

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

А.В. БОЙКО, О.А. БОГОМАЗ

**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА:
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ**

Минск, БелМАПО
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

А.В. БОЙКО, О.А. БОГОМАЗ

**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА:
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Учебное пособие

Допущено Министерством образования Республики Беларусь в качестве учебного пособия для слушателей системы дополнительного образования взрослых по направлению образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.858-092-07-08(075.9)

ББК 56.12я78

Б 77

Авторы:

Бойко А.В., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», кандидат медицинских наук

Богомаз О.А., заведующий неврологическим отделением для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения УЗ «Минская центральная районная клиническая больница»

Рецензенты:

Сидорович Э.К., профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии и ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Бойко А.В.

Б 77

Болезнь Паркинсона: этиопатогенез, диагностика и лечение : учеб. пособие / А.В.Бойко, О.А. Богомаз. – Минск : БелМАПО, 2023. –158 с.

ISBN 978-985-584-830-2

Учебное пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии»), повышения квалификации врачей-неврологов.

УДК 616.858-092-07-08(075.9)

ББК 56.12я78

ISBN 978-985-584-830-2

© Бойко А.В., Богомаз О.А., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

Уважаемые читатели,

Проблематика нейродегенеративных заболеваний неуклонно растёт во всем мире последние 50 лет. Во многом это связано с повсеместным ростом продолжительности жизни.

В своей напряженной работе врачу-неврологу все чаще приходится сталкиваться с пациентами, которых заставила обратиться за медицинской помощью скованность в теле, замедленность передвижения, дрожание...

В мире существует немало учебных пособий, монографий, практических руководств, посвященных наиболее актуальным, современным научно-практическим данным по самым распространенным неврологическим заболеваниям. Приступая к написанию данного учебного пособия, мы ставили перед собой цель создать образовательный/учебный продукт, ориентированный на практическую деятельность, который при этом содержал бы актуальные данные по этиологии, патогенезу, диагностике и лечению болезни Паркинсона. При этом нам хотелось, чтобы он не был перегружен мелкими, малозначительными деталями, которые не позволяют читателям сформировать правильную точку зрения на освещаемую в пособии тему. Чтобы, как говорится, среди деревьев различных аспектов паркинсонического синдрома читатель не потерял красивый и стройный лес болезни Паркинсона.

Для лучшего усвоения теоретического материала в учебное пособие включены тестовые и практические задания, вопросы для самоконтроля, наглядные рисунки и таблицы.

С наилучшими пожеланиями в прочтении и усвоении представленного материала,

Авторы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ГЛАВА №1. ВВЕДЕНИЕ	9
Эпидемиология	10
ГЛАВА №2. ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР	12
Базовая анатомия базальных ядер	12
Афферентные, эфферентные и внутренние связи базальных ядер	14
Эфферентные пути	14
Внутренние связи базальных ядер	15
Гиперкинетические и гипокинетические двигательные расстройства	16
Параллельные пути базальных ядер для движения тела, движений глаз, когнитивных функций и эмоций	17
Чечевицеобразная петля (линзовидная петля), чечевицеобразный пучок (линзовидный пучок) и поля Фореля	19
ГЛАВА №3. ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА	21
Гиперкинетические расстройства (бардикинезия, гипокинезия и акинезия)	22
Ригидность	23
Гиперкинетические расстройства	23
Дистония	23
Атетоз	25
Хорея	25
Баллизм	26
Тики	26
Миоклонус	27
Тремор	28
ГЛАВА №4. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БП	32
Наследственные факторы	32
Приобретенные факторы	36
Токсичные факторы	36
Пестициды и употребление колодезной воды	37
Травма головы	39
Воздействие других веществ	40
Нейровосполительная основа нейродегенерации при БП	41
Биохимия БП	42
Механизмы нейродегенерации	44
Патогенез	46
Стадии патогенеза БП (согласно гипотезе Н. Braak (2002))	48

ГЛАВА №5 ПРЕ-МОТОРНАЯ СТАДИЯ БП. ПОДХЛДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ	51
Индентификация лиц на самых ранних стадиях	51
Генетические факторы	51
Ранние клинические признаки	54
Маркеры визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ, ТКС)	56
Маркеры биологических жидкостей и такней	57
ГЛАВА №6. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	60
Методы объективизации моторных симптомов БП	63
Акселерометрия	64
ГЛАВА №7. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БП С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	71
Когнитивные, вегетативные и сенсорные нарушения	77
ГЛАВА №8. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БП	82
ГЛАВА №9. ЛЕЧЕНИЕ БП	84
Медикаментозная терапия	84
Общие рекомендации по назначению ППС	88
Международный опыт	91
Перспективы новых препаратов	92
Лечение немоторных проявлений БП	93
Коррекция моторных флюктуаций	94
Нейрохирургическое лечение	95
Клеточная терапия	97
Генная терапия	98
Немедикаментозное лечение	99
Физические упражнения	99
Фитотерапия	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	101
ПРИЛОЖЕНИЯ	110
Приложение 1. Горизонтальный разрез на уровне базальных ядер и таламуса	110
Приложение 2. Расположение базальных ядер и таламуса относительно внутренней капсулы и бокового желудочка	111
Приложение 3. Расположение базальных ядер и таламуса относительно внутренней капсулы и бокового желудочка	112
Приложение 4. Прямой и не прямой пути	113
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	114
Тестовые задания к главе №1	114
Тестовые задания к главе №2	116
Тестовые задания к главе №3	122
Тестовые задания к главе №4	125
Тестовые задания к главе №5	129
Тестовые задания к главе №6	131
Тестовые задания к главе №7	133

Тестовые задания к главе №8	136
Тестовые задания к главе №9	137
Ответы к тестовым заданиям	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ	140
Практическое задание №1	140
Практическое задание №2	145
Практическое задание №3	147
Практическое задание №4	151
Практическое задание №5	153
Практическое задание №6	156

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	агонист дофамина
АДР	агонисты дофаминовых рецепторов
АТФ	аденозинтрифосфат (аденозинтрифосфорная кислота)
БА	болезнь Альцгеймера
БГ	болезнь Гентингтона
БДГ	быстрые движения глаз
БП	болезнь Паркинсона
БШ	бледный шар
ВЛЯ	вентральное латеральное ядро (таламуса)
ВПЯ	вентральное переднее ядро (таламуса)
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГБП	генетическая болезнь Паркинсона
ГЛД	гепатолентикулярная дегенерация
ГМ	головной мозг
ДГК	декарбоксилаза глутаминовой кислоты
ДМК	дополнительная моторная кора
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРПЛА	дентаторубро-паллидолюисова атрофия
ДТЛ	деменция с тельцами Леви
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗВЛЯ	заднее вендролатеральное ядро (таламуса)
ИБП	идиопатическая болезнь Паркинсона
КБД	кортикобазальная дегенерация
КБС	кортикобазальный синдром
КТ	компьютерная томография
КОМТ	катехол-О-метилтрансфераза
ЛИД	леводопа-индуцированные дискинезии
ЛП	люмбальная пункция
МАО	моноаминоксидаза
МДЯ	медиадорсальное ядро (таламуса)
МИБГ	I123-мета-йодбензилгуанидина
ММСК	мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСА	мультисистемная атрофия
МФТП	Метилфенилтетрагидропиридин (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин)
НМДА	Н-метил-Д-аспартата

НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращение
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПНП	надъядерный паралич
ПНС	периферическая нервная системная
ППС	противопаркинсонические средства
ППЦ	положительная прогностическая ценность
ППЯ	педункулопонтинные ядра
ПСГ	полисомнография
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭП	постэнцефалитический паркинсонизм
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РПБС	расстройство поведения в фазе быстрого сна
СТЯ	субталамическое ядро
ТД	транспортер дофамина (DAT)
ТКС	транскраниальная сонография
ХЯ	хвостатое ядро
ЦАГ	цитозин-аденин-гуанин
ЦНС	центральная нервная система
ЧМТ	черепно-мозговая травма
ЧС	черная субстанция
ЭМГ	электромиография
ЭТ	эссенциальный тремор
DBS	deep brain stimulation / глубокая стимуляция мозга
GBA	ген глюкоцереброзидазы
MDS	Movement Disorders Society / Общество двигательных расстройств
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale / Унифицированная шкала оценки БП международного общества расстройств движений
PolyQ	polyglutamine track / полиглутаминовый тракт

ГЛАВА №1

ВВЕДЕНИЕ

Определение

Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции, с накоплением белка альфа-синуклеина в них и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви и нейритов Леви), которое проявляется моторными (двигательными) нарушениями (гипокинезией с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью на поздней стадии заболевания), которые сочетаются с индивидуально широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.).

История

В 1817 году Джеймсом Паркинсоном было опубликовано «Эссе о дрожательном параличе», в котором впервые научно были описаны основные симптомы заболевания.

Джеймс Паркинсон (1775-1824) был не только врачом общей практики, который жил и работал в Шордитче, деревне за пределами Лондона в 18 веке, но также и химиком, и геологом, и общественным деятелем. При этом он являлся одним из основателей (в 1807 году) и членом Геологического общества Лондона, а также был одним из авторов самого первого тома трудов этого старейшего геологического общества.

В монографии, состоящей из 5 глав на 66 страницах, Джеймс Паркинсон рассмотрел историческую предысторию состояния, которое он описывал, его признаки и симптомы, наблюдения за отдельными случаями, дифференциальный диагноз, этиологию и лечение. Признавая нехватку информации, как в прошлом, так и в настоящем, Джеймс Паркинсон стремился предоставить свои «мнения на рассмотрение других, даже в их нынешнем состоянии незрелости и несовершенства». Будучи очень наблюдательным, он описал болезнь с коварным началом и прогрессирующим инвалидизирующим течением. Им детально был описан тремор покоя, согбенная поза и семенящая походка. При этом, он конкретно не объяснял брадикинезию или ригидность, а под термином «паралич» считал, что пациенты были слабыми, хотя и признавал, что нарушение "зависит не от общей слабости, а сугубо от прерывания потока нервного воздействия на пораженные участки".

За пределами Англии первым человеком, привлечшим внимание к вкладу Джеймса Паркинсона, был Жан-Мартин Шарко, выдающийся

клинический ученый невролог 19 века. В своих официальных лекциях и неофициальных презентациях Шарко привлек большую международную аудиторию врачей и стажеров, и поэтому его выступления стали ключевым местом для неврологических обсуждений. В своей лекции в 1888 году Шарко представил своим коллегам случай паркинсонизма и рассказал о БП. Шарко подробно описал наблюдения Джеймса Паркинсона и определил брадикинезию и ригидность как ключевые признаки заболевания. Он признавал, что тремор покоя является типичным, но не существенным диагностическим признаком, и оспорил использование термина “паралича” в качестве описания симптома, поскольку пациенты не были явно слабыми (парализованными). Таким образом, и в знак уважения к Джеймсу Паркинсону, он предположил, что правильным нозографическим обозначением должна быть болезнь Паркинсона (Parkinson’s disease). Международное одобрение Шарко и широкие исследования БП, паркинсонических расстройств и других состояний, сопровождающихся тремором, сыграли ключевую роль в глобальном внедрении БП в неврологическую нозологию (практику).

Эпидемиология

БП является одним из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний и по частоте встречаемости занимает второе место, после БА. Возраст начала заболевания, как правило, попадает на 50-70 лет. Показатель распространенности БП в разных странах значительно варьирует и составляет около 120-360 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость и распространенность БП увеличивается с возрастом и наблюдается у 1% людей старше 65 лет и достигает 4% среди лиц старше 80 лет. До 50 лет БП встречается относительно редко и составляет примерно 10% случаев. Развитие признаков паркинсонизма в возрасте до 40 лет встречается в 3-5% всех случаев заболевания и классифицируется как “ювенильный” (возникающий в возрасте до 21 года) и “с ранним началом” (возникающий в возрасте от 21 до 40 лет).

Показатель заболеваемости также значительно варьирует и по данным различных исследований составляет от 5 до 25 случаев на 100 000 населения в год.

БП выявляется во всех странах мира и во всех этнических группах. На 2022 год более 6 млн человек страдает БП. Предполагается, что численность пациентов с БП будет увеличиваться, что связано с увеличением доли пожилых людей, а также улучшением оказания медицинской помощи пациентам с БП.

Мужчины, согласно различным исследованиям, страдают БП несколько чаще женщин. Соотношение мужчин и женщин варьирует и составляет примерно 1,5:1. Предполагают, что влияние эстрогенов оказывает протективное действие либо андрогены оказывают токсическое влияние на дофаминергические нейроны. Также, возможно, мужчины чаще подвергаются воздействию различных токсинов в повседневной жизни.

Эпидемиологические исследования определили факторы риска развития БП: пожилой возраст, мужской пол, наличие родственников с БП или синдромом паркинсонизма, контакт с гербицидами и пестицидами. На сегодняшний день уточняется роль других факторов таких, как ЧМТ, контакт с другими токсинами, влияние инфекционных агентов и некоторых других.

Также существуют некоторые факторы, которым приписывают защитное действие: курение, употребление кофе и кофеинсодержащих продуктов, умеренно повышенный уровень мочевой кислоты в крови. Данные относительно физической активности, приема НПВС (в том числе с профилактической целью), статинов и антагонистов кальция требуют уточнения.

Вопросы для самоконтроля:

1. Дайте определение понятию БП.
2. В честь кого названо заболевание?
3. Какова распространенность заболевания?
4. Кто чаще подвержен развитию БП?
5. В каких странах встречается заболевание?
6. Какие факторы риска развития БП определены? Какие факторам приписывают защитное действие?

ГЛАВА № 2. ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР

Экстрапирамидные расстройства

Базальные ядра участвуют в сложных нейронных сетях, которые влияют на подготовку и осуществление двигательной активности. Пациенты с поражением базальных ядер могут иметь либо гиперкинетические, либо гипокинетические двигательные расстройства. Гиперкинетические двигательные расстройства типичны для БГ (Huntington's disease), при которой неконтролируемые произвольные движения приводят к насильственным движениям по типу повторяющихся рывков и поворотов. Гипокинетические двигательные расстройства типичны для БП и синдрома паркинсонизма, которые характеризуются ригидностью, медлительностью и выраженными трудностями при инициировании движений.

Базовая анатомия базальных ядер

Базальные ядра представляют собой совокупность ядер серого вещества, расположенных глубоко в белом веществе полушарий головного мозга. На сегодняшний день нет общепринятого мнения, какие подкорковые структуры относятся к базальным ядрам. Основными элементами базальных ядер являются ХЯ (caudate nucleus), скорлупа (putamen), БШ (внутренний и наружный сегменты) (globus pallidus or pallidum), ограда (claustrum) (иногда рассматривается как часть полосатого тела), СТЯ Льюиса (subthalamic nucleus) и ЧС (substantia nigra). Обычно также включаются некоторые другие ядра, такие как прилежащее ядро (nucleus accumbens) и вентральное бледное тело (ventral pallidum), которые участвуют в связи между лимбической системой и базальными ядрами. Некоторые авторы также включают миндалевидное ядро (amygdala), или тело; однако это ядро функционирует в основном как часть лимбической системы. **(см. приложение 1, рисунок 1)**

ХЯ и скорлупа гистологически и эмбриологически тесно связаны и рассматриваются как единое большое ядро, называемое неостриатумом (neostriatum), стриатумом (striatum) или просто полосатым телом. ХЯ и скорлупа разделены внутренней капсулой, но в некоторых местах остаются соединенными клеточными перемычками. Клеточные мостики выглядят как полосы или бороздки, соединяющие ХЯ и скорлупу в гистологических срезах, что дает название “полосатое тело”. ХЯ (что означает “обладающий хвостом”) делится на три части: головку, тело и хвост, которые не имеют четких границ друг от друга. Миндалевидное тело находится чуть впереди кончика ХЯ, в височной доле.

Скорлупа представляет собой большое ядро, образующее боковую часть базальных ядер. Спереди и вентрально скорлупа срастается с головкой ХЯ. Эта область, называемая вентральным стриатумом, играет важную роль в лимбической системе и часто считается частью полосатого тела из-за его сходного эмбриологического развития, афферентных и эфферентных соединений. Большая часть вентрального стриатума состоит из прилежащего ядра.

Чуть медиальнее скорлупы находится БШ (или паллидум), названный так из-за множества миелинизированных волокон, пересекающих эту область. БШ состоит из внутреннего (или медиального) и наружного (или латерального) сегментов. Скорлупа и БШ вместе образуют чечевицеобразное ядро (чечевица) (*lenticular or lentiform nucleus*). Также в литературе часто можно встретить другое название чечевицеобразного ядра – линзовидное ядро.

Как известно, внутренняя капсула представляет собой V-образный набор волокон, идущих к коре головного мозга и от нее. Передняя ножка внутренней капсулы проходит между чечевицеобразным ядром и головкой ХЯ. Задняя ножка внутренней капсулы проходит между чечевицеобразным ядром и таламусом. Следует запомнить, что ХЯ и таламус всегда расположены медиально по отношению к внутренней капсуле, в то время как чечевицеобразное ядро (скорлупа и БШ) всегда расположено латерально по отношению к ней. **(см. приложение 1, рисунок 2-3)**

ЧС имеет вентральную часть *pars reticulata* (сетчатая часть), которая содержит клетки, очень похожие на клетки внутреннего сегмента БШ. Внутренний сегмент БШ и ретикулярная часть ЧС отделены друг от друга внутренней капсулой, во многом таким же образом, как она отделяет ХЯ и скорлупу. Более дорсальная часть ЧС *pars compacta* (компактная часть) содержит темно-пигментированные дофаминергические нейроны, которые дают этому ядру его название. Дегенерация дофаминергических нейронов является важным патогенетическим механизмом при БП. Под таламусом находится веретенообразное или сигарообразное СТЯ Льюиса. В отличие от таламуса, СТЯ эмбриологически происходит из среднего мозга, а не из переднего мозга.

Кровоснабжение полосатого тела и БШ осуществляется в основном из чечевицеобразных ветвей средней мозговой артерии, хотя медиальный БШ часто снабжается передней сосудистой артерией (ветвь внутренней сонной артерии), а головка ХЯ и передние части чечевицеобразного ядра часто снабжаются возвратной артерией Хюбнера (ветвь передней мозговой артерии).

Афферентные, эфферентные и внутренние связи базальных ядер

Практически все афферентные волокна поступают в базальные ядра через полосатое тело (ХЯ, скорлупу и прилежащее ядро). Эфферентные волокна из базальных ядер выходят через внутренний (медиальный) сегмент БШ и тесно связанную с ним сетчатую часть ЧС.

В базальных ядрах существует множество сложных возбуждающих и тормозных связей (путей) (excitatory and inhibitory connections), использующих несколько различных нейротрансмиттеров. Кроме того, в базальных ядрах, по-видимому, существует несколько параллельных путей для осуществления различных функций:

- Двигательный (или моторный) путь (General motor control)
- Глазодвигательный путь (Eye movements)
- Когнитивный путь (Cognitive functions)
- Лимбический (эмоциональный) путь (Emotional functions)

Афферентные пути

В базальные ядра основные афферентные волокна поступают от коры головного мозга к полосатому телу. Скорлупа является наиболее важным афферентным ядром полосатого тела для путей управления двигательными процессами. Большинство корковых афферентных связей в полосатом теле являются возбуждающими и используют глутамат в качестве нейротрансмиттера. Еще одним важным афферентным путем, идущим в полосатое тело, является компактная часть ЧС (substantia nigra pars compacta). Этот дофаминергический нигростриарный путь является возбуждающим для одних клеток в стриатуме и тормозящим для других. Афферентные пути компактной части ЧС все еще находятся на стадии изучения. Однако одним из важных источников информации может быть субпопуляция полосатых нейронов (striatal neurons), расположенных в участках, называемых стриосомами (striosomes). Полосатое тело также получает возбуждающие (глутаматергические) сигналы (импульсы) от внутрипластинчатых ядер (intralaminar nuclei), расположенных во внутренней медуллярной пластинке таламуса, особенно центромедиальных и парафасцикулярных ядер (centromedian and parafascicular nuclei). Внутреннюю медуллярную пластинку таламуса следует отличать от внутренней медуллярной пластинки БШ. Наконец, существуют серотонинергические входы в базальные ядра, которые идут из ядер шва (raphe nuclei) ствола головного мозга.

Эфферентные пути

Эфферентные пути базальных ядер выходят из внутреннего сегмента БШ и ретикулярной части ЧС. Эти пути являются ингибирующими и используют ГАМК в качестве нейротрансмиттера. Основные эфферентные

пути направляются к ВЛЯ и ВПЯ ядрам таламуса через таламический пучок. Передние части таламического пучка выходят из базальных ядер через переднюю часть ВЛЯ, в то время как задние части таламического пучка идут через заднюю часть ВЛЯ. Таламические нейроны передают информацию от базальных ядер всей лобной доле. Однако информация по управлению движениями поступает в основном в премоторную кору, дополнительную моторную область и первичную моторную кору.

