

Болезнь Паркинсона

Паркинсонизм

Краснов Владимир Сергеевич

Кафедра неврологии

ПСПбГМУ

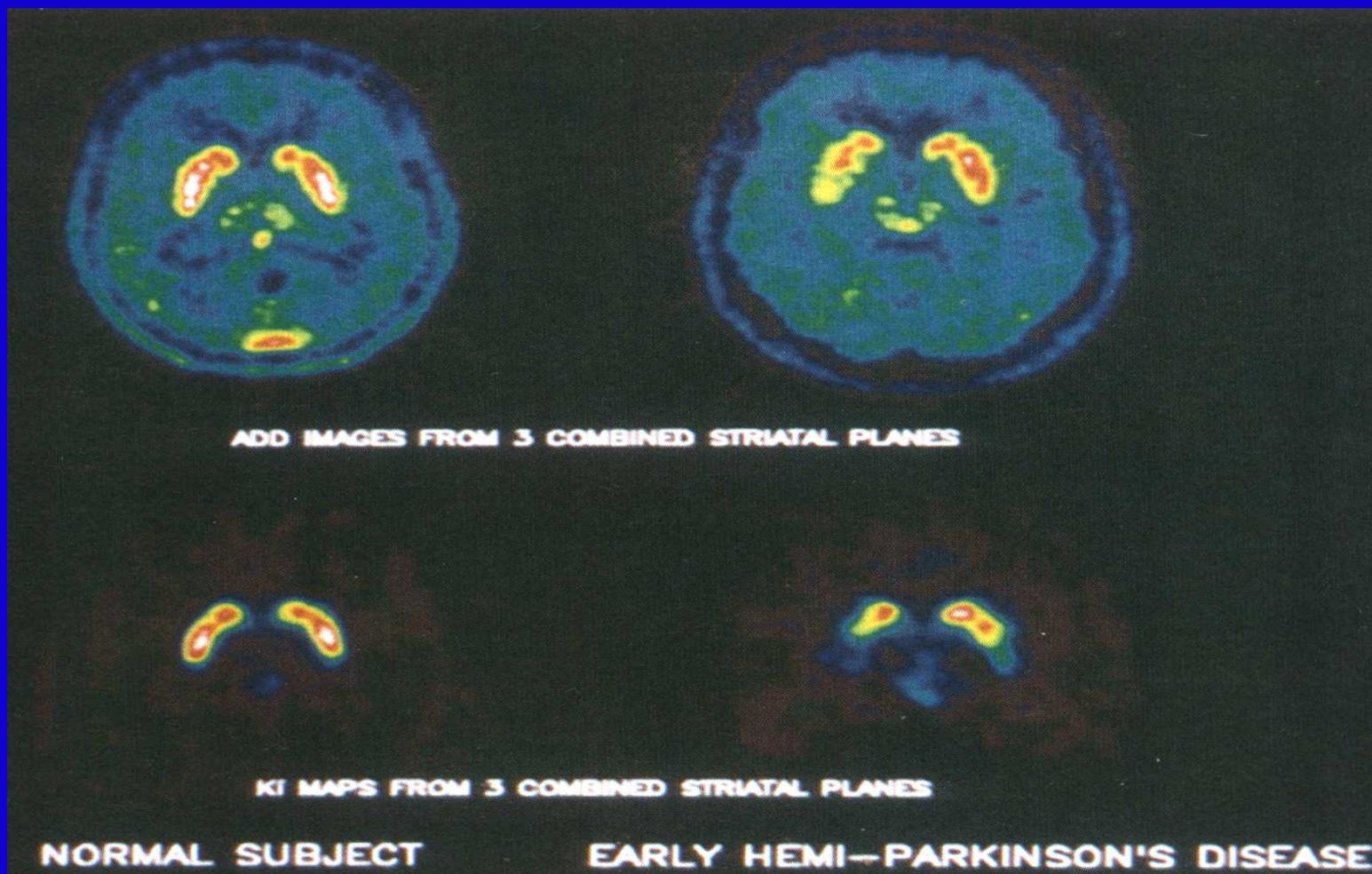
имени акад. И.П.Павлова

Болезнь Паркинсона - это

хроническое прогрессирующее
дегенеративное заболевание головного
мозга,

преимущественно связанное с
поражением подкорковых ядер

Биохимический маркер болезни Паркинсона – дефицит дофамина в полосатом теле



Этиология и патогенез болезни Паркинсона

внешние факторы

возраст

наследственность

Окислительный стресс эксайтотоксичность
дисфункция митохондрий
Накопление альфа-синуклеина

