

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. С.В. Прокопенко

Реферат на тему:

«Прогрессирующий надъядерный паралич»

Выполнила: ординатор 2 года
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Шабалина Дарья Олеговна

Красноярск 2023

Оглавление

Введение	3
Клиническая картина	3
Клинические варианты	5
Дифференциальная диагностика ПНП	6
Нейровизуализационные исследования при ПНП	7
Лечение.....	8
Заключение	10
Источники литературы	11

Введение

Прогрессирующий супрануклеарный парез (ПСП) известен также под названиями прогрессирующий супрануклеарный парез взора (ПСПВ), синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского.

ПСП относится к редким нейродегенеративным заболеваниям — примерно 6 из 100 000 человек имеют данное заболевание. Как правило, симптомы заболевания проявляются после 60 лет, но в редких случаях могут возникнуть и раньше.

ПСП был впервые описан в 1964 году на основе небольшой серии клинических случаев как быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основными особенностями которого являются вертикальный супрануклеарный парез взора и гибель нервных клеток, в основном в стволе мозга. В настоящий момент благодаря интенсивным исследованиям понимание ПСП изменилось. Сейчас ПСП определяют как таупатию — агрегацию тау-протеина, ассоциированного с микротрубочками. Агрегация тау-протеина вызывает тау-иммунореактивные повреждения тканей базальных ганглиев, промежуточного мозга, ствола мозга и мозжечка, редко — неокортекса. Достоверная диагностика ПСП возможна при нейропатологическом исследовании.

Первоначально ПСП был классифицирован как Паркинсон-плюс синдром. Сейчас ПСП включают в заболевания, ассоциированные с фронтотемпоральной деменцией, на основе наличия тау-патологии и вовлеченности фронтальных отделов мозга.

ПСП является сложным клиническим синдромом. Первым проявлением в большинстве случаев является постуральная неустойчивость и падения, вскоре после первых симптомов у многих пациентов появляются поведенческие нарушения, брадикинезия, широкий спектр глазных моторных дефектов, лицевые спазмы, бессонница, спастическая/атаксическая дизартрия. Менее распространенные симптомы — психоз, депрессия, апраксия, дистония, тремор. Разнообразие симптомов обуславливает сложности при диагностике ПСП.

Клиническая картина

Основными клиническими признаками ПНП являются:

1. Паркинсонизм, характеризующийся двусторонней и симметричной брадикинезией с преобладанием аксиальной ригидности и отсутствием реакции на препараты леводопы.
2. Псевдобульбарный синдром (дизартрия, дисфония, дисфагия, насильственный плач или смех).
3. Глазодвигательные нарушения: парез вертикального взора, который может отсутствовать в 50% случаев и редко является первым симптомом ПНП.
4. Лобный синдром: брадифрения, дефицит познавательных и исполнительных функций, палилалия, эхолалия, хватательный симптом, снижение вербальной беглости.

У больных ПНП достаточно рано появляются нейроофтальмологические нарушения, предшествующие параличу вертикального взора, нарушение способности подавления вестибулоокулярного рефлекса, отсутствие быстрой фазы оптокинетического нистагма, нестабильность фиксации взгляда, скачкообразные подергивания глазных яблок (дисфиксационные

саккады), затуманивание зрения, неуверенность при инициализации движения глаз по команде, замедление и гипометрия саккад, снижение скорости и амплитуды произвольных движений глазных яблок, ограничение или отсутствие конвергенции глазных яблок, снижение частоты мигания, апраксия открывания и закрывания век, блефароспазм.

Когнитивные нарушения при ПНП проявляются замедленностью мышления, нарушением исполнительных функций — 80%, лобной или фронто-темпоральной деменцией — 30%, апраксией — 36%, апатией — 91%, депрессией — 50%.

Немоторные симптомы встречаются при ПНП не реже, чем при БП. Так, по данным сравнительного исследования F. Radicati и соавт., кардиоваскулярные симптомы при ПНП встречались в 50% случаев, тогда как при БП в 47%, нарушения сна и усталость отмечались в 92% случаев (при БП — в 89%), нарушения настроения и апатия — в 88% (при БП — в 69%), нарушение восприятия, галлюцинации — в 36% (при БП — в 27%), гастроинтестинальные симптомы — в 86% (при БП — в 71%), урологические — в 92% (при БП — в 72%).

