

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Е.А. Катунина, Е.А. Малыхина, А.С. Чуканова

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, в основе которого лежит дегенерация нигростриарных нейронов и возникающий в связи с этим дисбаланс нейромедиаторов: дофамина, ацетилхолина, серотонина, норадреналина. Проявляется триадой симптомов: брадикинезией, тремором, мышечной ригидностью.

Заболевание впервые было описано Дж. Паркинсоном в 1817 году в эссе «Дрожательный паралич». Этапными открытиями, обогатившими представления о природе заболевания, можно считать описание дегенерации меланин-содержащих клеток черной субстанции К.П. Третьяковым (1919) и выявление дефицита дофамина в базальных ганглиях Н. Ehringer и О. Hornykiewicz (1960).

Распространенность заболевания варьирует от 100 до 350 на 100.000 населения, увеличиваясь с возрастом. Это второе по распространенности из нейродегенеративных заболеваний после болезни Альцгеймера. Мужчины болеют БП несколько чаще, чем женщины.

Этиология. Несмотря на почти 200-летнюю историю изучения, этиология БП остается предметом дискуссий, однако наиболее обоснованной на сегодняшний день признается точка зрения о многофакторной природе заболевания. Согласно современным представлениям, в развитии БП имеет значение взаимодействие генетических и средовых факторов. Значение генетических факторов подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными с использованием различных методических подходов. Для БП имеется четкая тенденция к внутрисемейному накоплению случаев болезни, а ближайшие родственники больных имеют в 2-7 раз более высокий риск развития БП по сравнению с общепопуляционным. В целом, положительный семейный анамнез прослеживается у 10-15% больных БП. Наибольшую значимость генетические факторы играют при раннем дебюте заболевания (до 50 лет). В крупнейшем близнецовом исследовании было показано, что конкордантность заболевания была в 6 раз выше у пациентов с ранним дебютом заболевания (до 50 лет) по сравнению с заболевшими в более позднем возрасте (после 70 лет). Еще больший уровень конкордантности выявляется при использовании методов функциональной нейровизуализации (ПЭТ, СПЕКТ). При проведении ПЭТ с 18-флюродопой снижение обратного захвата выявляется у 75% монозиготных близнецов и у 22% дизиготных.

На сегодняшний момент идентифицировано как минимум 18 генов локусов PARK1-PARK18, ассоциирующихся с симптомами паркинсонизма. Среди них PARK1, PARK2,

PARK5-8, PARK17, PARK18 реализуются в типичную картину БП. Вместе с тем, даже в пределах одной семьи клиническая картина может значительно варьировать. У одних пациентов могут рано проявляться когнитивные расстройства, выраженная вегетативная дисфункция, преобладать дистонические феномены, миоклонии, выявляться пирамидные знаки. Наиболее частые генетические мутации представлены в таблице ниже.

Таблица. Наиболее частые генетические мутации, связанные с болезнью Паркинсона

	Ген	Типичный возраст дебюта	Клинические симптомы	Ответ на терапию леводопой
PARK1/4	SNCA	30-60	БП, миоклонии, вегетативная дисфункция, дизартрия, психические нарушения	+
PARK2	PRKN	детский/юношеский возраст	БП, дистония, вегетативная дисфункция, психические нарушения, пирамидные симптомы, периферическая нейропатия	+
PARK6	PINK1	30-40	БП, психические нарушения, вегетативная дисфункция	+
PARK7	DJ-1	20-30	БП, дистония, психические расстройства	+
PARK8	LRRK2	50-70	БП, дистония, психические нарушения, когнитивное расстройство, вегетативная дисфункция, расстройство сна, anosmia	+
PARK17	VPS35	40-60	БП, когнитивные нарушения, психические расстройства, нарушения сна	+
PARK18	EIF4G1	50-60	БП, когнитивные нарушения	+

Наиболее распространенная мутация PARK8 в гене LRRK2 с аутосомно-доминантным типом наследования. На ее долю приходится 1-2% спорадических случаев БП и 5-10% семейных форм. Заболевание начинается в типичном возрасте – в 60-70 лет, прогрессирует медленно. Кроме симптомов паркинсонизма у большинства пациентов развивается деменция, психотические расстройства, депрессия, тревога, галлюцинации. При проведении ПЭТ с 18-флюродопой выявляется снижение обратного захвата в стриатуме.

