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

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему:

«Болезнь Паркинсона»

Выполнила:

ординатор 2 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Грачева К.А.

Красноярск
2023

Оглавление

I. Введение 3
II. Этиология и патогенез 3
III. Классификация 5
IV. Клиническая картина 7
V. Диагностика 15
VI. Дифференциальная диагностика 21
VII. Лечение 23
VIII. Дополнительная симптоматическая терапия 25
IX. Список литературы 28

I. Введение

Болезнь Паркинсона (БП) - медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с накоплением α-синуклеина и формированием интранейрональных телец Леви, которое проявляется главным образом двигательными расстройствами в виде гипокинезии, ригидности мышц, тремора покоя и постуральных нарушений, вызванных преимущественным поражением дофаминергических нейронов черной субстанции, а также широким спектром немоторных расстройств, включающим вегетативные, когнитивные, аффективные, сенсорные и другие нарушения.

Болезнь Паркинсона представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии, что обусловлено ее высокой распространенностью в старших возрастных группах и отчетливой тенденцией к “омоложению” болезни в последние годы. Возрастзависимый характер болезни Паркинсона убедительно демонстрируют эпидемиологические данные, характерные для большинства развитых стран мира: считается, что в возрастной группе до 65 лет распространенность болезни составляет около 1%, от 65 до 75 лет – 2% и, наконец, у лиц старше 75 лет болезнь Паркинсона встречается с частотой 3–4%. Согласно данным ВОЗ, в мире общее число больных болезнью Паркинсона составляет около 3,7 млн., а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни.

II. Этиология и патогенез

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в понимании генетических и молекулярных механизмов БП, этиология этого заболевания остается неясной. Важное значение имеет как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды, а также возрастные изменения нервной системы. Взаимодействие этих факторов запускает дегенеративный процесс в определенных группах нейронов. Раз возникнув, этот процесс становится необратимым и начинает экспансивно распространяться по мозгу. В основе патологического процесса лежит накопление пресинаптического белка α-синуклеина, что связано с избыточной продукцией белка либо с изменением его конформации и нарушением его деградации. Накопление α-синуклеина сопряжено с повышенной склонностью к агрегации. Токсичные олигомеры α-синуклеина нарушают функционирование органелл клеток, прежде всего митохондрий, следствием чего являются недостаточность дыхательных функций митохондрий и окислительный стресс, а также нейровоспалительный процесс, исходом которых становится гибель нейронов. Помимо указанных, в патогенезе БП принимают участие и другие факторы, роль которых до конца еще не раскрыта.

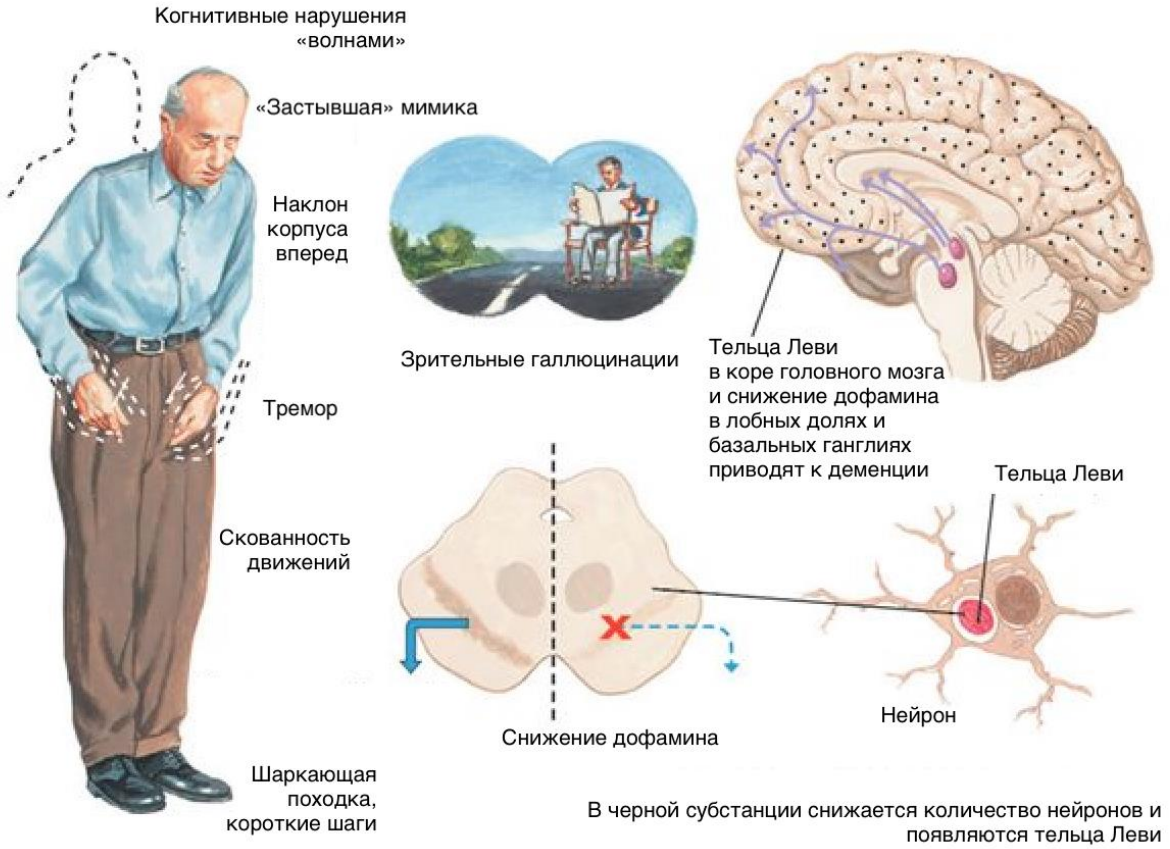

Рисунок 1. Патогенез БП

Наряду с возрастом положительный семейный анамнез является наиболее значимым фактором риска БП. Тем не менее БП - преимущественно спорадическое заболевание. Положительный семейный анамнез выявляется в 5-15% случаев, и лишь менее чем в 1% случаев наблюдаются большие семьи, где случаи заболевания прослеживаются на протяжении нескольких поколений.

В то же время эпидемиологические исследования выявляют тенденцию к накоплению в семьях случаев БП. При наличии одного близкого родственника, страдающего БП, риск этого заболевания увеличивается в 2-2,5 раза, а при наличии двух пораженных родственников - риск возрастает примерно в 10 раз. Если у одного из сибсов БП, то риск заболеть у другого сибса увеличивается примерно в 2 раза, а если еще один из родителей страдает этим заболеванием, то риск увеличивается дополнительно в 4-5 раза.

На сегодняшний день картировано более 20 генных локусов (PARK1-PARK21), ассоциированных с первичным паркинсонизмом. Они могут наследоваться по аутосомно-доминантному (SNCA, LRRK2) или аутосомно-рецессивному (PRKN, DJ1, PINK1) типу. Некоторые из них сопровождаются формированием телец Леви и, следовательно, относятся к семейной форме БП, тогда как нозологический статус форм, не сопровождающихся формированием телец Леви, остается неопределенным. В случае мутаций в генных локусах PARK1, PARK2, PARK5-8, PARK17, PARK18 клиническая картина заболевания очень близка к спорадическим случаям БП. При других вариантах могут рано проявляться когнитивные расстройства, выраженная вегетативная дисфункция, преобладать дистонические феномены, миоклонии, выявляться пирамидные знаки, эпилептические припадки.

Генетическая предрасположенность вносит определенный вклад и в развитие спорадических случаев БП. Установлена связь наследственной предрасположенности с

локусами GBA, SNCA, MART, LRRK2, PRKN. Возможно, имеет место ассоциация нескольких генов, создающая благоприятный фон, который может реализоваться в болезнь при воздействии дополнительных внешних факторов, например токсических.