Клинические критерии диагностики ПНП были разработаны в 1996 г. (рис. 1). Согласно критериям, возможный диагноз ПНП требует либо паралича вертикального взора (вверх или вниз), либо замедления вертикальных саккад в сочетании с выраженной постуральной неустойчивостью и частыми падениями, развивающимися на первом году. Вероятный диагноз ПНП требует сочетания паралича вертикального взора и выраженной постуральной неустойчивости. Достоверный диагноз ПНП требует наличия клинически возможного или вероятного ПНП и гистологических изменений, типичных для ПНП.

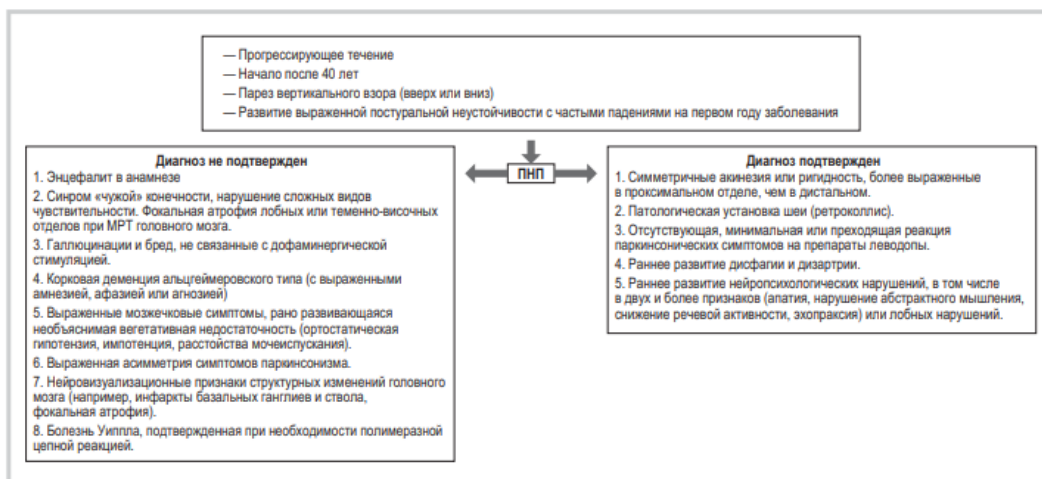


Рис. 1. Клинические критерии диагностики ПНП.

Fig. 1. Clinical criteria for the diagnosis of PSP.

В 2017 г. были разработаны новые клинические критерии ПНП, основанные на оценке уровня достоверности окуломоторной дисфункции, постуральной нестабильности, акинезии и когнитивной дисфункции. Однако эти критерии несколько сложны для использования в повседневной практике и могут с успехом применяться при проведении научно-исследовательских работ. Эти клинические критерии при сопоставлении с данными при аутопсии мозга имеют высокую специфичность: от 95 до 100% для возможного и от 80 до 93% — для вероятного диагноза ПНП. Следует отметить, что в обычной практике диагноз устанавливается спустя 3—4 г. после

появления первых симптомов заболевания. В последние годы описано несколько различных клинических фенотипов ПНП.

Клинические варианты

Классический фенотип ПНП (синдром Ричардсона)

Наиболее характерный признак классического ПНП — паралич вертикального взора, особенно при взгляде вниз (парез взора вверх менее специфичен и возможен у пожилых больных с паркинсонизмом любой этиологии, в том числе и при БП). Однако в большинстве случаев паралич взора вниз развивается лишь спустя 2—3 года от начала болезни. До развития паралича взора у пациентов выявляются более легкие глазодвигательные нарушения: замедление и гипометрия вертикальных саккадических движений и нарушение плавности вертикальных следящих движений, а также нарушение подавления вестибулоокулярного рефлекса и отсутствие или замедление быстрой фазы оптико-кинетического нистагма в вертикальной плоскости. Характерной чертой ПНП является исключительная редкость мигания, иногда больные испытывают затруднения при произвольном открывании, реже закрывании глаз (апраксия открывания и закрывания глаз).