Мутация PARK2 лежит в основе наиболее частой аутосомно-рецессивной формы БП, составляющей ~ 50% случаев болезни Паркинсона с ранним дебютом (в детском и юношеском возрасте). Для пациентов с этой формой БП характерен выраженный эффект малых доз заместительной терапии леводопой. Вместе с тем лекарственные осложнения терапии леводопой (дискинезии, моторные флуктуации) развиваются очень быстро и на малых дозах. У большинства пациентов наблюдается болезненная дистония стоп. Нередкими симптомами являются депрессия, тревога, вегетативная дисфункция.

Есть данные о митохондриальном типе наследования – через цитоплазму материнской яйцеклетки, что приводит к наследственно обусловленным изменениям в митохондриальной цепи и нарушению продукции АТФ в дофаминергических нейронах.

Возможен сцепленный с X-хромосомой тип наследования. Мутации в локусе DYT3, расположенном на X-хромосоме в районе Xq13, также могут быть ответственны за развитие БП.

Таким образом, БП характеризуется генетической гетерогенностью. Генетическая «предуготованность», возможно, увеличивает чувствительность nigростриарной системы к влиянию старения и факторов окружающей среды.

Большое значение имеет возрастной фактор. БП относится к числу заболеваний пожилого возраста. К 60 годам отмечается естественное снижение активности как фермента (тирозин-гидроксилазы), участвующего в синтезе дофамина, так и количества дофаминергических нейронов. Каждое десятилетие число nigральных нейронов снижается примерно на 10%. В процессе старения в дофаминергических нейронах накапливается так называемый пигмент старения – меланин, метаболиты которого обладают нейротоксическими свойствами, а также снижается активность антиоксидантных систем. Кроме того, с возрастом повышается чувствительность дофамин-синтезирующих нейронов к пропаркинсоническим агентам. Пропаркинсонические свойства обнаружены у многих экзогенных (средовых) токсинов: моно и дисульфид углерода, марганец, цианиды, гербициды, пестициды, продукты кобальтовой и ртутной промышленности, пиридиновые производные органических растворителей.

Генетические и средовые факторы могут запускать различные механизмы нейродегенеративного процесса. Такие причины как, дисфункция митохондрий, окислительный стресс, увеличение внутриклеточной концентрации кальция способствуют развитию заболевания вследствие избыточного действия возбуждающих аминокислот (феномен эксайтотоксичности), воспалительной реакции микроглии и др. Конечным звеном патогенеза как спорадических, так и большинства наследственных форм БП, является дегградация белка альфа-синуклеина с формированием внутриклеточных включений (телец Леви) в нейронах черной субстанции, стриатума, стволе мозга, коре, периферической вегетативной нервной системе. Гибель клеток происходит по механизму запрограммированной клеточной смерти (апоптоз). Согласно современным представлениям БП – это не узко локализованная дегенерация базальных ганглиев, а широко распространенный нейродегенеративный процесс. Поэтому клиническая картина БП не ограничивается только моторными симптомами, связанными с дисфункцией подкорково-корковых кругов, но и представлена вегетативными симптомами, когнитивными расстройствами, депрессией, тревогой и т.д.

Патогенез. БП относится к числу медленно прогрессирующих заболеваний, имеющих длительный доклинический период. Дебют заболевания отмечается при гибели примерно

50% дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции и падении дофамина в стриатуме на 60-80% от уровня возрастной нормы. До этого срабатывают компенсаторные возможности, и дефицит дофамина нивелируется. Основной нейрохимический дефект связан с гибелью нейронов черной субстанции и снижением выработки дофамина. В результате этого возникает дисбаланс возбуждающих и тормозных влияний внутри системы базальных ганглиев. Развивается чрезмерная тормозная активность базальных ганглиев по отношению к двигательной коре, что проявляется основными симптомами - акинезией и ригидностью. Возникновение тремора связывают с усилением спонтанной осцилляторной активности нейронов полосатого тела и зрительного бугра.

