

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

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

Реферат на тему:
«Болезнь Паркинсона»

Выполнил ординатор 2 года

обучения:

кафедры нервных болезней с курсом ПО

Трушкин А.Б.

Красноярск 2022

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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.

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.

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.

Таковыми 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 nigrostriарной системы, а также при наличии наследственной предрасположенности.

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-дрожательная) 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 поструральная неустойчивость. Тремор покоя отсутствует или выражен минимально, но может выявляться поструральный 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 пострурально-кинетическим тремором. Признаки гипокинезии и ригидности присутствуют, но обычно уходят на второй план. На долю этой формы приходится 5-10% случаев БП. Особенности 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 Yahr (1967), - табл. 21.1.

Таблица 21.1. Шкала Хен и Яра

Стадия	Клиническая характеристика
0	Двигательные проявления отсутствуют
1	Односторонние проявления заболевания
2	Двустороннее заболевание без поструральной неустойчивости
3	Умеренно выраженная поструральная 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 прогрессивное 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

МОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

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 сжатие пальцев в кулак и разжимание, сведение и разведение большого и указательного пальцев, имитация игры пальцами на фортепиано или аккордеоне, постукивание 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 наблюдаются. Амплитуда тремора (покоя, постурального) крайне вариабельна в течение суток и определяется целым 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 постуральной 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 звукаметронома).

НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

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 норадренергических 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. Впервые 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 регуляторные 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 деменция 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 превышает 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 флуктуаций. В качестве ведущих механизмов развития депрессии при БП рассматривают нейромедиаторные 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,

самоуничтожения, ощущение жизненного краха, суицидальные мысли. Депрессия может проявляться в виде длительно персистирующего 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 подкорково-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-компульсивных 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 переизбыток или увлечение Интернетом;
- поведенческие стереотипии, например пандинг;
- синдром дофаминовой дисрегуляции, который проявляется избыточным использованием дофаминергических 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-компульсивных 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 противопаркинсонической 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 (гиперсомнией);
- 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 дофаминергических 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 денервацией 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 гипотензии 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 ишее. 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 развиваться 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.

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.

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) - табл. 21.2.

Таблица 21.2. 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) поструральная 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 (отсутствие малой абсорбции). • 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 хореоформные 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 пато-морфологическое 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. 21.3.

Таблица 21.3. Критерии достоверности диагноза болезни Паркинсона

Категории диагноза	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 <i>или</i> 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 аносию (начиная с ранней стадии) изрительные 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 мультисистемной 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-ориентированная морфометрия, МРТ-спектроскопия, которые открывают новые возможности для диагностики нейродегенеративных заболеваний. С помощью ПЭТ с

флюородопой 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 неинвазивный 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 ^{123}I -метайодобензилгуанидином.

III. Абсолютные исключаяющие 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 дофаминергических 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 стрidor.
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 антероколлиз 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.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят между всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма: вторичным паркинсонизмом, паркинсонизмом в рамках мультисистемных дегенераций и псевдопаркинсонизмом. На БП приходится приблизительно 80% всех случаев синдрома паркинсонизма.

Основные формы вторичного паркинсонизма - лекарственный, токсический, посттравматический, постэнцефалитический, при объемных процессах, сосудистый, при гидроцефалии, постгипоксический. По некоторым данным, среди вторичных форм доминируют лекарственный и токсический паркинсонизм, в то время как на сосудистый паркинсонизм приходится лишь 6-8%. Как правило, меньше всего диагностических затруднений возникает при посттравматическом паркинсонизме. Постэнцефалитический паркинсонизм в настоящее время наблюдают редко в связи с практически полным исчезновением энцефалита Экономо, в то же время нарастает частота случаев паркинсонизма на фоне ВИЧ-инфекции.

Сосудистое поражение базальных ганглиев и их связей является причиной не более 6-8% случаев паркинсонизма. В отечественной неврологической практике длительное время прослеживалась гипердиагностика сосудистого паркинсонизма. Это связано с тем, что критерии его диагностики длительное время отсутствовали или были ошибочными и лишь в последнее время приобретают более или менее унифицированный вид. Клиническая картина сосудистого паркинсонизма весьма характерна и существенно отличается от таковой при БП; кроме того, при сосудистом паркинсонизме выявляют соответствующие изменения на МРТ. Однако выявление у больного паркинсонизмом при нейровизуализации сосудистого поражения мозга является необходимым, но не достаточным условием диагноза «сосудистый паркинсонизм», который требует наличия анамнестических, клинических или параклинических признаков цереброваскулярного заболевания в сочетании с *не менее чем двумя признаками из следующих трех:*

