мелкие гиперинтенсивные очаги. Игольчатая электромиография с дельтовидной мыш-

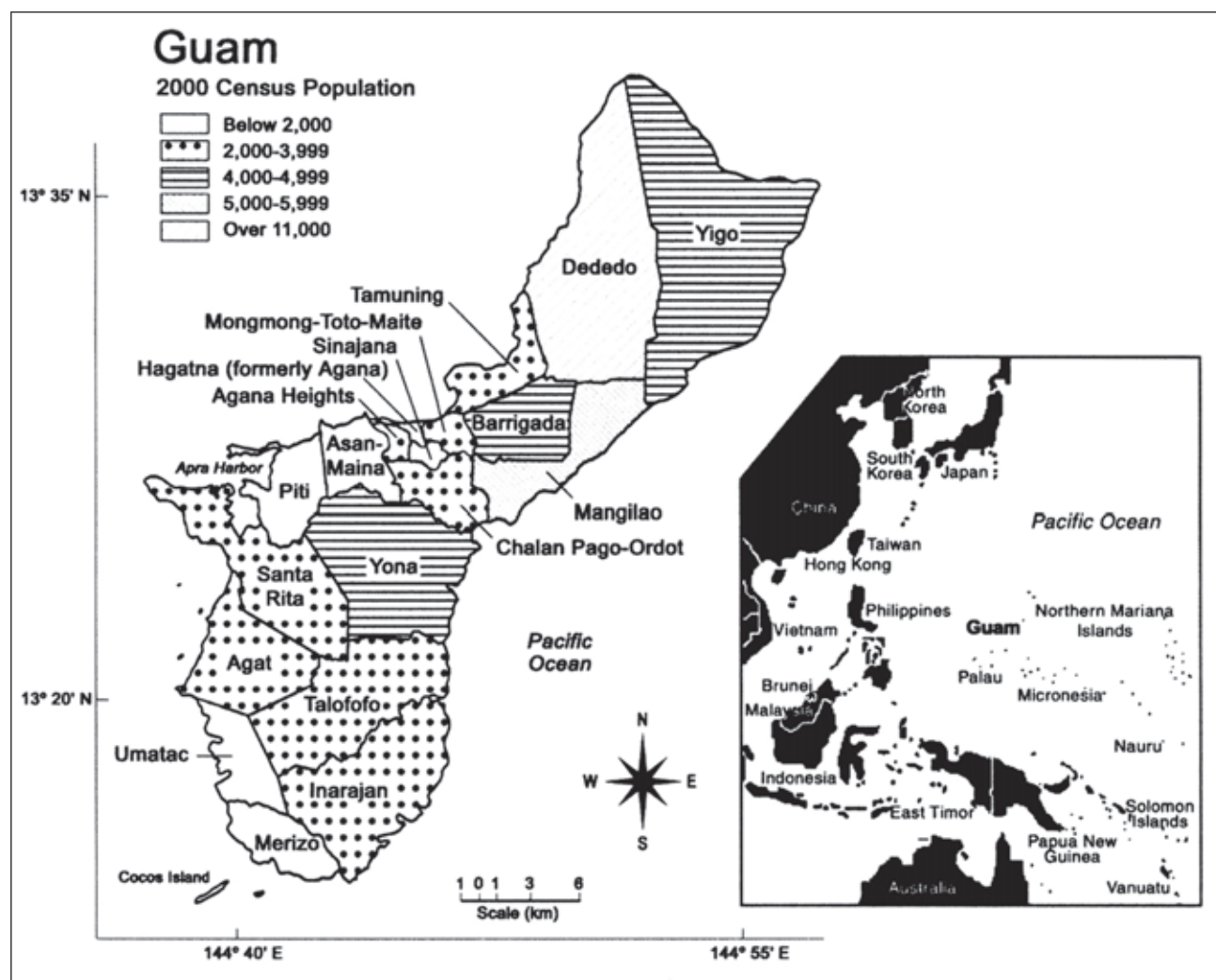


Рисунок 1. Географическая карта острова Гуам (во вставке карта юго-восточной части Тихоокеанского бассейна)



Рисунок 2. Больной К., 77 лет, с диагнозом «болезнь Гуам»: согбенная поза, затруднение поворотов, укороченный шаг при ходьбе, отсутствие физиологических синкинезий