Клинические проявления. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 55-70 лет. Ядро клинической картины составляет триада симптомов – брадикинезия, тремор покоя, мышечная ригидность. Заболевание может начаться с одного из этих симптомов с последующим присоединением других. Моторные симптомы развиваются сначала на одной стороне туловища, а затем - на противоположной. Стадия гемипаркинсонизма является характерной особенностью БП, в отличие от сосудистого паркинсонизма и вариантов атипичного паркинсонизма. Четвертый важнейший признак заболевания постуральная неустойчивость - обычно присоединяется на более поздней стадии.

Брадикинезия проявляется замедленностью движений, затруднением начала движения, быстрым снижением амплитуды и скорости при повторяющихся движениях. Наиболее затруднена мелкая моторика. Уже на ранних стадиях заболевания пациенты предъявляют жалобы на трудности при застегивании пуговиц, завязывании шнурков, приготовлении пищи, шитье. Постепенно меняется почерк – становится мелким и «затухающим». Лицо - амимичным. Замедляется походка, особенно процесс инициации ходьбы, появляется шарканье ногами, исчезают содружественные движения рук при ходьбе (ахейрокинез). Речь становится тихой и монотонной. Важно повторить, что первоначально гипокинезия выявляется с одной стороны и только затем становится двусторонней.

Тремор. Для БП характерен тремор, появляющийся в покоящейся конечности, чаще всего в дистальных отделах руки или ноги. В мышцах кисти наблюдаются движения по типу «скатывания пилуль» или «счета монет». Подобный тремор кисти является «визитной карточкой» заболевания и развивается у 80-90% больных. При прогрессировании заболевания тремор может распространяться на проксимальные отделы конечностей и приобретать более сложный рисунок. Амплитуда тремора может меняться в зависимости от эмоционального состояния пациента, но его частота остается неизменной 4-6 Гц. Тремор в конечностях уменьшается при активных движениях, но усиливается при движении другими конечностями. У некоторых больных при генерализации процесса отмечается тремор

головы, нижней челюсти, губ, языка. Тремор покоя может сочетаться с постуральным тремором (дрожание вытянутых рук).

Мышечная ригидность представляет собой пластическое повышение мышечного тонуса, обусловленное одновременным напряжением мышц агонистов и антагонистов. Мышечная ригидность затрудняет произвольные движения. При наложении тремора на пластический тонус появляется симптом «зубчатого колеса». Преобладание ригидности в вентральных мышечных группах приводит к сгибанию головы и сгорбленной позе.

Постуральные нарушения складываются из нарушения позы, статики, походки. Больные с БП имеют характерный внешний вид: голова опущена, туловище наклонено вперед, руки согнуты в локтях, лицо маскообразно. Ходьба мелкими шагами, шаркающая, при этом руки не совершают синергичных движений во время ходьбы (ахейрокинез). При попытке начать движение возникает симптом «топания», туловище наклоняется вперед, а ноги остаются «прилипшими» к полу, нередко в этот момент возникают спонтанные падения. Для сохранения равновесия при ходьбе в условиях наклона туловища вперед пациенты вынуждены постепенно ускоряться (пропульсия) и не могут быстро изменить направление ходьбы или внезапно остановиться.

Вегетативная недостаточность. Для больных с БП характерны такие вегетативные нарушения как слюнотечение, запоры, расстройства мочеиспускания, импотенция, ортостатическая гипотензия, сухость кожных покровов.

Высшие корковые функции. На поздних стадиях заболевания у 60% больных с БП развивается деменция.

Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. Закономерна смена стадий гемипаркинсонизма и двусторонних нарушений. В большинстве случаев смерть больных БП наступает у обездвиженных больных от соматических осложнений – бронхопневмонии, уросепсиса и других инфекционных осложнений.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз БП ставится на основании клинических критериев. Наиболее часто используют критерии, предложенные Hughes и соавт. (1992), которые включают: 1) проявление и наличие в течение года двух из трех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности, тремора); 2) односторонний дебют этих симптомов (или существенная асимметрия в начале заболевания); 3) эффективность препаратов леводопы. Критериями исключения болезни Паркинсона служат: 1) острое начало заболевания и последующее «ступенчатое» прогрессирование; 2) анамнестические указания на энцефалит с нарушением функции глазодвигательных нервов и нарушением сна; 3) парез взора по вертикали (вверх); 4) наличие неврологических

симптомов, отражающих вовлечение в процесс других отделов нервной системы (пирамидные, мозжечковые и др.).