Эфферентные пути базальных ядер также направляются к другим ядрам таламуса. К ним относятся внутрипластинчатые ядра (*intralaminar nuclei*) (центромедиальное и парафасцикулярное, *centromedian and parafascicular nuclei*), которые вступают обратно в полосатое тело, и МДЯ (*mediodorsal nucleus*), которое задействовано в основном в лимбических путях. Кроме того, внутренний сегмент БШ и ретикулярная часть ЧС имеют связи с понтомедуллярной ретикулярной формацией, тем самым влияя на нисходящий ретикулоспинальный тракт. Ретикулярная часть ЧС также имеет связи с верхними холмиками среднего мозга, влияя на спинномозговые пути. Таким образом, базальные ядра влияют как на латеральные двигательные системы (например, латеральный кортикоспинальный тракт), так и на медиальные двигательные системы (например, ретикулоспинальный и тектоспинальный тракты).

Внутренние связи базальных ядер

Понимание возбуждающих и тормозных механизмов в этих путях дает некоторое представление о механизмах гиперкинетических и гипокинетических двигательных расстройств. Существует два основных афферентных пути идущих через базальные ядра к эфферентным ядрам. Прямой путь идет от полосатого тела непосредственно к внутреннему сегменту БШ и/или ретикулярной части ЧС. Непрямой путь проходит от полосатого тела сначала к наружному сегменту БШ, а затем к СТЯ, прежде чем, наконец, достичь внутреннего сегмента БШ и/или сетчатой части ЧС.

Прохождение возбуждающих (глутаматергических) путей из коры головного мозга через прямой путь сопровождается возбуждением таламуса (так как ингибируется тормозящее влияние внутреннего сегмента БШ на таламус), что будет способствовать активации ДМК и облегчению осуществления двигательного акта. С другой стороны, конечным эффектом возбуждения непрямого пути будет торможение таламуса, что приведет к торможению ДМК и затруднению осуществления двигательного акта (непрямое торможение).

Рассмотрим последовательно прямой и непрямой пути. Нейроны полосатого тела для обоих путей в основном являются ингибирующими шипиковыми нейронами, которые содержат нейромедиатор ГАМК. В прямом пути шипиковые нейроны (spiny neurons) проецируются во внутренний сегмент БШ (и в сетчатую ЧС), содержат ГАМК и пептидное вещество Р. Эфферентные нейроны внутреннего сегмента БШ и сетчатой части ЧС, направляющие свои волокна в таламус, также являются ингибирующими и содержат ГАМК. В непрямом пути полосатые шипиковые нейроны (striatal spiny neurons) проецируются на наружный сегмент БШ и содержат ингибирующий нейротрансмиттер ГАМК плюс пептид энкефалин. Нейроны наружного сегмента БШ, в свою очередь, посылают тормозные ГАМКергические проекции в СТЯ. Возбуждающие нейроны СТЯ, содержащие глутамат, затем проецируются на внутренний сегмент БШ и сетчатую часть ЧС. Как и в случае прямого пути, выходы из этих ядер в таламус являются ингибирующими и опосредуются ГАМКергической нейротрансмиссией. **(см. приложение 1, рисунок 4)**

Простой способ понять итоговые эффекты этих путей состоит в том, чтобы запомнить из математики, что $(-1)(-1) = +1$, и точно так же два тормозных синапса в прямом пути вызывают чистое возбуждение. По той же логике, три тормозных синапса в непрямом пути вызывают чистое торможение, поскольку $(-1)(-1)(-1) = -1$ или $(-1)(-1)(+1)(-1) = -1$.

Гиперкинетические и гипокинетические двигательные расстройства

При БП наблюдается гибель дофаминпродуцирующих нейронов компактной части ЧС. Дофамин, по-видимому, оказывает возбуждающее действие на полосатые шипиковые нейроны прямого пути, но ингибирующее действие на нейроны непрямого пути (связывание с D_1 и D_2 рецепторами соответственно). Следовательно, дофамин обычно оказывает чистое возбуждающее действие на таламус. И наоборот, потеря дофамина приведет к чистому торможению таламуса как по прямому, так и по непрямым путям, что может объяснить недостаточность движений (гипокинезию), наблюдаемую при БП. Препараты, усиливающие дофаминергическую передачу, могут уменьшить симптомы БП.

Кроме того, антихолинергические препараты также могут оказывать положительный эффект. Полосатое тело содержит большие вставочные, называемые ашипиковыми, нейроны (aspiny neurons), которые содержат нейротрансмиттер ацетилхолин. Некоторые данные свидетельствуют о том, что эти холинергические нейроны образуют преимущественно

возбуждающие действие на непрямой путь. Устранение холинергического возбуждения непрямого пути приводит к уменьшению ингибирования таламуса, что может объяснить благоприятное действие антихолинергических препаратов при паркинсонизме. Стоит обратить внимание, что эта концепция не учитывает формирование тремора, который обычно наблюдается при БП, и поэтому она продолжает еще дополнительно и исследоваться/проверяться.

При гемибаллизме наблюдаются односторонние хаотичные движения конечностей, противоположные стороне поражения в базальных ядрах. Поражение при гемибаллизме часто затрагивает СТЯ. Повреждение СТЯ может уменьшить возбуждение внутреннего сегмента БШ, что приводит к растормаживанию таламуса, вызывая гиперкинетические двигательные расстройства. При БГ полосатые шипиковые нейроны в ХЯ и скорлупе дегенерируют. Существуют гистологические доказательства того, что, по крайней мере на начальном этапе, содержащие энкефалин шипиковые нейроны непрямого пути поражаются более серьезно. Это приводит к устранению ингибирования с наружного сегмента БШ, что позволяет ему ингибировать СТЯ. Ингибирование СТЯ создает ситуацию, аналогичную поражению (разрушению) СТЯ, и может объяснять гиперкинетическое двигательное расстройство противоположной стороны, наблюдаемое при БГ. На более поздних стадиях заболевания как прямые, так и не прямые пути дегенерируют, и в результате возникает выраженное гипокинетическое паркинсоническое состояние.

Параллельные пути базальных ядер для движений тела, движений глаз, когнитивных функций и эмоций

Базальные ядра содержат множество параллельных путей (parallel channels) (по данным различных литературных источников их ещё называют петлями) обработки информации для реализации (осуществления) различных функций. На сегодняшний день выделяют четыре основные петли, хотя, вероятно, существуют и другие. Каждая петля проходит через несколько различных путей и проецируется в разные области лобных долей. Согласно другой классификации первые три петли объединены вместе как дорсальные стриарные пути, в то время как лимбическая петля выделяется отдельно, поскольку включает вентральные стриарные пути. Поражения базальных ядер могут влиять на все четыре петли, а не только на двигательную систему.

Двигательная петля является наиболее изученной. Кортикальные афференты направляются главным образом в скорлупу, а эфференты возникают из внутреннего сегмента БШ и сетчатой части черной субстанции,

чтобы достичь ВПЯ и ВЛЯ таламуса. От таламуса двигательная петля продолжается и направляется в дополнительную моторную зону, премоторную кору и первичную двигательную кору.

Глазодвигательная петля влияет на регуляцию движений глаз базальными ядрами. Аfferентные волокна этого пути поступают преимущественно из тела ХЯ. Эfferентные волокна достигают фронтальных глазодвигательных полей (the frontal eye fields) и дополнительных глазодвигательных полей (supplementary eye fields of the frontal lobes), – областей, наиболее важных для высокого (точного) контроля движений глаз.

Префронтальный канал (или когнитивная петля), вероятно, играет важную роль в когнитивных процессах, связанных с лобными долями. Аfferентные волокна поступают в основном из головки ХЯ, а эfferентные достигают префронтальной коры головного мозга.

Наконец, лимбическая петля является важным вентральным путем через базальные ядра, участвующим в лимбической регуляции эмоций и мотивационных побуждений. Аfferентные сигналы поступают из основных областей лимбической системы, таких как лимбическая кора, гиппокамп и миндалина (nucleus amygdala, миндалевидное ядро), и проецируются на прилежащее ядро и другие области вентрального стриатума. Эfferентные волокна проходят через внутренний сегмент БШ и достигают МДЯ и ВПЯ таламуса. МДЯ играет важную роль в лимбической системе. Проекция от этих таламических ядер достигает лимбической коры передней поясной извилины и средней лобной извилины. Считается, что лимбическая петля, проходящая через базальные ядра, играет центральную роль во многих нейроповеденческих и психиатрических расстройствах.

Другим компонентом этого пути является дофаминэргическая проекция из покрышки мозга (ventral tegmental area), которая лежит чуть медиальнее и дорсальнее ЧС среднего мозга, у основания межножковой ямки. Вентральная тегментальная область (область покрышки мозга) обеспечивает дофаминэргические аfferенты (inputs) в прилежащее ядро, а также в другие лимбические структуры и лобные доли. Дофаминэргические проекции покрышки мозга могут быть затронуты в патофизиологии шизофрении и других психотических расстройств, и они, по-видимому, играют важную роль в наркомании.

Чечевицеобразная петля (линзовидная петля), чечевицеобразный пучок (линзовидный пучок) и поля Фореля

Внутренний сегмент БШ посылает сигналы в таламус по двум различным путям. Одним из путей является *ansa lenticularis* (что означает “линзовидная петля” или “чечевицеобразная петля”), названный в честь петлевого хода, который проходит вентрально под внутренней капсулой, прежде чем пройти дорсально, чтобы достичь таламуса. Чечевицеобразная (линзовидная) петля на самом деле проходит слегка в ростральном направлении, поскольку она огибает нижний медиальный край внутренней капсулы, а затем поворачивает обратно к таламусу. Напомним, что БШ расположен латерально к внутренней капсуле, в то время как таламус расположен медиально по отношению к заднему колесу внутренней капсулы.

Другой путь - это чечевицеобразный пучок (линзовидный пучок). Вместо того, чтобы идти петляющим курсом, волокна чечевицеобразного (линзовидного) пучка проникают прямо через внутреннюю капсулу. Затем они проходят дорсально к СТЯ и вентрально к *zone incerta* (неопределенная зона), прежде чем повернуть вверх и вбок, чтобы войти в таламус. Зона *incerta* является нижним расширением ретикулярного ядра таламуса, которое не следует путать с ретикулярной формацией ствола головного мозга. Волокна чечевицеобразной (линзовидной) петли и чечевицеобразного (линзовидного) пучка соединяются вместе, образуя таламический пучок, который входит в таламус. Таламический пучок также содержит волокна, восходящие к таламусу, от глубоких ядер мозжечка.

Другая номенклатура для этих областей была предложена швейцарским неврологом и психиатром Огюстом Х. Форелем (Auguste H. Forel). Его терминология описывает поля Хаубенфельдера (Haubenfelder) (“*hauben* (хаубен)” - немецкий термин, означающий “капюшон” или “колпак”) субталамического сегмента, сокращенно Н-поля Фореля. Поле H_1 Фореля представляет собой таламический пучок, а поле H_2 Фореля представляет собой чечевицеобразный (линзовидный) пучок, который лежит дорсально по отношению к СТЯ. Прерубральное поле, или Н-поле Фореля, - это область, где соединяются вместе чечевицеобразная (линзовидная) петля и чечевицеобразный (линзовидный) пучок.

Кроме линзовидной (чечевицеобразной) петли, линзовидного (чечевицеобразного) пучка и таламического пучка существует субталамический пучок. Субталамический пучок несет волокна непрямого пути от наружного сегмента БШ к СТЯ и от СТЯ к внутреннему сегменту БШ.

Вопросы для самоконтроля:

1. Какие ядра относятся к базальным?
2. Что представляют собой базальные ядра?
3. Расположение ядер относительно друг друга.
4. Кровоснабжение базальных ядер.
5. Что такое полосатое тело и чечевицеобразное ядро?
6. Назовите основные параллельные пути базальных ядер.
7. Назовите основные афферентные и эфферентные связи базальных ядер.
8. Назовите основные внутренние пути базальных ядер.
9. Назовите ход и функции прямого пути.
10. Назовите ход и функции непрямого пути.
11. Назовите пути посылающие сигналы в таламус от внутреннего сегмента БШ.
12. Назовите функции основных петель базальных ядер.
13. Назовите ход и функции чечевицеобразной петли и пучка.
14. Что такое поля Фореля?
15. Что такое субталамический пучок?

ГЛАВА №3

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Двигательные (связанные с передвижением и поддержанием позы), моторные расстройства могут быть вызваны дисфункцией в любом отделе сложной иерархической нейрональной сети (complex hierarchical motor network), которая включает в себя верхние и нижние двигательные нейроны, мозжечок, базальные ядра, моторную ассоциативную кору и даже сенсорные системы. Когда идет речь о двигательных расстройствах при БП, то имеются в виду моторные нарушения, развивающиеся в результате патологии базальных ядер. Двигательные расстройства при поражении базальных ядер, как правило, выглядят иначе, чем при поражении других частей двигательной системы. Существует несколько хорошо известных синдромов, вызванных нарушениями базальных ядер. Поражения же в других системах, участвующих в обеспечении движений, имеют свои характерные проявления и носят другие названия. Например, медленные, неуклюжие, скованные движения и гиперрефлексия, возникающие в результате поражения кортикоспинальных трактов (tractus corticospinalis), верхних двигательных нейронов (upper motor neurons), называются спастичностью. Нерегулярные, нескоординированные движения, вызванные повреждениями мозжечка, называются атаксией. С другой стороны, двигательные расстройства, вызванные дисфункцией базальных ядер, могут называться дискинезией, что означает просто “аномальное движение”.

При обследовании пациентов с двигательными расстройствами, которые возможно связаны с поражением базальных ядер, важно сначала исключить патологию других систем, которые также могут вызывать аномальные движения в конечностях, например, признаки поражения верхних или нижних двигательных нейронов, потерю/нарушение поверхностной и/или глубокой чувствительности или атаксию. Кроме того, «двигательные расстройства» иногда могут быть проявлением психологических нарушений, таких как конверсионное расстройство.

Существует также историческая основа для сосредоточения внимания на базальных ядрах при обсуждении двигательных расстройств. В начале двадцатого века считалось, что две независимые “пирамидные” и “экстрапирамидные” двигательные системы сходятся на мотонейронах передних рогов. Начальные представления о пирамидной системе были похожи на современные знания о кортикоспинальном тракте. При этом ошибочно считалось, что экстрапирамидная система представляет собой независимый путь от полосатого тела, спускающийся через

полисинаптические соединения к спинному мозгу. Как обсуждалось во второй главе, базальные ядра на самом деле являются частью сети сложных петель, которые оказывают основное влияние на нисходящую двигательную систему через проекции на моторную и премоторную кору. Тем не менее, двигательные расстройства, возникающие в результате дисфункции базальных ядер, все еще часто называют экстрапирамидными расстройствами.

Ряд расстройств возникают в состоянии покоя, а другие усиливаются или возникают только во время движения. Нарушения движений могут быть локализованными (местными) или генерализованными, односторонними или двусторонними. При односторонних двигательных расстройствах, вызванных очаговыми поражениями базальных ядер, такими как инфаркт, кровоизлияние, абсцесс, опухоль или дегенерация, двигательное расстройство проявляется клиникой на стороне противоположной поражению базальных ядер.

Во время сна большинство аномальных движений прекращаются, за некоторыми исключениями, такими как небный миоклонус (небный тремор), периодические движения ног во время сна (синдром беспокойных ног) и некоторые тики. Тем не менее, некоторые из двигательных расстройств часто сохраняются во сне, вызывая заметное нарушение нормальных стадий сна и бессонницу у некоторых пациентов. Также часто при двигательных расстройствах нарушается походка. Для многих двигательных расстройств точная локализация поражения базальных ядер все еще находится на стадии исследования.

Гипокинетические расстройства (брадикинезия, гипокинезия и акинезия)

Брадикинезия означает “замедленные движения”; гипокинезия “уменьшенное количество движений”; и акинезия “отсутствие движений”. Эти термины не используются для описания поражений кортикоспинальных и кортикобульбарных трактов, мотонейронов передних рогов спинного мозга или мышечных расстройств. Брадикинезия может быть вызвана усилением тормозящего влияния базальных ядер на таламус. Считается, что поражения в нескольких областях базальных ядер могут косвенно вызывать увеличение тормозного влияния внутреннего сегмента БШ и сетчатой части ЧС на таламус. Примеры также включают в себя: выпадение функции дофаминергической нигростриарной системы, снижению тормозного влияния от полосатого тела к ЧС и внутреннему сегменту БШ, а также потерю тормозного влияния нейронов, выходящих из наружного сегмента

БШ в СТЯ. Брадикинезия и гипокинезия, возникающие в результате дисфункции базальных ядер, являются важными чертами БП и связанных с ней расстройств (синдрома паркинсонизма). Кроме того, гипокинезию без комы можно наблюдать при диффузных поражениях лобных долей, подкоркового белого вещества, таламуса или ретикулярной формации ствола головного мозга. Этим расстройствам было дано множество названий, включая абулию и акинетический мутизм. Депрессия и прогрессирующая шизофрения также могут вызывать выраженную психомоторную задержку, которая в своем максимальном проявлении называется кататонией.

Ригидность

Повышенное сопротивление пассивному движению конечности называется ригидностью. Ригидность часто присутствует при расстройствах, вызывающих брадикинезию или дистонию. Существует несколько различных типов ригидности, наблюдаемых при различных заболеваниях. Так при спастичности, возникающей в результате поражения верхних мотонейронов, ригидность зависит от скорости перемещения конечности. Тонус, препятствующий растяжению, первоначально повышается по мере растяжения мышц конечности, но затем он может уменьшаться, что приводит к появлению феномена ригидности по типу «складного ножа» при кортикостинальных расстройствах. Напротив, ригидность, вызванная поражением базальных ядер, имеет тенденцию быть более продолжительной при попытках согнуть конечность, и поэтому ее называют пластической, восковой или свинцовой ригидностью. Особый вид пластической ригидности наблюдается при паркинсонизме; это называется ригидностью по типу «зубчатого колеса» из-за «перебоев» в тонусе, которые можно почувствовать при сгибании конечности. Ригидность по типу «зубчатого колеса» часто рассматривается как ригидность с наложенным тремором. Пациенты с дисфункцией лобной доли часто активно сопротивляются движению своих конечностей. Это состояние называется паратонией или гегенхальтен (gegenhalten), и его иногда можно отличить от других причин возникновения ригидности, потому что оно обладает более активным, непоследовательным, произвольным и почти добровольным качеством.

Гиперкинетические расстройства

Дистония

При дистонии пациент принимает ненормальные, часто искаженные положения конечностей, туловища или лица, которые более устойчивы по своей продолжительности, смена положения более медленна, чем при

атетозе. Дистония может быть генерализованной, односторонней, сегментарной или фокальной. Фокальные дистонии включают кривошею, которая затрагивает мышцы шеи; блефароспазм, который затрагивает лицевые мышцы вокруг глаз; ларингоспазм, которая затрагивает мышцы гортани; и писчий спазм. Предполагается, что эти расстройства вызваны дисфункцией базальных ядер, хотя обычно очагового поражения не обнаруживается.

Первичная идиопатическая торсионная дистония, ранее называвшаяся мышечно-деформирующей дистонией, является редким наследственным заболеванием, вызывающим генерализованную дистонию. Дистония также может наблюдаться при других заболеваниях, которые, как известно, могут поражать базальные ядра, таких как опухоль, абсцесс, инфаркт, отравление угарным газом, болезнь Вильсона-Коновалова, БГ и БП. Эпизоды дистонической позы также возникают во время определенных видов фокальных припадков из-за распространения судорожной активности на базальные ядра.

Дистонии или более быстрые дискинезии, такие как атетоз или хорей, могут наблюдаться как остро, так и после длительного приема дофаминергических антагонистов, включая многие нейролептические и противорвотные препараты. Длительное их применение может вызвать отсроченную или запоздалую дискинезию, которая часто проявляется хореическими дискинезиями полости рта и языка. Примерно в одной трети случаев поздняя дискинезия остается достаточно выраженной, несмотря на отмену препаратов. Другие дискинезии, остро вызванные этими препаратами, включая дистонию и паркинсонизм, обычно обратимы, хотя иногда для выздоровления требуется до нескольких месяцев. Паркинсонизм довольно часто встречается при приеме нейролептиков и противорвотных дофаминергических антагонистов, и поэтому с профилактической целью часто используются антихолинергические препараты вместе с нейролептиками, особенно у молодых пациентов.

Важным заболеванием, которое необходимо распознать на ранней стадии, является болезнь Вильсона (Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация), аутомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением выделения меди с желчью, которое вызывает прогрессирующую дегенерацию печени и базальных ядер. Типичные неврологические проявления включают постепенное развитие дизартрии, дистонии, ригидности, тремора, хореоатетоза и выраженных психических расстройств. У некоторых пациентов наблюдается характерный тремор "бьющихся крыльев" ("wing beating"), при котором руки отведены с

согнутыми локтями, и дистония лица, вызывающая кривую улыбку, называемую сардонической (*risus sardonicus*). Печеночная недостаточность может быть характерным признаком, особенно у детей в возрасте до 10 лет. Почти все пациенты с неврологическими проявлениями имеют наружные коричневатые отложения меди на роговице, называемые кольцами Кайзера–Флейшера, которые видны при офтальмологическом исследовании щелевой лампой, повышенные уровни меди в моче в течение 24 часов и понижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови. Иногда, в сомнительных случаях для постановки диагноза может потребоваться биопсия печени. Лечение препаратами, хелатирующими медь, такими как пеницилламин, или цинк для уменьшения поглощения меди, может остановить прогрессирование этого расстройства, поэтому ранняя диагностика имеет решающее значение для более благоприятного исхода. Братья и сестры таких пациентов также должны быть проверены на наличие бессимптомного течения болезни Вильсона-Коновалова.