Помимо глазодвигательных нарушений для классического варианта ПНП характерны симметричный синдром паркинсонизма, преимущественного аксиальных отделов, отсутствие классического тремора покоя, раннее развитие постуральных нарушений с частыми падениями. На ранней стадии у таких больных не отмечается затруднений инициации ходьбы, уменьшение длины шага и площади опоры, как при БП. Затруднения больного скорее связаны с тем, что он не может правильно скоординировать движения туловища и нижних конечностей таким образом, чтобы не происходило резких смещений центра тяжести тела относительно площади его опоры. Голова и туловище больного нередко бывают отклонены кзади. Больной может неожиданно упасть на спину, даже не предпринимая попыток удержать равновесие. При ПНП больные чаще падают назад, хотя падения могут происходить в любую сторону.

Кроме того, у пациентов с синдромом Ричардсона быстро развиваются грубые дизартрия и дисфагия, отмечается преобладание повышенного тонуса мышц — разгибателей спины с формированием ретроколлеса, умеренная пирамидная недостаточность с гиперрефлексией и патологическими стопными рефлексам, развивается деменция с выраженными чертами лобной психики, речевыми персеверациями с повторением слов, слогов и целых фраз.

Фенотип ПНП-паркинсонизм

Для этого фенотипа характерно более благоприятное течение. У таких пациентов часто присутствуют асимметричный тремор, брадикинезия, ригидность, умеренный эффект леводопы, при этом отмечается более медленный темп прогрессирования заболевания, чем при классическом фенотипе Ричардсона, что на ранних этапах клинически схоже с БП, и дифференциальная диагностика затруднена. Однако присоединение в последующем лекарственных дискинезий, вегетативных нарушений, зрительных галлюцинаций более характерно для БП, чем для ПНП.

Фенотип ПНП-акинезия с застываниями при ходьбе

Для этого фенотипа характерны прогрессирующие застывания при ходьбе, изолированные расстройства ходьбы в течение нескольких лет, лишь затем присоединяются другие типичные проявления ПНП. В течение первых 5 лет для этого фенотипа не характерны тремор, ригидность, деменция, ограничение вертикального взора.

Фенотип ПНП-кортикобазальный синдром

При этом редком фенотипе отмечаются прогрессирующая асимметричная ригидность конечностей, апраксия, миоклонии, синдром «чужой» конечности, дистония и низкий эффект препаратов леводопы. Прижизненная дифференциальная диагностика невозможна, по рекомендации Международного общества расстройств движений, следует рассматривать этот фенотип как возможный диагноз ПНП.

Фенотип ПНП с нарушениями речи

Этот фенотип является клиническим вариантом первичной прогрессирующей афазии, характеризуется нарушением грамматики речи, ее прерывистостью с искажением слов (речевая апраксия), лишь в последующем присоединяются другие моторные симптомы ПНП.

Фенотип ПНП с лобными симптомами (поведенческий вариант)

Для этого редкого фенотипа характерны симптомы поведенческого варианта лобно-височной деменции в течение нескольких лет до появления моторных симптомов ПНП. В клинической картине доминируют личностные расстройства, асоциальное поведение, когнитивные нарушения.

Фенотип ПНП с мозжечковой атаксией

Фенотип характеризуется церебеллярной атаксией в качестве первых симптомов заболевания, лишь затем присоединяются характерные симптомы ПНП. В первые годы болезни необходимо проводить дифференциальную диагностику с мультисистемной атрофией, однако для этого фенотипа не характерны выраженные вегетативные нарушения.

Дифференциальная диагностика ПНП

Несколько неврологических заболеваний могут проявляться ПНП —подобным фенотипом, т.е. клинической картиной, соответствующей синдрому Ричардсона или атипичным вариантам ПНП.