- 1) атипичная, не характерная для БП, клиническая картина (малая эффективность препаратов леводопы, преимущественное вовлечение нижних конечностей, отсутствие классического тремора покоя и позы просителя, раннее развитие постуральной неустойчивости, деменции, псевдодобульбарного синдрома, наличие мозжечковой или пирамидной симптоматики и др.);
- 2) атипичное, не характерное для БП и других дегенеративных заболеваний, течение - острое или подострое развитие вскоре после перенесенного инсульта с последующей стабилизацией и спонтанным регрессом симптомов либо ступенеобразное прогрессирование с

чередованием эпизодов быстрого нарастания симптомов и их последующего частичного спонтанного регресса;

3) выявление при КТ или МРТ изменений головного мозга ишемического или геморрагического характера в стратегических для развития паркинсонизма зонах (обширного подкоркового лейкоареоза, множественных двусторонних очагов в базальных ганглиях, одноили двустороннего поражения среднего мозга, таламуса или лобных долей).

У больных с сосудистым поражением мозга чаще встречается не истинный паркинсонизм, а так называемый паркинсонизм нижней части тела (апраксия ходьбы, или лобная дисбазия).

В клинической практике чаще всего БП приходится дифференцировать от других дегенеративных заболеваний, относящихся к группе «паркинсонизм плюс» (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, комплекс паркинсонизм - БАС-деменция).

Реже поводом для дифференциальной диагностики служат другие заболевания: болезнь Вильсона-Коновалова, эссенциальный тремор, БА и др.

Следует подчеркнуть, что существуют определенные клинические особенности паркинсонизма, позволяющие сразу усомниться в диагнозе БП. К этим особенностям, иногда именуемым красными флажками, можно отнести ранние падения, низкую эффективность леводопы, симметричность двигательных нарушений, отсутствие тремора, раннее появление признаков периферической вегетативной недостаточности (табл. 21.4).

Таблица 21.4. «Красные флажки» при установлении диагноза «болезнь Паркинсона»

Клинические симптомы	Встречается при
Ранние падения	Мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич
Раннее развитие деменции	Деменция с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, БА
Апраксия, синдром «чужой конечности»	Кортикобазальная дегенерация
Раннее развитие вегетативной недостаточности	Мультисистемная атрофия
Острое развитие симптомов	Сосудистый или лекарственный паркинсонизм

Быстрое прогрессирование	Варианты атипичного паркинсонизма
Отсутствие тремора покоя при наличии других вариантов дрожания	Эссенциальный тремор, дистонический тремор
Симметричное начало заболевания	Прогрессирующий надъ-ядерный паралич. Вторичный паркинсонизм (сосудистый, нейролептический), паркинсонизм плюс (атипичный паркинсонизм)
Преобладание аксиальных симптомов	Прогрессирующий надъ-ядерный паралич. Сосудистый паркинсонизм

С целью исключения гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона-Коновалова) всем пациентам моложе 50 лет с любым экстрапирамидным синдромом необходимо проводить исследование роговицы с помощью щелевой лампы на предмет обнаружения кольца Кайзера-Флейшера, анализ крови на церулоплазмин и мочи на содержание меди, а также МРТ головы.

Продолжительность жизни и смертность у пациентов с болезнью Паркинсона

БП сама по себе крайне редко бывает непосредственной причиной смерти и редко упоминается в свидетельствах о смерти. Тем не менее смертность среди пациентов с БП в 1,6-2,5 раза выше, чем у лиц того же возраста. В среднем продолжительность жизни у мужчин с БП на 3,4 года ниже, у женщин - на 5,3 года ниже, чем в аналогичной возрастной группе общей популяции. Снижение выживаемости наблюдается при любом возрасте начала заболевания. Наличие деменции, галлюцинации, акинетико-ригидная форма с ранним нарушением равновесия и ходьбы, дисфагия повышают уровень смертности. Наиболее частыми причинами смерти больных с БП служат пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, инсульт.

ЛЕЧЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

В лечении БП можно выделить три основных направления:

- нейропротективную/нейрорепаративную терапию, целью которой является замедлить или приостановить дегенерацию нейронов головного мозга, а с другой стороны, восстановить функционирование поврежденных отделов мозга;
- симптоматическую терапию, позволяющую уменьшить основные

симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса;

- физическую и социально-психологическую реабилитацию.

К нейропротективной/нейрорепаративной терапии относятся 3 группы мер:

- меры, предупреждающие развитие нейродегенеративных изменений в клетках;
- меры, обеспечивающие функциональное восстановление частично поврежденных, но жизнеспособных клеток;
- меры, обеспечивающие увеличение числа нейронов, например, путем имплантации новых клеток или стимулирования деления существующих клеток.