Атетоз

Преимущественно атетоз характеризуется извивающимися, скручивающими движениями дистальных отделов конечностей, которые иногда сочетаются с более быстрыми хореическими движениями, что дает начало термину хореоатетоз. Важные причины появления атетоза включают в себя: перинатальную гипоксию с поражением базальных ядер, ядерную желтуху новорожденных, болезнь Вильсона-Коновалова, атаксия-телеангиэктазию (синдром Луи-Бар), БГ и, среди прочего, применение нейролептиков или противорвотных препаратов. Кроме того, пациенты с БП, которые получают лечение леводопой, могут испытывать инвалидизирующие гиперкинетические дискинезии, начиная от атетоза и заканчивая баллизмом, через определенное время после приема лекарств.

Хорея

Слово хорея буквально означает “танец” и применяется к двигательным расстройствам, характеризующимся почти непрерывными произвольными движениями, которые имеют плавные или отрывистые (прерывистые), постоянно меняющиеся черты. В легких случаях низкоамплитудную хорею можно ошибочно принять за ерзание или беспокойные движения конечностей. В попытке скрыть возникновение хореических движений, пациенты часто их включают в произвольные двигательные акты. В тяжелых случаях движения с высокой амплитудой напоминают неистовый “брейк-данс”, который длится постоянно,

прерывающий произвольные движения и усиливающийся во время отвлечения внимания или во время ходьбы. Хорея может поражает преимущественно проксимальные и дистальные отделы конечностей, туловище, шею, лицо и дыхательные мышцы.

Хорея обычно рассматривается как дискинетический побочный эффект леводопы при БП или как ранний или отсроченный (поздний) побочный эффект у пациентов, принимающих нейролептические или противорвотные препараты. Существует множество других причин хорей, включая перинатальную аноксию, отравление угарным газом, гипертиреоз, гипопаратиреоз, нарушения электролитов и уровня глюкозы, фенитоин и другие лекарственные средства или токсины, нейроакантоцитоз, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Леша-Нихана, нарушения обмена аминокислот и лизосомные болезни накопления. Гемихорея может возникать контралатерально очагу инфаркта мозга, кровоизлияния, опухоли, абсцессу или другим очаговым поражениям базальных ядер.

Баллизм

Движения в проксимальных мышцах конечностей с высокой амплитудой, более вращательными или бросковыми качествами (характеристиками), чем хорея, называются баллизмом. Наиболее распространенным типом является гемибаллизм, при котором наблюдаются односторонние бросковые движения конечностей, противоположные поражению базальных ядер. Классической причиной является лакунарный инфаркт в области СТЯ, который приводит к снижению паллидного торможения таламуса. Однако лакунарные инфаркты в других областях базальных ядер, особенно полосатого тела, также могут вызывать контралатеральный гемибаллизм. Гемибаллизм обычно сменяется в течение нескольких дней или недель более тонкими хореоатетозными движениями. Однако движения часто поначалу довольно затруднительны, и их можно улучшить с помощью дофаминергических антагонистов, таких как галоперидол. Иные причины гемибаллизма включают другие односторонние поражения базальных ядер, такие как кровоизлияние, опухоль, инфекции или воспаление.

Тики

Внезапное короткое движение/действие, которому предшествует побуждение выполнить его и после которого часто следует чувство облегчения. Двигательные тики обычно затрагивают лицо или шею и, реже, конечности. Вокальные тики могут быть короткими хрюканьями,

кашляющими звуками, воющими или похожими на лай звуками или даже более сложными вокализациями, которые иногда включают непристойные слова (копролалия). Тики составляют спектр расстройств, варьирующие от временных одиночных двигательных или вокальных тиков в детстве до синдрома Туретта (также известного как синдром Жилия де ла Туретта (Gilles de la Tourette's syndrome)), который характеризуется постоянными двигательными и вокальными тиками.

Помимо синдрома Туретта, существуют и другие идиопатические тиковые расстройства. Они связаны либо с двигательными, либо с вокальными тиками, но не с тем и другим. Наконец, тики иногда могут возникать вследствие таких поражений, как энцефалит, инфаркты, кровоизлияния или опухоли; однако у пациентов с этими состояниями обычно наблюдаются и другие аномалии в дополнение к тикам.

Миоклонус

Обычно считающийся самым быстрым из всех двигательных расстройств, миоклонус представляет собой внезапный, быстрый мышечный спазм, который может быть очаговым, односторонним или двусторонним. Миоклонус может иметь множество причин возникновения со всевозможными локализациями патологического очага, включая кору головного мозга, мозжечок, базальные ядра, ствол головного мозга и даже спинной мозг. Гипоксическое повреждение головного мозга, энцефалит и токсические или метаболические энцефалопатии являются распространенными причинами миоклонуса, наблюдаемого у тяжело больных пациентов. Миоклонус может быть результатом эпилептической активности коры головного мозга при таких заболеваниях, как ювенильная миоклоническая эпилепсия и прогрессирующая миоклоническая эпилепсия. Миоклонус может возникать как паранеопластический синдром, особенно при мелкоклеточном раке легкого, раке яичников или молочной железы и нейробластоме. Он также часто встречается при кортикобазальной дегенерации, при заболеваниях, связанных с прионами, таких как болезнь Крейтцфельда-Якоба, при лизосомных болезнях накопления и на поздних стадиях деменции с тельцами Леви или БА.

Астериксис (что означает “отсутствие фиксированного положения”), или порхающий тремор “flapping tremor”, является еще одной формой короткого быстрого движения, которое часто наблюдается при токсических или метаболических энцефалопатиях, особенно при печеночной недостаточности, и в этом случае его называют “печеночный хлопок” (“liver flap”). Исследователь может его выявить, попросив пациента держать обе

руки прямо перед грудной клеткой ладонями, обращенными вперед, и вытянутыми запястьями, как будто они “останавливают движение”. При астериксисе прерывистые короткие сгибательные движения видны на запястьях с двух сторон, когда пациент пытается удерживать эту позу. В отличие от миоклонуса, движения в астериксисе на самом деле вызваны не мышечными сокращениями, а кратковременными перерывами в сокращении разгибателей запястья, которые были зарегистрированы на ЭМГ (электромиография) как короткие периоды молчания, что отразилось в термине “отрицательный миоклонус”.

Тремор

Ритмичные колебательные движения называются тремором. Тремор отличается от миоклонуса и астериксиса тем, что активируются как мышцы-агонисты, так и мышцы-антагонисты, что попеременно приводит к ритмичным двунаправленным движениям. Тремор может иметь много причин возникновения. Локализация и специфические характеристики тремора (частота, амплитуда, форма волн тремора) могут помочь определить его этиологию.

Тремор чаще всего классифицируют как тремор покоя, постуральный тремор и интенционный тремор. Тремор покоя диагностируется, когда конечность(-и) и/или голова расслаблены, активно (произвольно) не противодействующие силе тяжести, то есть находятся в состоянии покоя. Чаще наблюдается, когда руки пациента лежат на коленях и его внимание отвлечено - например, во время обсуждения не связанных с тремором аспектов своей предыдущей истории болезни или при выполнении тонких движений пальцами (мелкая моторика) противоположной конечности. Тремор обычно уменьшается или прекращается, когда пациент двигает конечностями. Тремор покоя является важной особенностью (чертой) БП и иногда называется паркинсоническим тремором. Тремор часто асимметричен (всегда в дебюте заболевания) и затрагивает в основном кисти и верхние конечности, но он также может затрагивать нижние конечности и нижнюю челюсть (особенно на поздней стадии заболевания). Поскольку складывается впечатление, что пациенты перекачивают что-то между большим и другими пальцами, иногда используются термины "тремор по типу скатывания пилуль или счета монет". Тремор покоя обычно имеет частоту от 3,5 до 5,5 Герц.

Напротив, постуральный тремор диагностируется, когда пациент удерживает конечности и/или голову в определенном положении (имеет место активное противодействие силе земного притяжения) — например, обе

руки вытянуты параллельно полу, но исчезает в покое. ЭТ является наиболее типичным его примером, и, возможно, является наиболее распространенным из всех двигательных расстройств. Иногда его также называют семейным, доброкачественным или старческим (сенильным) тремором, хотя ни одно из этих названий не является правильным. ЭТ имеет частоту от 6 до 8 герц. Чаще всего он затрагивает (вовлекает) кисти или руки в целом (симметричное поражение), но также может поражать нижнюю челюсть, язык, голову, голосовые связки и, реже, ноги или даже туловище. Обычно тремор двусторонний, но может быть и асимметричным (атипичный вариант). Тремор по своей выраженности (амплитуде) может быть легким, умеренным или вызывать значительные функциональные нарушения. Пациенты часто жалуются на трудности с удержанием стакана воды, не пролив его, также у них могут быть проблемы с почерком. Тремор усиливается при стрессе и часто может быть купирован бета-адренергическими антагонистами, такими как пропранолол. При употреблении алкоголя тремор часто временно уменьшается или даже исчезает. Этот факт может вести к повышению количества употребления спиртных напитков лицами с ЭТ. ЭТ часто встречается в семьях с аутосомно-доминантным наследованием; однако встречаются и единичные (спорадические) случаи. Начало может наступить в любом возрасте от молодого до преклонного (пожилого), и имеет чаще тенденцию к незначительному прогрессированию с течением времени. В легких случаях лечение не требуется, а при более тяжелом течении часто наблюдается уменьшение симптомов на фоне приема бета-блокаторов или примидона. В очень тяжелых случаях может быть полезна вентролатеральная таламотомия или стимуляция таламуса.

Постуральный тремор также может быть вызван различными лекарственными препаратами, наркотическими средствами, нарушениями обмена веществ, алкогольной абстиненцией, сильным страхом, тревогой и другими состояниями. В некоторых случаях считается, что данный вид тремора является усилением нормального физиологического тремора, присутствующего у всех людей, но обычно не видимого без специального оборудования. Физиологический тремор имеет частоту от 7 до 11 Герц, что немного выше, чем при ЭТ, и может усиливаться кофеином. Кроме того, периферические нервно-мышечные расстройства могут вызывать постуральный (и интенционный) тремор. У некоторых пациентов с БП также наблюдается постуральный тремор в дополнение к более характерному тремору покоя.

Интенционный тремор также называют атаксическим тремором, потому что он обычно является признаком атаксии, связанной с повреждением мозжечка. Данный вид тремора возникает, когда пациент перемещает свою конечность к цели и параллельно развиваются нарастающие по амплитуде колебательные движения.

В практической деятельности иногда используется множество других терминов для обозначения тремора, и они могут вызывать путаницу. Тремор действия может означать либо постуральный, либо интенционный тремор, либо и то, и другое вместе. Статический тремор может означать как тремор покоя, так и постуральный тремор. Интенционный тремор иногда также называют кинетическим тремором. Когда тремор усиливается к концу движения, как это обычно бывает при интенционном треморе, это некоторые называют терминальным тремором (terminal tremor).

В дополнение к интенционному (атаксическому) тремору, поражения мозжечка могут вызывать другие виды тремора, которые возникают в состоянии покоя или при удержании позы. Несмотря на свое название, так называемый рубральный тремор, скорее всего, вызван поражением не красного ядра, а близлежащей верхней мозжечковой ножки или других мозжечковых структур. Рубральный тремор имеет частоту от 3 до 5 герц и обычно имеет низкую амплитуду в состоянии покоя, но он становится более сильным, как только конечности слегка отведены или предпринимаются попытки удержать позу или выполнить движение. Этот тремор обычно наблюдается при рассеянном склерозе или инфаркте ствола головного мозга и может напоминать тремор, наблюдаемый при болезни Вильсона-Коновалова.

Другие виды тремора покоя, наблюдаемые при расстройствах мозжечка, включают титубацию туловища и головы, связанную с поражением червя мозжечка, и небный тремор. Небный тремор известен своим постоянством во время сна, что отличает его от большинства других форм тремора. Небный тремор раньше назывался небным миоклонусом, но теперь классифицируется как тремор, потому что движения являются двухфазными, а не монофазными. Движения неба происходят с частотой от 1 до 2 Герц и иногда могут распространяться на лицо и даже проксимально на верхние конечности. Некоторые пациенты жалуются на то, что слышат “щелкающие звуки” из-за движений евстахиевой трубы, вызванных сокращениями небных мышц. Инъекции ботокса в мышцу напрягающую небную занавеску могут быть эффективным методом лечения. Небный тремор обычно вызывается поражением центрального тегментального тракта

(central tegmental tract), чаще всего при инфарктах ствола головного мозга, но также и при рассеянном склерозе или травме.

Некоторые другие расстройства, которые вызывают ритмичные или неритмичные движения, могут быть спутаны с тремором; к ним относятся клонус, миоклонус, хлопающий тремор (астериксис), фасцикуляции и фокальные клонические судороги. Эти расстройства не являются истинным тремором.

Вопросы для самоконтроля:

1. Дайте определение понятию «двигательные расстройства».
2. Какие двигательные расстройства относятся к гипокинетическим? Дайте их определение и характеристику.
3. Какие двигательные расстройства относятся к гиперкинетическим? Дайте определение и характеристику дистонии, атетозу и хорее.
4. Дайте определение и характеристику следующим двигательным расстройствам (баллизм, тики и миоклонус).
5. Назовите поражение каких ядер приводит к тем или иным двигательным расстройствам.
6. Дайте определение и характеристику тремору.

ГЛАВА № 4

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БП

Этиология

Изучение различных объективных характеристик большого числа пациентов с БП показало, что БП является многофакторным заболеванием с вероятными генетическими и негенетическими (экологическими) детерминантами.

Наследственные факторы

БП (идиопатическая БП и (моно)генные формы БП) представляет собой гетерогенную группу расстройств с общим патофизиологически значимым дофаминергическим дефицитом. Хотя наследственная БП встречается редко, существует тенденция к семейному проявлению БП. В последние годы было предпринято много усилий для выявления специфических и чувствительных биомаркеров спорадической и генетической форм БП. Исследования близнецов показывают, что наследственность играет относительно небольшую роль в популяции в целом, но наследственный компонент значительнее, если у одного близнеца заболевание начинается в возрасте моложе 50 лет. Более того, ПЭТ-исследования (позитронно-эмиссионная томография) близнецов показывают, что у большинства монозиготных близнецов от пациентов с БП наблюдается субклиническое снижение высвобождения дофамина, что увеличивает значимость наследственного компонента независимо от возраста начала заболевания.

Несмотря на то, что большинство случаев БП, по-видимому, носят спорадический характер, становится все более очевидным, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе БП, особенно если начало заболевания приходится на возраст младше 50 лет. Примерно у 20-25% пациентов есть по крайней мере один родственник первой линии с БП, и вероятность развития БП у родственников первой линии в 2-3 раза выше, чем у родственников контрольной группы. Наиболее убедительные доказательства генетического вклада в патогенез БП были представлены сообщениями о многочисленных семьях (династиях) с доминантно наследуемой, подтвержденной на аутопсии, БП. Сканирование генома у родственников Контурси (Contursi) греко-итальянского происхождения обнаружило генетический маркер на хромосоме 4q21q23, связанный с фенотипом БП. Последующие исследования выявили по меньшей мере три различные мутации в гене альфа-синуклеина (SNCA), первой моногенной форме БП, обозначенной как PARK1. В дополнение к типичным признакам

БП у этой семьи наблюдались деменция, выраженная гиповентиляция центрального генеза, ортостатическая гипотензия, выраженный миоклонус, недержание мочи и патологические изменения в пигментированных ядрах ствола головного мозга, гиппокампа и височной коре. Позже применение количественной ПЦР-амплификации гена SNCA в реальном времени показало, что в некоторых семьях с фенотипом БП, первоначально обозначенным как PARK 4, наблюдались дупликация и трипликация гена со значительным увеличением количества белка альфа-синуклеина. Таким образом, избыточная экспрессия альфа-синуклеина может привести к нейродегенеративному заболеванию с признаками, перекрещивающимися с БП, ДТЛ и МСА. На основании скрининга, вся кодирующая область гена у большого числа пациентов с БП показывает, что мутация в гене SNCA является всё же редкой причиной БП. Открытие связи между аутосомно-рецессивной, с ранним началом, леводопо-зависимой формой БП, с локусом на хромосоме 6q25.227 привело к последующему выявлению многочисленных мутаций в гене, называемом паркин (parkin) (PARK2). Этот ген размером 500 kb, 12-экзон гена кодирует белок из 465 аминокислот с активностью E3 убиквитинлигазы (E3 ubiquitin-ligase) посредством взаимодействия с ферментом, конъюгирующим убиквитин UbcH7 (E2). Связанный с комплексом Гольджи, белок паркина, как полагают, также участвует в везикулярном транспорте. Паркин прочно связывается с различными белками и микротрубочками, нарушение которых у пациентов с мутациями паркина влияет на везикулярный транспорт и может способствовать нигростриарной дегенерации. В то время как нормальный паркин участвует в убиквитинировании и последующей деградации определенных белков протеасомами, мутированный белок паркина теряет эту способность и, таким образом, может привести к накоплению белков, вызывая избирательную гибель нервных клеток без образования телец Леви. В дополнение к характерным симптомам БП, пациенты с PARK2 проявляют множество атипичных признаков, таких как гиперрефлексия, дистония, тремор ног, вегетативная дисфункция, сенсорная аксональная периферическая невропатия, выраженные нарушения сна, дискинезии, вызванные леводопой, психозы и другие поведенческие и психиатрические проблемы. Хотя PARK2 был выявлен у пациентов с поздним началом заболевания, около половины пациентов с началом БП в возрасте до 40 лет имеют мутации паркина.

В настоящее время открывается все большее число новых генов, вовлеченных в патогенез БП. Один локус, ассоциированный с БП, был обнаружен на хромосоме 2p13 (PARK3) в некоторых родах европейских

семей со средним возрастом начала заболевания 61 год. Хотя у некоторых представителей рода наблюдалась выраженная деменция, вскрытие в некоторых случаях подтвердило типичные патологические признаки БП, включая тельца Леви. Еще одним доказательством того, что нарушение нормальной деградации белка является важным патологическим механизмом нейродегенерации при БП, является обнаружение мутации в гене деубиквитинирующего фермента убиквитин-карбокситерминальной гидролазы L1 (UCHL1) на хромосоме 4p14 в немецкой семье с аутосомно-доминантной формой БП (PARK5). Мутации, предположительно, в гене PTEN-индуцированной киназы 1 (PINK1) на хромосоме 1p36 были выявлены в аутосомно-рецессивных семьях с ранним началом паркинсонизма (PARK6). Ген PINK1 предположительно кодирует серин-треонинкиназу (serine-threonine kinase), расположенную в митохондриях, что обеспечивает дальнейшую поддержку роли окислительного стресса в патогенезе БП. Средний возраст начала заболевания составляет четвертое десятилетие жизни, а течение довольно мягкое, ассоциированное с леводопу-индуцированными дискинезиями. Эти клинические признаки аналогичны таковым другой аутосомно-рецессивной формы БП (PARK7), локализованной в той же хромосомной области в гене DJ1. Помимо медленного прогрессирования и хорошего, длительного ответа на леводопу, у пациентов с мутацией DJ1 могут наблюдаться блефароспазм, дистония ног, беспокойство и комплекс расстройств паркинсонизма. В отличие от мутаций паркина, которые могут составлять до 50% случаев БП с ранним началом, мутации DJ1 составляют примерно 1% всех случаев раннего начала БП.

Другой локус, сопоставленный с хромосомой 12p11.23-q13.11 (PARK8), был первоначально идентифицирован в японской семье с типичной формой БП, унаследованным по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, и впоследствии было установлено, что он является наиболее распространенной формой семейной БП с поздним началом. Течение заболевания относительно мягкое, обычно проявляется односторонним тремором рук или ног без когнитивного дефицита; пациенты хорошо реагируют на препараты леводопы. Другие клинические фенотипы включали паркинсонизм с деменцией, галлюцинациями, вегетативной дисфункцией, амиотрофией или и то, и другое, а также типичный ЭТ. Анализ вскрытий демонстрирует различную патологию, начиная от наличия патологических телец Леви и тау-нейрофибрилярного клубка и заканчивая отсутствием патологических изменений. Ген, ответственный за PARK8 на хромосоме 12p11.2q13.1, называемый LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2, киназа 2 с высоким содержанием лейцина), принадлежит к семейству белков

ROCO и включает домен протеинкиназы класса MAPKKK и несколько других основных функциональных доменов. Продукт гена, белок под названием дардарин (dardarin) (от баскского слова dardara, что означает “тремор”), представляет собой новый белок, который, вероятно, функционирует как цитоплазматическая киназа, участвующая в фосфорилировании таких белков, как альфа-синуклеин и тау. LRRK2 тесно связан с различными мембранными и везикулярными структурами, мембрано-ассоциированными органеллами и микротрубочками, что указывает на его роль в везикулярном транспорте и обменных процессах на мембранах с участием белков (membrane and protein turnover), включая путь лизосомальной деградации. Было обнаружено, что эта мутация особенно часто встречается у пациентов с БП североафриканского происхождения и у пациентов-евреев-ашкеназов. Пенетрация генетических изменений довольно вариабельна, и у многих пожилых людей имеется мутация, однако никаких симптомов БП выявлено не было. Вариабельная пенетрантность и рост открытых генов, связанных с развитием БП и/или повышенной восприимчивостью к повреждающим факторам, в сочетании с растущим числом коммерчески доступных тестов ДНК/РНК, имеют очевидные клинические преимущества для направления пациентов на генетическое консультирование уже в настоящее время.