АПОПТОЗ

гибель
нигростриарных
нейронов

гибель других популяций
нейронов

гипокинезия
ригидность
тремор

постуральные нарушения
психические нарушения
вегетативные нарушения
сенсорные нарушения

Наследственность

- Болезнь Паркинсона – преимущественно спорадическое заболевание (90-95%)
- Семейный анамнез – 5-15%
- Но! Имеется тенденция к накоплению случаев болезни Паркинсона у родственников
- Семейные случаи: 16 генетических локусов, 8 вариантов продукта гена (генетический фактор – при раннем начале)

Внешние факторы

- **Контакт с пестицидами -**
(нарушение функции митохондрий, накопление альфа-синукленина)
- **Контакт с металлами: Mn, Fe, Cu** -(окислительный стресс, накопление альфа-синукленина)
- **ЧМТ ?**
- **Курение + (↓ риск в 1-3 раза)**
- **Кофе - ↓ риск развития БП**

Этиология и патогенез болезни Паркинсона

Ключевой процесс

-

избыточное накопление

белка

α -синукленина

Этиология и патогенез болезни Паркинсона

- Норма: деградация белка в лизосомах (убиквитин-протеасомная система=УПС)
- БП: нарушение деятельности УПС → накопление аномального белка – нарушение укладки, агрегация, формирование **тельца Леви**
- **Тельца Леви** – основной морфологический маркер БП

Гибель нейронов



Досимптомная стадия

Нейропротекция

Симптомы болезни Паркинсона

Поиск биомаркеров досимптомной стадии!!

8-10 лет



10 лет болезни = гибель 45% нейронов *s.nigra*

Диагноз болезни Паркинсона

- Синдром паркинсонизма



- Нозологический диагноз



Диагностика болезни Паркинсона

критерии английского общества по изучению болезни Паркинсона

I этап: синдром паркинсонизма

- Гипокинезия

+ один из симптомов

- Мышечная ригидность
- Тремор покоя
- Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями

Дифференциальный диагноз паркинсонизма и поражений мозжечка

	Паркинсонизм	Поражение мозжечка
Тремор	Покоя	Интенционный
Почерк	Мелкий, уменьшающийся по мере письма	Крупный размашистый
Речь	Тихая, монотонная	Громкая, скандированная
Движения	Гипокинезия Брадикинезия	Дискоординация без гипокинезии
Поза	Сутулость, наклон в сторону (поза просителя)	Неустойчивость при ходьбе и стоянии: увеличение площади опоры (ходит, расставив ноги), спастико- атактическая походка

II этап: нозологический диагноз

- **Первичный паркинсонизм 70-80%**
- ✓ **Болезнь Паркинсона – 80-90%**
(идиопатический паркинсонизм)
- ✓ **Наследственные формы паркинсонизма**
(Аутосомно-рецессивный юношеский паркинсонизм – 5-10%, паркинсонизм с ранним началом)

• **Вторичный паркинсонизм – 10 -15 %**

- ✓ Сосудистый (0,3-12%, в ср. 6%)
- ✓ Лекарственный (5%)
- ✓ Посттравматический (0,5%)
- ✓ Токсический (1%)
- ✓ Постэнцефалический (0,5%)
- ✓ Нормотензивная гидроцефалия (2%)
- ✓ Постгипоксический (0,1-0,5%)
- ✓ Опухоль головного мозга (1%)

Паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях ЦНС

(“паркинсонизм-плюс”) 10 -15 %

- ✓ Мультисистемная атрофия (4-6%)
- ✓ Прогрессирующий надъядерный паралич (3-4%)
- ✓ Деменция с тельцами Леви (6-9%)
- ✓ Кортико-базальная дегенерация (4%)
- ✓ Лобно-височная деменция с паркинсонизмом
- ✓ Гепатолентикулярная дегенерация
- ✓ Болезнь Гентингтона (ювенильная форма)

Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона

- Одностороннее начало
- Тремор покоя
- Прогрессирующее течение
- Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне
- Высокая эффективность леводопы
- Хореоформные дискинезии, индуцируемые леводопой
- Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и больше
- Течение заболевания 10 лет и больше