Такими внешними факторами могут быть гербициды и пестициды. Контакт с такими пестицидами, как паракват, хлорорганические соединения, дитиокарбаматы и др., может быть причиной более раннего начала заболевания у лиц, проживающих в сельской местности. Повышение риска БП под влиянием гербицидов и пестицидов может зависеть от их дозы и быть опосредованным нарушением функции митохондрий либо изменением конформации и агрегацией α-синуклеина. Согласно данным некоторых эпидемиологических исследований, контакт с тяжелыми (марганец) или переходными металлами (железо, медь) также может способствовать развитию БП.

В некоторых исследованиях по типу «случай-контроль» у больных с БП отмечена более высокая частота ЧМТ, однако интерпретация этого факта на данный момент затруднена. Маловероятно, чтобы какой-либо один внешний фактор риска мог вызвать БП. Скорее всего, развитию БП способствует комбинация нескольких внешних факторов, обладающих аддитивным или синергическим действием, которая проявляется в определенном возрасте на фоне старения нигростриарной системы, а также при наличии наследственной предрасположенности.

III. Классификация

Классификация БП проводится по возрасту начала, форме, стадии и темпу прогрессирования заболевания. В зависимости от преобладания в клинической картине того или иного моторного симптома выделяют следующие формы.

• *Смешанная (акинетико-ригидно-дрожатель-ная) форма* характеризуется наличием всех трех основных двигательных симптомов в вариабельном соотношении. На ее долю приходится 60-70% случаев БП.

• *Акинетико-ригидная форма* характеризуется выраженными признаками гипокинезии и ригидности, к которым обычно рано присоединяются нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость. Тремор покоя отсутствует или выражен минимально, но может выявляться постуральный тремор. На долю этой формы приходится 15-20% случаев БП.

• *Дрожательная форма* характеризуется доминированием в клинической картине дрожательного гиперкинеза, который обычно бывает представлен как тремором покоя, так и постурально-кинетическим тремором. Признаки гипокинезии и ригидности присутствуют, но обычно уходят на второй план. На долю этой формы приходится 5-10% случаев БП. Особенностями дрожательной формы являются относительная резистентность к препаратам леводопы, медленное, относительно доброкачественное течение, более частый положительный семейный анамнез.

По мере прогрессирования заболевания его форма может меняться. Например, в связи с редуцированием дрожания может происходить трансформация смешанной формы в акинетико-ригидную.

Для определения стадий БП рекомендуется использовать оригинальную классификацию стадий (степеней тяжести) БП, предложенную Hoehn и Yarh (1967).

Таблица 1. Шкала Хен и Яра

Стадия	**Клиническая характеристика**
0	Двигательные проявления отсутствуют
1	Односторонние проявления заболевания
2	Двустороннее заболевание без постуральной
3	Умеренно выраженная постуральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение (не нуждается в посторонней помощи)
4	Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии стоять без поддержки и даже передвигаться
5	В отсутствие посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу

Модифицированная версия шкалы, предусматривающая выделение промежуточных стадий 1,5 и 2,5, - используется в научных исследованиях.

В последнее время выделяют также «домоторные» («предиагностические») стадии БП:

• преклиническая (определяется наличием генетических и/или визуализационных маркеров);

• продромальная (ранние нарушения обоняния, запоры, аффективные нарушения, расстройства сна).

Для БП типично прогредиентное течение, однако темпы прогрессирования значительно варьируют. Выделяют три варианта темпа прогрессирования БП (при условии адекватного лечения):

• *быстрый темп прогрессирования,* при котором смена стадий заболевания (первая - вторая или вторая - третья) происходит в течение двух или менее лет;

• *умеренный темп прогрессирования,* при котором смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет;

• *медленный темп прогрессирования* со сменой стадий более чем через 5 лет.

Исследования последнего десятилетия показывают, что длительность пребывания в одной стадии вариабельна (например, длительность пребывания во II стадии часто не превышает 3 лет, а длительность пребывания в III стадии может достигать 10 лет), что затрудняет использование указанной методики. Альтернативным подходом может служить выделение темпа прогрессирования на основе времени достижения III стадии: при быстром темпе прогрессирования признаки III стадии появляются менее чем через 5 лет от дебюта заболевания, при умеренном темпе прогрессирования - в пределах от 5 до 10 лет, при медленном темпе прогрессирования - не ранее чем через 10 лет. Следует также учитывать, что темп прогрессирования моторных и немоторных нарушений может не совпадать. Как правило, чем позднее дебют заболевания, тем чаще, быстрее и раньше развиваются психические и вегетативные нарушения.

IV. Клиническая картина

Моторные проявления БП

Ядром клинической картины БП является триада двигательных симптомов (гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя). Гипокинезия - облигатный симптом паркинсонизма любой этиологии. Под гипокинезией понимают замедленность движений (брадикинезия), уменьшение их амплитуды, количества и степени разнообразия двигательных актов (олигокинезия). Страдает индивидуальный «язык тела», экспрессивный стиль в целом, в том числе речь, мимика, пластичность моторики. Раньше всех гипокинезия проявляется в некоторых элементарных действиях, связанных с самообслуживанием (чистка зубов, бритье, застегивание мелких пуговиц, шнуровка ботинок и т.п.). Впрочем, в начальных стадиях гипокинезия может быть незаметной для врача, поэтому для ее выявления применяют несложные, но очень демонстративные приемы (например, максимально быстрое сжимание пальцев в кулак и разжимание, сведение и разведение большого и указательного пальцев, имитация игры пальцами на фортепиано или аккордеоне, постукивние носком стопы или всей стопой о пол). При этом врачу следует обращать внимание на замедленную инициацию, асимметрию движений, но, главное - на особую форму «истощаемости» (декремент) движения, которое от повтора к повтору все более замедляется, затрудняется, уменьшается по амплитуде и требует от пациента все больших усилий.

Дрожание - наиболее очевидный симптом. Для БП типичен тремор покоя, главной характеристикой которого являются устранение или ослабление с началом движения, однако возможны постуральный и даже кинетический типы тремора (за исключением интенционного!). Проявлением постурального тремора при БП может быть легкий тремор вертикальной направленности при выполнении пальце-носовой пробы, который появляется в момент достижения конечной цели (истинный интенционный тремор быстро нарастает при приближении к цели и обычно отмечается в горизонтальной плоскости). В типичных случаях постуральное дрожание при БП уступает по своей выраженности тремору покоя, но иногда сопоставимо с ним и даже является единственным типом дрожания. В таких случаях диагностика БП становится крайне сложной (если другие симптомы паркинсонизма еще не появились в достаточной степени), особенно если учесть, что выраженный постуральный тремор при эссенциальном дрожании может наблюдаться в покое. В этой ситуации важное значение приобретает свойственный БП феномен «возобновляющегося тремора»: с началом поднимания рук тремор, наблюдающийся в покое, проходит, но спустя несколько секунд после достижения ими горизонтального уровня появляется вновь на фоне удержания позы.

При эссенциальном дрожании паузы не наблюдается. Амплитуда тремора (покоя, постурального) крайне вариабельна в течение суток и определяется целом рядом факторов, в том числе и эмоциональным состоянием пациента. При выявлении латентного тремора покоя следует иметь в виду, что он усиливается при движении других конечностей, а также ментальных операций, например серийного счета. Тремор головы не характерен для БП (следует исключить эссенциальный или дистонический тремор).

Мышечная ригидность очевидна при выраженном синдроме паркинсонизма, но может быть почти незаметной в начальных стадиях, особенно при дрожательной форме заболевания. Очень важно выявить хотя бы минимальную асимметрию тонуса в конечностях (асимметрия симптомов - характерный признак всех стадий БП). У большинства больных с БП ригидность преобладает в дистальной группе мышц и лучше выявляется при сгибании-разгибании в лучезапястном и голеностопном суставах. Ригидность усиливается при повторяющихся движениях, а также при движении в других

конечностях, поэтому при проверке мышечного тонуса просят крепко сжать в кулак противоположную руку или поднять ногу. Нередко пациенты описывают ригидность как скованность или боль в плече, что является причиной ошибочной диагностики плечелопаточного периартрита.

