Министерство Здравоохранения Российской Федерации

ФБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерство здравоохранения России

Кафедра Нервных болезней с курсом ПО.

Реферат На тему : БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И ПАРКИНСОНОВСКИЙ СИНДРОМ.

Выполнила : клинический ординатор 1 года
обучения Михайлова Р.И.

Руководитель: Асс. Субочева С.А.

Красноярск 2022г.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.
2. Эпидемиология болезни Паркинсона.
3. Этиология болезни Паркинсона.
4. Патогенез болезни Паркинсона.
5. Клиническая картина паркинсонизма.
6. Диагностика болезни Паркинсона.
7. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма.
8. Основные подходы к лечению болезни Паркинсона.
9. Список литературы.

1. ВВЕДЕНИЕ.

Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, преимущественно связанное с гибелью нейронов черной субстанции и других структур мозга и проявляющееся сочетанием гипокинезии и ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивостью, а также психическими и вегетативными расстройствами. В неврологии появление болезни Паркинсона исторически связано с 1817 г., когда английский врач Джеймс Паркинсон блестяще описал основные проявления паркинсонизма в своем «Эссе о дрожательном параличе», указав на тремор покоя, характерную походку, пропульсии. Следующей исторической вехой послужили исследования знаменитого французского невролога Ж.-М. Шарко, внесшего значительный вклад в описание болезни, расширив спектр двигательного дефекта, описав мышечную ригидность, изменения почерка и психические расстройства. Он же предложил назвать описанный симптомокомплекс именем Джеймса Паркинсона. Морфологический субстрат болезни долго оставался неизвестным и только в начале 20-го века немецким морфологом Ф. Леви были найдены своеобразные эозинофильные включения в нейронах базальных ганглиев больных болезнью Паркинсона. В 1920 г. К.Третьяков у больных с постэнцефалитическим паркинсонизмом обнаружил аналогичные изменения в нейронах черной субстанции и дал им название «тельца Леви». Долгое время вопрос лечения и профилактики болезни Паркинсона оставался открытым, но работы Н. Ehringer, O. Hornykiewicz (1961г) показали эффективность ее лечения препаратами леводопы.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Распространенность болезни Паркинсона составляет 0,15 %, достигая приблизительно 1% среди людей в возрасте старше 60 лет. Через 10 лет после начала заболевания 65% больных становятся тяжелыми инвалидами или умирают, через 15 лет эта цифра достигает 80%. Средняя продолжительность жизни больных паркинсонизмом после начала 5 заболевания составляет 9 лет, хотя индивидуальные колебания составляют диапазон от 1 до 33 лет. Средний возраст, в котором

умирают больные паркинсонизмом, составляет 65-72 года. В настоящее время повышение эффективности лечения и продолжительности жизни пациентов, приводит к увеличению инвалидизации в популяции и, как следствие, распространенности болезни. По данным эпидемиологических исследований, болезнь Паркинсона наблюдается во всех этнических группах мира.

3. ЭТИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. По данным современной литературы паркинсонизм подразделяется на 3 группы: 1) болезнь Паркинсона (идиопатический паркинсонизм); 2) симптоматический паркинсонизм (сосудистый, инфекционный, токсический и др.); 3) "паркинсонизм плюс" - группа дегенеративных заболеваний, в клинической картине которых встречается паркинсонизм (кортикобазальная дегенерация, супрануклеарный паралич, мультисистемная атрофия и др.). Абсолютные причины возникновения болезни Паркинсона до настоящего времени точно не установлены. По данным исследований многих авторов, болезнь Паркинсона является полиэтиологичным заболеванием, для построения более полного представления о котором нужно обратиться к изученным на настоящее время звеньям патогенеза. Существование наследственной формы болезни Паркинсона определило генетическое направление исследования этиологии и патогенеза этого заболевания. Обнаружена связь болезни Паркинсона с полиморфизмом гена, ответственного за транспорт дофамина. В литературе описано, что мутации в гене DJ-1 ведут к развитию моногенной формы болезни Паркинсона. Показано, что один из возможных путей патогенеза связан с тем, что мутантный белок DJ-1, в отличие от белка DJ-1 дикого типа, образует комплекс с паркином. В этом комплексе происходит стабилизация мутантного белка DJ-1, что вызывает образование комплекса белка DJ-1 с белками CHIP и Hsp70. Образование комплекса белка DJ-1 и паркина стимулируется окислительным стрессом. В настоящее время известны 3 гена, ассоциированных с БП: альфа - синуклеин, паркин и UCH-L1. Наследственный фактор является приоритетным, но семейный анамнез болезни на практике встречается крайне редко, что, наиболее вероятно, связано со сложным патогенетическим механизмом заболевания. Считается, что ключевым процессом, приводящим к гибели нейронов черной субстанции, является накопление в них белка альфа-синуклеина. До сих пор точно не установлен механизм накопления белка, учитывая его присутствие в пресинаптических окончаниях нейронов головного мозга в норме. Гипотетически это может быть связано с его избыточной продукцией или конформацией, либо с дисфункцией внутриклеточных систем (прежде всего, убиквитин-протеосомной системы). В последние годы вновь был поднят вопрос о роли нейровоспаления в механизмах развития болезни Паркинсона, которое может быть вызвано инфекционными агентами, пестицидами, травмой мозга, а также протоксином п-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином, вызывающим болезнь Паркинсона как у человека, так и у животных. С этой позиции наиболее важным в механизме развития болезни Паркинсона, по мнению многих авторов, может быть самоподдерживающийся воспалительный процесс, вовлекающий иммунные клетки мозга (микроглия, астроциты), который ведет к медленному нейродегенеративному процессу. К инфекционным агентам, способным вызвать развитие болезни Паркинсона, относят так называемые потенциально инфекционные амилоидные белки – прионы, возникающие в результате неправильной укладки белков. Способность амилоида спонтанно вызывать заболевание, а в случае прионов успешно передавать его от одного хозяина к другому, с трудом поддается исследованию. С помощью математической модели предпринята попытка разработать представление о возможности сочетания наличия прионной или амилоидной форм с изменением состояния хозяина, которое позволяет амилоиду или приону появляться и