Рисунок 3. Тот же больной: гипотрофия межкостных мышц, тенара и гипотенара обеих кистей

цы и мышцы, разгибающей пальцы кисти: в покое регистрируется спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций и фибрилляций. Средняя длительность потенциалов двигательных единиц увеличена на 25–35 %, амплитуда выше нормы на 75–80 %, отмечен их полифазный характер. При максимальном напряжении регистрируется редуцированный тип электромиограммы. Нейропсихологическое тестирование: краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) — 24 балла. Батарея лобной дисфункции (FAB) — 10 баллов. Тест

рисования часов — самостоятельное рисование часов затруднено, сохранена способность к расположению стрелок на уже нарисованном циферблате.

Получал нейропротекторную (глиатилин, эзоксипин, пирацетам) и симптоматическую терапию (мидантан 300 мг/сут, мадопар 425 мг/сут) с нестойким эффектом. При катamnестическом наблюдении состояние больного продолжало ухудшаться: нарастали слабость, атрофии и фасцикуляции мышц конечностей, развилась невозможность ходьбы и самообслуживания, прогрессивно снижались когнитивные функции, присоединилось затруднение дыхания. Спустя 18 месяцев от появления первых симптомов больной умер дома. Секция не проводилась.

В представленном наблюдении у жителя Беларуси заболевание началось без видимой причины в 76 лет и носило прогрессирующий характер без ремиссий. Несмотря на ранее перенесенный инфаркт миокарда и гиперхолестеринемия, соматический статус у больного был компенсированным. В клинической картине преобладало поражение нервной системы. Разнообразие неврологических симптомов указывало на многосистемный характер вовлечения головного и спинного мозга. Ядро неврологических нарушений составили три синдрома: БАС, паркинсонизм и снижение когнитивных функций. Кроме того, имели место псевдобульбарный синдром и пирамидная недостаточность. Исходя из клинической картины, топическую локализацию процесса можно было ограничить серым веществом новой коры, базальными ганглиями, передними рогами спинного мозга на шейном уровне. В меньшей степени были поражены кортикоспинальные и кортиконуклеарные пути.

Синдром паркинсонизма у больного проявлялся амимией, брадифренией, повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, олиго- и брадикинезией, преобладающей в ногах, выраженной постуральной неустойчивостью (неспособностью удерживать равновесие) и «магнетической» (паркинсонической) походкой. Его важной особенностью было преимущественное поражение нижней части тела и плохая чувствительность к приему препаратов леводопы и амантадина.

Синдром БАС характеризовался сочетанным поражением верхнего и нижнего двигательного нейрона и проявлялся симметричным комбинированным парапарезом рук в виде атрофий мышц кистей, высокими сухожильно-периостальными рефлексам, фасцикуляциями в мышцах верхнего плечевого пояса; подтвержден результатами игольчатой электромиограммы.

Когнитивные нарушения были умеренно выраженными, возможно, из-за исходно высокого уровня интеллекта (пациент имел два высших образования, работал директором института). Тем не менее на момент обследования результаты нейропсихологическо-

го тестирования указывали на наличие умеренных когнитивных нарушений лобно-подкоркового типа. Об этом свидетельствовали низкие результаты выполнения теста FAB при умеренном снижении показателей MMSE и сохранении способности к расположению стрелок на циферблате при тесте рисования часов. Катамнестическое наблюдение за больным показало быстрое развитие выраженной деменции. Меньшую клиническую значимость имели псевдобульбарный синдром (легкая дизартрия, положительные аксиальные знаки, высокий глоточный рефлекс) и пирамидная недостаточность (сухожильно-периостальная гиперрефлексия, ослабление кожных рефлексов). Заболевание носило быстро прогрессирующий характер и закончилось летально через 18 месяцев от его начала, что было связано с генерализацией двигательных нарушений.

Анализ представленного клинического наблюдения, которое характеризовалось сочетанием у пациента синдромов БАС, паркинсонизма и деменции, развившихся почти одновременно, а также быстро прогрессирующий характер течения патологического процесса позволили предположить спорадический случай болезни Гуам. С другой стороны, теоретически у больного в одно время могли развиваться несколько конкурирующих неврологических заболеваний, формируя схожую клиническую картину. В связи с этим дифференциальную диагностику болезни Гуам проводили с БАС (как самостоятельной нозологической формой) и сочетанием классического БАС с другим проявлением нейродегенеративного заболевания.