В последние годы экспериментальные и клинические испытания прошли несколько десятков средств, потенциально способных влиять на различные стадии нейродегенеративного каскада, в конечном итоге ведущего к гибели клеток

(окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, токсическое действие глутамата, нарушения гомеостаза кальция, воспаление, агрегация белков, апоптоз): антиоксиданты, антагонисты глутамата, блокаторы кальциевых каналов, противовоспалительные средства, трофические факторы и т.д., однако пока их эффективность не доказана. Первые успехи получены в разработке методов генетической терапии, весьма перспективны экспериментальные работы по применению клеточных технологий, однако до внедрения этих методов в клиническую практику пока далеко.

В связи с этим в настоящее время лечение проводят, ориентируясь главным образом на симптоматический эффект противопаркинсонических препаратов. Тем не менее современные противопаркинсонические средства, хотя и не останавливают прогрессирование заболевания, способны при рациональном использовании существенно ослабить его основные симптомы, поддержать мобильность и активную жизнедеятельность больных в течение многих лет и увеличить выживаемость пациентов.

Симптоматическая терапия БП основана на коррекции нейрохимического дисбаланса в базальных ганглиях, который характеризуется снижением уровня дофамина в связи с дегенерацией нигростриарных нейронов и относительным (или абсолютным) повышением активности холинергических и глутаматергических систем.

Фармакотерапию, направленную на коррекцию нейромедиаторного дисбаланса, с определенной точки зрения можно считать не только симптоматической, но и патогенетической терапией. К тому же, как показывают ряд исследований, ранняя коррекция нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса может оказывать долгосрочное стабилизирующее действие на течение заболевания, что, возможно, объясняется поддержанием механизмов компенсации.

Для коррекции относительного или абсолютного повышения холинергической активности применяются холинолитики, для снижения

активности глутамат-ергической системы - препараты амантадина, для повышения дофаминергической активности применяются препараты леводопы, ингибиторы МАО типа В, ингибиторы КОМТ, агонисты дофаминовых рецепторов. Механизм действия препаратов этих групп различен, и их при необходимости можно сочетать в рамках комбинированной терапии.

Основной задачей противопаркинсонической терапии является восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально длительного времени при сведении к минимуму риска побочных

действий и долгосрочных осложнений терапии. Помимо поддержания двигательных функций, следует стремиться к максимально возможной коррекции немоторных проявлений.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Леводопа - предшественник дофамина, способный, в отличие от него, проникать через ГЭБ. Превращаясь в дофамин в оставшихся клетках черной субстанции, препарат способен корригировать дефицит дофамина в базальных ганглиях. Появление препаратов лево-допы в 1960-1970-х годах позволило на годы отсрочить момент наступления инвалидизации и летального исхода. В настоящее время леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым стандартом» лечения БП, единственным препаратом, который рано или поздно назначают всем больным с этим заболеванием. Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови, в первые годы лечения при 3-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток.

Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при регулярном приеме препарата. В первые 3-5 лет после начала лечения заболевания состояние пациента обычно хорошо компенсируется при дозе 300-400 мг/сут. При БП не рекомендуется превышать дозу леводопы 1000 мг/сут, однако в некоторых резистентных случаях паркинсонизма (чаще всего при мультисистемных дегенерациях) эффекта удастся добиться лишь при применении более высоких доз (до 1500-2000 мг/сут).

Неизбежное развитие дискинезий, моторных и немоторных флуктуаций через несколько лет, а иногда и месяцев после начала лечения, что связано как с критическим снижением численности нигро-стриарных нейронов, так и с некоторыми особенностями

фармакодинамики леводопы, существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы, заставляя отсрочить их назначение. Вместе с тем показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость в наибольшей степени проявляется лишь в первые 8-9 лет болезни, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, то есть в конце II - начале III стадии БП. В

последующем все более важную роль в клинической картине начинают симптомы, резистентные к леводопе, и, хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Помимо обычных (стандартных) препаратов леводопы, которые растворяются в ЖКТ в течение 30 мин, выпускают препараты с замедленным высвобождением, из которых леводопа высвобождается в течение 3 ч. В то же время для этих препаратов свойственно более медленное нарастание концентрации леводопы в крови ($T_{\max}$ 1,5-3 ч) и, соответственно, медленное наступление эффекта, а также более низкая пиковая концентрация. Кроме того, для препаратов с замедленным высвобождением характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего ее суточную дозу приходится увеличивать в среднем на 20-30%. Наиболее длительным действием обладает комбинированный препарат, содержащий леводопу и ингибиторы обоих ферментов, осуществляющих ее метаболизм, - ДДК (карбидопа) и КОМТ (энтака-пон). Главная сфера применения данного препарата - коррекция моторных флуктуаций.