Критерии диагностики сосудистого паркинсонизма

➤ Атипичный характер паркинсонизма

- *отсутствие тремора покоя*
- *двустороннее начало и течение*
- *преимущественное поражение нижних конечностей*
- *раннее развитие нарушение ходьбы и поструральной неустойчивости*
- *нарушение туловищных движений*
- *незначительный и нестойкий эффект препаратов леводопы, отсутствие флюктуаций и дискинезий*

Критерии диагностики сосудистого паркинсонизма

➤ Сопутствующие синдромы

- *псевдобульбарный*
- *пирамидный*
- *мозжечковая атаксия*
- *ранняя деменция и тазовые расстройства*

Критерии диагностики сосудистого паркинсонизма

- Нейровизуализационные изменения
*поражение «стратегических» для
развития паркинсонизма зон
(скорлупы, бледного шара,
подкоркового белого вещества, лобных
долей, среднего мозга, таламуса)*

Посттравматический паркинсонизм

Причины:

- Тяжелая ЧМТ

(длительное коматозное состояние)

- Повторные легкие ЧМТ

(паркинсонизм боксеров)

Посттравматический паркинсонизм

Установление причинно-следственной связи:

- Развитие паркинсонизма через несколько дней, недель или месяцев после травмы
- ЧМТ тяжелая (длительная потеря сознания, амнезия)
- МРТ: структурные изменения (некроз, ишемия, кровоизлияние) в области базальных ядер или признаки тяжелого диффузного повреждения белого вещества полушарий

Посттравматический паркинсонизм

- Энцефалопатия боксеров, вызываемая частыми травмами ГОЛОВЫ (тяжесть коррелирует с количеством боев и длительностью карьеры, а не количеством нокаутов)
- Развитие постепенное
- Частый дебют – психические нарушения
- Асимметрия симптомов
- Пирамидные, псевдобульбарные, мозжечковые знаки

Посттравматический паркинсонизм

- Стриарный вариант: преобладание симптомов паркинсонизма над психическими нарушениями
- Но! Характерны ранняя постуральная неустойчивость и «-» эффект леводопы
- Нередко леводопа эффективна

Постэнцефалитический паркинсонизм

- Более широкое понятие: паркинсонизм как осложнение энцефалита
- Более узкое понятие: паркинсонизм как следствие энцефалита Экономо
- Эпидемия энцефалита в начале XX века:
 - 20-30гг – постэнцефалитический паркинсонизм - 66% паркинсонизма,
 - 30-40гг – 50%,
 - 1960г. – 13%,
 - 1968г. – 1%

Немногочисленные случаи
постэнцефалитического паркинсонизма,
вызванные:

- ✓ Энттеровирусами (Коксаки В)
- ✓ Арбовирусами (клещевой и японский энцефалит)
 - ✓ Вирусами паротита
 - ✓ Вирусами кори
 - ✓ Вирусами гриппа типа А
 - ✓ Вирусами простого герпеса

Лекарственный паркинсонизм

(4-15%)

- Нейролептики (пациенты психиатрических клиник)
- Антагонисты ДА-рецепторов: метоклопрамид (церукал), пипольфен, циннаризин, флунаризин
- Центральные симпатолитики: резерпин – истощение запаса ДА в нервных терминалях
- Серотонинергические средства: флуоксетин – торможение активности ДА-ергических нейронов черной субстанции

- Атипичные нейролептики:
клозапин, оланзапин, кветиапин

Лекарственный паркинсонизм

- Синдром паркинсонизма: гипокинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость
- Гипокинезия – наиболее частый и иногда единственный симптом
- Тремор постурально-кинетический (покоя редко)
- Тремор периоральной зоны – с. кролика
- Постуральная неустойчивость редко
- Мутизм, дисфагия

Симптомы, не типичные для болезни Паркинсона

и типичные для «паркинсонизма +»

- Раннее развитие вегетативной недостаточности
- Раннее развитие деменции, зрительных галлюцинаций
- Раннее развитие постуральной неустойчивости
- Глазодвигательные расстройства
- Симметричность симптомов
- Быстрое нарастание симптомов
- Низкий эффект L-допы / отсутствие эффекта

Немоторные симптомы

Ранние стадии

- Нарушения обоняния
- Вегетативные нарушения
(дисфункция ЖКТ, мочеиспускания,
половой функции, потоотделения,
постуральная гипотензия,
себорея)
- Аффективные нарушения
- Нарушения сна
- Чувствительные нарушения
- Психотические расстройства
- Когнитивные нарушения

Развернутые стадии



Лечение болезни Паркинсона

- Препараты леводопы
- Агонисты допаминовых рецепторов
 - Амантадины
 - Ингибиторы МАО-В
 - Ингибиторы КОМТ
 - Холинолитики

• ...