При болезни Паркинсона чаще всего приходится проводить дифференциальный диагноз с эссенциальным тремором и сосудистым паркинсонизмом.

Эссенциальный тремор (ЭТ) - это наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся одним единственным симптомом - дрожанием. ЭТ встречается в 3-5 раз чаще БП. Заболевание начинается в молодом возрасте (чаще всего в 15-25 лет) с постурального дрожания рук (в отличие от БП одновременно с 2 сторон) или тремора головы по типу «да-да» или «нет-нет». ЭТ прогрессирует очень медленно. Тремор рук может сочетаться с тремором головы, переходить на голосовые связки. Больные долгое время способны сохранять работоспособность. Для эссенциального тремора характерно отсутствие гипокинезии и мышечной ригидности, тремора покоя. Наиболее эффективными препаратами для лечения ЭТ являются бета-блокаторы.

Для сосудистого паркинсонизма характерно двустороннее начало заболевания и относительная симметричность симптоматики. Тремор покоя отсутствует. Появляются жалобы на нарушение походки с уменьшением длины шага, неустойчивостью и частыми падениями (лобная дисбазия). Гипокинезия представлена в основном в ногах. Препараты леводопы малоэффективны (т.к. не страдает процесс выработки дофамина). Заболевание чаще всего развивается через 6-12 месяцев после ишемического или геморрагического инфаркта с локализацией в базальных ганглиях или в результате длительного течения хронической сосудистой мозговой недостаточности (мелкие ишемические очаги в базальных ганглиях, кисты, лейкоареоз, нарушающие подкорково-лобные связи). Течение заболевания ступенеобразное, ухудшение связано с усугублением сосудистого процесса. Лечение – вазоактивными и метаболическими препаратами.

Лечение. Нейротрансмиттерный дисбаланс при БП характеризуется снижением уровня дофамина в связи с дегенерацией нигростриарных нейронов и относительным повышением активности холинергических и глутаматергических систем. Для снижения активности холинергической системы применяют холинолитики (циклодол), глутаматергической - препараты амантадина. Для коррекции дефицита дофамина - препараты леводопы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), агонисты дофаминовых рецепторов (ДА).

Препараты леводопы являются «золотым» стандартом лечения. До внедрения в практику леводопы смертность при БП существенно превышала среднюю смертность в аналогичной по возрасту популяции, а средняя продолжительность жизни была примерно на

10 лет меньше. При лечении препаратами леводопы продолжительность и смертность больных незначительно отличается от соответствующей возрастной группы населения.

Сам дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому используется его предшественник – леводопа, метаболизирующаяся в головном мозге в дофамин. В настоящее время используются такие препараты как мадопар, наком, дуэллин, тидомет, синдопа. Применение дофасодержащих средств начинают с минимальной дозировки, постепенно наращивая дозу. Препараты леводопы принимаются постоянно и позволяют значительно уменьшить выраженность всех симптомов паркинсонизма.

Однако после 5-7 лет приёма дофасодержащих препаратов развиваются побочные эффекты - флуктуации моторной активности и лекарственные дискинезии. Пациенты замечают, что симптомы БП начинают возвращаться или становятся более выраженными за некоторое время до приема следующей дозы препарата (феномен «истощения дозы»). Затем периоды ухудшения двигательных расстройств становятся более резкими и непредсказуемыми. Появляется резкий переход между включением двигательной активности и внезапным ее прекращением (периоды включения-выключения; «on-off» периоды). На пике действия препарата возможно развитие хореиформного гиперкинеза в мышцах лица, верхних конечностях, туловище, значительно нарушающего жизнедеятельность больных. Такие колебания двигательной активности связаны с несколькими факторами. С одной стороны, продолжающейся гибелью нейронов и утратой у них способности постепенно метаболизировать поступающую экзогенным путем леводопу, с другой стороны коротким периодом полувыведения самой леводопы (90 мин). В результате в головном мозге концентрация дофамина быстро нарастает после принятия очередной дозы препарата, происходит гиперстимуляция постсинаптических структур (дискинезии), а затем быстро падает, что ведет к снижению двигательной активности («истощение дозы», «включение-выключение»).