При наложении тремора на пластически повышенный тонус появляется симптом «зубчатого колеса», однако он может отмечаться и при эссенциальном треморе - на фоне нормального мышечного тонуса. Постуральные нарушения часто обозначают как четвертый кардинальный симптом БП, но они обычно появляются относительно поздно и не имеют столь важного значения для ранней диагностики, как рассмотренные выше симптомы. Тем не менее именно они могут вносить решающий вклад в дезадаптацию пациентов. Постуральные нарушения представлены изменением позы и постуральной неустойчивостью - нарушением способности удерживать равновесие при изменении положения тела или ходьбе.

Постуральная неустойчивость связана с ослаблением генерации постуральных синергий, обеспечивающих удержание равновесия. В результате любое смещение центра тяжести при изменении позы или неловком шаге не вызывает компенсаторных движений туловища и конечностей, что ведет к падениям. Падения чаще происходят вперед, реже назад и возможны при ходьбе, при вставании с кресла или кровати, при поворотах на одном месте, в ситуациях, когда больной пятится назад, пытается достать рукой предмет или наклоняется вперед.

Для проверки постуральной устойчивости проводится *толчковая проба (проба Тевенара):* врач становится позади больного и, предупредив его, подталкивает его за плечи на себя с такой силой, чтобы пациент сделал шаг назад. В норме пациент выравнивает равновесие, рефлекторно наклоняя туловище вперед и делая 1-2 шага назад. При наличии посту-ральной неустойчивости он медленно (как «подпиленное дерево») падает без всякой попытки удержать равновесие или делает несколько мелких шажков назад (ретропульсия).

Изменение позы связано с преобладанием тонуса в програвитационной (сгибательной) мускулатуре, что приводит к «позе просителя», характеризующейся наклоном головы и туловища вперед, сгибанием в коленных и тазобедренных суставах, приведением рук и бедер. В наиболее тяжелых случаях может развиваться выраженный наклон туловища вперед - камптокормия (от греч. *camptos* - наклон и *cormos* - ствол дерева), при которой туловище становится параллельным плоскости пола. У части больных наблюдается патологический наклон головы вперед - антероколлис. Помимо позных изменений в сагиттальной плоскости, возможны изменения и в коронарной плоскости - синдром Пизанской башни (боковое отклонение оси туловища, как правило, проходящее в положении лежа на спине). Механизмы изменений позы во многом остаются неясными. У различных больных определенную роль могут играть дистония, ригидность, нарушение постуральных рефлексов и сенсомоторной интеграции. Первоначально более мобильные, позные изменения имеют тенденцию к фиксации и в конечном итоге приводят к формированию стойких деформаций. На поздней стадии заболевания возможно также формирование стойкой деформации кистей и стоп, иногда обозначаемых как «стриарная кисть» или «стриарная стопа».

Нарушения ходьбы типичны для БП и наблюдаются начиная с ранней стадии заболевания. Поначалу они бывают представлены замедлением и уменьшением длины шага (микробазия), отсутствием содружественных движений рук при ходьбе (ахейрокинез), шарканьем. Характерна асимметрия ходьбы, соответствующая асимметрии симптомов паркинсонизма в конечностях. Причиной нарушения ходьбы, начиная с ранней стадии, может быть и дистония стопы, особенно часто развивающаяся при дебюте БП в молодые годы. На более поздней стадии заболевания в связи с нарастанием постуральных

нарушений туловище при ходьбе наклоняется вперед, и чтобы сохранить равновесие, больные, пытаясь «догнать» центр тяжести своего тела, вынуждены постепенно ускоряться (про-пульсия), и могут непроизвольно перейти на быстрый короткий бегущий шаг (семенящая походка).

Иногда наблюдается *парадоксальная кинезия:* больной, не способный самостоятельно идти по ровной поверхности, легко взбирается и спускается по лестнице или идет по нарисованной линии. Значительно чаще на поздних стадиях развивается так называемая парадоксальная акинезия, или *застывания* (freezing) - внезапная блокада осуществляемого движения, чаще всего локомоторного. У большинства больных с БП ходьбу можно улучшить с помощью зрительных ориентиров (например, нарисованных на полу широких контрастных поперечных полос) или слуховых сигналов (ритмических команд или звука метронома).

Немоторные проявления БП

Немоторные нарушения при БП включают в себя психические (когнитивные, аффективные, поведенческие), вегетативные, сенсорные и иные расстройства. Ряд этих симптомов (запоры, тревога, депрессия, нарушения сна, расстройство обоняния, учащенное мочеиспускание, сексуальная дисфункция) относятся к числу наиболее ранних проявлений заболевания, выявляющихся за несколько лет или даже десятка лет до моторных расстройств.

Раннее развитие подобных симптомов (в рамках продромальной стадии) связывают с особенностями нейродегенеративного процесса при БП, вовлекающего первоначально центральные и периферические отделы вегетативной системы, обонятельную луковицу, ряд стволовых структур, являющихся источником восходящих серотонинергических и норадренерги-ческих путей. Агрегаты α-синуклеина выявляются в клетках мейсснерова и ауэрбахова сплетений, парасимпатических нейронах подслизистого слоя кишечника, норадренергических терминалях сердца задолго до развития двигательных нарушений. Считается, что запоры могут за 10-20 лет предшествовать дебюту заболевания. Риск развития БП при наличии расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз в 5-летней перспективе составляет 25-40% и 40-70% в 10-летней перспективе. Гипосмия на домо-торной стадии заболевания встречается у 60-80% пациентов.

На более поздней стадии заболевания немоторные проявления могут быть вызваны побочным эффектом дофаминергических средств. В частности, дофамино-миметики, которые усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в нигростриарной системе, но и во всем мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих дофаминовые рецепторы.

Нарушение когнитивных (познавательных) функций (памяти, внимания, ориентации, мышления и др.) с помощью нейропсихологических тестов выявляются у 95% больных. В первые 5 лет заболевания у большинства из них они бывают легкими и умеренными.

У больных с *легкими КН* (20-30%) выявляются нейродинамические нарушения в виде замедленности, аспонтанности (брадифрения), снижения внимания и работоспособности, но они хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учет времени выполнения. У больных с *умеренными КН* (18-40%) наряду с нейродинамическими присутствуют регу-ляторные расстройства, отражающие дисфункцию лобных долей. Соответственно, у них нарушается выполнение даже тех тестов, в которых не вводилось ограничение времени. Способность к решению сложных задач может снижаться из-за ограничения ресурсов внимания, затрудняющего удержание в памяти условий задачи и результатов промежуточных действий. Нередки зрительно-пространственные нарушения (ограничение способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры,

определять дистанцию и направление линий в пространстве). Примерно 10-15% таких пациентов имеют нарушения памяти гиппокампального типа, характерного для БА и проявляющегося нарушением формирования и снижением прочности следов памяти, о чем можно судить по нарушению узнавания и низкой эффективности семантических подсказок. Примерно у 25% пациентов с БП умеренное когнитивное расстройство выявляется уже в момент диагностики.

Деменция характеризуется множественным нарушением когнитивных функций, приводящим к социальной дезадаптации, то есть к утрате трудоспособности или бытовой независимости, которую невозможно объяснить чисто двигательным дефектом. При одномоментном (поперечном) обследовании демен-ция выявляется примерно у 30-40% больных с БП. Однако при длительном наблюдении за избранной когортой больных деменция рано или поздно развивается у 50-80% больных. В целом частота деменции у пациентов с БП в 5-6 раз превышают таковую в общей популяции. В большинстве случаев признаки деменции отмечаются спустя 5 и более лет после появления первых симптомов паркинсонизма. Но иногда деменция развивается быстрее - уже в первые годы болезни. Тем не менее, если деменция развивается не позднее чем через год после появления симптомов паркинсонизма (на фоне относительно легких двигательных симптомов), принято диагностировать деменцию с тельцами Леви.