Если в клинической картине ПНП преобладает синдром паркинсонизма, дифференциальный диагноз следует проводить с БП, мультисистемной атрофией, гепатоцеребральной дегенерацией, постэнцефалитическим паркинсонизмом, кортикобазальной дегенерацией, нейродегенерациями с накоплением железа. При наличии выраженных когнитивных нарушений дифференциальная диагностика должна проводиться с болезнью Альцгеймера, болезнью диффузных телец Леви, болезнью Ниманна-Пика, нормотензивной гидроцефалией, фронто-темпоральной деменцией [42].

Дифференциальная диагностика ПНП и БП представлена в табл. 2

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ПНП и БП

Table 3. Differential diagnosis of PSP and PD

Симптом и синдром	ПНП	БП
Паркинсонизм	Симптомы симметричны	Асимметрия симптомов
Ходьба	Нарушения ходьбы на начальных стадиях заболевания. Напряженная походка, ноги в коленях не сгибаются	Нарушения ходьбы возникают редко на начальных стадиях заболевания. Ходьба мелкими шажками
Падения	На начальных стадиях болезни	На поздних стадиях болезни
Постуральные рефлексы	Раннее нарушение	На начальных стадиях в норме
Поза	Прямое положение туловища	Сгибательная поза при ходьбе
Ахейрокинез	При ходьбе сохраняется хейрокинез	Ахейрокинез при ходьбе уже на начальных стадиях
Мимика	«Удивленное» выражение лица	Гипомимия
Частота мигания	3—5 в мин	10—14 в мин
Тремор покоя	Не характерен	Встречается часто
Дистония	Чаше встречается аксиальная дистония	Чаше встречается дистония конечностей
Ригидность	Чаше встречается аксиальная ригидность	Чаше встречается ригидность конечностей
Деформация кисти	Отсутствует	Характерна
Реакция на препараты леводопы	Отсутствует или низкая реакция	Стойкая хорошая реакция
Леводопа-индуцированные дискинезии	Возникают редко	Возникают часто
Феномен «включения-выключения»	Не характерно	Характерно

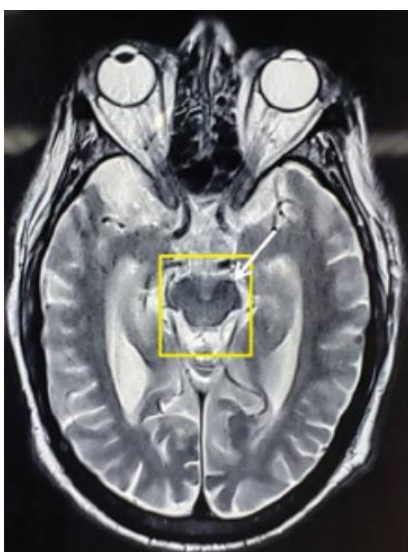
Нейровизуализационные исследования при ПНП

При проведении нейровизуализации у больных ПНП могут обнаруживаться атрофия среднего мозга, покрышки моста, черной субстанции, красного ядра, лобной и височной долей, бугорков четверохолмия, а также увеличение размеров третьего желудочка, усиление сигнала от околотовопроводного серого вещества.

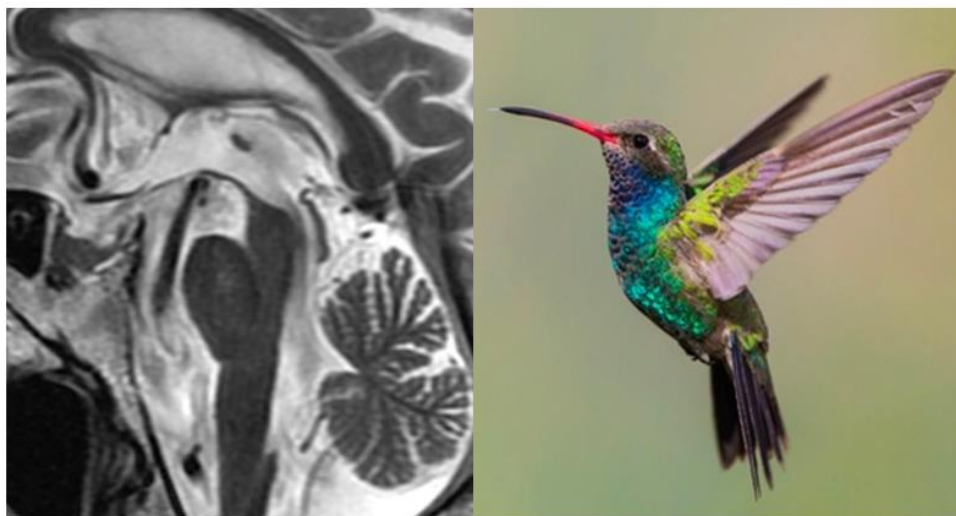
Соотношение размеров среднего мозга и моста составляет менее 0,52.