Стоит констатировать, что генетические аспекты развития БП сложны. Распространенные варианты могут способствовать риску развития БП и могут взаимодействовать с другими генетически обусловленными факторами и факторами окружающей среды. Поскольку патогенетические процессы (особенность иммунного ответа, например) при ГБП изучены лучше, чем при ИБП, пациенты с этими подтипами заболевания, вероятно, в первую очередь выиграют от терапии, модифицирующей течение заболевания. Также вероятен синергетический эффект между исследованиями моногенетических форм заболевания и ИБП. Недавние исследования показали, что связанные с заболеванием изменения, обнаруженные при генетически связанных формах БП (например, PARK-LRRK2, PARK-GBA), также могут быть обнаружены у пациентов, у которых не может быть обнаружено генетической причины. Даже если эти пациенты с ГБП в настоящее время представляют лишь небольшую группу (примерно 10%), ожидается, что доступность причинно-следственной терапии генетических форм БП существенно увеличит спрос на генетическое тестирование и консультирование. Самое последнее крупномасштабное исследование ассоциации генома (GWAS) выявило 70 локусов, влияющих на риск развития БП. Некоторые из этих локусов близки к генам, участвующим в системе лизосомальной аутофагии и иммунитете,

которые, вероятно, играют важную роль в обработке (утилизации) неправильно свернутого альфа-синуклеина. Приобретенные (соматические) мутации митохондриальной ДНК выявляются в нейронах ЧС при БП с ранним началом и также могут играть определенную роль в патогенезе заболевания. Эпигенетические факторы также могут способствовать патогенезу БП.

Учитывая убедительные генетические и экспериментальные данные, связывающие токсичность альфа-синуклеина с развитием БП, многие потенциальные терапевтические нейропротекторные стратегии были сосредоточены на механизмах удаления агрегатов альфа-синуклеина.

Приобретенные факторы:

Токсические факторы

Доказательства негенетических/экологических причин БП поступают в основном из двух источников: случайное открытие паркинсонизма у потребителей парентеральных наркотиков, подвергшихся загрязнению, МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (МРТР)), и эпидемиологические ассоциации ИБП и/или других форм паркинсонизма с определенным образом жизни или профессиональными воздействиями. Более 3 десятилетий назад открытие того, что у группы наркоманов развилась тяжелая форма паркинсонизма с реакцией на леводопу после парентерального введения аналога меперидина, загрязненного митохондриальным протоксином, МФТП, предположило, что токсины окружающей среды могут вызывать БП. Обнаружение паркинсонизма, вызванного МФТП, было значительным событием в научном понимании болезни, поскольку оно указывало на класс (тип) токсинов окружающей среды, которые могут быть важны при спорадических случаях заболевания. Хотя МФТП породил разработку воспроизводимых моделей паркинсонизма у многих видов животных, его роль у человека ограничивается наблюдением развития заболевания у наркоманов. Интригующие исследования подтвердили, что некоторые пестициды (например, паракват, ротенон) также могут воссоздавать паркинсонизм у животных, но их роль в заболевании человека до сих пор остается неопределенной.

Эпидемиологические исследования показывают, что воздействие металлов окружающей среды или органических токсинов может быть связано с повышенным риском развития БП или более ранним возрастом начала заболевания. Контролируемые исследования показали, что риск развития БП повышен у лиц, которые работали в сельскохозяйственной

промышленности, подвергались воздействию пестицидов и/или гербицидов или получили серьезную травму головы. Вопрос о том, предрасполагает ли воздействие сварочных работ к более раннему развитию БП, возможно, в результате отравления марганцем, является спорным.

С другой стороны, риск развития БП, по-видимому, ниже у тех, кто употребляет в пищу продукты с высоким содержанием антиоксидантов, а также у тех, кто употребляет кофеин и/или курит. Однако научных доказательств этому до сих пор не получено.

Хотя БП и онкология являются двумя различными по патогенезу заболеваниями, которые являются результатом либо дегенерации, либо чрезмерной пролиферации, соответственно. Некоторые недавние исследования предоставили доказательства того, что, хотя БП обеспечивает определенный тип биологической защиты от большинства видов онкологических заболеваний (рака), болезнь повышает риск развития других видов рака, таких как меланома. Взаимосвязь между БП и меланомой изучается, однако более высокая частота меланомы, по-видимому, не связана с препаратами. Возможно, что высокие концентрации альфа-синуклеина в коже пациентов с БП могут увеличить риск развития меланомы за счет ингибирования тирозингидроксилазы (tyrosine hydroxylase), общего фермента для дофамина и меланина, или каким-либо другим механизмом.

Пестициды и употребление колодезной воды

Предполагается, что воздействие экологически значимых уровней пестицидов связано с повышенным риском неврологических расстройств, таких как БП. Исследования показали, что воздействие пестицидов, связано с повышенным риском развития БП, с коэффициентом вероятности 4,17 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,15-15,6); однако эти пестициды не так легко обнаруживаются в подземных водах из-за сродства к почве. Другие исследования были сосредоточены на пестицидах, которые чаще всего связаны с загрязнением подземных вод и потенциальным воздействием через питьевую воду, включая водорастворимые гербициды, такие как атразин (atrazine), который связывают с повышенным риском развития БП, 2,5 (95% ДИ: 1,3-4,5)₆ и 1,8 (95% ДИ: 1,0-3,3). И манеб, и паракват были идентифицированы как нейротоксичные соединения; однако оба пестицида легко связываются с частицами почвы, не подвижны в ней и не представляют значительной угрозы для подземных вод. Учитывая это, недавнее внимание к водорастворимым гербицидам, таким как атразин, стало важным при оценке воздействия пестицидов на окружающую среду среди населения в целом.

Были предложены следующие биологические механизмы токсического действия пестицидов в отношении нейронов: ингибирование альдегиддегидрогеназы, участвующей в метаболизме ксенобиотиков, чередование катаболических путей дофамина и уровней глутатиона, и дофаминергическая нейротоксичность, инициируемая снижением дофамина стриатума после воздействия атразина, который может влиять на везикулярный и синаптосомный захват. Кроме того, полиморфизм некоторых генов, включая АТФ-связывающий Р-гликопротеин 1 (cassette sub-family B member 1 (ABCВ1)), или белок множественной лекарственной устойчивости 1 (мембранный белок, гликопротеин из семейства ABC-переносчиков), глутатион-S-трансфераза Р 1 (glutation S-transferase pi 1) (представляет собой фермент, который у людей кодируется геном GSTP1 (GSTP1-Alw26I)), сывороточная параоксоназа и арилэстераза 1 (serum paraoxonase and arylesterase 1) (также известная как А-эстераза, гомоцистеинтиолактоназа или сывороточная арилдиалкилфосфатаза 1, представляет собой фермент, который у человека кодируется геном PON1) после воздействия пестицидов могут увеличивать риск развития БП.

Исследования на животных показали, что атразин снижает уровень дофамина в тканях, препятствуя накоплению везикул и/или поглощению дофамина клетками.

Исследование на большой популяции с учетом возраста, расы/этнической принадлежности и пола выявило положительную связь между развитием БП и определенным содержанием пестицидов в подземных водах. Пространственное распределение измеренных уровней пестицидов в подземных водах отличается тем, что районы преимущественно сельскохозяйственного землепользования имеют самые высокие уровни пестицидов. Учитывая, что на каждые 0,01 мг/л увеличения содержания пестицидов в подземных водах риск развития БП увеличивается на 3%, то у населения, проживающего в районах с наибольшим содержанием пестицидов, риск увеличивается на 200%.

Также данные, полученные на большой когорте, свидетельствуют о значительной связи между прогнозируемым воздействием, определяемым местом жительства субъекта, и БП со статистически значимой зависимостью «доза–эффект». Выводы недавних исследований связали показатели применения пестицидов в районах сельскохозяйственного землепользования и местоположением жилых помещений для оценки воздействия за 20-летний период. Результаты показали, что скважины, которые с большой вероятностью были загрязнены пестицидами, были связаны с более высоким

риском развития БП и что большее количество пестицидов также увеличивало риск.

При изучении населения, проживающего в основном в сельскохозяйственных регионах, было установлено, что пациенты с БП с большей вероятностью были сельскохозяйственными работниками, но детство, проведенное на ферме, не влияло на риск развития БП. Эти исследования подтверждают теорию о том, что сельская жизнь и сельскохозяйственная работа являются факторами риска развития БП. При этом ряд данных говорит о том, что распространенность и заболеваемость БП в городских округах были выше, чем в сельской местности, что авторы объясняют изменчивостью определения 'сельская местность' из-за экономических и демографических характеристик.

Также к ограничениям исследований относится анализ только водорастворимых пестицидов, поскольку они представляют значительный риск для подземных вод в связи с их подвижностью в почве и растворимости в воде. Другие пестициды гораздо менее подвижны в почве и не представляют значительного риска загрязнения грунтовых вод.

Воздействие пестицидов на индивидуальном уровне должно оценивать внутреннюю дозу, а не носить только экологический характер. Считается, что оценки экологического воздействия могут привести к неправильной классификации воздействия и искажению статистических результатов. Необходимы дальнейшие исследования, которые оценивают воздействие на индивидуальном уровне или индивидуальную внутреннюю дозу с использованием лабораторных и инструментальных биомаркеров.

Травма головы

Объединенные данные обсервационного исследования предполагают, что травма головы является второстепенным, но значительным фактором риска развития БП. Появляется все больше свидетельств того, что люди, которые перенесли повторные травмы головы, особенно спортсмены, такие как боксеры, жокеи, игроки американского футбола и регби, подвержены риску развития целого ряда дегенеративных неврологических проявлений, включая паркинсонизм, деменцию и болезнь двигательного нейрона, хотя обследование этих субъектов, как правило, выявляет альтернативную патологию, чем та, которая обычно ассоциируется с БП.

Воздействие других веществ

В отличие от других распространенных хронических заболеваний, существует ряд интригующих, но негативных ассоциаций (отрицательная корреляция) с БП и факторами образа жизни, такими как курение, кофеин и алкоголь. Кроме того, существует ряд лекарств, для которых в обсервационных исследованиях сообщалось о негативных ассоциациях (отрицательная корреляция) с БП, включая блокаторы кальциевых каналов, НПВС и статины. В настоящее время некоторые из них являются центром внимания клинических исследований, изучающих их потенциальное применение при БП.

Также клинические исследования кофеина для лечения чрезмерной дневной сонливости при БП выявили улучшение двигательной функции испытуемых. На моделях БП у лабораторных животных, были показаны защитные эффекты никотина при повреждении нигростриатума.

Существует еще одна отрицательная корреляционная связь между **уровнями мочевины** в сыворотке крови и БП, причем ряд исследований демонстрирует "защитный" эффект высокого уровня мочевины. Самое последнее из этих исследований является примером менделевской рандомизации (MR, Mendelian randomisation), которая является убедительным методом оценки случайных связей между факторами риска и заболеванием. Было показано, что статус гена SLC2A9 (его однонуклеотидные полиморфизмы объясняют пропорцию генетически обусловленной изменчивости уровня мочевины в сыворотке крови) был связан с повышенным содержанием мочевины в сыворотке крови и с более медленным прогрессированием заболевания на ранних стадиях БП. Ряд исследователей рассматривают терапевтическую модуляцию уровней мочевины весьма перспективной мишенью (целью) для клинических испытаний.

Растущая научно-исследовательская активность в изучении взаимосвязи между генами и окружающей средой будет способствовать лучшему пониманию причинно-следственных связей БП. При этом стоит учитывать (а это касается многих заболеваний), что общая картина риска БП остается неполной из-за очевидной и существенной случайности его возникновения, наличия скрытых факторов риска либо из-за редкости, повсеместности или плохой их оценки, либо из-за того факта, что болезнь, как правило, поражает людей с умеренным риском, просто потому, что тех, кто подвергаются "наибольшему риску" гораздо меньше.

Нейровоспалительная основа нейродегенерации при БП

Нейровоспаление является общей чертой нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся активацией микроглии, повышенным уровнем воспалительных цитокинов и сниженным количеством противовоспалительных молекул. Эта активация вызывает дополнительное повреждение дофаминергических нейронов и может привести к хроническому воспалению. Ряд исследователей считает, что у ряда пациентов с БП причиной развития заболевания послужила инфекция в прошлом, которая запустила процесс нейровоспаления в базальных ядрах с последующим развитием избирательной, локальной нейродегенерации. Гипотеза «двойного удара» этиопатогенеза БП, сформированная Braak H., говорит о возможной роли инфекционного агента в развитии БП. Согласно этой гипотезе, существует некий нейротропный патоген, который попадает в нервную систему через слизистую носовой полости (через обонятельный путь) и/или слизистую кишечника (через кишечные сплетения и преганглионарные волокна блуждающего нерва), в конце концов, приводящий к каскаду нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов в компактной части чёрной субстанции.

Альтернативно Skinner была предложена теория “бей и беги” “hit and run”, в которой большая роль в развитии БП также отводится вирусным и/или бактериальным инфекциям. Данная теория, говорит о том, что инфекция, попав в организм, запускает процесс нейровоспаления и нейродегенерации – так называемый удар (hit), при этом поддержание и усугубление этих процессов осуществляется даже после элиминации инфекционного агента из организма – так называемый побег (run).

Нейровоспаление ранее часто рассматривалось только как реакция на уже имеющуюся нейродегенерацию. Более поздние исследования показывают, что нейровоспаление может быть значительным и существенным фактором, способствующим агрегации альфа-синуклеина и нейродегенеративному процессу, а эпидемиологические исследования предоставили доказательства связи между заболеваниями с периферическим воспалением (например, диабетом 2 типа и воспалительными заболеваниями кишечника) и повышенным риском развития БП. Генетические исследования также связывают варианты (различные фенотипы) гена HLA с риском развития БП с поздним началом.

Биохимия БП

Научные знания о нейротрансмиттерах базальных ядер и действию фармакологических средств быстро растут. Кроме дофамина существует множество других нейротрансмиттеров (глутамат, глицин, ГАМК, аспарагинат, адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и другие), которые играют определенную роль в моторных и немоторных функциях. При этом неуклонно расширяется спектр практического использования фундаментальных научных знаний в области прикладного изучения патологического процесса, нейровизуализации и терапии. Так известно, что катехоламины и аминокислотные нейротрансмиттеры сосуществуют с пептидами. Это сосуществование обуславливает гистопатологическую дифференцировку среди средних шипиковых нейронов полосатого тела, которые секретируют ГАМК (ГАМКергические нейроны), и дополнительно объясняет специфическую природу и прогрессирование нейродегенерации в области базальных ядер. Современным технологиям нейровизуализации поспособствовала разработка радиофармацевтических лигандов (pharmaceutical ligands) с такими дискретными мишенями (discrete targets), как переносчик дофамина на пресинаптическом дофаминовом нейроне и субпопуляции дофаминовых рецепторов на постсинаптическом нейроне. Фармацевтическая промышленность ищет способы для обеспечения более целенаправленной и более физиологичной стимуляции рецепторов нейротрансмиттеров и расширяет свои исследования от первичных мишеней до подходов, которые могут изменять чувствительность первичных мишеней.

Глутамат используется в большинстве возбуждающих синапсов базальных ядер и их соединений, в том числе от коры головного мозга до полосатого тела, от СТЯ до внутреннего сегмента БШ и таламокортикальных проекций. Проекция от полосатого тела к внешнему и внутреннему сегментам БШ, от внешнего сегмента БШ к СТЯ и от внутреннего сегмента БШ к таламусу являются тормозными и используют ГАМК. Средние шипиковые ГАМКергические нейроны прямого пути одновременно используют вещество Р и динорфин (dynorphin). ГАМКергические нейроны непрямого пути содержат энкефалин. Дофамин является основным нейромедиатором в нигростриарной дофаминовой системе; он обладает возбуждающим или ингибирующим действием в зависимости от свойств стимулируемого рецептора. Ацетилхолин содержится в больших бесшипиковых вставочных стриарных нейронах (large aspiny striatal interneurons) и ППЯ (педункулопонтинные ядра, pedunculopontine nuclei). Норэпинефрин, важный для вегетативной нервной системы, сконцентрирован в латеральной покрышке и голубом пятне. Серотонин

содержится в дорсальном ядре шва ствола головного мозга, гиппокампе, мозжечке и спинном мозге.

Для каждого из этих нейротрансмиттеров может существовать несколько типов рецепторов. Глутамат активен в отношении ряда рецепторов лиганд-зависимых ионных каналов, названных в честь их селективных агонистов: N-метил-D-аспартата (НМДА) (N-methyl-d-aspartate (NMDA)), альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМПК) (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA)) и каината (kainate). Рецептор НМДА был в центре особого внимания из-за его потенциальной роли в эксайтотоксическом повреждении нейронов. Существуют также метаботропные глутаматные рецепторы. Существует два класса ГАМК-рецепторов: ГАМК_А и ГАМК_В (GABA_A and GABA_B). ГАМК_А-рецепторы представляют собой лиганд-зависимые хлорные каналы и имеют множество подтипов. ГАМК_В-рецептор является метаботропным рецептором. Было идентифицировано пять типов (от D1 до D5) и два семейства (D1 и D2) дофаминовых рецепторов. Семейство рецепторов D1 зависит от аденилатциклазы и содержит подтипы D1 и D5. Рецепторы D1 представлены в основном в прямом пути, коре головного мозга и лимбической системе. Рецепторы D2 расположены главным образом в непрямом пути, коре головного мозга и лимбической системе, а также в гипофизе. Существует два семейства ацетилхолиновых рецепторов: никотиновые и мускариновые. Мускариновые рецепторы делятся на два подтипа никотиновых и пять подтипов мускариновых рецепторов. Большинство стриарных холинергических рецепторов являются мускариновыми. В системе норэпинефрина есть две основные рецепторные системы, α и β . Существует множество различных подтипов рецепторов серотонина, включая рецепторы, связанные с G-белком в 5HT1, 5HT2, 5HT4, 5HT5, 5HT6 и 5HT7 семействах и 5HT3 лиганд-зависимых ионных каналов. Рецепторы аденозина A2A располагаются со стриарными рецепторами дофамина D₂ на ГАМКергических средних шипиковых нейронах, которые проецируются через не прямой стриопаллидарный путь к наружному сегменту БШ. Лекарственные препараты, нацеленные на определенные субпопуляции рецепторов, уже используются в клинической практике и продолжают разрабатываться фармацевтическими компаниями для лечения двигательных расстройств. Однако, по-прежнему в мире имеется недостаточный уровень знаний, о достоверной клинической пользе специфических агонистов и антагонистов рецепторов.

Механизмы нейродегенерации

Многие из нейродегенеративных двигательных расстройств обладают общим свойством повреждения нейронов, вызванного накоплением патологических белков, которые оказывают токсическое действие. Чтобы белок нормально функционировал, он должен быть правильно синтезирован и свернут в свою нормальную трехмерную структуру. Синтезирующимся белкам помогают сворачиваться молекулы шаперонов. Белки, которые неправильно свернуты, иным образом повреждены или срок их службы истек, разрушаются с помощью убиквитин-зависимой протеасомной системы деградации белков (ubiquitin-dependent proteasome protein degradation system). В убиквитин-зависимой протеасомной системе деградирующие белки сначала помечаются путем присоединения полиубиквитиновой цепи (polyubiquitin chain). Этот трехэтапный процесс включает этапы активации, конъюгации и лигирования, катализируемые тремя типами ферментов — E1, E2 и E3 соответственно. Полиубиквитиновый белок входит в 26S протеасому, цилиндрический комплекс пептидаз. Конечными продуктами действия протеасом являются фрагменты белка и полиубиквитин. Затем полиубиквитин разрушается и рециркулирует в клеточный пул убиквитина, процесс, требующий ферментативного действия убиквитин-карбокситерминальной гидролазы 1.