АДР способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя действие

эндогенного медиатора. АДР подразделяют на два класса - эрголиновые (бромокриптин, перголид, лизурид^{*9}, каберголин) и неэрголиновые (апоморфин^{*9}, прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин). Достоинством неэрголиновых АДР является узкий спектр побочных эффектов, не включающий вазоспазм, эритромелалгию, плевропульмональный и забрюшинный фиброз, а также фиброз сердечных клапанов. Более благоприятный профиль безопасности неэрголиновых препаратов является основной причиной того, что в последние годы они практически вытеснили эрголиновые средства из клинической практики. В настоящее время в России зарегистрированы 7 препаратов АДР: бромокриптин, каберголин, прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин (в форме накожного пластыря) и апоморфин^{*9} (для подкожного введения, в том числе с помощью помпы). Терапевтическая активность применяемых в практике АДР в эквивалентных дозах сопоставима (1 мг прамипексола примерно соответствует по эффективности 4 мг ропинирола или ротиготина, 10 мг бромокриптина и 80 мг пирибедила). В последние годы особенно широко применяют АДР пролонгированного действия, которые достаточно принимать 1 раз в сутки - они обеспечивают более постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов и более высокую приверженность к терапии.

Первоначально АДР использовались как дополнение к леводопе на поздней стадии заболевания. Однако в настоящее время АДР чаще используют на ранней стадии БП. Современные препараты АДР, назначаемые на ранней

стадии БП, способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение у части больных на несколько лет. Все применяемые в настоящее время АДР главным образом стимулируют D2-рецепторы. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований прами-пексола.

Вместе с тем следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсивных расстройств, зрительных галлюцинаций). С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5-10 лет) начало лечения с АДР с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопы. У больных с развернутой и поздней стадиями БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации, уменьшить длительность периода «выключения» и выраженность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить дозу препарата леводопы, это приводит и к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий.

Ингибиторы моноаминоксидазы В. Блокада МАО типа В увеличивает концентрацию дофамина в синаптической щели и за счет торможения окислительного стресса может оказывать нейропротективное действие. В настоящее время в клинической практике применяются 2 препарата, избирательно ингибирующих МАО типа В, -

селегилин и разагилин. В целом противопаркинсонический эффект селегилина невелик, хотя и позволяет отсрочить назначение леводопы на 8-10 мес, а его добавление к леводопе позволяет снизить ее дозу на 10-15%.

Разагилин - селективный необратимый ингибитор МАО типа В второго поколения, который блокирует данный фермент примерно в 10 раз сильнее селегилина.

Хотя разагилин имеет тот же механизм действия, что и селегилин, при его метаболизме не образуется метамфетамин, с которым связана значительная часть побочных эффектов селегилина. Более того, основной метаболит разагилина - аминоксидан - улучшает двигательные и когнитивные функции на экспериментальных моделях и может таким образом усиливать эффект основного препарата. Клиническая эффективность и безопасность разагилина как на ранних, так и на поздних стадиях БП

тщательно изучены в серии крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

На ранней стадии БП разагилин в дозе 1 мг/сут эффективен в качестве монотерапии или в комбинации с АДР или амантадином. В исследовании с отставленным стартом (ADAGIO) было показано стойкое различие в выраженности симптомов у пациентов, с самого начала принимавших разагилин в дозе 1 мг/сут и пациентов первоначально в течение 9 мес принимавших плацебо, а затем переключившихся на активный препарат. Это можно рассматривать как доказательство способности препарата замедлять прогрессирование симптомов. В этом же исследовании отмечено благоприятное влияние разагилина на общую выраженность немоторных симптомов, включая СХУ.

В исследовании ANDANTE добавление разагилина к АДР, субоптимально контролирующему основные симптомы БП, повышало эффективность терапии при низком риске побочных эффектов. Комбинация разагилина с препаратами леводопы позволяет увеличивать длительность действия дофамина, в том числе образованного из леводопы, повышая таким образом эффективность терапии, а также позволяя снизить дозу леводопы, необходимую для поддержания мобильности пациентов. С другой стороны, отмечено, что на фоне длительного приема разагилина, в том числе в комбинации с леводопой, снижается вероятность развития застываний - одного из наиболее инвалидизирующих проявлений поздних стадий БП. В контролируемых исследованиях показано, что в дозе 1-2 мг/сут, разагилин, эффективен в качестве монотерапии у больных с ранней стадией БП, а в дозе 1 мг/сут уменьшает выраженность моторных флуктуаций у пациентов, длительно принимающих препараты леводопы. По степени уменьшения длительности периода «выключения» у больных с моторными флуктуациями разагилин сопоставим с энтакапоном. Для разагилина типичен низкий психотогенный потенциал, что позволяет использовать его в комбинации с леводопой у пациентов с БП и деменцией.