БАС как болезнь проявляется изолированным вовлечением в процесс верхнего и/или нижнего мотонейрона. Однако известно, что при высокой (церебральной) форме БАС в 5 % случаев у больных одновременно наблюдается паркинсоноподобный синдром и деменция [2], которые, однако, не столь выражены, как в представленном наблюдении. Согласно литературным данным, клинические проявления синдрома БАС как составляющей части болезни Гуам (так называемый тихоокеанский тип) мало отличаются от классического БАС [9, 11]. Разница между ними заключается только в более злокачественном течении процесса и частом семейном характере заболевания при болезни Гуам [4, 12].

Среди всех видов вторичного паркинсонизма в представленном наблюдении по клинической картине были наиболее близки сосудистый паркинсонизм (в рамках дисциркуляторной энцефалопатии II–III степени) и нормотензивная гидроцефалия. Эта патология также проявляется акинетико-ригидным синдромом нижней части тела. Мы не можем отрицать у нашего больного признаков сосудистого (атеросклеротического) поражения головного мозга с учетом пожилого возраста, инфаркта миокарда в анамнезе и повышения холестерина. Хроническую сосудистую мозговую не-

достаточность подтверждали результаты МРТ головного мозга. Однако для сосудистого паркинсонизма более характерно медленное и ступенчатое течение процесса, обычно вслед за декомпенсацией цереброваскулярной патологии, наличие ишемических очагов в стратегически важных для паркинсонизма зонах мозга (базальные ганглии, лобные доли, ствол), выраженный лейкоареоз при проведении МРТ и корковый (альцгеймеровский) тип деменции [2], которые отсутствовали у больного. Клинические проявления нормотензивной гидроцефалии, кроме паркинсонизма и деменции, обычно включают тазовые нарушения центрального типа и подтверждаются результатами МРТ, выявляющей выраженную преимущественно внутреннюю гидроцефалию, чего также не было обнаружено у больного.

Среди группы заболеваний, обозначаемых в литературе как «паркинсонизм плюс», наиболее похожи на болезнь Гуам супрануклеарный паралич, мульти-системная атрофия и болезнь Пика. Эти заболевания также характеризуются экстрапирамидным синдромом, деменцией и быстрым фатальным течением. Однако для супрануклеарного паралича ведущим и часто первым неврологическим симптомом являются глазодвигательные нарушения (наиболее характерен парез взора вверх), с последующим присоединением ригидности, преобладающей в аксиальной мускулатуре [18], что отсутствовало в нашем наблюдении. Отличительной особенностью мультисистемной атрофии является наличие синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности [2], что также не отмечено у больного. Болезнь Пика тоже приводит к нарушению высших корковых функций у лиц пожилого возраста. Однако для этой патологии характерна диссоциация между глубоким расстройством личности с обедненной речевой и двигательной активностью и относительно сохранными памятью, вниманием, ориентировкой, счетом [3]. Признаки паркинсонизма при болезни Пика не выражены, а при МРТ головного мозга выявляют локальную атрофию лобных и височных долей, чего также не было в нашем наблюдении.

Таким образом, результаты клинического и параклинического исследований, проведение дифференциальной диагностики позволили нам остановиться на диагнозе спорадического случая болезни Гуам, несмотря на отсутствие его морфологического подтверждения.

Болезнь Гуам является классическим вариантом эндемического заболевания. Это тот редкий случай, когда новое заболевание названо не по фамилии автора, его впервые описавшего. Этиология болезни неизвестна, однако механизмы развития, безусловно, связаны с географическими, экологическими и этническими факторами [7]. Остров Гуам вулканического и кораллового происхождения является самым большим островом Марианского архипелага, расположенным