Каскад патологических событий, связывающих аномальную агрегацию белка с гибелью клеток, является предметом интенсивного исследования. Эти агрегаты являются наиболее значимыми изменениями в выживших клетках, однако их роль остается загадкой. Также считается, что образование агрегатов может быть защитным механизмом, изолирующим патологический белок от уязвимых клеточных процессов. Неправильно свернутые белки могут причинить наибольший вред, поскольку они образуют протофибриллы. Появляется все больше доказательств того, что предварительно сформированные фибриллы, полученные из полного и усеченного рекомбинантного альфа-синуклеина, проникают в нейроны, вероятно, путем эндоцитоза, и действуют как “семена”, которые индуцируют превращение растворимого эндогенного альфа-синуклеина в нерастворимые включения, тельца Леви, приводящие к прогрессирующему распространению нейродегенерации, подобной прионам.

Описаны следующие механизмы нейродегенерации при нарушении пространственной формы нативной структуры белка:

- потеря функции белка;
- взаимодействие мутантного белка с белком дикого типа;

- взаимодействие с другими белками, включая активацию факторов транскрипции каспазы;
- апоптоз;
- супрессия протеасомной функции;
- нарушение функции митохондрий;
- оксидатный стресс;
- активация микроглии.

Мутантный белок не способен выполнять витальные функции и/или может взаимодействовать с чужеродным белком. Мутантный белок, протофибриллы или агрегаты могут взаимодействовать с другими белками. Взаимодействие с факторами транскрипции может быть особенно важным. Мутантные белки могут активировать каспазы (caspases) или другими способами активировать апоптоз. Также они мешают внутриклеточному транспорту или другим жизненно важным процессам. При этом они могут подавлять активность протеасомы, увеличивая накопление белка, а также нарушать функцию митохондрий, делая клетки более уязвимыми к эксайтотоксичности. В дополнение к системе убиквитин-зависимой протеасомной системе лизосомы играют важную роль в деградации внутриклеточных белков посредством процесса, называемого аутофагией. Когда функции убиквитин-зависимой системы недостаточны для удаления внутриклеточных скоплений белка, аутофагия лизосом становится другим важным путем деградации патологического скопления белков, а также поврежденных или аномальных митохондрий. Также считается, что накопление железа, увеличенный окислительный стресс и активация микроглии играют важную роль в патогенезе различных нейродегенеративных расстройств.

Многие нейродегенеративные двигательные расстройства могут быть связаны с аномальным синтезом, патологической складчатостью, или деградацией специфических белков или группы. Также представление о том, что прогрессирование нейродегенеративных заболеваний опосредуется увеличением количества патологических белков, распространилось на широкий спектр мутировавших белков, включая альфа-синуклеин, таупротейн, хантингтин, SOD1 и TDP43.

В группу синуклеинопатий помимо БП включают ДТЛ, МСА. Таупатии представлены ПНП, КБД, семейной лобно-височной деменцией с паркинсонизмом, ПЭП, посттравматический паркинсонизм и болезнь Гуам. Полиглутаминовые заболевания (the polyglutamine (polyQ) diseases), представляющие собой группу нейродегенеративных расстройств,

вызываемых экспансией ЦАГ повторов, кодирующих длинный тракт polyQ в соответствующих белках, что приводит к патологическому удлинению полиглутаминового тракта, нарушению белковых взаимодействий и формированию нерастворимых амилоидоподобных включений в нейронах. К данным заболеваниям относятся БГ, дентаторубро-паллидолюисова атрофия и многие спиноцеребеллярные атаксии.

В ЦНС определенные популяции нейронов, по-видимому, избирательно уязвимы к различным механизмам гибели клеток. Эта избирательная дегенерация определенных популяций нейронов определяет фенотип расстройств. В настоящее время считается общепризнанным, что лучшее понимание различных патогенетических механизмов и способности к избирательному разрушению клеток может привести к разработке персонализированных нейропротекторных терапевтических подходов, которые будут благоприятно изменять течение нейродегенеративного заболевания.

Патогенез

Наиболее выраженные патологические изменения при БП происходят в компактной части ЧС. Невооруженным глазом черная субстанция кажется бледной. Микроскопические изменения включают потерю нейронов, глиоз и наличие внеклеточного пигмента. Выжившие (оставшиеся) нейроны могут иметь характерные цитоплазматические включения. Эти включения, называемые тельцами Леви, имеют плотное эозинофильное ядро и бледный ореол. Они содержат гиперфосфорилированные белки нейрофиламентов, липиды, железо, убиквитин и альфа-синуклеин. Пигментированные ядра в других частях ствола головного мозга, включая голубое пятно, дорсальное моторное ядро блуждающего нерва и другие, также могут содержать тельца Леви и характерные дегенеративные изменения. Также поражаются *substantia innominata* и боковые столбы спинного мозга. У пациентов с БП и деменцией наблюдается более диффузная распространенность телец Леви, возможно как проявление сопутствующей БА. Даже желудочно-кишечное и сердечное нервные сплетения пациентов с БП могут содержать тельца Леви и нейриты Леви, показывая, что БП - это заболевание ЦНС, которое характеризуется также специфическими патоморфологическими изменениями в других органах и системах.

Классификация стадий БП, предложенная Брааком (Braak H.), была разработана для описания прогрессирования нейропатологических изменений, связанных с БП. Согласно стадиям Браака, во время премоторных стадий (1 и 2) БП, наличие патологических включений ограничено

продолговатым мозгом и обонятельной луковицей. На стадиях 3 и 4 ЧС и другие ядра среднего мозга и базальные отделы переднего мозга (basal forebrain) являются центром вначале незначительных, а затем выраженных изменений, и болезнь достигает своей симптоматической фазы (стадии). На конечных стадиях (5 и 6) патологический процесс затрагивает кору (кору конечного мозга - telencephalic cortex) головного мозга. Хотя гипотеза Браака подтверждается ранними нарушениями обоняния, сна и вегетативной дисфункцией у пациентов с БП, однозначная истинность данной гипотезы было оспорено по многим причинам, такими как отсутствие данных о количестве клеток, коррелирующих с описанной патологией синуклеина, отсутствие данных иммуногистохимических исследований для идентификации типов пораженных нейронов, отсутствие патологических изменений в исследуемых микроскопических препаратах, которые бы коррелировали бы с имеющейся асимметрией клинических симптомов, отсутствие бульбарных нарушений как ранних признаков БП, и наблюдение, что синуклеинопатии, соответствующие стадиям 4 и 6 по Braak, были обнаружены у людей без каких-либо неврологических симптомов. Несмотря на то, что гипотеза Браака была оспорена, она дает полезную базу для понимания прогрессирования процессов нейродегенерации при БП.

Для дебюта клинических симптомов патологическому процессу, лежащему в основе ИБП, требуются годы, прежде чем будет достигнут достаточный для клинической манифестации объем повреждений. Считается, что изменения начинаются с появления начальных патологических повреждений и прогрессируют до полномасштабного клинического проявления болезни, при условии, что оно не прерывается преждевременно смертью отдельного пациента. В процессе течения заболевания степень тяжести (выраженности) морфологических изменений неуклонно возрастает, и происходят предсказуемые изменения в их топографическом распределении. Таким образом, эти нейродегенеративные изменения уже развиваются, в легкой или умеренной степени, в мозге людей, у которых еще не проявляются классические двигательные нарушения, связанные с ИБП (брадикинезия, ригидность, тремор покоя).

Таким образом можно констатировать, что ИБП - это заболевание, которое стереотипно претерпевает шесть стадий, каждая из которых характеризуется постоянным развитием характерных включений (телец), которые образуются только в нескольких предрасположенных типах нейронов. Эти включения присутствуют в вовлеченных нейронах в виде удлиненных и, частично, ветвящихся нейритов Леви или в виде шаровидных или сферических телец Леви. Включения состоят в основном из скоплений

неправильно свернутого, по большей части обычно пресинаптического белка, α -синуклеина. Патологические включения, связанные с ИБП, можно легко отличить от телец, связанных с другими синуклеопатиями, такими как МСА и болезнь Галлервордена-Шпатца. Кроме того, характерные нейроны, уязвимые при ИБП, отличают ее от всех других синуклеинопатий. Ассоциированные с ИБП тельца, не представляют собой случайные или типичные возрастные изменения в человеческом мозге, а скорее являются нейропатологическими признаками как доклинической, так и клинической стадий БП.

Стадии патогенеза БП (согласно гипотезе Н. Braak (2002)):

Различные типы уязвимых нервных клеток демонстрируют четкие различия в их соответствующей восприимчивости к дегенеративному процессу, лежащему в основе ИБП. Исходя из этого, в течение заболевания поражения развиваются последовательно, начиная с определенных участков и оттуда распространяясь по всему мозгу. Начальные изменения при БП развиваются в двух областях: в обонятельной луковице и связанных с ней частях переднего обонятельного ядра и в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва. Поскольку в большинстве изученных случаев патология не распространяется дальше обонятельных структур и не доходит до неокортекса или подкорковых структур, дорсальное моторное ядро блуждающего нерва можно рассматривать как основную отправную точку патологического процесса, который осуществляется по восходящему пути.

Самые первые патологические включения (нейриты Леви и тельца Леви) последовательно возникают в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва ствола головного мозга. На 2-ой стадии патологические изменения все еще ограничиваются продолговатым мозгом и прилегающими участками покрывки мозга. Увеличивается степень тяжести повреждения в области дорсального ядра блуждающего нерва и части каудальных ядер шва, в частности, большого ядра шва и Obscurus (обскурное ядро), а также в патологический процесс вовлекаются магноцеллюлярные субядра ретикулярной формации (промежуточная ретикулярная зона, гигантоклеточное ретикулярное ядро) и область голубого пятна. В настоящее время, при обычном неврологическом обследовании ИБП не может быть окончательно достоверно диагностирована ни на одной из этих первых двух стадий (пре-симптоматическая фаза). Однако у пациентов могут выявляться такие немоторные проявления/симптомы как гипо/аносмия, дисфункция ЖКТ, эмоциональные и сенсорные нарушения.

Отличительной чертой 3 и 4 стадий является вовлечение черной субстанции. Первоначально развиваются многочисленные, иногда чрезвычайно длинные, нейриты Леви, а затем тельца Леви появляются главным образом в меланинсодержащих нейронах заднелатерального субядра, компактной части. Поскольку, значимая потеря меланинсодержащих нейронов наблюдается на последующих стадиях заболевания, черная субстанция на 3 стадии макроскопически выглядит неповрежденной. Тем не менее, нарастает тяжесть повреждения ранее вовлеченных структур. На 4 стадии патологический процесс распространяется на передний мозг и поражает, среди прочего, магноцеллюлярные холинергические ядра (*magnocellular cholinergic nuclei*) базального отдела переднего мозга. В это же время вовлекается височный мезокортекс (*temporal mesocortex*) (промежуточная кора = паралимбическая кора). Образуя переходную зону между алло- и неокортексом (*allo- and neocortex*), височная мезокортекс представляет собой уникальную архитектурную единицу, которая исключительно хорошо развита только у высших приматов и, прежде всего, у людей. Сплетение нейритов Леви во втором секторе аллокортикального аммонова рога (*allocortical Ammon's horn* (англ.), *allocortical cornu Ammonis* (лат.)) развивается на 3 стадии и проникает в первый и третий сектора на последующих стадиях. Эта особенность, настолько характерная для последних двух стадий (3 и 4), что даже когда срезы через черную субстанцию недоступны, неврологический диагноз ИБП может быть выставлен только на основании их вовлечения. Весьма вероятно, что на промежуточных стадиях 3-4 пре-симптоматическая фаза постепенно уступает место клинически распознаваемой фазе ИБП.

На заключительных 5 и 6 стадиях нейродегенеративный процесс достигает своей максимальной распространенности и развивается полномасштабная клиническая картина, известная как ИБП. Пораженные части ЧС становятся почти лишенными меланинсодержащих нейронов и выглядят явно бледными при макроскопическом исследовании. Толстое сплетение нейритов Леви появляется во II–III слоях височного мезокортекса, в то время как многие пирамидные нейроны малого и среднего размера, расположенные в V и VI слоях, накапливают тельца Леви. Вегетативные, лимбические и сомато-моторные дисфункции выявляются клинически и становятся более сложными (выраженными), предположительно изменяемыми посредством последующего влияния функционального дефицита со стороны коры головного мозга. От области височного мезокортекса, как отправной точки, патологические включения тельца Леви постепенно распространяются по коре головного мозга. Тельца Леви

появляются сначала в ассоциативных областях высшего порядка неокортекса (стадия 5), затем в сенсорных ассоциативных областях первого порядка и премоторных полях и, наконец, в некоторых случаях, также в первичных сенсорных и моторных полях (стадия 6).

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите основные этиологические факторы развития БП.
2. Какова частота роли наследственных факторов в развитии БП?
3. Перечислите негенетические факторы развития заболевания.
4. Роль пестицидов и гербицидов в развитии заболевания.
5. Нейровоспаление в развитии БП
6. Что такое гипотеза “двойного удара”?
7. В чем суть теории “бей и беги”?
8. Назовите основные нейротрансмиттеры базальных ядер и их роль.
9. Опишите механизм нейродегенерации.
10. Что такое альфа-синуклеин?
11. Роль альфа-синуклеина в развитии заболевания?
12. Назовите основные черты патогенеза БП.
13. В какой структуре базальных ядер происходят основные патологические изменения при развитии БП?
14. Классификация стадий БП по Браак.
15. Дайте краткую характеристику стадий развития БП.

ГЛАВА № 5

ПРЕ-МОТОРНАЯ СТАДИЯ БП. ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ

Двигательные/моторные симптомы БП (ригидность, замедленность, тремор покоя и проблемы с равновесием) клинически выявляются позже морфологического дебюта патологического процесса, когда уже примерно потеряно более 50% дофаминергических нейронов черной субстанции. Симптоматическое лечение в большинстве случаев эффективно, но в настоящее время не существует лекарств, которые явно замедляли бы манифестацию моторных симптомов и/или прогрессирующее течение заболевания. Считается, хотя и окончательно не доказано, что патология может быть уже слишком запущена на этапе классического «моторного» диагноза, чтобы на нее могли повлиять потенциальные нейропротекторные методы лечения (при условии, что они доступны). Выявление людей на более ранних стадиях заболевания возможно проложило бы путь к клиническим испытаниям новых и/или перепрофилированных лекарств для предотвращения/задержки прогрессирования БП. Однако изменение (модифицирование) риска у тех, у кого еще нет «моторного» диагноза, представляет собой сложную задачу. Термины "ранняя стадия БП" или "группа риска БП" часто используются в научной литературе как синонимы из-за неопределенности в отношении точки, в которой начинается патологический процесс, но разъяснение будет важным, поскольку оно определит, предпринимается ли попытка профилактики на первичной или вторичной основе, и факторы, которые инициируют патологию, не обязательно могут быть те же, что и те, которые впоследствии стимулируют прогрессию БП. Неспособность в настоящее время определить активность заболевания до постановки клинического диагноза БП исключает различие между этими двумя терминами, но это ограничение может быть преодолено, учитывая текущие открытия в области исследования биомаркеров.

Идентификация лиц на самых ранних стадиях

Генетические факторы

Многочисленные научные исследования показали, что наличие семейного анамнеза БП увеличивает вероятность развития БП в 3-4,5 раза, и до 10% пациентов сообщают о семейном анамнезе БП. Исследования генетической основы БП предполагают лизосомальную и митохондриальную дисфункцию, а также нейровоспаление в патогенезе. Из подтвержденных моногенных форм БП большинство экзогенных факторов приводят к

нарушениям одного или нескольких из этих процессов, но большинство из них чрезвычайно редки и не учитывают повышенный риск на популяционном уровне. Центральными звеньями (игроками) в этом заболевании является α -синуклеин и мутации в гене SNCA (который кодирует этот белок), которые являются причиной семейной БП. Внутринейронное накопление α -синуклеина является патологическим признаком БП, и все больше доказательств свидетельствует о том, что фибриллярные и олигомерные формы белка могут быть нейротоксичными. Полная картина того, как эти сложные процессы в сочетании приводят к нейродегенерации, до сих пор до конца остается неполной, но современные теории включают возможность прионоподобного распространения α -синуклеина от клетки к клетке.

Мутации в гене LRRK2 являются наиболее распространенной известной генетической причиной БП, а мутация G2019S встречается в 4% наследственных и 1% спорадических случаев БП. Заболевание, связанное с LRRK2, имеет возраст-зависимую пенетрантность (28% в 59 лет, 51% в 69 лет и 74% в 79 лет), что означает, что только у части носителей (мутантного гена) разовьётся БП в течение жизни. Было выявлено, что носители мутаций гена LRRK2 имеют субклинические дофаминергические нарушения, измеренные с помощью функциональной визуализации, и более высокие показатели частоты немоторных признаков БП, чем у не носителей. У пациентов с БП и мутациями в LRRK2 двигательная картина может быть похожа на идиопатическую БП, но более широких (расширенных) проявлений может и не быть.

Гетерозиготные мутации в гене глюкоцереброзидазы (GBA) связаны с повышенным риском развития БП. Крупные исследования показали, что мутации GBA часто встречаются у евреев-ашкенази, в 15% пациентов и в 3% контрольной группы. В общей популяции пациентов с БП, 3,5% являются носителями мутаций GBA, связанных с заболеванием, по сравнению с <1% контрольной группы. Клинические особенности (черты) пациентов с БП и мутациями в GBA могут быть похожи на спорадическую БП и, как правило, реагировать на леводопу, но начало паркинсонизма может быть более ранним, а носители мутантного гена как правило, имеют более высокие показатели когнитивных нарушений и расстройства быстрой фазы сна (RBD – Rem sleep behaviour disorder; БДГ-фаза сна (быстрые движения глаз)). Кроме того, ранние немоторные признаки БП, такие как депрессия, субъективное расстройство быстрой фазы сна и обонятельная дисфункция, наблюдались у носителей мутаций GBA без БП, когда сравнивались со здоровой контрольной группой.

Изучение манифестирующих и неманифестирующих носителей мутаций в LRRK2 и GBA важно для понимания продромальной фазы БП и для изучения лекарств, нацеленных на конкретные пути. Когорты данных пациентов уже сформированы в различных странах мира для осуществления этих целей, но при более тщательном изучении могут возникнуть дополнительные различия между БП, связанной с этими мутациями, и спорадической болезнью. Другие примеры моногенной БП включают мутации, дупликации и трипликации гена SNCA, вызывающие доминантно-наследуемые формы БП, и мутации в PARK2, PINK1 и DJ1, вызывающие рецессивно-наследуемые формы БП, с более постепенным появлением. Данные моногенные причины БП слишком редки, чтобы основывать на них прогностические исследования, но они также дают важное представление о механизмах заболевания и терапевтических целях.

К сожалению, мутации в отдельных генах не учитывают весь наследуемый риск, проявляющийся при сложных заболеваниях. Исследования, основанные на улучшении полного генома, в которых большое количество неродственных случаев БП сравнивается с неродственной контрольной группой, показали, что существует по меньшей мере 28 независимых вариантов риска развития БП, которые увеличивают или уменьшают риск небольшим, но потенциально аддитивным (добавочным) способом. Это позволяет создавать профили полигенного риска, объединяя совокупный эффект нескольких вариантов для оценки риска развития БП или, более того, возраста начала заболевания. Однако, по оценкам математической обработки имеющихся данных, наследуемый компонент БП составляет примерно около 30% риска развития заболевания, а выявленные локусы риска и моногенные формы объясняют только около 5-10%. Со временем, с увеличением числа изученных случаев и контрольных групп, наряду с глубоким определением повторной последовательности и точным фенотипированием, будет выявлена большая доля наследственных форм БП. Влияние, которое генетическая изменчивость оказывает на БП, не ограничивается только риском заболевания, и конкретные варианты наследования, вероятно, будут дополнительно влиять на возраст начала заболевания, прогрессирование и фенотип. Кроме того, эти и дополнительные генетические факторы могут обосновывать терапевтический выбор в будущем в условиях клинической практики, а также и с точки зрения привлечения испытуемых к клиническим исследованиям. Генетическая архитектура (генетический код) БП постоянно расширяется и становится все более сложной. Это имеет значение для многих аспектов заболевания, однако другие факторы также важны при определении риска развития заболевания.

Ранние клинические признаки

Осознание важности изучения немоторных проявлений БП появилось в течение последних ряда лет. Немоторные симптомы проявляются рано, и имеются существенные доказательства того, что они также предшествуют постановке диагноза на несколько лет. Многочисленные ретро- и проспективные исследования свидетельствуют о следующих немоторных маркерах/проявлениях/симптомах возможного паркинсонического процесса: депрессия, тревога, констипация (запор) и эректильная дисфункция. При уже установленном диагнозе БП пациенты отмечают немоторные симптомы такими же неприятными, как и моторные нарушения, но их лечение по сравнению с двигательной дисфункцией часто весьма затруднено.

Наиболее характерными ранними немоторными признаками являются идиопатическая аносмия и расстройство поведения в фазе быстрого сна (РПБС, REM-sleep behavior disorder (RBD)). Аносмия относительно распространена среди стареющего населения и неспецифична, и лишь у части из них развивается в последующем нейродегенеративное заболевание. С другой стороны, РПБС относительно специфично для нейродегенераций и может предшествовать БП, ДТЛ и МСА. Важное различие лежит между субъективным РПБС (на основании клинического анамнеза или установки диагноза на основе вопросника) и тот, который официально диагностируется с помощью исследования ночного сна и полисомнографии (ПСГ). Подтвержденное РПБС методом ПСГ (подтвержденное полисомнографией РПБС) редко встречается среди населения в целом, и в крупнейшем наблюдательном исследовании было собрано чуть более 300 участников, несмотря на международные совместные усилия. Тем не менее, исследование ПСГ-подтвержденного РПБС дало положительные результаты, учитывая, что известно время, в течение которого определенная его часть перейдет в нейродегенеративное заболевание (25% через 3 года и 40% через 5 лет).