распространяться. Выдвинуто предположение, что потенциально инфекционный амилоид 7 может лежать в молчащем состоянии в казалось бы здоровом организме в ожидании изменения состояния организма или переноса к новому, более восприимчивому хозяину. Также в литературе указаны другие этиологические факторы болезни. Таким образом, болезнь Паркинсона – это полиэтиологичное заболевание, которое может быть вызвано: - митохондриальной дисфункцией в ЦНС, снижением запаса глутатиона и "окислительным стрессом", провоцирующим апоптоз; - инфекционными агентами, пестицидами и другими токсическими веществами, травмой мозга, вызывающими нейровоспаление и активацию иммунокомпетентных клеток мозга, потенцирующих медленный нейродегенеративный процесс, заканчивающийся апоптозом; - потенциально инфекционными амилоидными белками – прионами и глобулярными амилоидными белками (амилоид А и амилин), изменяющими свойства и структуру клеток и их мембран; - полиморфизмом гена, ответственного за транспорт дофамина; - мутациями в гене DJ-1 с последующей продукцией белка DJ-1, способного образовывать комплекс с паркином в условиях окислительного стресса; - экспрессией трех генов, ассоциированных с БП: альфа-синуклеина, паркина и UCH-L1 (этот процесс ускоряется нуклеацией, ионами железа и меди, мутацией A53T и активными формами кислорода); - эмоциональным стрессом, сопровождающимся усилением катаболизма белков, гиперпродукцией активных форм кислорода, иммунодепрессией. Этиологические факторы, вызывающие синдром паркинсонизма (симптоматический паркинсонизм), разнообразны. Основными являются: - сосудистая патология нервной системы; - эпидемический энцефалит (энцефалит Экономо, энцефалит А, летаргический энцефалит); - травматический паркинсонизм (черепно-мозговая травма); 8 - токсические поражения нервной системы (нейролептический, марганцевый паркинсонизм); - психическая патология (депрессия, апатико-абулический синдром, катаплексия и др.), приводящая к псевдопаркинсонизму.

4. ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. Патогенез болезни Паркинсона хорошо известен, но, тем не менее, не все его аспекты изучены достаточно полно. Общеизвестно, что ключевым звеном развития болезни Паркинсона является недостаточность тормозного контроля вследствие структурно-функциональных нарушений большей части дофаминергических нейронов компактной зоны черной субстанции и вентрального мезенцефалона. Соответственно, основной принцип коррекции двигательных нарушений при паркинсонизме базируется на восполнении дефицита дофамина. Еще в начале 20-го века был выявлен морфологический субстрат болезни Паркинсона, в котором главная роль отводилась дегенерации нейронов черной субстанции Зоммеринга, сопровождающейся редукцией числа пигментированных клеток. Одновременно стали обращать внимание на закономерное вовлечение в патологический процесс при паркинсонизме другой пигментированной структуры ствола мозга - голубого пятна (*locus coeruleus*), расположенного в покрышке оральных отделов варолиева моста. Наиболее типичными при всех этиологических формах синдрома паркинсонизма являются патологические изменения в нейронах черной субстанции, голубого ядра и некоторых других пигментированных и непигментированных структур, среди которых обычно упоминают гипоталамус, ретикулярную формацию, дорсальное ядро блуждающего нерва, безымянное вещество, ядра пограничного симпатического ствола, красное ядро, бледный шар, скорлупу, субталамическое ядро Льюиса, нижнюю оливу, кору головного мозга и некоторые другие. С наибольшим постоянством и наиболее грубо при паркинсонизме поражаются черная 9 субстанция и голубое пятно. Наряду с поражением нейронов обнаружены изменения и в глиальных клетках, при этом снижено содержание РНК в цитоплазме. Учитывая поражение многих структур нервной