МРТ T1-взвешенные изображения выявляют, что при ПНП атрофируется средний мозг и верхняя ножка мозжечка (см. рис. 2) в отличие от мультисистемной атрофии, при которой атрофические изменения выражены в области моста и средней ножки мозжечка. Симптом «колибри» и симптом «колокольчика» считаются характерными для ПНП, но обладают невысокой чувствительностью (50 и 68,4% соответственно). Типичные знаки на структурной МРТ:

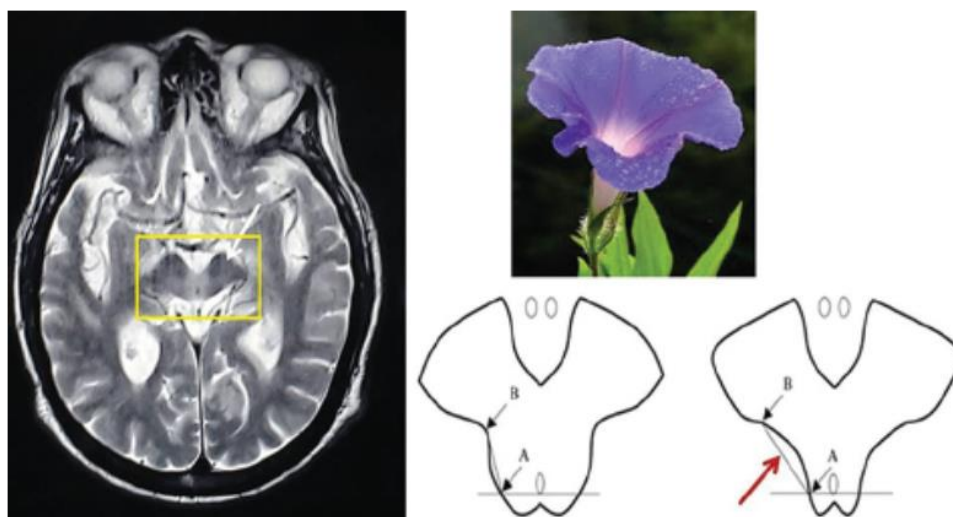
1. «Микки Маус» на аксиальном T2-взвешенном изображении (атрофия покрышки среднего мозга при относительной сохранности крыши среднего мозга (четверохолмия) и ножек мозга);



2. «Колибри» / «пингвин» на сагиттальном T2-взвешенном изображении (атрофия покрышки среднего мозга и расширение межножковой цистерны при сохранности моста мозга);



3. «Вьюнок» («Утренняя слава», «Morning glory») на аксиальном T2-взвешенном изображении (покрышка среднего мозга вогнута в латеральной части).



Функциональная МРТ выявляет нарушение связей между мозжечком, средним мозгом, таламусом и премоторной корой.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флюородезоксиглюкозой обнаруживает при ПНП снижение метаболизма в среднем мозге.

Лечение

В настоящее время ПНП является неизлечимым фатальным заболеванием. Несмотря на то что в исследовании ПНП применяются все новые биологические, иммуногистохимические и генетические методы, патогенез этого заболевания остается неясным.

Точный диагноз ПНП устанавливается только на 2—4-м году заболевания и продолжительность болезни к этому моменту составляет не менее 4 лет. Высокая степень инвалидизации больных уже в первые годы болезни ограничивает их доступ в специализированные

центры. Таким образом, интервал для попыток изменить течение заболевания и темп его прогрессирования является очень коротким, что затрудняет клинические исследования в этой области.