Характеристика немоторных признаков потенциально полезна для раннего выявления БП, и Общество двигательных расстройств (Movement Disorders society (MDS)) недавно опубликовало Критерии диагностики продромальной БП. В литературе первоначально ранняя фаза БП описывалась как "пре-моторная" фаза, но в последнее время это понятие исчезло в пользу признания того, что едва заметные двигательные признаки могут присутствовать и до постановки диагноза. Клинический диагноз БП требует выявления классических двигательных симптомов. А когда присутствуют едва заметные моторные нарушения, диагноз БП не может быть выставлен до тех пор, пока эти изменения не станут более явными (или

же пока не будут предложены и доказаны другие значимые лабораторные и/или инструментальные биомаркеры/характеристики). Учитывая, что незначительные или единичные двигательные нарушения возникают до постановки диагноза и наряду с ранними немоторными симптомами, этот период лучше называть пре-диагностической фазой (prediagnostic phase).

Учитывая доклинические патоморфологические изменения Общество двигательных расстройств рекомендует использовать в научных исследованиях БП следующую терминологию:

1. Доклиническая БП — наличие нейродегенеративной синуклеинопатии без клинических симптомов (эта стадия будет определяться лабораторными, морфологическими и/или инструментальными биомаркерами заболевания, когда они будут доступны).

2. Продромальная БП — наличие ранних клинических симптомов и признаков до того, как возможна общепринятая диагностика БП, основанная на классических моторных проявлениях.

3. Клиническая БП — диагноз БП был выставлен на основании наличия классических двигательных признаков.

Появление ретроспективных срезов баз данных первичной медицинской документации позволило детально изучить весь спектр ранних двигательных/моторных и немоторных симптомов, предшествующих развитию БП. Также считается, что достижения в области переносных инструментальных технологий (акселерометрия, мобильные приложения) и доступность дистанционного тестирования помогут объективно оценивать возникающую двигательную дисфункцию у лиц, подверженных риску БП. Были разработаны различные измерительные устройства (приборы), в том числе программные приложения (software), которые используют информацию о движении (в некоторых случаях и речи), полученную с помощью смартфонов и планшетных устройств, на основе специальных датчиков (акселерометров и/или гироскопов), которые измеряют (оценивают) походку, брадикинезию, дискинезию, тремор и ночные движения. Многие из этих устройств демонстрируют высокую чувствительность и специфичность при дифференциации пациентов с БП от контрольной группы и, вероятно, будут все чаще использоваться в клинической практике для руководства процесса принятия решений. Несмотря на указание того, что объективная двигательная дисфункция возникает до постановки диагноза при БП, в настоящее время существует несколько примеров применения дистанционных или переносных устройств для предварительной диагностики БП. Основным предсказуемым препятствием является обеспечение своевременных нормативных утверждений, одобрений для программного

обеспечения и устройств, которые соответствовали бы быстрым и непрерывным изменениям доступных технологий.

Маркеры визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ, ТКС)

Радионуклидная нейровизуализация (Radiotracer neuroimaging) с помощью ОФЭКТ (single photon emission computed tomography (SPECT)) или ПЭТ (positron emission tomography (PET)) и ТКС (transcranial sonography (TCS)) неоднократно демонстрировала способность дифференцировать пациентов с БП от здоровых людей с достаточной чувствительностью и специфичностью. Эти методы также могут потенциально выявлять признаки субклинической БП до постановки клинического диагноза. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием специальных радиофармпрепаратов позволяют оценить состояние пресинаптических (нигростриарных окончаний) и постсинаптических структур (стриарных нейронов). Методы являются высокоточными, специфичными, позволяют диагностировать заболевание на ранней стадии, а также отслеживать динамику прогрессирования. Однако из-за высокой стоимости и технической сложности исследований на сегодняшний день эти методы не нашли широкого применения в клинической практике. Исследования демонстрируют, что ОФЭКТ и ПЭТ, как правило, выявляют двусторонние аномалии у пациентов с односторонней БП и могут идентифицировать (выявлять) непораженных близнецов от пациентов с БП, у которых позже развивается БП. Использование ОФЭКТ, позволяет выставить клинический диагноз БП, как правило, после того, как наблюдается снижение связывания с (меченым) индикатором на 40-50%, и в среднем каждый год после постановки диагноза наблюдается снижение связывания в стриатуме на 11,2%. Мультитрейсерная (полииндикаторная, multitracer (англ.)) ПЭТ также показала ухудшение со временем у пациентов с установленной БП, однако она является дорогостоящей, если рассматривать возможность использования в больших масштабах (клинической практике).

Напротив, ТКС, демонстрирующая гиперэхогенность ЧС, по-видимому, является скорее статическим, чем изменяющимся (динамическим) маркером. Исследование лиц с легкими признаками паркинсонизма выявило чувствительность 91%, специфичность 82% и положительную прогностическую ценность (ППЦ) 93% диагностики гиперэхогенности ЧС. Однако, около 10% клинически здоровых людей могут иметь гиперэхогенный сигнал от черной субстанции и достоверно неизвестно имеют ли они повышенный риск развития БП. Простота, безопасность и

низкая цена метода дает возможность его использования ещё на пре-моторной стадии заболевания, но результаты должны соответствовать клинической картине (наличие пре-моторных симптомов). Для прогнозирования и отслеживания прогрессирования заболевания ТКС не может быть использована в связи со стабильностью гиперэхогенного сигнала от черной субстанции. Текущие усилия по улучшению стандартизации и количественного анализа ТКС и ОФЭКТ могут повысить их эффективность на пре-диагностической стадии заболевания, при этом ОФЭКТ с большей вероятностью продемонстрирует чувствительность к изменениям.

Высокопольные и современные импульсные последовательности МРТ также могут предоставить возможности для решения проблемы визуализации прогрессирования заболевания на пре-диагностической стадии БП. В единичных исследованиях сообщалось о корреляции аномалий микроструктур, выявленных при проведении МРТ, с результатами вскрытия и количественными различиями между пациентами с БП и здоровыми лицами с точки зрения отложения железа, потери нейромеланина и изменений в нигросоме 1 (nigrosome 1). В дополнение к едва заметным структурным нарушениям, применение функциональных методов МРТ показало различия в функциональной связи базальных ядер, активирующей и тормозной системами, а также связь с сенсомоторной областью между пациентами с БП и здоровой контрольной группой, некоторые из которых находятся под действием допаминергических препаратов.

Сцинтиграфия миокарда с использованием I^{123} - мета - йодбензилгуанидина (МИБГ, I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG)) в значительной степени изучалась в Японии, и многочисленные отчеты свидетельствуют о снижении поглощения МИБГ сердцем и средостением у пациентов с БП по сравнению со здоровой контрольной группой или лицами с другими дегенеративными причинами паркинсонизма. Поражение симпатического нерва сердца включает в себя непредвиденное определение телец Леви, которая, как полагают, является патологическим предшественником развития БП. Сообщалось об изменении поглощения МИБГ у пациентов с рядом ранних немоторных признаков БП, включая вегетативную дисфункцию, расстройства настроения и сна, что означает, что это может быть хорошим пре-диагностическим визуализационным маркером БП, однако необходимы дальнейшие исследования.

Маркеры биологических жидкостей и тканей

Учитывая предполагаемую центральную значимость α -синуклеина для развития заболевания, недавние стратегии исследования биомаркеров были сосредоточены на поиске и характеристике форм белка в различных

биологических жидкостях и тканях. Ранее кровь рассматривалась разочаровывающей мишенью, поскольку эритроциты содержат большое количество α -синуклеина, скрывая любую теоретически возможную разницу в уровнях между пациентами и контрольной группой, но были продемонстрированы некоторые групповые различия для DJ-1, мочевины, витамина D и IGF-1. Было показано, что аполипопротеин A1 плазмы крови выделяет пациентов от здоровых контрольных групп и, что интересно, также коррелирует с дефицитом переносчика дофамина при проведении ОФЭКТ у пациентов с гипосмией и семейным анамнезом БП, отобранных из исследования PARS.

Считается, что спинномозговая жидкость (ликвор), скорее всего, будет демонстрировать изменения, характерные для заболевания, происходящие в головном мозге. Тем не менее, ЛП является инвазивной и дорогостоящей процедурой по сравнению с забором крови. Поэтому ЛП вероятно, останется наиболее подходящей для использования в клинических испытаниях и в конкретных условиях клинической практики, если не удастся идентифицировать (выявить) высокоэффективный биомаркер в сыворотке крови. Потенциальные биомаркеры ликвора для БП включают α -синуклеин и DJ-1, причем A β 42 потенциально коррелирует с когнитивными нарушениями, а также различные формы тау-белка и легкие цепи нейрофиламента, отличающие БП от атипичных паркинсонических расстройств. Отдельно наблюдаемые изменения биомаркеров в слюне включают снижение уровня α -синуклеина и повышение уровня DJ-1 в слюне.

Патология α -синуклеина обнаруживается вне центральной нервной системы у пациентов с БП (в некоторых случаях даже до времени постановки диагноза) с использованием различных методов забора проб, иммуногистохимических методов в свежих и обработанных тканях. Кишечник был предложен в качестве места инициации патологии БП, но тяжесть местной, энтеральной синуклеинопатии плохо коррелирует с тяжестью заболевания. Кроме того, существует вариабельность в сообщениях о морфологических изменениях и отсутствие понимания того, что следует классифицировать как патологию Леви, а что нет. Это связано с тем, что проявления в кишечнике отличаются от того, что обычно наблюдается в головном мозге пациентов, а также имеет место факт, что контрольные лица имеют различное окрашивание α -синуклеина. Впрочем, потенциал биомаркеров кишечника по-прежнему считается высоким и может не ограничиваться отбором образцов тканей. В последнее время значимый интерес вызвали очевидные различия в микробиоте фекалий пациентов и контрольной группы.

Слюнные железы также могут быть периферическим источником для выявления патологии, связанной с БП. Однако, как и в случае с биопсией кишечника, инвазивный характер и стоимость взятия глубоких образцов тканей слюнных желез или полной колоноскопии в настоящее время делают оба источника неприемлемыми для широкого использования даже в научных исследованиях. Значительный интерес представляют работы, показывающие отложение синуклеина в биоптатах кожи, взятых у пациентов с БП.

Тем не менее, учитывая данные о величине риска, связанного с индивидуальными факторами риска и ранними немоторными проявлениями, наилучшая комбинация факторов риска для прогнозирования БП остается неизвестной. В настоящее время предпринимаются попытки объединить факторы риска для БП, чтобы повысить прогностическую способность методов, с которой людей с повышенным риском БП можно идентифицировать.

Рядом исследователей была обнаружена связь между дегенеративными изменениями сетчатки и развитием БП. Выявлена связь между истончением сетчатки и потерей дофаминергической активности в ЧС. Результаты проведенных работ свидетельствуют о том, что истончение сетчатки присутствует на ранних стадиях БП, коррелирует с тяжестью заболевания и может быть связано с дофаминергической дегенерацией. Считается, визуализация сетчатки может быть полезна для выявления патологических изменений, возникающих на ранних стадиях БП.

Вопросы для самоконтроля:

1. Дайте характеристику премоторной стадии БП.
2. Идентификация лиц на самых ранних стадиях заболевания.
3. Перечислите ранние клинические признаки (немоторные проявления).
4. Стадии БП согласно обществу двигательных расстройств.
5. Перечислите маркеры БП при нейровизуализации.
6. Назовите биомаркеры жидкостей и тканей при БП.
7. Роль премоторной стадии в настоящее время.

ГЛАВА № 6

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

На сегодняшний день является общепризнанным, что БП – это распространенное нейродегенеративное заболевание, вызванное потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Оно характеризуется асимметричной брадикинезией, ригидностью, тремором покоя (с одной стороны в ноге или, чаще, руке) и постуральной неустойчивостью (развивается только на поздних стадиях заболевания, когда уже обязательно должны присутствовать двусторонние моторные нарушения). Данные моторные симптомы (кроме постуральной неустойчивости), как правило, положительно реагируют на терапию леводопой. Паркинсонизм и вторичный паркинсонизм – это более общие термины, используемые для описания других заболеваний, которые имеют некоторые черты БП, в частности, брадикинезию и ригидность, но и обязательно другие нехарактерные для БП клинические проявления.

Синдром паркинсонизма может быть выставлен “ad oculos” (визуально) на расстоянии, однако порой это может быть затруднительно на ранней стадии даже для опытных специалистов. На сегодняшний день, диагностика БП на пре-моторной и ранней моторной стадиях является мишенью/целью многих исследований во всем мире. Диагноз «классической»/общепризнанной БП выставляется на основе характерной клинической картины моторных проявлений заболевания. Лабораторные и инструментальные исследования лишь помогают исключить другие возможные причины паркинсонизма. На 100% достоверный диагноз заболевания может быть установлен патоморфологически, что, однако, невозможно осуществить прижизненно.

Диагностическую трудность представляют и другие нейродегенеративные заболевания головного мозга, сопровождающиеся синдромом паркинсонизма. При этом стоит помнить, что облигатным признаком синдрома паркинсонизма является наличие гипокинезии. Как и при других двигательных расстройствах, возраст начала синдрома паркинсонизма безусловно важен для дифференциального диагноза. Хотя большинство пациентов – взрослые, паркинсонизм действительно может возникнуть в детском возрасте. БП, особенно дрожательная форма заболевания, обычно имеет постепенное начало и очень медленное прогрессирование, а форма с нарушением походки на фоне постуральной неустойчивости (postural instability gait difficulty (PIGD)) прогрессирует быстрее с менее благоприятным прогнозом. Пациенты с ранним началом

заболевания и пациенты с дрожательной формой, как правило, прогрессируют медленнее и с меньшей вероятностью имеют сопутствующие когнитивные нарушения, чем пациенты с постуральной неустойчивостью и нарушением походки. Другие расстройства (например, вызванные токсинами, церебральной аноксией/гипоксией или инфарктом головного мозга) могут проявляться внезапно или прогрессировать быстрее (приводя к так называемому злокачественному паркинсонизму) или даже могут спонтанно улучшаться (например, вызванные лекарствами, определенными формами энцефалита).

Диагноз БП основывается на характерных клинических моторных чертах. Вначале у пациентов могут возникать лишь незначительные трудности с использованием одной конечности: замедление движений и/или тремор покоя по гемитипу (сначала в одной конечности, чаще руке, а затем распространяется на другую конечность с той же стороны). С течением времени, все пациенты с ИБП имеют классическую триаду: тремор покоя, брадикинезию и мышечную ригидность по типу зубчатого колеса. Постуральная неустойчивость, которая вызывает нарушение походки и приводит к частым падениям, присоединяется на поздних стадиях заболевания, при наличии двусторонней моторной симптоматике. Стоит запомнить, что и при двусторонних моторных симптомах выраженность их часто остается асимметричной. Состояние в большинстве случаев улучшается на фоне лечения противопаркинсоническими препаратами.

Вторичный паркинсонизм следует подозревать у пациентов, которые не реагируют на терапию противопаркинсоническими препаратами, и в особенности леводопой, и в случаях с симметричными моторными симптомами или отсутствием тремора покоя (особенно при наличии постурального дрожания, хотя приблизительно у 30% пациентов с БП тремор не развивается). Причинами для разумного подозрения на другие заболевания (и не только нейродегенеративной природы) является наличие признаков атипичных для паркинсонических расстройств, например, постуральная неустойчивость на ранних стадиях или быстрое прогрессирование заболевания. При БП прогрессирование обычно протекает незаметно, в течение 5-15 лет, и в конечном счете может привести к серьезной инвалидности и смерти. Поскольку начало заболевания наступает в позднем возрасте, многие пациенты умирают от других причин, а не в результате БП. Быстрое прогрессирование заболевания, приводящее к инвалидности или смерти в короткие сроки, также является причиной для исключения других нейродегенеративных заболеваний.

Для оценки степени тяжести моторных и немоторных проявлений БП, а также для оценки скорости прогрессирования заболевания используется шкала MDS-UPDRS. II и III части данной шкалы используются для оценки эффективности терапии, проводимая с интервалом в 3 месяца. Данную шкалу можно использовать для оценки фармакологической пробы с леводопой, которая в свою очередь используется для дифференциальной диагностики между БП и синдромом паркинсонизма. Для проведения данной пробы пациенту необходимо выпить 250 мг леводопы в растворенном виде (до или через 1ч после еды), и через 30 мин-1 час оценивается эффект препарата. Временно, перед проведением пробы, должны быть отменены все противопаркинсонические препараты. Также можно рекомендовать прием домперидона 20 мг по 1т внутрь 3 раза в день с целью предупреждения тошноты. Стоит помнить, что данная проба может давать как ложноположительные (уменьшение моторных симптомов у лиц с дофаминзависимой дистонией), так и ложноотрицательные (снижение эффективности препарата из-за сопутствующих нарушений (желудочно-кишечных, например)). Ввиду этого, ее целесообразность является сомнительной при явных, достоверных клинических признаках БП и не рекомендуется для рутинной диагностики.

Учитывая случаи нарушения обоняния у пациентов с БП уже на ранней стадии заболевания, а также на пре-моторной стадии, некоторое значение может иметь оценка функционирования обоняния. Однако и при некоторых других нейродегенеративных заболеваниях (например, МСА, ДЛТ, БА) также может снижаться обоняние. Для объективизации результатов оценки обоняния могут использоваться различные обонятельные тесты (тест Пенсильванского университета (University of Pennsylvania Smell Identification Test), например, и другие).

У пациентов с синдромом паркинсонизма, который развился в молодом возрасте, строго обязательным является исключение гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД, болезнь Вильсона). Это достигается исследованием уровня церуллоплазмина и меди в крови и уровня меди в моче (лучше дважды, с разницей в 2 недели), а также обследованием роговицы при помощи щелевой лампы и проведением МРТ ГМ. В сомнительных случаях, а также для лучшего подтверждения данного диагноза необходима консультация генетика и/или проведение биопсии печени.

При подозрении на наследственную форму заболевания также можно направить пациента на ДНК-тестирование.

МРТ и КТ головного мозга проводится с целью исключения других заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма. При

проведении рутинного МРТ ГМ на ранних стадиях заболевания патологии не обнаруживается. На сегодняшний день, проведение исследования на высокопольном (3 и более Тесла) МР-томографе в режиме SWI позволяет обнаружить изменения в области черной субстанции – отсутствие “симптома хвоста ласточки”, который обнаруживается в норме.

Методы объективизации моторных симптомов БП

Стандартный неврологический осмотр позволяет достоверно диагностировать моторные симптомы БП. При этом разработаны следующие специфические клинические приемы для выявления скрытого дрожания у пациентов:

- рисование спирали или синусоиды,
- наливание воды из чаши,
- тест с панелью, имеющей 9 отверстий (9- hole pegboard test),
- тест лабиринта Гибсона,
- тест Херсонского (изменение почерка при письме с закрытыми глазами), наложение широкого листа бумаги на кисть вытянутой вперед руки больного, глаза, которого, закрыты.

Однако эти тесты основаны на их субъективной оценке пациентом и/или врачом наличия/отсутствия тремора, а также не позволяют количественно оценить частоту и амплитуду тремора.

Разработаны соответствующие опросники (шкалы) для оценки влияния тремора и других моторных симптомов БП на качество жизни пациента. Десятибалльная рейтинговая шкала, например, которая заполняется пациентом и/или врачом, используются для оценки величины тремора. Считается, что достоверность данных, полученных с их помощью, весьма сомнительная ввиду субъективизма исследователей/пациентов. Тем не менее их часто используют в клинических исследованиях в силу своей простоты. Для объективной оценки выраженности тремора тестирование проводится одним и тем же “заслепленным” исследователем при динамическом наблюдении за пациентом (-ами). Самооценка тремора по рейтинговым шкалам также не нашла широкого применения, хотя результаты, полученные у обученных пациентов, считаются достаточно достоверными.

В настоящее время существенная роль в объективизации тремора для проведения дифференциальной диагностики отводится инструментальным методам, регистрирующим перемещение пораженных частей тела при дрожании. Они представлены механическими системами, ЭМГ, оптическими методами, платформами с тензочувствительными датчиками,

акселерометрией, компьютерными задачами слежения (computer tracking tasks), графическими цифровыми планшетами, инфракрасными сенсорными системами (Мак- рефлекс) (infra- red sensor system – Mac- reflex).

Поверхностная ЭМГ используется для изучения тремора с конца XIX века. Метод оценивает суммарную активность только мышц- антагонистов, которые вызывают тремор пораженной области. У пациентов с БП запись ЭМГ характеризуется регулярными залпообразными высокоамплитудными вспышками осцилляций в виде «пачек» по 3- 7 в секунду, что делает похожей тремограмму на регулярную синусоиду.