системы, логично предположить дисбаланс нескольких нейромедиаторных структур. Тесная взаимосвязь метаболизма дофамина, норадреналина и адреналина является установленным фактом. Дофамин, как и другие катехоламины (норадреналин, адреналин), образуется в организме из аминокислоты фенилаланина в результате последовательных биохимических превращений: фенилаланин - тирозин - ДОФА - дофамин - норадреналин - адреналин. Каждый этап названных биохимических превращений осуществляется при участии специальных ферментов. Так, превращение тирозина в ДОФА происходит с помощью фермента тирозин-гидроксилазы; в свою очередь, ДОФА превращается в дофамин благодаря ДОФА-декарбоксилазе и т.д. В периферической нервной системе дофамин является предшественником норадреналина - основного медиатора в симпатической нервной системе. На основании данных, полученных при оценке локализации телец Леви, Н. Braak (2002) выдвинул гипотезу о поэтапном развитии, нейродегенеративного процесса, который последовательно проходит 6 стадий, формируя восходящий тип поражения. На 1 стадии происходит поражение дорсального моторного ядра блуждающего нерва и обонятельных луковиц. В клинической картине при этом наблюдается anosmia и дисфункция желудочно-кишечного тракта. На 2 стадии поражаются ядра шва, гигантоклеточное ретикулярное ядро, а также голубое пятно. В клинике появляются аффективные расстройства и нарушения сенсорной системы, в частности, болевые проявления. На 3 стадии вовлекаются компактная часть черной субстанции, миндалины, педункулопонтинное ядро, оральное ядро шва, холинергическое магноцеллюлярное ядро базальных отделов переднего мозга, туберомамиллярное ядро гипоталамуса. На этой стадии развиваются нарушения сна и усиливаются аффективные расстройства. 10 4 стадия характеризуется продолжением дегенерации и уменьшением количества нейронов черной субстанции, вовлечением в процесс височного мезокортекса и гиппокампа. В клинической картине появляются когнитивные нарушения, проявляющиеся снижением памяти и лобной дисфункцией. На 5 стадии происходит дальнейшая дегенерация нейронов черной субстанции, поражение корковых зон (префронтальной, височной и теменной). При этом нарастают когнитивные нарушения и развиваются психические расстройства. На 6 стадии нарастают изменения во всех описанных структурах, вовлекаются моторные и сенсорные корковые центры. Предложенная Н. Braak гипотеза не является общепризнанной, но она позволяет объяснить ранние симптомы паркинсонизма, такие как anosmia и аффективные расстройства, а также более позднее развитие когнитивных нарушений. Хорошо известно, что в черной субстанции расположены тела нейронов, вырабатывающих тормозной нейромедиатор - дофамин. Аксоны этих нейронов составляют nigro-стриарный путь, заканчивающийся в неостриатуме в виде широкого сплетения терминальных микровезикул с высоким содержанием дофамина. Преобладающим эффектом стимуляции nigralных дофаминергических нейронов является торможение клеток хвостатого ядра. При электрической стимуляции черной субстанции около 50% нейронов подвергается торможению и лишь примерно 15% клеток возбуждается. Причем все вещества, блокирующие дофаминергическую передачу, вызывают исчезновение вышеуказанных тормозных эффектов электрической стимуляции. Эти факты, полученные в экспериментальных исследованиях разными авторами, подтверждают преимущественно тормозную функцию nigro-стриарных дофаминергических путей. Был сформулирован, таким образом, очень важный вывод, что поражение дофаминергических нейронов черной субстанции приводит к уменьшению 11 или снятию тормозных влияний на хвостатое ядро, вызывая тем самым "эффект растормаживания" последнего. Необходимо учитывать, что не только недостаток дофамина приводит к развитию паркинсонизма, но и другие механизмы патогенеза: - невосприимчивость рецепторов к дофамину; - повышенный обратный захват дофамина из

синаптической щели; - повышенная активность холинергической системы; - разрушение дофамина ферментами MAO и КОМТ; - стимуляция высвобождения дофамина из пресинаптического полюса; - нарушение антиоксидантной защиты клеток; - нарушение процессов нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза; - недостаточная работа стресс-лимитирующих систем.