в восточной части Тихого океана (рис. 1). Открыт Магелланом, высадившимся на острове в районе Уматак в 1521 году. Генотип коренного населения чаморро сформировался путем браков местных женщин с испанскими, филиппинскими, мексиканскими солдатами оккупационных гарнизонов и пиратами, периодически нападавшими на остров. С конца XIX века на острове сложилась стабильная популяция, которая отличалась отсутствием миграции населения и частыми кровнородственными браками. С момента первого описания у местного населения семейных случаев диагностики БАС (Н. Zimmerman, 1945; D. Koerner, 1952) и в последующем сочетании БАС — паркинсонизма — деменции (А. Hirano et al., 1961) стало ясно, что обнаружено новое необычное заболевание. Для его изучения в 1956 году на острове открыт исследовательский центр, который являлся подразделением Национального института неврологических расстройств и инсульта (США) и занялся исследованием клинических, эпидемиологических и генетических аспектов этого заболевания. Сотрудники центра совместно с местными врачами, медицинскими сестрами и чиновниками путем посещения каждой деревни (house-to-house) составили регистр всех случаев заболевания с 1940 по 1999 год. Согласно результатам данного исследования с 1940 по 1999 г. на острове Гуам выявлено 929 случаев заболевания [16]. Выделено два фенотипа: БАС и БАС — паркинсонизм — деменция. Заболевание чаще встречалось у мужчин среди коренного населения чаморро, реже — у представителей других этнических групп (филиппинцы, европейцы и др.) [12]. Максимальная частота случаев заболевания (часто семейных) на острове отмечена в период с 1950 по 1960 год и составила 64 случая на 100 тысяч населения. Так, в районе Уматак (Umatak, рис. 1) распространенность болезни в это время была 274 случая на 100 тысяч населения [13]. Возраст заболевших колебался от 30 лет до 70 лет и старше. Максимальная частота приходилась на возраст 55–64 года [16]. Начиная с 1980 года частота болезни уменьшилась до 18 случаев на 100 тысяч населения, а к 1999 году — до 5 случаев на 100 тысяч населения [15].

Причины такого резкого эпидемического подъема заболеваемости на острове Гуам остались окончательно не ясными, так как проведенные генетические исследования у больных не выявили нарушений классических менделеевских законов наследования [16]. В качестве возможной причины развития заболевания предположено воздействие на местное население эндогенных и экзогенных факторов. К числу эндогенных факторов исследователи отнесли изолированность острова и, как следствие, частые кровнородственные браки, способствующие генным мутациям, а также преобладание среди населения острова лиц старше 55 лет. Экзогенные факторы, по их мнению, включали

особенности питания местных жителей, которое было однообразным, с высоким уровнем жира, низким содержанием питательных веществ и минералов (кальция, магния) в питьевой воде и почве. В последующем изменение социоэкономических, этнографических и экологических условий населения острова Гуам привело к снижению числа этой патологии [16].

В качестве спорадических случаев БАС с деменцией лобного типа описан во многих странах мира [2, 3, 6, 8].

К настоящему времени изучен патогенез болезни Гуам, который оказался схожим с другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. Считается, что в основе механизмов развития этого заболевания лежат врожденные и приобретенные факторы хромосомных мутаций, которые реализуются под влиянием экзогенных и эндогенных токсинов [17]. Несмотря на проведенный крупномасштабный анализ генома у пациентов с болезнью Гуам, пока выявлено только несколько подозрительных участков на хромосоме 14q и 20-й хромосоме, хотя отдельный локус патологического гена не обнаружен [13]. В другом генетическом исследовании идентифицировано два гетерозиготных гена ионных каналов *TRPM2* и *TRPM7* (*transient receptor potential melastatin*), изменения которых, по мнению авторов, могут приводить к развитию заболевания [9]. В качестве возможного маркера болезни изучена взаимосвязь с генотипом *TAU*, кодирующим синтез микротубулярного тау-протеина [8, 17]. По мнению P. Porkaj et al., *TAU* может быть модифицирующим геном, повышающим риск развития заболевания в присутствии другого, пока еще не идентифицированного гена [15].

Подробно изучены воздействия ряда токсинов в природной экосистеме на острове Гуам. По данным P.A. Cox et al. [5], S.J. Murch et al. [14], одним из природных небелковых веществ, обладающих нейротоксическим действием, является *beta-methylamino-L-alanine*. Это вещество синтезируют цианобактерии, расположенные на кораллах, которыми, в свою очередь, питаются морские черепахи. Частое употребление местными жителями мяса черепах приводит к повышению его концентрации в тканях в 10–240 раз. Таким образом, в пищевой цепи на острове Гуам формируется эндогенный нейротоксический резервуар, оказывающий влияние на метаболизм белков, что способствует развитию заболевания. По мнению S. Murch et al., этот механизм приводит к развитию болезни даже через несколько лет у чаморро, покинувших Гуам [14].