Оптические системы основаны на использовании лазерного излучения и регистрирующих устройств, которые представлены спекл- оптическим и оптическим методами. К недостаткам методов следует отнести возможность регистрации движений лишь в 2- х плоскостях, сложность конструкции и интерпретации полученных данных.

Платформы с тензочувствительными датчиками обеспечивают регистрацию усилия в изометрическом режиме с последующим выделением быстрого произвольного компонента (тремора) из полученной траектории с помощью процедуры MATLAB “wden” и его энергетическим и фрактальным анализом, что, однако, не дает информации для специалиста об общепринятых и широко известных физических частотно- волновых характеристиках дрожания.

Акселерометрия

Относится к современным методам регистрации тремора. Она основана на регистрации ускорения, которое имеет место при любом движении, специальными датчиками – акселерометрами. Механизм их действия заключается в чувствительности к ускорению. Наличие ускорения вызывает изменение состояния датчика с формированием определенного электрического сигнала в определенной плоскости ускорения.

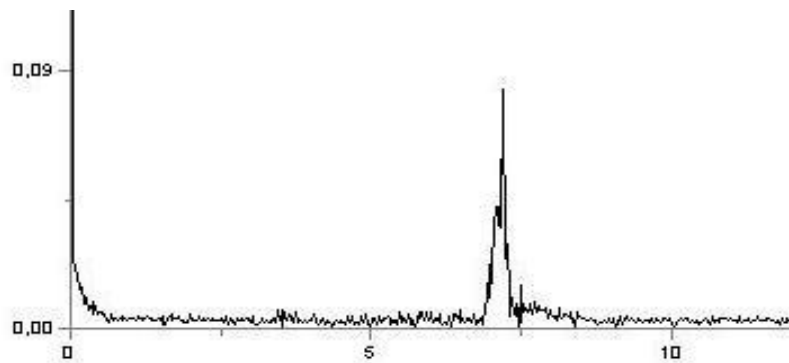
При треморе пораженная часть тела колеблется с определенной скоростью (ускорением), что ведет к активности датчика. Принцип работы акселерометра основан на втором законе движения Ньютона, который выражается следующей формулой:

$$F=m \times a,$$

где F – сила (Н), Н – ньютон; m - масса (кг); a – ускорение (m/c^2), которое измеряется в метрах, деленных на секунду в квадрате.

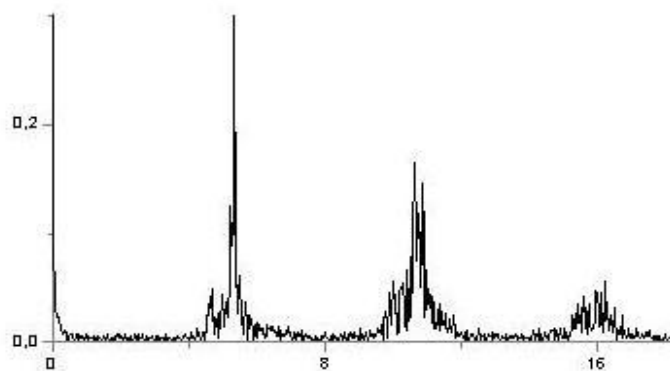
Для трансформации электрических сигналов, получаемых при движении датчиков, в цифровые и их ввода в компьютер используются аналогово- цифровые преобразователи, а для поиска данных о частоте

гармоник, формирующих колебание конечности, и их выраженности, а также при построении графа временных диаграмм кривой тремора для оценки волновых характеристик дрожания - быстрое Фурье-преобразование (Fast Fourier Transformation, FFT). При программной обработке зарегистрированного сигнала получают одночастотные и/или многочастотные (в зависимости от этиологии дрожания) спектры тремора, которые представлены на рисунках 2.6–2.7.



Ось X – частота дрожания (Гц), ось Y – амплитуда (ед.)

Рисунок 2.6 – Единичный гармоничный компонент со спектром ПД частотой 6,8 Гц и амплитудой 900 ед (пациент Н., 54 лет, ЭТ, собственное наблюдение)



Ось X – частота дрожания (Гц), ось Y – амплитуда (ед.)

Рисунок 2.7 – Трехгармонический компонент ПД с многочастотным спектром: 5,2; 10,6 и 16,0 Гц (пациент Б., 48 лет, БП, собственное наблюдение)

Первая публикация, посвященная клиническому применению акселерометрии для оценки моторных проявлений БП датируется 1970 годом (англоязычное медицинское издание), а в русскоязычном – 2006 годом. Высокая стоимость датчиков в течение долгого времени являлась фактором, ограничивающим развитие данной методики. Однако за последние годы их

цена значительно уменьшилась. В настоящее время на базе акселерометров созданы разнообразные приборы для мониторинга не только тремора, но и других моторных проявлений БП в домашних условиях и для длительной многоканальной амбулаторной акселерометрии.

Создание приборов, основанных на использовании акселерометров, рассматривается перспективным и экономически оправданным направлением для раннего определения моторных проявлений БП (тремора, скованности и нарушения походки) у лиц групп риска развития данного заболевания. Изучение динамики профилей физической активности у лиц с БП на основе акселерометрии позволяет получать объективную информацию об эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии.

В результате клинического использования метода акселерометрии были получены следующие частотные характеристики различных видов тремора, их результаты представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Типичная частота различных видов дрожания, полученных при проведении акселерометрии.

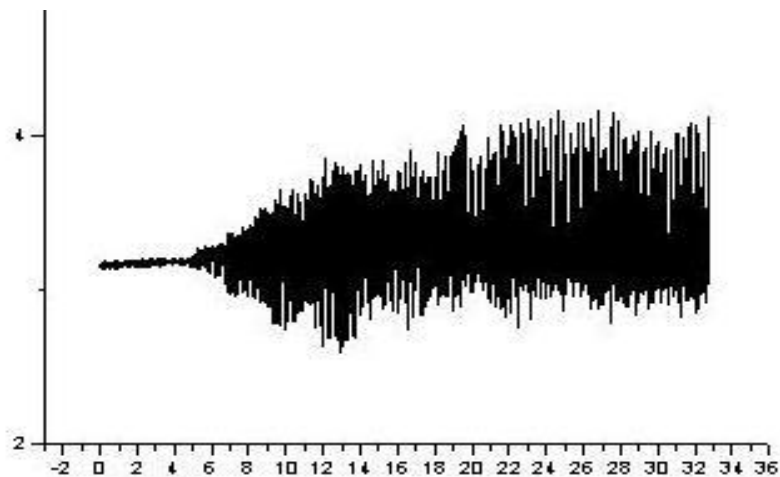
Диагноз	Частота, Гц	Вид тремора
Усиленный физиологический тремор	6- 10	Постуральный
Тремор при БП	4- 6	Покоя и постуральный
ЭТ	6- 9	Постуральный и кинетический
Ортостатический тремор	12- 15	Постуральный
Церебеллярный тремор	1- 3	Кинетический
Тремор Холмса	1- 3	Покоя и кинетический
Дистонический тремор	1- 9	Постуральный и кинетический
Нейропатический тремор	2- 9	Постуральный
Токсический тремор	2- 9	Специфический вид не обнаружен
Психогенный тремор	2- 9	Постуральный

Данные, приведенные в таблице 1.1, свидетельствуют о том, что при большинстве заболеваний спектр частот тремора перекрывается. Лишь ортостатический тремор имеет специфичную частоту 12- 15 Гц.

Стоит отметить, что методом акселерометрии были обнаружены разные виды тремора у пациентов с БП. Известно, что тремор покоя – типичный признак БП. Однако, постуральное дрожание чаще является более инвалидизирующим, чем тремор покоя. Исследование постурального дрожания методом акселерометрии при БП выявило два вида тремора,

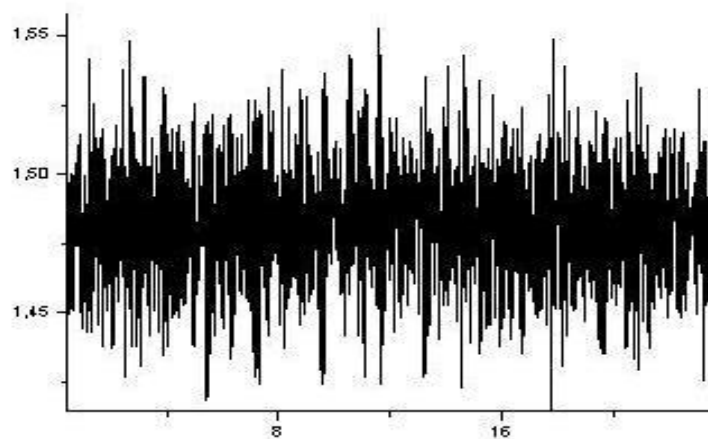
различающихся по времени задержки начала его появления после вытягивания руки вперед. Так у ряда пациентов постуральное дрожание развивалось сразу (без задержки), а у другой категории - являлось отсроченным, возвратным тремором покоя (*re-emergent rest tremor*), поскольку возникало в среднем через 10 секунд (вплоть до 47 секунд) после вытягивания руки перед туловищем. Частота его совпадала с частотой тремора покоя, и амплитуда так называемого постуральное дрожание уменьшалась под влиянием ДОФА-содержащих препаратов. В случае отсутствия задержки в проявлении постурального дрожания необходимо более тщательно изучить физические характеристики этого тремора (частота, число частотных пиков и др.) для исключения сочетания ЭТ и БП.

Для анализа волны тремора по временным диаграммам используется визуальная оценка вида акселерометрической кривой дрожания с выделением следующих ее двух типов: А) нарастающая и ненарастающая, Б) нерегулярная (неправильная) и синусоподобная (правильная).



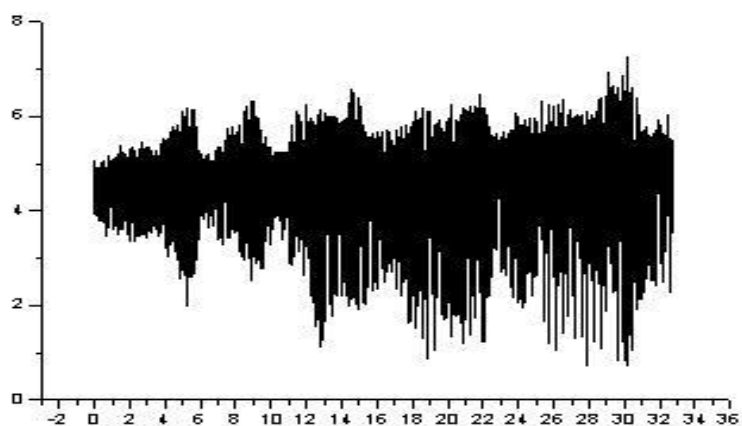
Ось X – время регистрации (секунды), ось Y – выраженность дрожания (ед.)

Рисунок 2.8 – Нарастающее ПД (возвратный ТП). После принятия частью тела постурального положения амплитуда дрожания значительно уменьшается, а затем характеризуется постепенным увеличением (*re-emerging tremor*) (пациент К., 62 года, БП 3 года, собственное наблюдение)



Оси X – время регистрации (секунды), ось Y – выраженность дрожания (ед.)

Рисунок 2.9 – Несинусоидный тремор. Дрожание носит нерегулярный характер (пациент П., 49 лет, постуральное дрожание при рассеянном склерозе, собственное наблюдение)



Ось X – время регистрации (секунды), ось Y – выраженность дрожания (ед.)

Рисунок 2.10 – Синусоидный тремор. Дрожание носит регулярный характер (пациент Г., 58 лет, БП, постуральное дрожание, собственное наблюдение)

Таким образом, акселерометрии может широко использоваться для получения объективной информации о моторных проявлениях БП (данные о частоте, амплитуде и волновых характеристиках дрожания, выраженности скованности и др.). Этот метод является наиболее перспективным из существующих на данный момент инструментальных способов диагностики моторных проявлений БП и может использоваться как на амбулаторном приеме, так и для суточного мониторинга моторных нарушений в повседневной жизни пациентов для диагностики и оценки эффективности лекарственной терапии.

В настоящее время для диагностики БП используются критерии банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании, состоящие из 3-х шагов:

1) Критерии диагностики синдрома паркинсонизма:

Гипокинезия в сочетании как минимум с одним из следующих признаков:

- тремор покоя (4-6 Гц)
- мышечная ригидность
- поструральная неустойчивость (не связанная с другими нарушениями ЦНС или ПНС)

2) Критерии, подтверждающие БП:

- одностороннее начало
- тремор покоя
- прогрессирующее течение заболевания
- сохранение асимметрии симптоматики по мере прогрессирования заболевания с преобладанием на первично-вовлеченной стороне

• выраженный положительный ответ на терапию леводопой
• наличие моторных флюктуаций на фоне приема препаратов леводопы

- эффективность терапии леводой в течение 5 и более лет

- длительное течение заболевания (10 и более лет)

3) Критерии исключения (или так называемые «красные флаги»):

- повторные ОНМК в анамнезе
- множественные ЧМТ в анамнезе
- семейный характер заболевания
- энцефалиты в анамнезе
- мозжечковые знаки
- пирамидные знаки (симптом Бабинского)
- окулогирные кризы
- прием нейролептиков на момент появления симптоматики
- длительная ремиссия
- односторонняя симптоматика на протяжении более 3-5 лет
- симметричность синдрома паркинсонизма
- паралич взора вниз
- выраженные бульбарные нарушения в первые 5 лет заболевания
- появление ранней поструральной неустойчивости (в первые 3 года) с частыми падениями

- выраженная и быстро прогрессирующая вегетативная дисфункция
- атрофия мозжечка или сообщающаяся гидроцефалия на КТ/МРТ
- контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм
- отсутствие положительного эффекта на терапию леводопой
- отсутствие характерных моторных симптомов в первые 5 лет заболевания
- раноразвивающаяся и быстро прогрессирующая деменция

Хотя, согласно публикации на Lancet, деменция была удалена как критерий исключения БП, даже если она является первым симптомом. Подобно тому, как многие немоторные признаки БП могут проявиться до появления моторных признаков, деменция может также проявиться до моторного начала. По международным данным, пациентов с диагнозом деменция с тельцами Леви также следует рассматривать как болеющих БП, если они соответствуют другим вышеприведенным критериям болезни Паркинсона Общества двигательных расстройств.

Вопросы для самоконтроля:

1. На основании чего выставляется диагноз БП?
2. Какие инструментальные данные необходимы для подтверждения диагноза БП?
3. Какие виды постурального дрожания могут обнаруживаться при БП?
4. Что такое критерии банка головного мозга Великобритании?
5. Какой симптом, характерный для БП, можно увидеть при проведении МРТ ГМ (3 и более тесла)?
6. Какие существуют вспомогательные критерии, подтверждающие наличие БП?

ГЛАВА №7

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БП С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз паркинсонизма часто сразу становится очевидным при первом контакте с пациентом. Маскообразное выражение лица, тихий голос, тремор покоя, скудость движений, шаркающая походка и согбенная поза сразу создают первое впечатление о паркинсонизме. Для дифференциальной диагностики между БП и синдромом паркинсонизма врач должен провести детальную оценку соматического и неврологического статусов пациента, исключая любые нетипичные для БП особенности.

Гипомимия часто является ранним признаком БП. Но иногда у пациентов выявляются широко раскрытые глаза, тревожное, обеспокоенное выражение лица из-за нахмуренных бровей (“признак procerus” (признак переносицы)) и глубоких складок на лице, что больше указывает на ПНП. Частота морганий обычно снижается, хотя также могут наблюдаться блефароклонус (повторяющиеся спазмы век при легком закрытии глаз) или рефлекторный блефароспазм (например, вызванный попаданием света в глаза или манипуляциями с веками). Спонтанный блефароспазм и апраксия открывания век встречаются/описываются в клинической практике реже. Пациенты с апраксией открывания век (не истинной апраксией) не могут открыть глаза после спонтанного или добровольного закрытия и часто вынуждены использовать пальцы, чтобы с силой открыть глаза, и как только глаза фиксируются на объекте, веки остаются открытыми. Примитивные рефлексы, включая неспособность подавлять моргание в ответ на постукивание по переносице (признак Майерсона, Maerson sign) и пальмоментальные рефлексы, неспецифичны и обычно присутствуют при многих паркинсонических расстройствах.

Различные типы тремора, в частности тремор покоя, часто сопровождают паркинсонические расстройства. Для оценки типа тремора пациенты сначала осматриваются с руками, лежащими на коленях или бедрах (отсутствуют активные мышечные сокращения в качестве противодействия силе притяжения Земли), далее держат руки в вытянутом положении или в горизонтальном положении с согнутыми в локтях и отведенными плечами, опущенными ладонями вниз перед лицом в так называемом “положении взмаха крыльев”. Тремор покоя часто возникает в новом положении после короткой (иногда до 40 секунд) задержки (re-emergent tremor), особенно при принятии конечностью постурального положения (имеются активные мышечные сокращения в качестве

противодействия силе притяжения Земли). Этот тип тремора часто является наиболее дискомфортным для пациентов, поскольку он мешает удерживать предметы против силы тяжести, а также может быть ошибочно отнесен к постуральному тремору и привести к ошибочному диагнозу как ЭТ. Истинный интенционный тремор, наблюдаемый при приближении пальца к носу, гораздо реже встречается у пациентов с БП и другими паркинсоническими расстройствами и обычно указывает на вовлечение мозжечковых связей (путей). Судорожный (миоклонический) постуральный тремор наводит на мысль о диагнозе МСА, а не БП. Тремор головы (титубация) предполагает диагноз, отличный от БП, такой как ЭТ, дистонический тремор шеи или мозжечковый тремор, связанный с мозжечковой формой МСА, спиноцеребеллярной атрофией или рассеянным склерозом.

На ранних стадиях заболевания многие пациенты с паркинсонизмом не подозревают о каком-либо моторном дефиците. Часто супруг пациента замечает уменьшение мимики лица (часто неверно истолковываемое как депрессия), уменьшение отмашки рук при ходьбе и замедление повседневной активности, особенно одевания, приема пищи и ходьбы. Затем пациент может заметить снижение ловкости рук, при этом медлительность и неуклюжесть мешают как повседневной, так и профессиональной активности. Симптоматика БП, как правило, асимметрична, особенно в начале заболевания. Боль в плече - один из наиболее распространенных ранних сенсорных симптомов БП, возможно, связанный с уменьшением размаха руки и вторичными изменениями в суставах или ригидностью мышц плеча, часто ошибочно диагностируемыми как периомартроз или цервикобрахиалгия (реже как бурсит, артрит или дисфункция вращательной манжеты). Пациенты могут длительное время лечиться в разных лечебных учреждениях с данными диагнозами без эффекта. Стоит помнить, что болезненная дистония и некоторые другие нозологии могут также способствовать боли и дискомфорту при БП.

Почерк часто становится неразборчивым и меньше (микрография), при этом скорость и размер уменьшаются по мере выполнения задачи. В конце концов текст может стать нечитабельным. Задачи по одеванию, такие как застегивание маленьких пуговиц или попадание в рукава, часто бывают затруднены. Навыки гигиены становятся всё более невозможны. Как и в случае с выполнением большинства других задач, недееспособность (инвалидизация) возрастает, если изначально поражается доминирующая рука; бритье, чистка зубов и другие повторяющиеся движения обычно страдают больше всего. Использование посуды становится затруднительным,

жевание затруднено, и может возникнуть удушье при глотании. Если последнее является ранней и заметной жалобой, то данный симптом необходимо рассматривать как бульбарные нарушения синдрома паркинсонизм-плюс на фоне ПНП или МСА.

В ходе развития заболевания речь становится невнятной и тихой (гипофония), и в результате пациентам часто приходится повторять произнесенные ранее фразы, словосочетания и слова для их понимания окружающими. Как и походка, речь может быть прерывистой; при этом она становится все быстрее и быстрее (тахифемия). Могут возникать различные нарушения речи, включая заикание и палилалию, непроизвольное повторение фразы с возрастающей скоростью. Ранние и выраженные изменения голоса часто указывают на диагноз, отличный от БП (например, палилалия чаще является признаком ПНП и МСА). Более резкий, гнусавый оттенок голоса, который весьма отличается от гипофонического монотона при БП, также наводит на мысль о диагнозе ПНП. Более высокий дрожащий, “плаксивый” голос может указывать на МСА, особенно если он связан с частыми вздохами, стридором гортани и другими респираторными нарушениями.

Еще одной проблемой, связанной с нарушением бульбарной функции, является чрезмерное слюноотделение и слюнотечение. Первоначально это может происходить только ночью, но позже оно может присутствовать в течение всего дня, иногда требуя постоянного использования салфетки или носового платка.