5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПАРКИНСОНИЗМА. Клиническая картина паркинсонизма складывается из триады основных симптомов - тремор, мышечная ригидность (феномен «зубчатого колеса») и олигобрадикинезия (или акинезия), которые определяют основной двигательный дефект паркинсоновского синдрома. Дополнительным симптомом является постуральная неустойчивость (неустойчивость «последствия»). Различная степень выраженности этих симптомов определяет клиническую форму синдрома. Выделяют следующие клинические формы: 1) Акинетико-ригидная форма (наиболее выражены гипокинезия и ригидность, включая нарушения ходьбы и постуральную неустойчивость), встречается в 15-20% случаев. 2) Дрожательная форма (преобладает дрожательный гиперкинез в виде тремора покоя или смешанного тремора, включая постуральнокинетический компонент), встречается в 5-10% случаев. 3) Смешанная форма (включает всю триаду симптомов, с различной степенью их представленности), составляет 60-70% случаев болезни Паркинсона. По степени тяжести наиболее практичной является классификация, предложенная Hoehn&Yahr в 1967 году (приложение №1). Значительно понижающими качество жизни больных являются двигательные осложнения болезни Паркинсона, представленные моторными флуктуациями и лекарственными дискинезиями. 1. Моторные флуктуации: • «Включение» - «выключение» (on-off) • - предсказуемые • - непредсказуемые • Неравномерный эффект дозы леводопы в течение суток • Застывания • - предсказуемые • - непредсказуемые • «Истощение» дозы леводопы 2. Лекарственные дискинезии: • Хореоатетоз мышц конечностей, шеи • Оромандибулярная дискинезия • Спастическая кривошея • Торсионная дистония • Дистония конечностей • Нарушения позы • Миоклонии, тики Наряду с этим, большое место в клинической семиотике заболевания занимают немоторные проявления. На первый план выходят вегетативные нарушения, наблюдающиеся практически в 100% случаев всех клинических форм этого синдрома. Вегетативные проявления носят в основном перманентный характер, но на их фоне могут появляться и пароксизмальные вегетативные нарушения. На втором месте находятся когнитивные нарушения, которые в первые 5 лет болезни характеризуются как легкие и умеренные. В дальнейшем, рано или поздно у 50-80% больных развивается деменция. Причем при раннем развитии деменции (1-2 года) необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими формами паркинсонизма (деменция с тельцами Леви и др.). Характерными симптомами паркинсонизма являются также изменения в эмоционально-личностной сфере, такие как депрессия, апатия, тревога и обсессивно-компульсивный синдром. В меньшей степени (30% больных) развиваются психотические расстройства: зрительные, слуховые, обонятельные и тактильные галлюцинации, иллюзии, бред, делирий. Зачастую психотические расстройства встречаются у пациентов с тяжелым двигательным дефектом и сочетаются с деменцией. Дополнительными диагностическими методами исследования когнитивных нарушений служат нейропсихологические шкалы MMSE (Mini Mental State Examination) (приложение №2) и тест часов для дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями (приложение №3). Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона представлены всем спектром диссомнических расстройств: нарушением инициации засыпания и поддержания сна (инсомния), повышенной дневной сонливостью (гиперсомния), парасомниями (синдром беспокойных ног, сногворение, бруксизм,

галлюцинации, панические атаки и др.). Методом дополнительной диагностики может быть анкета нарушения качества сна А.М.Вейна (приложение №4).

6. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. Диагностика болезни Паркинсона проводится на основе негативных и позитивных критериев. К критериям исключения болезни Паркинсона относятся повторные инсульты, черепно-мозговые травмы и достоверный энцефалит в анамнезе, окулогирные кризы, применение нейролептиков, 14 длительная ремиссия, супрануклеарный паралич взора, мозжечковые знаки, раннее появление вегетативной недостаточности или деменции, церебральная опухоль или открытая гидроцефалия, симптом Бабинского, строго одностороннее проявление в течение более 3-х лет, негативная реакция на большие дозы Л-ДОФА. Диагностические критерии, подтверждающие болезнь Паркинсона, включают: - одностороннее начало проявлений болезни; - наличие тремора покоя; - постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь; - хорошая реакция (70-100%) на Л-ДОФА; - прогрессирующее течение заболевания; - наличие выраженной дискинезии, индуцированной Л-ДОФА; - откликаемость на Л-ДОФА в течение 5 лет и более; - длительное течение заболевания (10 лет и более). При наличии не менее 3-х подтверждающих критериев можно выставить вероятный диагноз болезни Паркинсона, при наличии менее 3-х признаков – возможный диагноз. Достоверный диагноз болезни Паркинсона возможен лишь по данным патоморфологического исследования, к которым относятся снижение численности нейронов и глиоз компактной части черной субстанции, а также определение телец Леви в оставшихся нейронах. Нейровизуализационные методы диагностики (КТ и МРТ) не позволяют выделить объективные признаки болезни Паркинсона, но играют важную роль для дифференциальной диагностики синдрома паркинсонизма при объемных образованиях, цереброваскулярной патологии, гидроцефалии, травматических процессов. Позитронно-эмиссионная томография является более точным методом, но пока еще малодоступным.