Считается, что хромосомные мутации при болезни Гуам запускают каскад патологических и отягощающих друг друга биохимических реакций. К их числу относятся гиперфосфорилирование внутриклеточных белков (в частности, нуклеарного фактора TDP-43),

снижение протеолиза, активация протеаз, липаз и перекисного окисления липидов, высвобождение оксида азота и цитокинов [8]. Эти процессы приводят к повреждению мембраны клетки, увеличению внутриклеточного содержания кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}), нарушению митохондрий дыхательной цепи. Патологический процесс заканчивается агрегацией внутриклеточных белков с образованием альфа-синуклеина (тельца Леви), убиквитинов и тау-протеинов, которые вызывают ускорение программированной клеточной смерти (апоптоз) и гибель нейронов с последующим фагоцитозом макрофагами [18].

Патоморфологические изменения при болезни Гуам характеризуются кортикальной атрофией и многочисленными нейрофибрилярными включениями, преобладающими в нейронах коры, базальных ганглиев, гиппокампе и спинном мозге [7, 12]. В нейронах встречаются тельца Буниной, многочисленные убиквитин-содержащие клубочки и компактные включения в мотонейронах. В цитоплазме клеток Беца выявляют скопления фосфорилированных нейрофиламентов и фрагментированный аппарат Гольджи. В аммоновом роге обнаруживают тельца Хирано и тельца Симховича (гранулярная дегенерация нейронов) [1].

Клинические проявления болезни Гуам складываются из сочетания симптомов БАС, паркинсонизма и деменции, выраженных в различной степени, развивающихся одновременно. Синдром БАС обычно проявляется признаками смешанного поражения верхнего и нижнего мотонейрона, связанными с поражением кортикобульбарного и кортикоспинального путей. Неврологические нарушения характеризуются развитием позитивных (спастичность, клонусы, гиперрефлексия, патологические стопные знаки) и негативных (слабость, утрата ловкости, утомляемость мышц) симптомов в конечностях, чаще асимметричного характера [1]. Нередко присоединяется бульбарный синдром в виде дисфонии, дисфагии, дизартрии, снижения глоточного рефлекса, атрофий и фасцикуляций мышц языка, истончения круговой мышцы рта, дыхательные нарушения [4]. Синдром паркинсонизма проявляется симметричной (реже асимметричной) брадикинезией, повышением мышечного тонуса по типу зубчатого колеса, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, нарушениями походки, которые нечувствительны к препаратам леводопы [15]. Описаны случаи развития акинетического мутизма [12]. Деменция проявляется устойчивым снижением когнитивных функций, сопровождается изменениями в эмоциональной сфере или в поведении на фоне ясного сознания [3]. В некоторых случаях в клиническую картину добавляется ретикулярная пигментная эпителиопатия [12]. Отличительными особенностями клинических проявлений болезни Гуам являются частый семейный характер заболевания (26,1–40 % случаев) и прогрессирующее течение с летальным исходом [17].

Диагностика спорадических случаев болезни Гуам основана на выявлении уникального сочетания трех неврологических синдромов — БАС, паркинсонизма и деменции. Результаты параклинических методов обследования таких пациентов неспецифичны. Так, при проведении МРТ головного мозга обнаруживают прогрессирующую атрофию, преобладающую в лобных и височных долях. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография выявляет в этих же зонах замедление церебрального кровотока [11].

Методы лечения болезни Гуам не разработаны. Попытки терапии кортикостероидами, плазмаферезом, внутривенными иммуноглобулинами, цитостатиками не увенчались успехом [10]. В связи с этим используют методы длительной симптоматической терапии нейропротекторами (глиатилин, церебролизин) и антиоксидантами (актовегин, цитофлавин). В качестве средства коррекции когнитивных нарушений назначают танакан в дозе 240 мг/сут в течение 6–7 месяцев [3]. Для уменьшения выраженности синдрома паркинсонизма оправдан прием дофаминовых агонистов (проноран, мирапекс). Перспективы терапии болезни Гуам будут связаны с выявлением патологического гена и успехами генной инженерии.

Таким образом, в европейской популяции спорадические случаи болезни Гуам встречаются крайне редко. Их диагностика базируется на клинических данных сочетания БАС, паркинсонизма и деменции. Патогенетического лечения болезни не существует, течение характеризуется быстрым прогрессированием с фатальным исходом.