Препараты амантадина оказывают умеренное положительное действие на все проявления болезни и относительно хорошо переносятся. Механизм действия амантадина может быть связан как с блокадой глутаматных NMDA-рецепторов, так и с блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина. На поздней стадии добавление амантадина к леводопе может усиливать ее действие, одновременно подавляя вызываемые ею дискинезии. При применении амантадина возможны центральные побочные эффекты в виде спутанности сознания, беспокойства, галлюцинаций, сухости во рту. У части больных развиваются отеки лодыжек и *livedo reticularis*, которые в тяжелых случаях требуют отмены препарата.

Антихолинергические средства (холинолитики) существенно менее эффективны,

чем леводопа, и их применение оправдано главным образом при наличии тремора покоя.

Иногда они применяются также при болезненной дистонии, не поддающейся дофаминергическими средствами.

ЛЕЧЕНИЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При решении вопроса о сроках начала лекарственной терапии следует проанализировать целый ряд обстоятельств:

- тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов);
- длительность заболевания и темп его прогрессирования;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- личные факторы (характер профессиональной деятельности; семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье; особенности его отношения к симптомам, лечению; особенности личности, психическое состояние и др.).

Совокупность перечисленных выше факторов (их можно сгруппировать в объективные и субъективные) позволяет по возможности точно ответить на главный вопрос, важный для определения сроков начала лечения: «Какова степень функциональных нарушений у данного больного?», или, иначе говоря, *«Влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность)»*. Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить

больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив его с пациентом.

К препаратам, традиционно применяемым в начальных стадиях БП (I-II стадии по шкале Хен и Яра), относятся селективные ингибиторы МАО типа В, такие как разагилин, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, антихолинэргические средства (холинолитики). Указанные препараты применяют как в виде монотерапии, так и в виде различных комбинаций.

Все перечисленные лекарственные средства уступают по эффективности препаратам леводопы, тем не менее они вполне подходят для лечения на ранних этапах БП. При сравнении указанных препаратов друг с другом их терапевтическая активность кардинально не различается, хотя АДР в терапевтических дозах более эффективны, чем амантадин и ингибиторы МАО. Тем не менее эти препараты способны отсрочить назначение леводопы, а в поздних стадиях - уменьшить ее дозу. При легкой/умеренной

выраженности двигательных нарушений первоначально назначают ингибитор МАО типа В, при более выраженном двигательном дефекте - АДР.

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ ЭТАПОВ БОЛЕЗНИ

При нарастании тяжести симптоматики рекомендуют увеличить дозу назначенного препарата, что обычно улучшает самочувствие больного, но при этом возрастает риск побочных эффектов. При дальнейшем прогрессировании с присоединением постуральных расстройств (появлением признаков III стадии) необходимо рассмотреть вопрос о назначении препаратов леводопы, которые относят к «золотому стандарту» лечения БП.

Четких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой, не существует. Принято считать, что следует избегать раннего ее назначения. По возможности не следует начинать лечение леводопой лиц моложе 60-70 лет. Напротив, у пожилых пациентов препаратом выбора даже в начальных стадиях заболевания считают препараты леводо-пы: леводопа + бенсеразид (стандартный, постепенного высвобождения, быстрорастворимый), леводопа + карбидопа, которые при необходимости комбинируют с агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО, ингибиторами

КОМТ и др. Тем не менее полезно помнить, что чрезмерное откладывание назначения леводопы также является ошибочным.

При подборе дозы леводопы ориентируются на эффект («откликаемость» пациента), улучшение показателей адаптированности в быту и в профессиональной деятельности, переносимость. В целом главный и достаточный повод для любого увеличения дозы леводопы - ухудшение адаптированности больного на работе и в быту. Препараты пролонгированного действия, содержащие леводопу, в ранних стадиях заболевания не имеют преимуществ перед стандартными формами.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания спектр используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется, причем в большинстве случаев используют комбинацию нескольких препаратов, тем более что они способны потенцировать эффект друг друга. На ранних и особенно на последующих этапах

заболевания важно учитывать доминирующий в клинической картине симптом (гипокинезия, ригидность или тремор), причиняющий максимальные неудобства пациенту.

Холинолитики (антихолинэргические препараты) в настоящее время при БП применяют редко из-за большого количества побочных эффектов (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запор, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.) и ограниченной эффективности. Не рекомендуется назначать их лицам старше 60 лет. Фактически холинолитики допустимо использовать только у пациентов молодого возраста, если с помощью оптимальной дофаминэргической терапии не удастся контролировать тремор покоя, мышечную дистонию, слюнотечение.