7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. Дифференциальную диагностику болезни Паркинсона проводят чаще всего с сосудистым, лекарственным, токсическим и постэнцефалитическим паркинсонизмом; эссенциальным тремором; деменцией с тельцами Леви; прогрессирующим надъядерным параличом; мультисистемной атрофией; гепатолентикулярной дегенерацией. Сосудистый паркинсонизм. Частота встречаемости сосудистого генеза паркинсонизма, по данным литературы составляет 6-8%. Для диагностики сосудистого паркинсонизма недостаточно иметь в анамнезе сосудистую патологию, даже при наличии характерной клинической картины и данных параклинических исследований. Наличие цереброваскулярной патологии еще в конце прошлого века определяло постановку диагноза сосудистого паркинсонизма, но по данным исследований последних лет необходимо учитывать ее сочетание со следующими критериями: 1) выявление по данным нейровизуализации изменений в стратегически значимых для паркинсонизма зонах (диффузный лейкоареоз; множественные очаги в базальных ганглиях; очаги в таламусе, среднем мозге или лобных долях); 2) малую эффективность препаратов леводопы; 3) наличие в клинической картине постуральной неустойчивости, преимущественного поражения нижних конечностей (апраксия ходьбы), псевдобульбарного синдрома, наличие мозжечковой или пирамидной симптоматики; 4) острое или подострое развитие симптоматики вскоре после перенесенного инсульта с последующей стабилизацией состояния; 5) более выраженные и быстро развивающиеся когнитивные расстройства, чем при болезни Паркинсона. Лекарственный паркинсонизм. Для лекарственного паркинсонизма характерно: 1) связь с приемом лекарственных

препаратов (чаще ими являются нейролептики); 16 2) подострое развитие заболевания; 3) в дебюте двухстороннее поражение конечностей; 4) наличие смешанного тремора (постурального и покоя); 5) в большинстве случаев регресс симптоматики после отмены соответствующего препарата.

Постэнцефалитический паркинсонизм. Для постэнцефалитического паркинсонизма характерно: 1) наличие в анамнезе энцефалита или инфекции с острым началом и неврологической симптоматикой; 2) более молодой возраст (до 40 лет), чем другие формы паркинсонизма; 3) окулогирные кризы (тоническая судорога взора); 4) глазодвигательные расстройства (обратный синдром АргайлаРобертсона); 5) вегетативные нарушения (гиперсаливация, гипергидроз и др.); 6) возможны гиперкинезы (спастическая кривошея, мышечная дистония, блефароспазм, тики, оральные гиперкинезы); 7) непрогрессирующее или медленно прогрессирующее течение; 8) наличие в анамнезе гиперсомнического синдрома. Токсический паркинсонизм. Для токсического паркинсонизма характерно: 1) грубое крупноамплитудное постуральное дрожание конечностей, головы, реже туловища. 2) быстрое нарастание постуральной неустойчивости и нарушений функций ходьбы с частыми падениями, застываниями, тенденцией к ретропульсиям. 3) быстро нарастающий псевдобульбарный синдром с развитием грубой спастико-гипокинетической дизартрии. 4) дистония и болезненные мышечные спазмы (чаще мимическую мускулатуру и стопы- при ходьбе тыльные сгибание и ротация стоп). 5) гипомимия, замедленность движений, блефароспазм. 17 6) умеренные признаки пирамидной и мозжечковой недостаточности. 7) в анамнезе интоксикация (марганцевая и др.). Эссенциальный тремор считается самым частым заболеванием экстрапирамидной системы, при котором зачастую обнаруживается аутосомно-доминантное наследование. Основной дифференциальный диагноз проводится с дрожательной формой болезни Паркинсона, сложность заключается в исследовании тремора, зачастую сочетаемого с феноменом «зубчатого колеса».