Развитие деменции при БП связано не только с усугублением нейродинамических и регуляторных нарушений, но и с присоединяющимся нарушением операциональных функций, выявляемым в тестах на память, речь, праксис, мышление. В отличие от умеренных КН, предоставление подсказок или алгоритма действий при деменции в значительно меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов.

Ранние признаки деменции бывают представлены ослаблением интереса к окружающему, снижением инициативы, социальной, физической и интеллектуальной активности, усилением зависимости от окружающих, повышенной сонливостью в дневное и вечернее время, угнетенным настроением, повышенной тревожностью, тенденцией к самоизоляции и сужением круга общения. Развитие деменции указывает на более распространенный и агрессивный характер дегенеративного процесса, связано с более тяжелой инвалидизацией, более низкой продолжительностью жизни. Деменция предрасполагает к развитию эпизодов спутанности сознания и галлюцинаций на фоне приема лекарственных средств, оперативных вмешательств, изменения привычной обстановки. Деменция и комплекс связанных с ней поведенческих проблем (психозы, агрессивность, негативизм) резко затрудняют уход за больным и служат основной причиной дистресса ухаживающих лиц.

Депрессия - один из частых сопутствующих симптомов заболевания. У одних больных депрессия предшествует развитию двигательных расстройств, у других - совпадает с началом моторных проявлений, у третьих - развивается на фоне моторных флук-туаций. В качестве ведущих механизмов развития депрессии при БП рассматривают нейромедиатор-ные нарушения в лимбической системе вследствие нейродегенерации. Определенное значение, особенно в начале болезни, имеют психологические факторы в виде реакции на тяжелое инвалидизирующее заболевание, а также преморбидные особенности личности. Характерными проявлениями депрессии при БП наряду со сниженным фоном настроения являются ангедония (утрата способности испытывать удовольствие), утрата инициативы, нерешительность, тревога, раздражительность, быстрая утомляемость. В отличие от депрессии другой этиологии для БП менее характерны чувство вины, самоуничижения, ощущение жизненного краха, суицидальные мысли. Депрессия может проявляться в виде длительно пер-систирующего симптома либо проявляться в период «истощения» эффекта дозы леводопы, наряду с колебаниями моторной активности.

Апатия - одно из самых частых аффективных расстройств при БП, характеризующееся утратой мотивации, интереса к окружающему, снижением инициативы, эмоциональной тупостью, индифферентностью. Она может возникать в структуре депрессии, но нередко отмечается независимо от нее. В отличие от депрессии, для апатии как самостоятельного синдрома не характерны тоскливый и тревожный аффекты. Тем не менее симптомы депрессии и апатии широко перекрываются, что нередко приводит к ошибочным диагностическим заключениям и неправильной терапии. Так, например, ангедония может наблюдаться как при депрессии, так и при апатии (но не является самостоятельным расстройством). Отмечена корреляция тяжести апатии с повышенной дневной сонливостью, хронической усталостью, выраженностью когнитивной дисфункции, но не с уровнем двигательных нарушений. Предполагают, что в развитии апатии играет роль нарушение дофаминергической иннервации прилежащего ядра. Тем не менее признаки апатии плохо поддаются лечению не только антидепрессантами, но и дофаминергическими препаратами, что указывает на участие других нейромедиаторных систем, прежде всего норадренергической и холинергической. *Тревога* чаще всего сопровождает депрессию, но встречается и отдельно от нее. Как и депрессия, тревога может иметь реактивный характер или быть связанной с дегенерацией дофаминергических, серо-тонинергических или норадренергических нейронов ствола мозга и вторичной дисфункцией подкорко-во-корковых кругов. Усиление тревоги с развитием возбуждения, двигательного беспокойства, раздражительности, дисфории, панической атаки или спутанности сознания иногда происходит на фоне прекращения действия очередной дозы леводопы.

Импульсивно-компульсивные расстройства входят в спектр поведенческих расстройств при БП. Ключевую роль в развитии импульсивно-компуль-сивных расстройств отводят дофаминергической терапии. Импульсивно-компульсивные расстройства чаще всего возникают на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов, высоких доз леводопы или их комбинации. К импульсивно-компульсивным расстройствам относят:

• синдромы нарушения импульсного контроля: патологическое пристрастие к азартным играм и покупкам в магазинах, часто превышающее финансовые возможности пациентов, сексуальная расторможенность, компульсивное переедание или увлечение Интернетом;

• поведенческие стереотипии, например пандинг;

• синдром дофаминовой дизрегуляции, который проявляется избыточным использованием дофа-минергических препаратов в дозах, значительно превышающих необходимые для контроля моторных симптомов (несмотря на развитие дезадаптирующих дискинезий); что обычно сопровождается патологическими действиями по получению дополнительного количества препарата.

В качестве факторов риска импульсивно-компулсивных расстройств рассматривают: большую длительность заболевания, мужской пол, более молодой возраст, психиатрическую коморбидность (в основном депрессию и тревогу), алкоголизм, наличие импульсивно-компульсивных расстройств или другие типы аддиктивного поведения у родственников, некоторые особенности личности и психосоциальные факторы. При оптимизации схемы противопаркинсо-нической терапии, снижении дозы или отмене препарата, с которым связано нарушение импульсного контроля, поведение пациента нормализуется. В качестве вспомогательных средств назначают амантадин, атипичные нейролептики, антидепрессанты. Необходим строжайший контроль за получением и приемом препаратов, невозможный без тесного сотрудничества с близкими пациента.

Психотические нарушения возникают у 20-30% больных, а при учете так называемых малых форм (иллюзий и экстракампильных феноменов) их частота увеличивается до 60-

70%. Спектр психотических нарушений включает экстракампильные феномены (ощущения присутствия или прохождения), зрительные галлюцинации, реже галлюцинации других модальностей (зрительные, слуховые, тактильные, соматические, мультимодальные), иллюзии, бредовые расстройства, нарушения идентификации, делирий. Хотя в большинстве случаев психотические нарушения возникают на фоне изменения схемы терапии, их основной причиной являются внутренние факторы, которые формируют предрасположенность к развитию психотических нарушений, снижая «порог» их появления. Психотические нарушения чаще встречаются у пожилых пациентов с поздней стадией БП, у больных с акинетико-ригидной формой и тяжелым двигательным дефектом (выраженными аксиальными нарушениями и постуральной неустойчивостью). Важнейшей предпосылкой развития психотических нарушений является наличие выраженных КН, особенно нарушений зрительно-пространственных и лобных функций. В патогенезе психотических нарушений важное значение имеют дегенеративные изменения, связанные с формированием телец Леви, в медиальных отделах височных долей, а также дефицит холинергических систем на уровне лимбических структур и коры больших полушарий с относительным преобладанием дофаминергических и иных моноаминергических систем.

Таким образом, причиной нарушения баланса могут быть блокада холинергического пути либо избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов (особенно при их гиперчувствительности). Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции часто становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдают практически у всех больных, длительно принимающих дофаминомиметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам (точнее, во время спонтанных ночных пробуждений). При этом зрительные галлюцинации возникают только в момент перехода от сна к бодрствованию и поэтому бывают весьма кратковременными. Эти расстройства имеют и определенное прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования. Не менее типично появление ярких, запоминающихся сновидений. Все указанные нарушения нарастают со временем. Рано или поздно к ним присоединяются психические нарушения в состоянии бодрствования, что является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно когда они сопровождаются деменцией. Такие больные вообще плохо поддаются какому бы то ни было лечению.