ЛЕЧЕНИЕ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Независимо от характера течения заболевания в процессе его прогрессирования и лечения обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Он характеризуется не только нарастанием уже присутствующих и хорошо известных больному нарушений, но и появлением новых симптомов, многие из которых трудно поддаются терапии и в то же время оказывают дезадаптирующее воздействие на пациента. Отрицательная динамика клинических проявлений выражается еще и в том, что с течением времени изменяется привычный эффект леводопы, а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы.

Изменение реакции на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флуктуации моторных и немоторных симптомов. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. Моторные флуктуации

Если в начале лечения больной при 2-3-кратном приеме сравнительно небольшой дозы леводопы ощущает равномерное улучшение состояния в течение дня, то с течением времени он начинает замечать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия, который постепенно укорачивается (феномен «истощения конца дозы»). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приемом он ощущает ухудшение самочувствия, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма (период «выключения»), а затем они вновь ослабевают с началом действия следующей принятой дозы леводопы (период «включения»). Со временем эффект леводопы становится все более флуктуирующим и фрагментарным, а переход между «включением» и «выключением» - все более резким и драматичным, что обозначается как феномен «включения-выключения» («on-off»). Чтобы устранить эти колебания самочувствия и поддержать эффект терапии на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приемами препарата. Такая тактика в конце концов вынуждает его повышать суточную дозу препарата, что в свою очередь запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых становятся трудно преодолимыми или даже «тупиковыми».

Возможности преодолеть эту ситуацию ограничены. Если суточная доза леводопы не очень большая и отсутствуют побочные эффекты, реальная помощь заключается в назначении дополнительной дозы леводопы, что позволяет сократить интервалы между приемами препарата и предотвратить возникновение феномена «истощения конца дозы». Альтернативные подходы - добавление в схему лечения ингибитора МАО типа В, АДР, ингибитора КОМТ или перевод пациента на терапию трехкомпонентным препаратом леводопа + энтакапон + [карбидопа]. Другие подходы (назначение

пролонгированных форм леводопы) менее эффективны. Алгоритм лечения флуктуаций представлен на рис. 21.1.

Причины развития флуктуаций окончательно не выяснены. Показано, что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопы, количество дофаминовых рецепторов

больше, чем у здоровых (феномен денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение леводопы приводит к нежелательному уменьшению количества рецепторов или снижению их чувствительности (феномен десенситизации дофаминовых рецепторов).

Кроме того, имеет значение замедление моторики ЖКТ, усугубляющее конкурентные взаимоотношения между леводопой и другими аминокислотами (лейцин, изо-лейцин, валин) за транспорт в кишечнике и перенос через ГЭБ. Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и изменениями в кинетике доставляемого к рецепторам дофамина. Из-за нарушения всасывания леводопы в кишечнике эффект каждой дозы леводопы перестает быть предсказуемым. В результате принятые дозы леводопы не всегда обеспечивают

«включение» (особенно во второй половине дня) либо их эффект наступает отсроченно и бывает неожиданно коротким. Оба феномена могут быть устранены введением леводопы в растворенном виде. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать, меняя время приема препарата по отношению к

пище. Леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и ее всасывание зависит от скорости прохождения через желудок. Прием леводопы после приема пищи вызывает отсроченную и более слабую реакцию (по сравнению с приемом препарата за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды).

Немоторные флуктуации

Изменение эффекта леводопы по мере прогресси-рования заболевания, кроме двигательных колебаний, может вызывать колебания психических (галлюцинации, тревога, паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.), сенсорных (боли, парестезии), вегетативных (сердечно-сосудистые, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные и др.) симптомов, что обозначается как *немоторные флуктуации*.

Выраженность этих расстройств чаще нарастает, когда ослабевает действие отдельной дозы леводопы (немоторные синдромы периода «выключения»), и уменьшается или

исчезает после введения очередной дозы. Но некоторые немоторные симптомы, наоборот, возникают на пике дозы или в фазах перехода от «включения» к «выключению» или наоборот.



Рис. 21.1. Алгоритм коррекции флуктуации. Лечение резистентных моторных флуктуации

При неэффективности указанных выше мер в настоящее время в специализированных центрах прибегают к одному из трех дорогостоящих методов лечения:

- электростимуляция глубинных структур мозга через имплантированные электроды;
- интрадуоденальное (через гастроеюностому) введение геля леводопа + карбидопа;
- подкожная инфузия апоморфина через помпу.

Каждый из трех методов позволяет удлинить период «включения» и, соответственно, снизить период «выключения», сделав реакцию на противопаркинсоническую терапию более предсказуемой за счет более постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов полосатого тела. Подкожная инфузия апоморфина^{*9}, проводится в дневное время, перед сном помпу извлекают. Длительность периода «выключения» при этом уменьшается в среднем на 2,4 ч в сут, а доза леводопы в среднем снижается на 80%. Специфическим осложнением является формирование подкожных узелков, иногда требующих прекратить терапию. Скрупулезное соблюдение гигиены, техники инъекции, смена мест введения игл снижают риск развития узелков. При их появлении могут быть полезны массаж и УЗ- методы лечения.