Поэтому в настоящее время с целью предупреждения развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий придерживаются умеренных доз леводопы и стараются начать лечение (особенно у молодых пациентов) с альтернативных препаратов. К ним относятся агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы фермента моноаминоксидазы (МАО) типа В.

Агонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин, проноран, мирапекс, реквип, ротиготин) действуют в «обход» дегенерирующих нигростриарных нейронов, стимулируя дофаминовые рецепторы в стриатуме. Их применение показано как на ранних стадиях заболевания (до приема леводопы), так и в сочетании с дофазаместительной терапией. Нейропротективный эффект агонистов дофаминовых рецепторов,

подтвержденный в эксперименте, делает их применение предпочтительным на ранних стадиях заболевания.

Амантадины (мидантан, ПК-Мерц) являются антагонистами глутамата и снижают патологическое действие глутамата на nigральные нейроны, в связи с чем предполагается у них наличие нейропротективного эффекта. Кроме того, амантадины увеличивают синтез дофамина в пресинаптических терминалях, его высвобождение в синаптическую щель и уменьшают обратный захват дофамина в синаптической щели. Назначение амантадинов приводит к уменьшению мышечной ригидности, акинезии. В меньшей степени препараты влияют на тремор.

Для снижения активности холинергической системы используют *холинолитики* (циклодол). Холинолитики позволяют уменьшить выраженность тремора, акинезии и ригидности, однако, из-за побочных эффектов применение холинолитиков у пожилых людей ограничено.

Нейрохирургическое лечение. В настоящее время применяются стереотаксические деструктивные методы (вентролатеральная таламотомия, паллидотомия, субталамотомия и их комбинация) и стимуляционные методы (имплантация электродов в подкорковые структуры с последующей их хронической электростимуляцией). В силу большей безопасности, возможности двустороннего воздействия более предпочтительна высокочастотная стимуляция глубоких структур мозга. Мишенями для глубокой стимуляции служат субталамическое ядро, внутренний сегмент бледного шара, промежуточное ядро таламуса. Выбор мишени зависит от особенностей клинической картины. В процессе операции стереотаксическим путем в головной мозг имплантируются электроды, которые соединяются с нейростимулятором, расположенным подкожно в подключичной области.

Стимуляционные и разрушающие стереотаксические вмешательства имеют целью прерывание патологически функционирующих паллидо-таламических и таламо-кортикальных связей при БП. После операции уменьшается степень двигательных нарушений, выраженность лекарственных дискинезий, что позволяет снизить суточную дозу противопаркинсонических средств. Тем не менее, оперативный способ не позволяет избавиться от заболевания. Лекарственная терапия продолжается, но создаются условия для ее оптимизации. Показаниями для нейрохирургического вмешательства являются выраженные моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, тяжелый инвалидизирующий тремор, плохая переносимость дофасодержащих препаратов и невозможность увеличить их дозу для коррекции клинических симптомов. Противопоказаниями служат когнитивные расстройства, выраженная депрессия или тревога,

очаговые изменения в головном мозге (по данным МРТ), коагулопатии, прием антикоагулянтов.

В последние годы активно разрабатываются методы внутримозговой транспланции стволовых клеток. Однако этот метод носит характер экспериментальных исследований. Не решены вопросы приживаемости трансплантата. У ряда пациентов в качестве осложнений операции развились резистентные к терапии дискинезии.

Нефармакологические методы. Важно постоянно поддерживать двигательную активность. Физические упражнения могут включать упражнения на растяжку, «мягкую» аэробику, силовые упражнения. Не столько важен тип упражнений, сколько факт постоянства занятий. Цель физических упражнений - улучшить гибкость, подвижность, силу мышц, но не увеличить объем мускулатуры. Акцент нужно делать на мышцы-разгибатели, чтобы противодействовать повышенной активности сгибателей, тонус которых повышен.