Нарушения сна и бодрствования могут быть представлены:

• расстройством засыпания и поддержания сна (инсомнией);

• повышенной дневной сонливостью (гиперсом-нией);

• парасомниями.

Нарушение засыпания возникает у двух третей больных с БП и может быть связано с усилением симптомов паркинсонизма в вечернее и ночное время (особенно у больных с моторными флуктуациями), приемом противопаркинсонических средств, СБН, тревожным аффектом. Нарушение поддержания сна и преждевременное утреннее пробуждение чаще всего обусловлены усилением паркинсонической симптоматики на фоне ослабления действия вечерней дозы леводопы и депрессии. Частые ночные и преждевременные утренние пробуждения ведут к уменьшению общей продолжительности ночного сна, повышенной утомляемости и сонливости в дневное время.

Повышенная дневная сонливость может иметь постоянный или пароксизмальный характер (в виде приступов непреодолимого засыпания). Причиной дневной сонливости могут быть нарушения ночного сна, синдром центральных или обструктивных апноэ во

сне, прием седативных препаратов и дофаминер-гических средств, в том числе леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Сонливость, связанная с приемом дофаминергических средств, чаще проявляется в фазе титрования дозы, но уменьшается на фоне стабильной дозы.

Определенную роль в развитии гиперсомнии могут играть дегенерация стволовых структур, участвующих в поддержании бодрствования (в частности, орек-синергической системы), сопутствующие заболевания (например, гипотиреоз), деменция, артериальная гипотензия после приема пищи, связанная с вегетативной недостаточностью.

К наиболее частым парасомниям, наблюдающимся при БП, относятся двигательная активность во сне с быстрыми движениями глаз, периодические движения конечностями, ночная миоклония, ночные кошмары, сноговорение, ночные галлюцинации, панические атаки.

Нарушение поведения (психомоторное возбуждение) во сне с быстрыми движениями глаз может проявляться сноговорением, криком, стонами, элементарными или более сложными движениями конечностей и туловища, иногда весьма активными и чреватыми опасностью травмы как самого больного, так и лежащего рядом супруга. Во время устрашающего сна больные могут вскакивать с постели, наносить удары кулаками или ногами, душить и т.д. Двигательная активность объясняется отсутствием мышечной атонии, обычно развивающейся во сне с быстрыми движениями глаз, во время которого человек видит сновидения.

Вегетативные нарушения возникают у подавляющего большинства больных и могут быть связаны с вовлечением практически всех функциональных систем организма. *Дисфункция ЖКТ* преимущественно представлена нарушением моторики кишечника, приводящим к развитию стойких запоров, на поздних стадиях возможно развитие гастропареза, а в тяжелых случаях и кишечной непроходимости. На поздней стадии часто развивается нарушение глотания, которое может быть связано как с гипокинезией и ригидностью бульбарной мускулатуры, так и с дисфункцией пищевода. Замедление моторики желудка и кишечника, связанное с вегетативной денерваци-ей или побочным действием лекарственных препаратов (холинолитиков или дофаминомиметических средств), затрудняет всасывание препаратов леводопы и может быть одной из причин развития на поздней стадии заболевания моторных флуктуаций.

Нейрогенные нарушения мочеиспускания на ранней и развернутой стадиях преимущественно связаны с расстройством фазы наполнения, что клинически выражается в развитии признаков гиперактивного мочевого пузыря (учащение и императивность мочеиспускания, никтурия). На поздних стадиях может страдать и фаза опорожнения мочевого пузыря, что характеризуется затруднением инициации мочеиспускания и неполным опорожнением мочевого пузыря.

Дисфункция сердечно-сосудистой системы может выражаться в развитии ортостатической гипотен-зии и снижении вариабельности сердечного ритма. ОГ может быть причиной синкопальных состояний, падений, а также общей слабости и быстрой утомляемости, головокружения, нечеткости зрения, боли или чувства тяжести в голове и шее. Резкое падение АД может возникать не только при вставании, но и при длительном нахождении в вертикальном положении, физической нагрузке, натуживании, перегревании, а также после приема пищи.

Ортостатическая (постуральная) артериальная гипотензия чаще возникает на ранних этапах болезни, но может развиться и в поздних стадиях, особенно при увеличении дозы леводопы или назначении агонистов дофаминергических рецепторов (АДР). Липотимические состояния, головокружение, значительно реже обмороки возникают при

переходе из горизонтального или сидячего положения в вертикальное или при длительном нахождении в вертикальном положении. Возможно острое развитие гипотензии на пике действия дофаминергического средства. Поскольку среди больных паркинсонизмом преобладают лица зрелого и пожилого возраста, часто страдающие коронарным или каротидным атеросклерозом, такие падения АД переносятся ими очень тяжело и могут даже представлять определенную опасность.

Нарушение слюноотделения может быть представлено как повышенным, так и пониженным слюноотделением. Однако повышенное слюноотделение (сиалорея), нередко весьма беспокоящее больных, связано не столько с гиперпродукцией слюны, сколько с нарушением ее автоматического сглатывания. Первоначально слюнотечение отмечается в ночное время (симптом мокрой подушки). На поздней стадии иногда развивается ксеростомия. Повышенная сальность кожи относится к числу классических признаков паркинсонизма, но, в отличие от других вегетативных нарушений, ее функциональная значимость чаще всего невелика, однако у некоторых больных развивается себорейный дерматит.

У части пациентов с БП возникает *нарушение функции дыхания,* которое может быть связано с ригидностью грудной клетки, гипокинезией и утомляемостью дыхательных мышц, снижающих эффективность дыхательных движений, дисфункцией мышц верхних дыхательных путей с повышением сопротивления воздуху, развитием обструктивных или центральных апноэ во сне, респираторной апраксией (нарушением произвольного контроля дыхательных движений). При моторных флуктуациях затруднения дыхания часто нарастают в период «выключения» и сглаживаются или регрессируют с наступлением эффекта очередной дозы леводопы.

Сенсорные симптомы и боль. Для БП не характерны нарушения чувствительности («органов чувств») в традиционном понимании этого расстройства (за исключением нарушения обоняния). При осмотре у пациентов не выявляется ни выпадения тех или иных видов чувствительности, ни зон гиперестезии. Тем не менее многие пациенты с БП предъявляют жалобы на ощущения покалывания, жжения, зуда, онемения или разнообразные болезненные ощущения, которые могут возникать уже на ранней стадии. Часто они более выражены в наиболее пораженных конечностях. При адекватной терапии они могут проходить, но нередко возобновляются на более поздней стадии в связи с развитием моторных флуктуаций, обычно усиливаясь в фазу ослабления действия разовой дозы леводопы. Предполагают, что подобные ощущения связаны с нарушением сенсомоторной интеграции вследствие дисфункции базальных ганглиев. Кроме того, боль при БП может быть связана с ригидностью, дистонией, вертеброгенной или суставной патологией.

У части больных с БП возникают нечеткость зрения или диплопия, которые, по-видимому, отражают не классические глазодвигательные нарушения, а ослабление конвергенции или расстройство рефракции.

Рисунок 2. Возникновение немоторных симптомов БП

Анализируя клиническую картину БП в целом, необходимо помнить, что современная терапия способна трансформировать привычные проявления заболевания и его клиническая картина часто представляет «мозаику» разнообразных ятрогенных и «естественных» (то есть присущих собственно БП) симптомов. Необходимо четко различать эти варианты симптомов, так как их терапия принципиально различается.

V. Диагностика

Диагноз БП устанавливают клинически. В настоящее время для диагностики БП чаще всего используют критерии Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees, 1988).