На фоне внутрикишечного введения геля лево-допа + карбидопа длительность периода

«выключения» удается снизить на 4 ч в сут. В длительных исследованиях показана стойкость эффекта интестинального введения, сохранявшаяся на протяжении нескольких лет и сопровождавшаяся существенным улучшением качества жизни пациентов. Наиболее серьезные побочные явления связаны со смещением, перекрутом, закупоркой, эрозией трубки. Переход на интестинальное введение леводопы обычно сопровождается существенным увеличением ее дозы, однако, благодаря постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов, это обычно не сопровождается усилением или появлением

дискинезий. В то же время возможно развитие ПНП, связанной с гипергомоцистеинемией. Таким образом, каждый из указанных методов имеет свои достоинства и недостатки, которые в каждом отдельном случае врач должен взвешивать.

Особо следует выделить состояние, названное *острой акинезией*, или тяжелой формой острой декомпенсации БП. Клинически оно похоже на нейролептический злокачественный синдром и обычно развивается при внезапной отмене препаратов лево- допы. Лечение острой акинезии включает инфузии амантадина, апоморфина*⁹, купирование коморбид-ных расстройств и осложнений.

Лекарственные дискинезии

Лекарственные дискинезии представляют другую типичную и довольно сложную терапевтическую проблему. Непроизвольные движения при длительной терапии

леводопой возникают у 30-80% больных. Они могут быть представлены хореическими, дистоническими, баллистическими, миоклоническими и смешанными гиперкинезами, а также стерео-типиями. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма. Флуктуации двигательного дефицита и дискинезии часто не просто сосуществуют у одного и того же больного, но и определенным образом совпадают во времени: лекарственные дискинезии могут совпадать с началом действия препарата либо проявляться на высоте его действия или даже в конце лечебного эффекта, когда концентрация препарата в крови начинает снижаться. Соответственно выделяют три основных варианта: «дискинезии пика дозы»,

«двухфазные дискинезии» и «дискинезии периода выключения».

- Дискинезии пика дозы (дискинезии периода «включения») - хореоформный гиперкинез, чаще всего в верхней половине тела, появляющийся, когда влияние дозы леводопы на симптомы паркинсонизма становится максимальным. Дискинезия пика дозы - самый типичный вариант лекарственных дискинезий при паркинсонизме. Она уменьшается в состоянии покоя и нарастает в ситуации стресса или при произвольных движениях.
- Двухфазная дискинезия проявляется хореическими, дистоническими или баллистическими движениями, а также смешанными гиперкине-зами, как правило, в нижней половине тела, возникающими в начале и в конце клинического эффекта леводопы. Они выражены минимально или отсутствуют, когда состояние моторных функций у пациента наилучшее. Дискинезия этого типа может быть крайне мучительной. К тому же она иногда сопровождается акатизией и вегетативными расстройствами, вплоть до сердечной аритмии.
- Дистония периода «выключения» проявляется статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. Она возникает при уменьшении эффекта дозы

леводопы или при полном прекращении ее действия (что часто наблюдают ночью - дистония раннего утра).

Последний феномен наблюдают при утреннем пробуждении, когда больной либо еще в постели, либо проснулся, но не успел принять первую дозу препарата. Дистония раннего утра проявляется только в ногах, легко провоцируется ходьбой и, как правило, сопровождается болью. Дистония периода выключения обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают, и иногда может сопровождаться миоклоническими подергиваниями, хореическими движениями или тремором.

Редкий побочный эффект длительного лечения леводопой - миоклонус. Иногда этот феномен заключается в усилении физиологических миоклоний сна. При этом пациент может просыпаться от сильного вздрагивания. Эти вздрагивания в ногах нередко приближаются по своей клинической феноменологии к СБН в его классическом варианте, который также описан в качестве побочного эффекта леводопы. Акатизия у больных БП может предшествовать терапии леводопой, но чаще появляется в процессе такого лечения и иногда усиливается в ответ на каждую отдельную дозу препарата. Стереотипии (например, кивательные движения головой) - редкое осложнение терапии леводопой;

двигательным рисунком они мало отличаются от стереотипий при психических заболеваниях или стереотипий, вызванных нейролептиками.

Механизм развития дискинезий связывают с пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов, возникающей в условиях критического снижения численности nigrostriарных нейронов. При этом в клинической картине парадоксальным образом сочетаются симптомы дефицита дофамина (гипокинезия) и его относительной избыточности (гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Фактически складывается тупиковая ситуация, поскольку для лечения гипокинезии и гиперкинезов необходимы средства противоположного (то есть взаимоисключающего) действия.