Список литературы

1. Боковой амиотрофический склероз / Под ред. И.А. Завалишина. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. — С. 140–142.
2. Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 649–658.
3. Егоркина О.В., Гапонов И.К. Клинический подход к лечению нейродегенеративных заболеваний с деменцией // *Международ. неврол. журн.* — 2007. — № 1. — С. 111–117.
4. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Левицкий Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2005. — № 1. — С. 4–12.
5. Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100, № 23. — P. 13380–13383.
6. Dickson D.W. TDP-43 Immunoreactivity in Neurodegenerative Disorders: Disease versus Mechanism Specificity // *Acta Neuropathol.* — 2008. — Vol. 115, № 1. — P. 147–149.
7. Forman M.S., Schmidt M.L., Kasturi S. et al. Tau and alpha-Synuclein Pathology in Amygdala of Parkinsonism-Dementia Complex Patients of Guam // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 160, № 5. — P. 1725–1731.
8. Hasegawa M., Arai T., Akiyama H. et al. TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains // *Brain.* — 2007. — Vol. 130, № 4. — P. 1386–1394.

9. Hermosura M.C., Cui A.M., Go R.C. et al. Altered functional properties of a TRPM2 variant in Guamanian ALS and PD // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, № 46. — P. 18029-18034.

10. Koerner D.R. Amyotrophic lateral sclerosis on Guam. A clinical study and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* — 1952. — Vol. 37. — P. 1204-1220.

11. Kokubo Y., Kuzuhara S. Neuroradiological Study of patients With Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex on the Kii peninsula of Japan // *Arch. Neurol.* — 2003. — Vol. 60. — P. 1257-1261.

12. Morris H.R., Al-Sarraj S., Schwab C. et al. A clinical and pathological study of motor neurone disease on Guam // *Brain.* — 2001. — Vol. 124, № 4. — P. 2215-2222.

13. Morris H.R., Steele J.C., Crook R. et al. Genome-Wide Analysis of the Parkinsonism-Dementia Complex of Guam // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 1889-1897.

14. Murch S.J., Cox P.A., Banack S.A. A mechanism for slow release of biomagnified of cyanobacterial neurotoxins and neurode-

generative disease in Guam // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 33. — P. 12228-12231.

15. TAU as a Susceptibility Gene for Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Guam // *Arch. Neurol.* — 2001. — Vol. 58. — P. 1871-1878.

16. Plato C.C., Garruto R.M., Galasko D. et al. Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Guam: Changing Incidence Rates during the Past 60 Years // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 157, № 2. — P. 149-157.

17. Sundar P.D., Yu C-E., Sieh W. et al. Two sites in the MAPT region confer genetic risk for Guam ALS/PDC and dementia // *Hum. Mol. Genet.* — 2007. — Vol. 16, № 3. — P. 295-306.

18. Yang W., Woltjer R.L., Sokal I. et al. Quantitative Proteomics Identifies Surfactant-Resistant alpha-Synuclein in Cerebral cortex of Parkinsonism-Dementia Complex of Guam but Not Alzheimer's Disease or Progressive Supranuclear Palsy // *Am. J. Path.* — 2007. — Vol. 171, № 3. — P. 993-998.

Получено 02.03.12 □

Пономарьев В.В., доктор медичних наук, завідувачий кафедрою неврології і нейрохірургії Білоруської медичної академії післядипломної освіти, м. Мінськ

ХВОРОБА ГУАМ: КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Резюме. Наведено клінічний аналіз діагностики спорадичного випадку хвороби Гуам (бічний аміотрофічний склероз — паркінсонізм — деменція). Обговорені історичні, епідеміологічні аспекти, особливості клінічних проявів, патоморфологія й диференціальна діагностика. Описані сучасні уявлення про патогенез хвороби Гуам і можливі методи терапії.

Ключові слова: хвороба Гуам, патогенез, діагностика, лікування.

Ponomarev V.V., MD, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of Belarus Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

GUAM DISEASE: CASE STUDY AND LITERATURE REVIEW

Summary. Clinical analysis of diagnostics of sporadic case of Guam disease (amyotrophic lateral sclerosis — parkinsonism — dementia) is given. Historical, epidemiological aspects, features of clinical manifestations, pathomorphology and differential diagnosis are discussed. Modern views on pathogenesis of Guam disease and possible treatment modalities are described.

Key words: Guam disease, pathogenesis, diagnostics, treatment.