Таблица 2.Критерии клинической диагностики Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании

Шаг 1	Диагностика синдрома паркинсонизма Гипокинезия в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов: (а) мышечная ригидность; (б) тремор покоя 4-6 Гц; (в) постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми нарушениями, нарушением глубокой

чувствительности

Шаг 2

Критерии исключения БП

• Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма.

• Повторные ЧМТ в анамнезе.

• Энцефалит в анамнезе.

• Окулогирные кризы.

• Лечение нейролептиками на момент появления симптомов.

• Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием).

• Наличие длительной ремиссии.

• Строго односторонняя симптоматика более 3 лет.

• Паралич взора вниз.

• Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность.

• Мозжечковые знаки.

• Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса.

• Симптом Бабинского.

• Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на КТ.

• Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (в отсутствие мальабсорбции).

• Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм

Шаг 3

Критерии, подтверждающие диагноз БП

• Одностороннее начало.

• Тремор покоя.

	• Прогрессирующее течение. • Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне тела. • Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%). • Выраженные хореиформные дискинезии, индуцированные леводопой. • Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более. • Течение заболевания в течение 10 лет и более

Указанные критерии обладают очень высокой специфичностью (около 98%), то есть лишь в 2% случаев диагноз БП, установленный с их помощью, в последующем не подтверждается. Однако чувствительность критериев более низкая - около 90% (в 10% случаев диагноз БП ошибочно не выставляется). Следует помнить, что любой клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для постановки достоверного диагноза необходимо патоморфологическое исследование, которое выявляет: 1) снижение численности нейронов и глиоз компактной части черной субстанции; 2) наличие внутриклеточных включений - телец Леви - в сохранившихся нейронах.

Классический подход к патоморфологической диагностике БП требует обнаружения телец Леви хотя бы в одной клетке черной субстанции или голубоватого пятна в отсутствие патоморфологических маркеров иных заболеваний. Критерии достоверности диагноза БП отражены в табл. 3.

Таблица 3. Критерии достоверности диагноза болезни Паркинсона

Категории	**Признаки**
Возможный диагноз	1. Наличие как минимум двух кардинальных симптомов, одним из которых является гипокинезия, а другим - тремор или ригидность. 2. Прогрессирующее течение 3. Отсутствие атипичных симптомов
Вероятный диагноз	Критерии, описанные для возможной БП, а также как минимум две из следующих особенностей: 1) выраженное улучшение от применения леводопы; 2) связанные с применением леводопы флуктуации двигательной симптоматики или

	3) вызванные приемом леводопы дискинезии; 4) асимметрия симптомов
Достоверный диагноз	1. Критерии, описанные для вероятной БП. 2. При постмортальном исследовании обнаружение дегенерации пигментированных нейронов черной субстанции; в оставшихся нейронах черной субстанции обнаруживаются тельца Леви; отсутствуют олигодендроглиальные включения

Несмотря на то, что данные критерии диагностики выдержали проверку временем, некоторые их пункты, несомненно, нуждаются в коррекции. Например, совершенно очевидно, что семейный характер заболевания не может исключить диагноз БП. К упоминающейся КТ следует добавить МРТ. А к клиническим признакам, подтверждающим диагноз БП, следует добавить аносмию (начиная с ранней стадии) и зрительные галлюцинации (на поздней стадии).

Одним из наиболее надежных критериев прижизненной диагностики БП является стойкая высокая эффективность препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Тем не менее, ввиду того что острая фармакологическая проба с леводопой или агонистом дофаминовых рецепторов часто дает не только ложноположительные, но и ложноотрицательные результаты, она в настоящее время не рекомендуется для клинической диагностики БП.

В настоящий момент нет методов лабораторного или инструментального исследования, которые следовало бы провести у каждого пациента с подозрением на БП. В последние годы больным с БП часто проводят КТ или МРТ головного мозга. Тем не менее, если клиническая картина у больного с синдромом паркинсонизма отклоняется от классического варианта, свойственного БП, в частности отсутствует типичная реакция на дофаминергические средства, - необходимо проведение нейровизуализации для исключения иных причин синдрома паркинсонизма.

Для исключения гидроцефалии, опухоли мозга, внутримозговой кальцификации достаточно КТ, однако для выявления более тонких структурных изменений, помогающих установить диагноз мультисистем-ной дегенерации или цереброваскулярной патологии, необходима МРТ. У больных с мультисистемными дегенерациями при МРТ нередко удается выявить некоторые относительно специфические признаки.

В настоящее время получают распространение новые методики МРТ, такие как воксель-ориентиро-ванная морфометрия, МРТ-спектроскопия, которые открывают новые возможности для диагностики ней-родегенеративных заболеваний. С помощью ПЭТ с флюродопой и ОФЭКТ с β-CIT (маркер переносчика дофамина в синаптической щели) можно выявить снижение накопления радиолигандов в полосатом теле, что характерно для БП. Проведение ПЭТ с лигандом D2-рецепторов раклопридом позволяет оценить состояние постсинаптических структур. Их изменение характерно для вариантов вторичного и атипичного паркинсонизма. С помощью этих методов не только возможно проводить раннюю (в том числе доклиническую) диагностику заболевания, но и мониторинг патологического процесса. Существенным ограничением применения методов

функциональной нейровизуализации является их высокая стоимость. На текущий момент ПЭТ и ОФЭКТ с радиолигандами к дофаминергическим структурам при БП в РФ не проводятся.

Транскраниальная сонография - доступный неин-вазивный метод, который может быть использован в сомнительных случаях. Метод основан на повышенной гиперэхогенности черной субстанции за счет повышенного содержания ионов железа. У 80-90% больных уже на начальной стадии БП может быть выявлено изменение сигнала от черной субстанции. Вместе с тем гиперэхогенность может иметь место и у здоровых людей.

Тест на выявление обонятельной дисфункции позволяет дифференцировать синуклеинопатии (БП, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию) от эссенциального тремора, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, сосудистого паркинсонизма.

Критерии клинической диагностики БП Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015)

Критерии клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании длительное время являлись общепризнанным стандартом клинической диагностики БП, но с момента их создания прошло более 25 лет. За этот срок представления о БП значительно изменились, больше внимания стало уделяться немоторным симптомам заболевания, в практику вошли новые методы нейровизуализации. Некоторые пункты в традиционных критериях явно нуждались в корректировке. Так, например, семейный характер заболевания не может исключать наличия БП, а предшествующее лечение нейролептиками требует уточнения дозы препарата и длительности лечения, иначе нельзя исключить дебюта БП, «демаскированного» приемом блокаторов дофаминовых рецепторов. Новые критерии MDS были опубликованы в конце 2015 г.

Диагностика БП, согласно критериям, осуществляется в два этапа: на первом проводится выявление синдрома паркинсонизма, который определяется как гипокинезия в сочетании с тремором покоя частотой 4-6 Гц и/или мышечной ригидностью. В новых критериях исчезла постуральная неустойчивость при диагностике синдрома паркинсонизма при БП. Это связано с тем, что постуральная неустойчивость является характерным симптомом поздней стадии заболевания, но в случае ее раннего развития, напротив, необходимо исключать другое нейродегенеративное заболевание.

На втором этапе путем расспроса и неврологического осмотра пациента выявляются поддерживающие критерии, «красные флажки» и абсолютные исключающие критерии. Диагностика БП возможна только в случае отсутствия абсолютных исключающих критериев, наличие которых указывает на другое нейродегенеративное заболевание или синдром паркинсонизма иной этиологии.

В соответствии с критериями возможны два уровня диагностики БП - клинически достоверная БП и клинически возможная БП. При наличии двух и более подтверждающих критериев и отсутствии «красных флажков» может быть диагностирована клинически достоверная БП. При наличии одного или двух «красных флажков» и равного или большего количества поддерживающих критериев диагностируется клинически возможная БП. В случае выявления трех и более «красных флажков» диагноз БП не может быть выставлен.