Прежде всего необходимо создать безопасную среду для пациентов ПНП: организовать поручни в квартире, перила, ручки; использовать ходунки; модифицировать диету для предотвращения аспирации; использовать искусственную слезу для профилактики конъюнктивита; рекомендовать речевую гимнастику. Если дисфагия опережает по времени развитие деменции, то устанавливается гастростома. Больные ПНП должны наблюдаться мультидисциплинарной бригадой (невролог, логопед, диетолог, эрготерапевт, психолог, социальный работник).

Симптоматическое лечение леводопой оказывает умеренный эффект в начальной стадии при фенотипе ПНП-паркинсонизм (32%), незначительный, быстро исчезающий эффект у некоторых больных с ПНП-синдромом Ричардсона. Большинство неврологов постепенно титруют дозу леводопы до 1200 мг/сутки [46]. Симптоматический эффект амантадина также незначителен. Немногочисленные рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования показали умеренную эффективность назначения коэнзима Q 10 на протяжении первых 6 недель приема, однако эти данные не подтвердились в более крупных исследованиях. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина применяются при депрессии, обсессивно-компульсивных нарушениях, но они могут усугублять апатию при ПНП. Ботулинотерапия проводится при блефароспазме, апраксии открывания глаз.

Если при ПНП отмечается спастичность, применяют миорелаксанты; при сialорее — холинолитики (скополамин), однако возможен побочный эффект в виде ухудшения когнитивных функций; также применяется введение ботулотоксина в околоушные и подчелюстные слюнные железы. При учащенном мочеиспускании назначают спазмолитики (толтеродин, тропиум, солифенацин), однако и они могут усугублять деменцию. При деменции назначают ингибиторы холинэстеразы; при выраженном псевдобульбарном синдроме применяют декстрометорфан.

В настоящее время предпринимаются экспериментальные работы, направленные на предотвращение агрегации тау-протеина, ингибирование его фосфорилирования с использованием различных ингибиторов протеинкиназ, активаторов протеин-фосфатаз; снижения уровня тау-протеина в клетке, стабилизация микротрубочек. Три клинических исследования продемонстрировали незначительный и умеренный эффекты применения при ПНП рилузола, тидеглизиба и дауветиды, обладающих возможным нейропротективным действием.

Перспективной для будущей терапии является новая гипотеза о том, что патогенез прионных и большинства нейродегенеративных заболеваний, в том числе ПНП, схожи. Это сложный процесс, который предполагает новые цели терапии — использование антител к тау-протеину. Продолжаются исследования эффективности различных методов иммунотерапии.

Заключение

Таким образом, широкий спектр клинических вариантов ПНП, наличие заболеваний, похожих на ПНП, а также нередкое сочетание ПНП с признаками других нейродегенераций не упрощает, а наоборот, делает более сложной диагностику этого заболевания для клинициста и специалиста по экстрапирамидной патологии. Тем не менее следует стремиться к максимально точному диагнозу, так как это позволит, с одной стороны, выделить ряд курабельных заболеваний, а с другой стороны, максимально оптимизировать тактику ведения пациентов с ПНП, что будет способствовать улучшению качества жизни этих пациентов и облегчению ухода за ними со стороны родственников. Кроме того, вариабельность фенотипических проявлений ПНП диктует необходимость в разработке новых эффективных диагностических биомаркеров (исследование ликвора и нейровизуализация с тау-лигандами), которые не только улучшат диагностику заболевания, но и будут способствовать разработке более эффективных методов терапии.

Источники литературы

1. Федорова Н.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К., Михайлова А.Д. Прогрессирующий надъядерный паралич. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(5):111–119.
2. Hoglinger G.U., et.al. (2017). Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord.* 32(6): 853–864.
3. Jalal M.J., et.al. (2017). 'Humming bird sign', 'Mickey Mouse sign', and 'morning glory sign' in progressive supranuclear palsy. *Menoufia Med. J.*, 30(1): 325–326.
4. Сафин Ш.М., Деревянко Х.П., Блинова Н.М. Прогрессирующий надъядерный паралич с леводопа-индуцированной дискинезией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(3):110-115.
5. Федорова Н.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Прогрессирующий надъядерный паралич: клинические фенотипы // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022. №2.