- **Агонисты допаминовых рецепторов:**

- ✓ **Прамипексол**

(Мирапекс, МирапексПД)

- ✓ **Ропинерол**

(Реквип-Модутаб)

- ✓ **Пирибедил**

(Проноран)

Активизация ДА-рецепторов (D2/D3) в обход нигростриарных нейронов

- **Амантадины**

*(ПК-Мерц,
Мидантан)*

- блокада NMDA –
рецепторов
- усиление
допаминаргической
стимуляции
- мягкое
холинолитическое
действие

Разагилин
(Азилект)

- **Ингибиторы MAO-B**

-↓ катаболизм
допамина

-↑ содержание
допамина в
ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

*Энтакапон
В составе
Сталево*

- **Ингибиторы СОМТ**

-↓ катаболизм
допамина

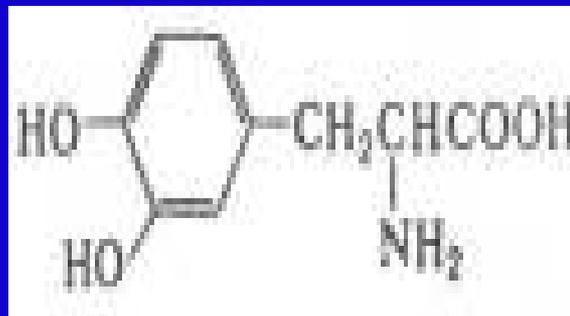
-↑ содержание
допамина в
ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Препараты леводопы
(L-DOFA) –

ароматической кислоты

–

предшественника допамина



Леводопа: максимальная противопаркинсоническая

эффективность

Золотой
стандарт
лечения БП

в отношении
гипокинезии,
тремора,
ригидности

в 95-100%
случаев

сохраняется в течение
всего срока болезни



Препараты леводопы =
леводопа + ингибитор декарбоксилазы

	Леводопа/карбидопа
наком	250мг/25мг
тидомет	250мг/25мг
	Леводопа/бенсеразид
мадопар	200мг/50мг 100мг/25мг
леводопа бенсеразид ТЕВА	200мг/50мг 100мг/25мг

В начале терапии

- «Медовый период» в лечении болезни Паркинсона: равномерная компенсация в течение дня на фоне 2-х – 3-х кратного приема препаратов леводопы

- Сохранение эффективности на всех стадиях болезни
- ↓ степени улучшения качества жизни на поздних стадиях