I. Критерии диагностики паркинсонизма.

Брадикинезия в сочетании с минимум одним из двух признаков:

1) тремор покоя;

2) ригидность.

II. Поддерживающие критерии.

1. Явный и драматический ответ на дофаминергическую терапию.

2. Дискинезии пика дозы.

3. Тремор покоя в конечности.

4. Гипосмия, подтвержденная тестом Пенсильванского университета (UPSIT) и/или симпатическая денервация миокарда, подтвержденная сцинтиграфией миокарда с 1123-метайодобензилгуанидином.

III. Абсолютные исключающие критерии.

1. Мозжечковые знаки.

2. Парез взора вниз или замедление вертикальных саккад.

3. Поведенческий вариант лобно-височной деменции или первичная прогрессирующая афазия в первые 5 лет заболевания.

4. Паркинсонизм нижней половины тела более 3 лет.

5. Лечение нейролептиками достаточной продолжительностью и в дозе, способной вызвать лекарственный паркинсонизм.

6. Отсутствие явного ответа на терапию леводопой в высоких дозах (>600 мг/сут).

7. Выпадение высших видов чувствительности (графестезия, стереогноз), апраксия или прогрессирующая афазия.

8. Сохранность пресинаптических дофаминер-гических структур, по данным однофотонной эмиссионной КТ/ПЭТ.

9. Наличие другого заболевания, способного вызвать синдром паркинсонизма.

IV. «Красные флажки».

1. Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания.

2. Отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет или больше в случае, если это не обусловлено адекватно подобранной терапией.

3. Тяжелые бульбарные расстройства в первые 5 лет.

4. Инспираторные дыхательные расстройства: дневной или ночной стридор.

5. Тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания, включая:

• ОГ - снижение САД на 30 мм или диастолического АД на 15 мм в течение 3 мин после перехода из горизонтального в вертикальное положение *или*

• задержку или недержание мочи в первые 5 лет заболевания (у мужчин задержка мочи должна быть обусловлена наличием гиперплазии простаты и должна быть ассоциирована с эректильной дисфункцией).

6. Частые падения (более 1 раза в год) из-за неустойчивости в первые 3 года.

7. Асимметричный антероколлис или контрактуры верхних или нижних конечностей в первые 10 лет заболевания.

8. Отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет, включая нарушения сна, вегетативную дисфункцию, гипосмию, нейропсихиатрические расстройства (депрессия, тревога, галлюцинации).

9. Необъяснимые пирамидные знаки.

10. Симметричность симптомов паркинсонизма.

VI. Дифференциальная диагностика

Синдромом паркинсонизма, помимо БП, могут проявляться и другие заболевания. Другие состояния могут быть заподозрены при наличии «красных флажков» и критериев исключения БП. Краткое описание основных нозологических форм заболеваний, проявляющихся паркинсонизмом приведено в таблице ниже. Курсивом выделены потенциально курабельные состояния

Таблица 4. Основные заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма

Вторичный паркинсонизм	
Сосудистый паркинсонизм	Преимущественное вовлечение нижних конечностей, наличие цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), выявленного клинически и/или с помощью методов нейровизуализации, наличие причинно-следственной связи между манифестацией синдрома паркинсонизма и ЦВЗ.
Токсический паркинсонизм	Наличие в анамнезе интоксикации соединениями марганца, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП), окисью углерода и др.
Лекарственный паркинсонизм	Наличие в анамнезе приема таких препаратов, как антипсихотические средства, метоклопрамид**, циннаризин и др.
Посттравматический паркинсонизм (хроническая травматическая энцефалопатия)	Причинно-следственная связь с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) либо частыми повторными легкими ЧМТ.

Нормотензивная гидроцефалия	Апраксия ходьбы, недержание мочи, деменция, положительный тап-тест (уменьшение клинической симптоматики в ответ на выведение 40 - 50 мл ликвора при люмбальной пункции), на МРТ – резкое расширение боковых желудочков головного мозга.
Структурные поражения (опухоли головного мозга, паразитарные образования и т.д.)	Диагноз подтверждается соответствующими данными нейровизуализационных исследований (КТ, МРТ).
Мультисистемные дегенерации	
А. Спорадические формы:	
Мультисистемная атрофия	Сочетание синдрома паркинсонизма с рано развивающимися вегетативными нарушениями (ортостатическая гипотензия, недержание или задержка мочи, сопровождающаяся у мужчин эректильной дисфункцией), возможно наличие признаков поражения мозжечка, на МРТ – изменение интенсивности сигнала от скорлупы, признаки оливопонтоцеребеллярной атрофии.
Прогрессирующий надъядерный паралич	Сочетание преимущественно аксиального паркинсонизма с парезом вертикального взора (в особенности вниз), ранним развитием выраженной постуральной неустойчивости, грубой дизартрией и дисфагией, на МРТ - атрофия среднего мозга («симптом колибри»).
Деменция с тельцами Леви	Раннее сочетание синдрома паркинсонизма с когнитивными нарушениями, сопровождающимися зрительными галлюцинациями и флуктуирующими в течение суток.
Кортикобазальная дегенерация	Сочетание паркинсонизма в одной из конечностей с дистонией и миоклониями, феномен «чужой руки», апраксия, асимметричная атрофия теменно-височных отделов мозга по данным МРТ.
Б. Наследственные формы:	

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – Коновалова)	Синдром паркинсонизма у лиц моложе 50 лет, наличие роговичного кольца Кайзера – Флейшера при исследовании со щелевой лампой, снижение уровня церулоплазмина в крови, изменения показателей обмена меди, накопление меди в подкорковых ядрах головного мозга на МРТ, наличие мутаций в гене ATP7B.
Болезнь Гентингтона	Положительный семейный анамнез (аутосомно-доминантное наследование болезни), наличие хореических гиперкинезов, когнитивных и психопатологических нарушений, наличие экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в 1-м экзоне гена HTT.
Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге (NBIA)	Признаки накопления железа в подкорковых ядрах головного мозга на МРТ, генетическое исследование.

VII. Лечение

В лечении БП выделяют основные направления:

1) нейропротекторная терапия, целью которой является замедлить/остановить процесс нейродегенерации;

2) симптоматическая терапия, позволяющая уменьшить основные симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейромедиаторного дисбаланса;

3) хирургическое лечение;

4) реабилитация.

Основными задачами лечения больных паркинсонизмом являются компенсация дофаминового дефицита и его последствий (коррекция нарушенных взаимоотношений нейромедиаторов), замедление прогрессирования заболевания (сохранение и защита дофаминовых нейронов), активация восстановительных процессов и стимуляция синтеза дофамина. Для достижения поставленных задач необходимо придерживаться следующих принципов терапии БП: — лечение назначается не позднее 6 месяцев от обращения пациента (срок точного установления правильного диагноза); — при установлении диагноза БП больной должен непрерывно принимать противопаркинсонические средства (ППС) всю оставшуюся жизнь; — лечение начинается в виде монотерапии одним из ППС; — препаратом выбора может быть любое ППС (при отсутствии противопоказаний), в том числе холинолитик; — монотерапия начинается с субпороговых доз (оптимальная доза подбирается постепенно, в течение не менее 3–4 недель) и осуществляется в пределах фармакотерапевтического окна, с установлением оптимальной однократной дозы и кратности приема; — комбинированная терапия назначается при недостаточной эффективности монотерапии с добавлением второго ППС в субпороговой дозе с последующим постепенным увеличением дозы; — появление побочных эффектов требует уменьшения дозы или отмены препарата, ответственного за побочный эффект, возможная

утрата эффективности терапии компенсируется пересмотром доз и кратности приема других ППС — длительное лечение БП препаратами леводопы со временем приводит к возникновению клинического патоморфоза, требующего специальной коррекции.