Основными отличительными признаками являются: 1) наличие постурально-кинетического тремора; 2) часто двусторонний дебют заболевания; 3) вовлечение в процесс дрожательного компонента головы и голосовых связок; 4) отсутствие выраженной гипокинезии; 5) отсутствие эффекта дофаминзаместительной терапии; 6) длительное доброкачественное течение. Деменция с тельцами Леви является более диффузным дегенеративным процессом, чем болезнь Паркинсона, т.к. клеточные включения, помимо черной субстанции встречаются в коре головного мозга (преимущественно в височных долях) и базальном ядре Мейнерта. Диагностика деменции с тельцами Леви зачастую затруднена, учитывая клиническое и морфологическое сходство с болезнью Паркинсона. Оба этих заболевания характеризуются паркинсонизмом и деменцией, но в отличие от болезни Паркинсона признаки деменции превалируют как по клинической картине, так и во временном аспекте (возникают в течение года). Кроме того, в ряде случаев имеются характерные клинические особенности: 1) зрительные галлюцинации, иногда с другими психическими расстройствами (бред преследования и др.); 2) ранняя постуральная неустойчивость с частыми падениями; 3) выраженные нарушения внимания и психической активности с преходящими эпизодами спутанности сознания; 18 4) раннее развитие депрессии. Прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила-Ричардсона – Ольшевского) относится к мультисистемным дегенерациям с вовлечением в процесс базальных ганглиев, стволовых ядер, четверохолмия, зубчатых ядер мозжечка, кору лобных долей. Встречается в 2-5% случаев. В его основе лежит агрегация тау-протеина с образованием внутриклеточных включений, в связи с чем заболевание относят к таупатиям. Наиболее характерными признаками являются: 1) паралич вертикального взора, чаще вниз; 2) ранняя постуральная неустойчивость; 3) развитие деменции, преимущественно лобного типа; 4) раннее развитие псевдобульбарного синдрома; 5) развитие «лобной» апраксии; 6)

быстро прогрессирующее течение (3-5 лет); 7) симметричность симптоматики с редко встречающимся тремором. Мультисистемная атрофия (МСА) – спорадическая мультисистемная дегенерация, поражающая базальные ганглии, оливы, мост, мозжечок, боковые рога спинного мозга. Встречается в 2-6% случаев. МСА, также как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви, относится к синуклеинопатиям, но накопление альфа-синуклеина происходит преимущественно в олигодендроцитах. Отличительные особенности: 1) наличие паркинсоновского синдрома с нехарактерным для болезни Паркинсона постурально-кинетическим тремором; 2) раннее развитие тяжелой вегетативной патологии, включая ортостатическую гипотензию; 3) быстрое прогрессирование с ранним развитием постуральной неустойчивости и псевдобульбарного синдрома; 4) наличие мозжечковой и пирамидной симптоматики в половине случаев при отсутствии деменции и других психических нарушений; 5) на МРТ признаки атрофии моста и мозжечка, снижение интенсивности сигнала от скорлупы. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова) – наследственное дисметаболическое заболевание нервной системы, связанное с накоплением меди в головном мозге, печени и роговице. Характерные диагностические признаки: 1) наличие пигментного роговичного кольца Кайзера-Флейшера; 2) снижение содержания связанного с медью церулоплазмينا в крови; 3) повышение концентрации в крови «свободной» меди и увеличение экскреции меди с мочой; 4) Наличие акинетико-ригидного синдрома, дистонии, постурального тремора и миоклоний. В этой главе отражена картина не всех нозологических форм, сопровождающихся синдромом паркинсонизма. Внедрение в медицинскую практику современных методов обследования, особенно нейровизуализации, позволяет диагностировать такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, ВИЧ-инфекции и др. Учитывая многообразие нозологических форм паркинсонизма, наиболее значимым звеном в диагностике болезни Паркинсона являются четко обозначенные диагностические критерии, применяемые в мировой практике.

8. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. В лечении болезни Паркинсона можно выделить три основных направления: 1) Нейропротекторная терапия, целью которой является замедление или остановка дегенерации нейронов; 2) Симптоматическая терапия, воздействующая на нейрхимический и нейрофизиологический дисбаланс; 3) Физическая и социально-психологическая реабилитация; 4) Хирургическое лечение. Нейропротекторная терапия на сегодняшний день представлена тремя 20 группами методов: 1) методы, предупреждающие развитие нейродегенеративных изменений в клетке (нейропротекция); 2) методы, обеспечивающие функциональное восстановление частично поврежденных, но жизнеспособных клеток (нейропластичность); 3) методы, обеспечивающие увеличение числа нейронов, например, путем имплантации новых клеток или стимулирования деления существующих клеток (нейрогенез). Последние две группы методов, по-видимому, напрямую зависят от индивидуального уровня способности ткани головного мозга к процессам нейропластичности, что зависит от целого ряда факторов. Симптоматическая терапия болезни Паркинсона основана на коррекции нейрхимического дисбаланса в базальных ганглиях, который характеризуется снижением уровня дофамина в связи с дегенерацией нигростриарных нейронов и повышением активности холинергических и глутаматергических систем. Понятие симптоматической терапии, на наш взгляд является дискуссионным, т.к. терапевтический эффект некоторых препаратов можно считать патогенетическим. Основные направления противопаркинсоновской терапии: 1) Восполнение дефицита дофамина постоянным введением L-ДОФАсодержащих препаратов (мадопар, наком, дуэлин). В отличие от самого дофамина, эти препараты проходят через гематоэнцефалический