Прогрессирование болезни Паркинсона

In vivo

In vitro

Нет доказательств
отрицательного влияния L-допа
на прогрессирование болезни

=

нет доказательств
нейротоксичности

L-допа

Клини-
ческие
испыта-
ния

Практи-
ческий
опыт

Поздние стадии болезни Паркинсона

Леводопа карбидопа
интестинальный гель

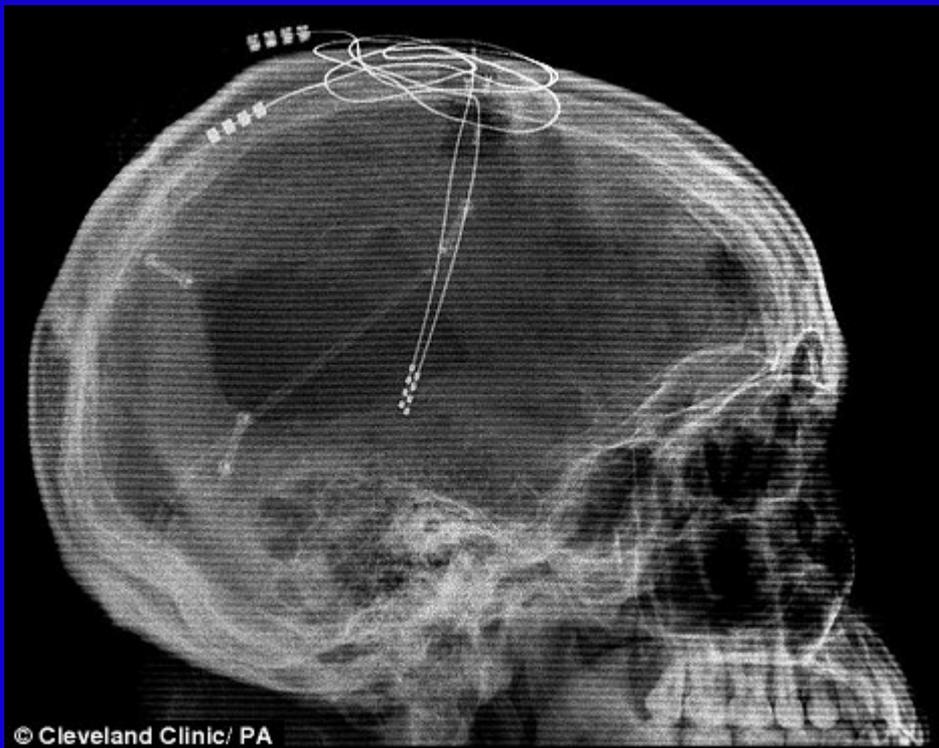
- Поздние стадии болезни Паркинсона с моторными осложнениями и дискинезиями
- Невозможность адекватного лечения пероральными препаратами

(15-20 лет течения БП)

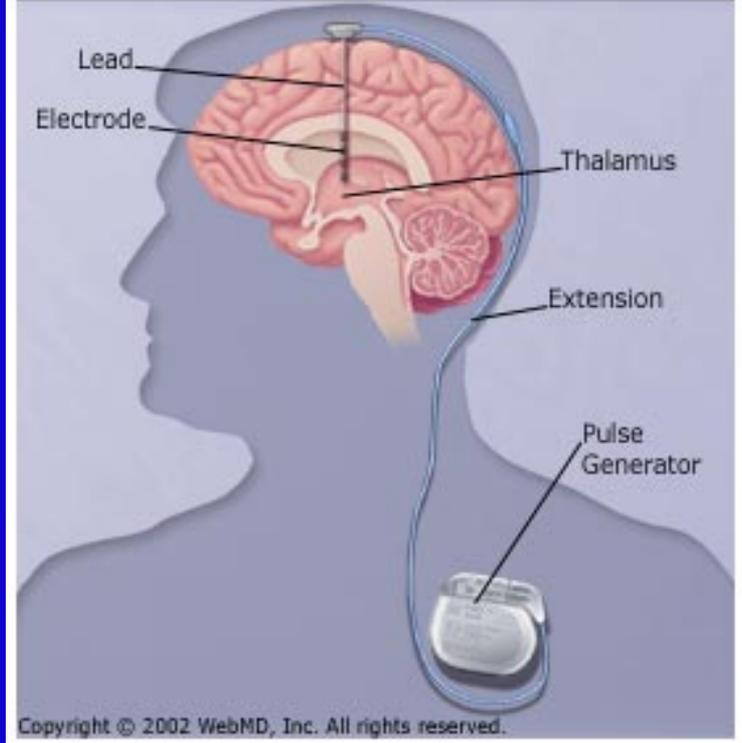


Нейрохирургическое лечение Глубокая стимуляция мозга (DBS)

- Имплантация электродов в структуру-мишень (местная анестезия)
- Имплантация электростимулятора по кожу грудной клетки (общая анестезия)
- Соединение электродов с электростимулятором



Deep Brain Stimulation



Нейрохирургическое лечение

- Разрушающие операции (таламотомия) не используются
- Нейрохирургическое лечение – вид симптоматической терапии (БП нельзя удалить!)
- Не используется на ранних стадиях
- Показание: невозможность адекватной коррекции симптомов пероральными лекарственными средствами
- Обязательное условие: высокий эффект леводопы!!

Показания для инвазивного лечения развернутых стадий болезни Паркинсона

- Выраженные моторные флуктуации и дискинезии, не поддающиеся адекватной коррекции пероральными препаратами
- Яркая положительная реакция на леводопу

Спасибо за внимание!