Самый эффективный подход к коррекции дискинезий пика дозы - уменьшение разовой дозы лево-допы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии, необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный прием малых доз леводопы является одним из простых способов предотвращения флуктуаций и дискинезий этого типа. Однако в этой ситуации снижение дозы леводопы приводит только к временному устранению гиперкинеза. Спустя какое-то время гиперкинез появляется вновь, несмотря на уменьшение дозы. При необходимости же повышения дозы локальная (чаще всего оральная) дискинезия может превратиться в генерализованный хореический гиперкинез, который начинает частично замещать типичные проявления паркинсонизма.

Для купирования дискинезий на пике дозы также применяют амантадин и ГАМК-ергические препараты (клоназепам). В случаях выраженных и труднокурабельных дискинезий возможно применение атипичных нейролептиков (клозапин). В тяжелых случаях прибегают к стимуляции глубинных структур мозга (особенно бледного шара).

При дистонии периода «выключения» применяют АДР, селективные ингибиторы МАО типа В (разаги-лин) и, наконец, препараты леводопы пролонгированного действия, в том числе содержащие ингибитор КОМТ. При дистонии раннего утра назначают дополнительную (вечернюю или ночную) дозу леводопы или перераспределяют ее прежнюю суточную дозу таким образом, чтобы последний прием препарата был максимально приближен к ночному времени. В качестве вспомогательных препаратов можно использовать холинолитики, бензодиазепины, а также упомянутые выше атипичные нейролептики.

Двухфазные дискинезии устранить полностью удается редко. В тяжелых случаях нередко используют хирургическое лечение.

Единственная реальная на сегодняшний день возможность снизить риск дискинезий - отдалить момент назначения леводопы, а при необходимости ее приема - максимально ограничить ее дозу, компенсировав по возможности состояние больного назначением ингибиторов МАО типа В, АДР или амантадином.

Поскольку ключевым фактором развития дис-кинезий при лечении леводопой считают пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов, для их предотвращения необходимы дофаминергические препараты с более длительным периодом полужизни, обеспечивающие не пульсирующую, а постоянную непрерывную (то есть максимально приближенную к физиологической) стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов. Однако попытки использовать для предупреждения дискинезий препараты леводопы с замедленным высвобождением, а также препаратов леводопы, содержащих ингибитор КОМТ энтакапон, оказались безуспешными. Наилучшие результаты при использовании препарата отмечены у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания и феноменом «истощения конца дозы». В поздних стадиях заболевания леводопа-кабидопа-энтакапон, как и все другие препараты леводопы, становится менее эффективным. Трехкомпонентный препарат леводопы следует назначать, как только становится клинически очевидной меньшая продолжительность действия отдельной дозы леводопы.

Самой типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий БП является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, в поздних стадиях заболевания, независимо от используемых препаратов, неизбежно возникает дилемма: требующееся увеличение дозы леводопы приводит к нарастанию дискинезии, а ее снижение - к увеличению гипокинезии. В этой

трудной ситуации не остается ничего иного, кроме как достичь оптимального для каждого отдельного больного баланса между дискинезиями и периодом «выключения».

Следует помнить, что в большинстве случаев более выраженное дезадаптирующее действие на больного оказывает обездвиженность, а не дис-кинезии.

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, сialорея, 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 прами-пексол) или ТМС. В тяжелых фармакорезистентных случаях используют также электросудорожную терапию, которая обладает и антипаркинсоническим действием.

При развитии деменции необходимо отменить антихолинергические средства.

Современные анти-дементные 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-HT_{2A} рецепторов. У больных паркинсонизмом эффективны малые дозы клозапина (6,25-75 мг/сут), которые не оказывают также свойственное препарату холинолитическое действие.

Вся суточная доза кло-запина чаще всего назначается однократно на ночь. Эффективная доза кветиапина колеблется от 25 до 200 мг/сут. Блокируя $\alpha 1$ -адренорецепторы, препарат может вызывать падение АД и усугубление орто-статической гипотензии.

Центральные ингибиторы холинэстеразы способствуют коррекции психотических нарушений за счет усиления активности холинэргической системы.

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

Избыточное слюноотечение можно устранить холин-olitikами, введением ботулотоксина в зону проекции околоушных слюнных желез, перевязкой слюнного протока, пересечением *chorda tympani*.

При треморе действия применяют β -адрено-блокаторы (наиболее эффективен пропранолол), кло-назепам 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.), прега-балина 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 клоназе-пам.

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 клоназе-пама. Предварительно целесообразна верификация синдрома с помощью полисомнографии и видеомониторинга.