На практике сегодня применяются 6 основных групп ППС:

— препараты леводопы

— агонисты дофаминовых рецепторов

— ингибиторы ферментов метаболизма дофамина

— КОМТ и МАО-Б

— амантадины

— центральные холинолитики.

Международное непатентованное название	Доза в 1 табл/капс, мг	Минимальная доза	Максимальная доза	Основные побочные эффекты
Леводопа				
Леводопа + карбидопа	250/25; 200/50	100/25 (100/10) 2 раза в день	250/25 3 раза в день	Ранние: тошнота, рвота, снижение АД, тахикардия и др. нарушения ритма сердца, гипергидроз. Поздние: колебание эффекта, дискинезии, нарушение сна, спутанность, гиперсексуальность, устрашающие сновидения, зрительные галлюцинации, делирий
Леводопа + бенсеразид	200/50; 100/25	100/25 2 раза в день	200/50 4 раза в день	
Леводопа + карбидопа + энтакапон	50/12,5/200; 100/25/100; 150/37,5/200	200 мг с каждым приемом леводопы	До 2000 мг в сутки	Тошнота, дискинезии
Агонисты дофаминовых рецепторов				
Бромкриптин	2,5	1,25 мг 2 раза в день	40 мг в сутки в 4 приема	Снижение АД, тошнота, рвота, психоз, ангиоспазм, желудочное кровотечение, нарушение сна, ретроперитонеальный фиброз
Прамипексол	0,125; 0,25; 1; 1,5	0,125 мг 3 раза в день	4,5 мг в сутки в 3 приема	Тошнота, рвота, галлюцинации, нарушение сна, периферические отеки, ортостатическая гипотензия
Пирибедил	50	50 мг 1 раз в день	250 мг в сутки в 5 приемов	Тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, сонливость
Ингибиторы моноаминоксидазы Б				
Селегилин	5	5 мг утром	5 мг 2 раза в день (до 13 часов	Нарушение сна, усиление побочных действий леводопы
Разагилин	1	1 мг утром	1 мг	
Препараты амантадина				
Амантадина гидрохлорид	100	100 мг 2 раза в день	500 мг в сутки в 3–4 приема	Нарушение сна, возбуждение, анорексия, тошнота, livedo reticularis, отеки лодыжек, зрительные нарушения
Амантадина сульфат				
Антихолинергические средства				
Тригексифенидил	2; 5	1 мг 2 раза в день	10 мг в сутки в 3–4 приема	Периферические: нарушение аккомодации, сухость во рту, ангидроз, запор, задержка мочи. Центральные: нарушение памяти, спутанность, психоз
Бипиридена хлорид	2; 4	2 мг 2 раза в день	8 мг в сутки	
Бензтропина мезилат	0,5; 1,0	1 мг 2–3 раза в день		
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы				
Энтакапон	200	200 мг с каждым приемом леводопы	До 1200 мг в сутки	Тошнота, дискинезии

Рисунок 3. Основные противопаркинсонические средства.

VIII. Дополнительная симптоматическая терапия

Как уже упоминалось ранее, помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии: депрессия, симптом вегетативной недостаточности, дизартрия, расстройства поведения, связанные с быстрым сном, сиалорея, тремор действия, дневная сонливость, инсомния, болевой синдром, посту-ральные нарушения и падения, КН. Эти нарушения могут быть связаны с продолжающимся прогрессированием заболевания и вовлечением все новых и новых нейронных систем головного и спинного мозга. Патогенез БП связан не только с

дефицитом дофамина в мозге. Показано, что в реализации отдельных симптомов БП могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-ергические, холинергические и пептидергические системы, возможности коррекции которых пока весьма ограничены.

При депрессии чаще всего назначают трициклические антидепрессанты (с учетом противопоказаний), СИОЗС или серотонина и норадреналина. В умеренных случаях применяют АДР (прежде всего прамипексол) или ТМС. В тяжелых фармакорезистентных случаях используют также электросудорожную терапию, которая обладает и антипаркинсоническим действием.

При развитии деменции необходимо отменить антихолинергические средства. Современные антидементные препараты (в том числе антихолинэстеразные препараты донепезил и ривастигмин, а также мемантин) в среднем оказывают умеренное действие, но у части пациентов возможно драматическое улучшение. Ингибиторы холинэстеразы особенно показаны пациентам со склонностью к психотическим реакциям - в отсутствие фармакотерапии у них наблюдается быстрое когнитивное снижение.

Препаратами выбора для купирования психоза у больных паркинсонизмом являются клозапин и кветиапин. Клозапин в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения психозов при БП — это единственный препарат, эффективность которого подтверждена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Его антипсихотическая активность может быть связана с блокадой как D4-, так и 5-HT2A рецепторов. У больных паркинсонизмом эффективны малые дозы клозапина (6,25-75 мг/сут), которые не оказывают также свойственное препарату холинолитическое действие. Вся суточная доза клозапина чаще всего назначается однократно на ночь. Эффективная доза кветиапина колеблется от 25 до 200 мг/сут. Блокируя α1-адренорецепторы, препарат может вызывать падение АД и усугубление ортостатической гипотензии. Центральные ингибиторы холинэстеразы способствуют коррекции психотических нарушений за счет усиления активности холинергической системы.

Уменьшения дизартрии иногда достигают, назначая малые дозы клоназепама и используя логопедические приемы. Иногда полезна коррекция антипаркин-сонической терапии.

Избыточное слюнотечение можно устранить холинолитиками, введением ботулотоксина в зону проекции околоушных слюнных желез, перевязкой слюнного протока, пересечением *chorda tympani.*

При треморе действия применяют β-адрено-блокаторы (наиболее эффективен пропранолол), клоназепам или клозапин.

При запорах рекомендуют макрогол, который не метаболизируется и практически не имеет побочных эффектов. При усилении запора возможна комбинация нескольких средств (например, препараты сенны, парафин жидкий, макрогол, размягчающие свечи, обильное питье, увеличение объема принимаемой пищи, клизмы и т.д.).

Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием трициклических антидепрессантов, НПВС и иногда миорелаксантов. Если боль предположительно связана с БП (ее возникновение совпадает по времени с появлением или нарастанием симптомов паркинсонизма, а ее локализация конгруэнтна симптомам паркинсонизма), необходима коррекция противопаркинсонической терапии.

При наличии так называемой первичной центральной (неврогенной) боли, сохраняющейся после оптимальной коррекции противопаркинсонической терапии, возможно пробное применение антидепрессантов (амитриптилин, венлафаксин и др.),

прегебалина или габапентина, в тяжелых случаях в сочетании с трамадолом. Учитывая сложный генез боли у многих больных, целесообразна мультимодальная терапия, воздействующая на все возможные механизмы боли, включающая различные варианты кинези-отерапии.

При СБН, в зависимости от его генеза, применяют препараты леводопы, АДР, габапентина или клоназепам.

Для устранения нарушений сна необходимо оптимизировать антипаркинсоническую терапию, обучить пациента правилам гигиены сна, при необходимости использовать снотворные препараты. Расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз можно корригировать с помощью мелатонина или клоназепама. Предварительно целесообразна верификация синдрома с помощью полисомнографии и видеомониторинга.

IX. Список литературы

1. Всероссийское общество неврологов. РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням». ФГБНУ Научный центр неврологии. *Клинические рекомендации* ***«Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма» 2021***

2. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. — М., 2008. — 405 с.

3. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. ИвановойСмоленской, О.С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.

4. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы // Избранные лекции по неврологии / Под ред. В.Л. Голубева. — М.: Эйдос Медиа, 2006. — С. 395–420.

5. Зальялова З.А., Яковлева Л.А., Богданов Э.И. Немоторные проявления болезни Паркинсона: Методическое пособие для постдипломного образования. — Казань, 2009. — 34 с.

6. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 528 с.

7. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Карабань И.Н., Карабань Н.В., Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Магаева С.В. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.