барьер с помощью специальной транспортной системы. Метаболизируется леводопа путем декарбоксилирования и метилирования (с помощью ДОФАдекарбоксилазы и катехол-О-метилтрансферазы). Поэтому все современные препараты являются комбинированными, наиболее распространено сочетание леводопы и карбидопы (наком). 2) Прямая стимуляция рецепторов постсинаптической мембраны нейрона, чувствительных к дофамину, агонистами дофаминовых рецепторов. Наиболее эффективными препаратами являются мирапекс, проноран и 21 реквип модутаб. Современные агонисты дофаминовых рецепторов, назначаемые на ранней стадии болезни Паркинсона, способны оказывать терапевтический эффект, аналогичный эффекту леводопы. Их назначение способствует отсрочке назначения дофаминзаместительной терапии и, соответственно, ее побочных эффектов, что является немаловажным аспектом лечения. Тем не менее, уже через 2 года терапии, большинство больных нуждается в комбинации с препаратами леводопы. 3) Стимуляция высвобождения дофамина из пресинаптического полюса препаратами амантадина (мидантан, симметрел, ПК-Мерц), амфетамином, фенамином. Наиболее распространенным препаратом является ПК-Мерц, который стимулирует высвобождение дофамина из нейрональных депо и повышает чувствительность рецепторов к дофамину и норадреналину. По некоторым данным литературы основной механизм действия амантадина связан с блокадой NMDA-рецепторов, и в меньшей степени – с блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина из синаптической щели. 4) Торможение процесса обратного нейронального захвата дофамина. Этим эффектом обладают две группы препаратов: 1 - трициклические антидепрессанты мелипрамин (показан при преобладании акинезии) и амитриптилин (при преобладании дрожания); 2 - холинолитики (циклодол, тригексифенидил, бипериден, трипериден, бензтропин), которые потенцируют эффект леводопы. Из препаратов, обладающих холинолитическим действием, наиболее широкое распространение получил циклодол (ромпаркин, паркопан, артан), который, как и другие холинолитики, оказывает положительное влияние преимущественно на ригидность и гипокинезию, в меньшей степени - на тремор и другие нарушения. Применение холинолитиков серьезно ограничено их побочными эффектами, наиболее значимыми из которых является нарастание когнитивных нарушений, спутанность сознания и зрительные галлюцинации. Кроме того, в мозге откладывается амилоид, являющийся маркером болезни Альцгеймера. 22 5) Снижение катаболизма дофамина. Применение ингибиторов моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы способствует накоплению дофамина в синаптической щели. Наиболее распространенными препаратами этой группы являются селегилин (ингибитор MAO-B), азилект (ингибитор MAO-B), сталево (в состав которого входит ингибитор КОМТ энтакапон) и тасмар (толкапон). При комбинации ингибиторов КОМТ с леводопой замедленного действия клинический эффект удлиняется, аннулируются резкие падения концентрации леводопы в крови между приемами препарата. 6) Повышение синтеза дофамина в мозге. Применение антиоксидантов защищает ферментные системы, ответственные за синтез дофамина от токсического действия перекисных радикалов. По данным некоторых авторов отмечено, что некоторые антиоксиданты оказывает наибольший эффект у больных с начальной стадией заболевания с преобладанием в клинике дрожания. 7) Учитывая наличие дегенеративного процесса в нервной системе, применяют также средства, оказывающие положительное влияние на тканевой метаболизм мозга. К ним относятся прежде всего ГАМК (аминалон, гаммалон), а также такие средства, как церебролизин, биогенные стимуляторы. Среди перечисленных препаратов особенно значима ГАМК, которая способствует накоплению дофамина в мозге. Препараты, содержащие ГАМК, наиболее широкое распространение получили при лечении сосудистых форм паркинсонизма. В комплексную терапию входят также витамины, ноотропные и психотропные

препараты, антиагреганты. В частности, из ноотропных препаратов приоритет отдается пирролидонам, учитывая их влияние на ГАМК-ергическую систему (фенотропил, ноотропил). Комбинированное лечение препаратами с разным механизмом действия приводит к более выраженному эффекту, чем изолированное использование этих препаратов. 23 В настоящее время используется большой спектр как различных дополнительных медикаментозных препаратов, так и методов физиотерапии, хирургической коррекции и даже генной инженерии. Патентуются соединения, составы и способы их применения для лечения заболеваний, обусловленных нарушением функции митохондрий. Предлагается применение предшественников пиримидиновых нуклеотидов (оротовой к-ты и ее эфиров, цитидин-дифосфохолина, уридин-дифосфоглюкозы и др.), которые могут быть использованы для лечения нейромышечных, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, эпилепсии, мигрени, последствий гипоксии и ишемии, уменьшения побочного действия цитостатиков. Японские исследователи рассматривают возможности использования аденоассоциированных вирусов (AAV) в качестве векторов для введения в стриатум генов ферментов синтеза дофамина (ДА). Показано, что введение с помощью этих векторов генов тирозингидроксилазы, декарбоксилазы ароматических L-аминов и ГТФ-циклогидролазы I в область скорлупы у обезьян с паркинсоноподобным синдромом, вызванным введением МРТР, уменьшало выраженность двигательных расстройств и стимулировало синтез ДА. Введение с помощью вирусных векторов гена нейротрофического фактора глиальных клеток тормозило прогрессию экспериментального паркинсонизма у крыс. Обсуждены перспективы генной технологии при лечении болезни Паркинсона у человека. Ученые калифорнийского университета предлагают использовать введение рекомбинантного нейротрофина в пораженные участки мозга при нейродегенеративной патологии (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.) с использованием экспрессионного вектора с целью генерации нейротрофина. В качестве вектора, обеспечивающего синтез нейротрофина в нейронных клетках или клетках глии, по их мнению, могут быть использованы некоторые ретровирусы. 24 Нефармакологическая терапия представлена следующими методами: 1. ЛФК – растяжка, «мягкая аэробика», силовые упражнения 2. танцы и занятия йогой – координация движений и релаксация 3. рациональная психотерапия 4. нейропсихологический тренинг 5. речевая гимнастика 6. питание – дифференциация в зависимости от тяжести состояния 7. создание обществ больных паркинсонизмом При неэффективности консервативной терапии возможно нейрохирургическое лечение. Основными методами нейрохирургической коррекции являются стереотаксические операции (паллидотомия, таламотомия), а также методы хронической электростимуляции подкорковых структур. Чаще всего имплантируют электроды в область субталамического ядра, так как при этом возможно двустороннее воздействие. Альтернативным вариантом может быть промежуточное вентральное ядро таламуса и внутренний сегмент бледного шара. Серьезным минусом в применении данной терапии является ряд четких противопоказаний, к которым относятся, например, некорректируемые моторные флюктуации и лекарственные дискинезии, включая акинетические кризы. Несмотря на достаточно высокую эффективность дофаминзаместительной терапии, разработка новых принципов и подходов к лечению болезни Паркинсона остается одной из актуальных проблем. Эта необходимость диктуется тем, что при длительном лечении дофаминзаместительными препаратами развиваются побочные эффекты в виде гиперкинезов, феномена "изнашивания", "включения-выключения", моторных дискинезий, которые препятствуют дальнейшему лечению и сами требуют медикаментозной коррекции. Кроме того, современные препараты леводопы являются дорогостоящими и большинству больных труднодоступными. Одним из основных направлений является поиск 25 эффективных

нейропротекторных препаратов, которые могут остановить или замедлить процессы дегенерации нейронов головного мозга.

10. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Быков Ю.Н. Неврология (лекции). Иркутск, 2009, «Оттиск». - 268 с.
2. Васильев Ю.Н. Болезнь Паркинсона: патогенетическое значение стресса. Иркутск, 2009, «Оттиск». - 128 с.
3. Вейн А.М.. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга / А. М. Вейн. - 3-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. - 112 с.
4. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия: в 2-х т.: учебник с приложением на компакт-диске / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова. - 2-е изд. исп. и доп. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. – 608 с.
5. Жукова Н.Г., Жукова И.А., Гашилова Ф.Ф. Критерии диагностики и алгоритмы лечения болезни Паркинсона: Учебное пособие. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 122 с.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. – М.: 2006. – 256 с.
7. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 352 с.
8. Саятина С.Б., Шпрах В.В. Болезнь Паркинсона (в вопросах и ответах). Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. – 124 с.
9. Яхно Н.Н.. Общая неврология : учеб. пособие / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : МИА, 2009. – 208 с.
10. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с