Садиться и вылезать из кресла или машины, залезать в ванну и вылезать из нее может стать проблематично, и большинство пациентов переключаются на душ вместо принятия ванны. Многие пациенты неверно истолковывают эти трудности как результат “слабости”. Общая потеря энергии и легкая утомляемость также являются распространенными жалобами. Ходьба становится замедленной и шаркающей, со сгибанием в коленях. Когда вовлечение асимметрично, одна нога может волочиться за другой. Затем шаг сокращается, а повороты включают в себя несколько шагов («поворот в блоке» en block). Позже пациенты могут отметить тенденцию двигаться все быстрее и быстрее с все более и более короткими шагами (фестинация), иногда, по-видимому, стремительно продвигаясь вперед с неадекватной (бесполезной) попыткой сохранить центр тяжести (пропульсии). Когда это происходит, единственным способом остановки может быть ближайшая стена или беспрепятственное падение. В качестве альтернативы, ноги могут казаться приклеенными к полу, так называемое явление застывания или моторного блока. Это диагностируется, когда

пациент инициирует акт ходьбы (начинает колебаться), поворачивается (особенно в замкнутом пространстве) или пытается пройти через замкнутое пространство или узкий проход, такой как дверной проем, или когда входит в лифт и выходит из него. В сочетании с постуральной неустойчивостью застывание приводит к тенденции падать вперед или в сторону при повороте. Позже наличие постуральной неустойчивости может приводить к падениям без пропульсий или застываний. Раннее возникновение падений предполагает диагноз ПНП или другого паркинсонизм-плюс расстройства, а не БП. Часто бывает трудно перевернуться в постели и поправить постельное белье. Пациентам, возможно, придется сначала сесть, а затем повернуться, а позже супругу, возможно, придется помочь перевернуть человека или отрегулировать положение для удобства.

Ригидность - это повышение мышечного тонуса, обычно одинаково в сгибателях и разгибателях и присутствующего во всем пассивном диапазоне движений. Это отражает характер спастичности, который зависит от распределения и скорости изменения тонуса (феномен складного ножа). Паратония (или Гегенхальтен, *Gegenhalten*), с другой стороны, усиливается при повторяющихся пассивных движениях и попытках заставить пациента расслабиться. Может быть трудно отличить более легкие формы паратонии от ригидности, особенно в ногах. Характерно, что выполнение произвольных движений в противоположной конечности (например, разжимание и сжатие кулака или отведение-приведение плеча) вызывает повышение ригидности в исследуемой конечности (явление, известное как активированная ригидность (признак Фроманта, *Froment sign*)). На ригидность может накладываться тремор или феномен зубчатого колеса. Это, как и другие формы ригидности, лучше оценивать, положив одну руку на проверяемые мышцы (например, положив большой палец левой руки на бицепс, а остальные пальцы - на трицепс, сгибая и разгибая локоть правой рукой). Распределение ригидности по телу иногда помогает в дифференциальной диагностике. Например, выраженная ригидность затылочных мышц с гораздо меньшим гипертонусом конечностей указывает на диагноз ПНП, тогда как крайняя степень односторонней ригидности рук или паратонии предполагает КБД или КБС. Последний термин рекомендуется употреблять для случаев, диагностированных клинически, поскольку только малая часть пациентов с клиническими признаками КБС имеют патологически доказанный КБД.

Акинезия и брадикинезия заметны при осмотре по нескольким направлениям. Автоматические движения, обычно встречающиеся при разговоре, такие как жестикуляция руками, скрещивание и разгибание ног и изменение положения тела в кресле, уменьшаются или отсутствуют.

Выполнение быстрых, повторяющихся и чередующихся движений, таких как постукивание пальцами, разжимание и сжатие кулака, пронация-супинация предплечья и постукивание ногой, происходит медленно, с постепенным уменьшением амплитуды, нарушением ритма и окончательным прекращением движения (замораживанием/застыванием). В дополнение к утомлению могут возникнуть затруднения инициации движений и застывания при выполнении движений. На развернутой стадии заболевания пациент может быть едва способен выполнить эту задачу. Существует тенденция к тому, что быстрые повторяющиеся движения приобретают частоту присутствующего тремора. В таких случаях попросите пациента замедлить движение и попытаться выполнить его произвольно. В отличие от БП, у пациентов с ПНП наблюдается небольшая амплитуда отрыва пальцев (часто с высокой скоростью) без прогрессирующего уменьшения при повторяющемся постукивании пальцами. Наблюдение за тем, как пациент пишет, также является важной частью обследования. Наблюдение может выявить выраженное замедление и прилагаемое усилие даже у пациентов с минимальным изменением размера почерка. В дополнение к микрографии, письмо и рисование демонстрируют тенденцию к утомлению с дальнейшим уменьшением размера букв по мере выполнения задачи и сопутствующим данному действию тремором. Это контрастирует с почерком у пациентов с ЭТ, который, как правило, более крупный и дрожащий.

Нарушения осанки часто встречаются при паркинсонических расстройствах. Голова обычно наклоняется вперед, а тело становится сутулым, часто с выраженным кифозом и различной степенью сколиоза, обычно на стороне противоположной появлению симптомов паркинсонизма, таких как тремор покоя. Руки сгибаются в локтях и запястьях с различными постуральными деформациями в кистях, наиболее распространенными из которых являются сгибание в пястно-фаланговых суставах и разгибание в межфаланговых суставах с приведением всех пальцев и противопоставлением большого пальца указательному пальцу (стриарная кисть). Сгибание также происходит в суставах ног. Возникают различные деформации стоп, наиболее распространенными из которых являются нарушения, при которых пальцы ног похожи на молоток, иногда с разгибанием большого пальца стопы (стриарная стопа), что может быть неверно истолковано как реакция подошвенного разгибателя. Первоначально аномальная поза стопы может быть вызвана действием, возникающим только во время ходьбы или переноса веса. Согнутая (согбенная) или обезьянья поза иногда бывает чрезмерной, с выраженным сгибанием в талии (камптокормия). У некоторых пациентов, особенно с МСА, наблюдается

сколиоз или наклон туловища в сторону (симптом “Пизанской башни”, Pisa sign). Несмотря на сгибание туловища, положение рук у пациентов с БП часто остается выше линии пояса из-за сгибания в локтях. Некоторые пациенты сохраняют вертикальное положение или даже демонстрируют чрезмерно разогнутую (гиперэкстензию) позу. Гиперэкстензия шеи, в частности, указывает на ПНП, в то время как чрезмерное сгибание шеи (падение головы или согнутый позвоночник) указывает на МСА, а также на БП.

Постуральная неустойчивость и нарушение походки характерны для синдрома паркинсонизма, особенно для БП, ПНП и МСА. Когда пациенты поднимаются из положения сидя, постуральная неустойчивость, медлительность, неправильное положение ног часто приводят к тому, что они падают обратно в кресло, превращались как бы “в комок” (“in a lump”). Пациенты с ПНП могут “взлететь” со стула чрезмерно быстро, не осознавая своей неспособности сохранять равновесие в вертикальном положении тела. Пациенту с БП для перехода в вертикальное положение может потребоваться отталкивание от подлокотников кресла, несколько попыток вставания или может быть необходима посторонняя помощь. Нарушения походки при типичном паркинсонизме включают отсутствие отмашки рук (ахейрокинез), укороченный, а затем и шаркающий шаг, застывание во время ходьбы (особенно при инициации акта ходьбы или при приближении к дверной раме, потенциальному препятствию или стулу). У пациентов с БП совершение поворота затруднено, в то время как пациенты с ПНП, как правило, способны выполнять их и на развернутой стадии. В более тяжелых случаях БП или ПНП возникают пропульсии и ретропульсии, что приводит к падениям. Кроме того, ходьба (акт ходьбы) часто вызывает или усиливает тремор покоя у пациентов с БП. Чтобы выявить наличие постуральной неустойчивости, врач выполняет тест Тевенара (Thevenard’s test). Стоя позади пациента, необходимо потянуть (подтолкнуть) пациента кзади за плечи, оставаясь рядом, страхуя его от падения. При наличии постуральной неустойчивости, в ответ на выполнение теста пациент может сделать несколько шагов назад, чтобы удержать равновесие, упасть или тест может привести к ретропульсии. На поздних стадиях при выполнении данного теста появляется тенденция падать плашмя без попыток удержать равновесие или смягчить падение.

Когда у пациента определяется походка с широко расставленными ногами, следует учитывать наложенную атаксию, как при мозжечковой форме МСА, хотя некоторые из спиноцеребеллярных атрофий могут сопровождаться паркинсонизмом и атаксией. Ходьба на носках (петушиная походка, sock-walk) наблюдается при некоторых паркинсонических

расстройствах (например, в результате отравления марганцем), а своеобразная (специфическая) скачущая походка (бег вприпрыжку) может указывать на пациента с акинезией при отсутствии ригидности (редко встречается в клинической практике), что может быть одним из фенотипов ПНП. Так называемая магнитная стопа, или *marche à petits pas*, старческого возраста (также наблюдается при сосудистом паркинсонизме из-за множественных инфарктов, болезни Бинсвангера и нормотензивной гидроцефалии) чаще выявляется при наличии паркинсонизма нижней части тела, обычно ассоциированному с нарушениями мозгового кровообращения, такими как лакунарные инсульты. Выраженное несоответствие вовлеченности нижней части тела и верхних конечностей при нормальной или даже чрезмерной отмашке рук является важным ключом к диагностике сосудистого паркинсонизма.

Когнитивные, вегетативные и сенсорные нарушения

Жалобы пациентов с паркинсонизмом не ограничиваются двигательной сферой и также представлены большим разнообразием немоторных симптомов, многие из которых, вероятно, напрямую не связаны с дофаминергическим дефицитом и часто возникают по мере прогрессирования заболевания. Во многих случаях они обладают более инвалидизирующими характеристиками, чем классические двигательные нарушения. Деменция возникает при различных синдромах паркинсонизма и является распространенной проблемой, и пациенты часто теряют уверенность в себе и становятся замкнутыми, более пассивными и менее мотивированными к общению. Термин брадифрения описывает часто наблюдаемую замедленность мыслительных процессов и невнимательность. Когда деменция выявляется относительно рано, то должна насторожить врача о других возможных диагнозах таких как ДТЛ, особенно если когнитивный дефицит сопровождается зрительными галлюцинациями или снижение когнитивных способностей вообще не связано с синдромом паркинсонизма (например, БА).

Жалобы, связанные с вегетативной дисфункцией, также распространены. При всех синдромах паркинсонизма запор является распространенной жалобой. Однако недержание кала не возникает при БП, если только двигательная нарушения не таковы, что пациент не может дойти до санузла, или же накладывается выраженное слабоумие или констипация приводит к переполнению и рефлексорному недержанию. Могут возникать жалобы со стороны мочевой системы, такие как изменение частоты мочеиспускания, никтурия и ощущение неполного опорожнения мочевого

пузыря. Недержание мочи обычно указывает на МСА. Легкая или умеренная степень ортостатической гипотензии часто встречается при паркинсонических расстройствах, а противопаркинсонические препараты часто усугубляют проблему. Если вегетативные расстройства, особенно эректильная дисфункция, проблемы со сфинктером и ортостатическое головокружение, возникают рано или становятся доминирующими симптомами, необходимо рассмотреть вероятность МСА. Импотенция с ранней потерей ночной или утренней эрекции и неспособностью поддерживать эрекцию во время полового акта наводит на мысль о МСА. Другой симптом, который может предшествовать возникновению двигательных нарушений, связанный с некоторыми паркинсоническими расстройствами, особенно БП, МСА или деменция с тельцами Леви, — это РПБС. Еще одной из характерных немоторных особенностей БП является чрезмерная жирность кожи и себорейный дерматит, характерный для области лба, бровей и скул.

Кроме боли, существует множество других сенсорных симптомов, связанных с БП. Жалобы на нарушение зрения обычно не являются характерной чертой, за следующими конкретными исключениями. При БП (и многих других паркинсонических расстройствах) диплопия может возникать во время чтения вторично по причине нарушения конвергенции. Жалобы на нарушение зрения иногда возникают при других паркинсонических расстройствах, особенно при ПНП. Окулогирные кризы, которые представляют собой внезапные эпизоды непроизвольного отклонения глаз (чаще всего вверх и в сторону) в отсутствие воздействия нейролептических препаратов, практически являются патогномичными для паркинсонизма на фоне летаргического энцефалита, хотя они могут возникать и при редких нейрометаболических расстройствах. Расстройства чувствительности не являются характерной особенностью паркинсонизма, хотя у пациентов с БП могут наблюдаться плохо объясняемые положительные сенсорные жалобы, такие как онемение и покалывание, ноющие и болезненные ощущения, которые иногда приводят к недееспособности. Периферическая невропатия у пациента требует исключения другого расстройства нервной системы или соматического заболевания (например, сахарный диабет), хотя было высказано предположение о более высокой, чем ожидалось, частоте периферической невропатии, возможно, связанной с лечением леводопой и повышенным уровнем метилмалоновой кислоты.

Хотя было предложено множество нейрофизиологических и компьютерных методов количественной оценки тяжести различных немоторных симптомов и признаков паркинсонизма, проведение

большинства исследований основано на клинических оценочных шкалах. Пациенты, не страдающие психическими расстройствами, могут самостоятельно заполнять соответствующие разделы UPDRS, который теперь доступен в пересмотренной версии Обществом двигательных расстройств (MDS)-UPDRS (<http://www.movementdisorders.org>). Пересмотр уточняет некоторые неоднозначные характеристики и более адекватно оценивает немоторные особенности БП, которые являются одними из наиболее инвалидирующих симптомов, особенно на более поздних стадиях заболевания. Некоторые клинические исследования дополняют UPDRS более объективными временными тестами, такими как тест Пегборда Пердью (Purdue Pegboard Test), для оценки движений и времени реакции. Многие шкалы, такие как Опросник болезни Паркинсона-39 (PDQ-39) и Опросник качества жизни при болезни Паркинсона (PDQL), используются для оценки общего качества жизни.

Заметные нарушения объема движения глаз обнаруживаются при ряде состояний, включая ПНП, МСА, ПЭП, КБД и болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3). Важно оценить не только горизонтальный и вертикальный (обычно нарушенный при ПНП) объем движений, но и оптокинетический нистагм, чтобы отметить, нарушены ли вертикальные саккадические движения глаз (особенно при движении оптокинетической ленты вверх), как при ПНП. Окулоцефальный маневр (маневр для выявления “кукольных глаз”, doll’s eye) необходимо выполнять, когда движения глаз ограничены, с целью подтверждения наличия супрануклеарного паралича взора. Пациенты с ПНП обычно испытывают трудности с установлением зрительного контакта в связи с нарушением фиксации взгляда. В результате сохранения визуальной фиксации, когда пациенты с ПНП совершают поворот то, поворот головы отстает от поворота тела. Очевидное вовлечение пирамидного тракта обычно наводит на мысль о диагнозах, отличных от БП. Выраженный хватательный рефлекс указывает на повреждение лобных долей и возможность наличия сопутствующего процесса ведущего к когнитивному снижению (деменции). Иногда выраженное согнутое положение руки можно спутать с хватательным рефлексом, и оценивающий невролог должен убедиться, что в ответ на поглаживание ладони происходит активное сокращение. Нарушения быстрых, повторяющихся и чередующихся движений, описанные ранее, можно спутать с проявлением кинетической апраксии. Еще более важно, что нарушения выполнения повторяющихся движений не следует путать с нарушениями скорости, ритма и силы, типичных для дисдиадохокинеза при поражениях мозжечка. Полезный маневр для выявления наличия сопутствующей дисфункции мозжечка

заключается в том, чтобы пациент постучал указательным пальцем по твердой поверхности. Наблюдение и, в частности, звук постукивания часто позволяет провести различие между замедлением и уменьшенной реакцией при паркинсонизме и нерегулярной частотой и силой при мозжечковой атаксии. Также следует проводить тестирование на идеомоторную апраксию, попросив пациента имитировать определенные жесты рук (непереходные задачи), такие как “знак победы” (V) или знак приветствия у военных (ладонь правой руки к голове) или для выполнения определенных действий (использование инструментов или посуды), таких как чистка зубов и расчесывание волос. Однако на поздних стадиях многих паркинсонических расстройств ригидность и другие двигательные нарушения могут затруднить интерпретацию результатов этих тестов. При БП или МСА менее вовлеченная в патологический процесс конечность может демонстрировать зеркальные движения, когда пациент пытается выполнять быстрые, повторяющиеся или чередующиеся движения наиболее пораженной конечностью. С другой стороны, при КБД, наиболее пораженная конечность может зеркально выполнять движения, выполняемые в менее пораженной конечности. У некоторых пациентов с паркинсонизмом и поражением лобных долей появляются признаки персеверации, такие как знак (жест) аплодисментов (applause sign), проявляющийся в постоянном хлопании в ладоши после указания пациенту хлопать последовательно три раза как можно быстрее. Хотя первоначально считалось, что это характерно для ПНП, оно также присутствует у некоторых пациентов с другими паркинсоническими расстройствами.

Наличие других аномальных движений у пациента, еще не получавшего лечение, может указывать на диагноз, отличный от БП. Следует искать признаки чувствительного к стимулам миоклонуса, производя внезапный громкий шум или используя легкое прикосновение или укол пальцев, проксимальной части ладони или подошвы стопы. Легко вызываемые и не истощающиеся миоклонические судороги в ответ на эти стимулы могут наблюдаться не только у пациентов с КБД и МСА, но также у некоторых пациентов с БП и деменцией.

Несмотря на различные жалобы нарушения чувствительности, у пациентов с БП не наблюдается заметных отклонений при исследовании чувствительности, за исключением нормального повышения порога вибрационной чувствительности, которое происходит с возрастом. Кортикальные (центральные, по проводниковому типу) сенсорные нарушения коры головного мозга наводят на мысль о диагнозе КБД. Истощение и мышечная слабость не характерны для БП, хотя на более

поздних стадиях заболевания у пациентов с выраженной недееспособностью наблюдается атрофия и выраженные трудности с инициированием и поддержанием мышечной активности, которые часто трудно отделить от истинной слабости (парезов/плегии). Комбинации повреждения верхних и нижних двигательных нейронов встречаются при ряде других паркинсонических расстройств.

Оценка вегетативной функции важна не только у пациентов с подозрением на МСА, но и у пациентов с БП, многие из которых страдают дизавтономией. Это включает оценку ортостатических изменений артериального давления и пульса (в положении лежа и по крайней мере через 3 минуты после принятия вертикального положения тела и, при соответствующих обстоятельствах, реакцию пациента на маневр Вальсальвы, устную арифметику и тест холодного давления, среди прочего. Наконец, необходимы последовательные обследования с течением времени (такие как наблюдение на амбулаторном этапе), тщательно изучая развитие дополнительных новых симптомов, которые могут дать ключ к постановке диагноза. Некоторые паркинсонические синдромы первоначально проявляются как “чистая” БП; только позже, по мере прогрессирования заболевания, развиваются другие признаки (МСА, например).

Вопросы для самоконтроля:

1. Какие клинические проявления паркинсонизма можно обнаружить в первые минуты контакта с пациентом?
2. Правила осмотра пациента с дрожанием?
3. Типичные моторные проявления БП? Изменения голоса, почерка, походки.
4. Как исследовать ригидность, акинезию и (олиго-) брадикинезию? Нарушение осанки при паркинсонизме.
5. Особенность постуральных нарушений при паркинсонизме? Нарушение походки при БП.
6. Какие немоторные расстройства встречаются при БП? Характеристика когнитивных нарушений.
7. Особенности немоторных расстройств при БП и других нозологиях синдрома паркинсонизма?

ГЛАВА №8

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БП

На стадии развернутых моторных проявлений БП у большинства пациентов наблюдаются многочисленные проявления брадикинезии и гипокинезии. Наблюдается характерное снижение частоты спонтанного моргания и активной мимики, которое называется «маскообразным» лицом или гипомимией. Голос становится гипофоничным, а речь имеет торопливый, бормочущий характер. Саккады медленные, и плавные следящие движения глаз часто разбиваются на серию догоняющих саккад. Почерк становится мелким, что называется микрографией. Осанка сутулая (согбенная), и у некоторых пациентов может наблюдаться дистония. Тремор покоя клинически может определяться не у всех лиц с БП. При наличии двусторонней моторной симптоматики при обследовании можно выявить постуральную неустойчивость, снижение способности рефлекторного поддержания позы и равновесия, что может привести к характерной паркинсонической походке и инвалидности (утрате трудоспособности). При этом если пациента слегка подтолкнуть назад, то можно обнаружить ретропульсию, при которой они делают несколько шагов назад, чтобы удержать равновесие, или падают. Они часто не могут подняться со стула, не используя руки, и им трудно начать ходить (нарушение инициации ходьбы). Как правило, пациенты передвигаются мелкими шаркающими шажками, что приобретает вид «семенящей походки». Иногда кажется, что они постоянно падают и стремятся постоянно идти вперед, что называется антеропульсией. Отмахивающие движения рук при ходьбе уменьшаются (ахейрокинез), и они часто демонстрируют поворот «в блоке» («en block» turning), при котором пациенты с БП поворачиваются головой, туловищем и тазом одновременно как единым целым, блоком, а не в последовательности сверху вниз как здоровые лица. Неспособность подавить моргание при многократном постукивании по центру надбровной дуги (glabella) (симптом Майерсона) является неспецифическим признаком, который также может наблюдаться при других нейродегенеративных заболеваниях.

Деменция не является ранним признаком БП, но считается, что деменция выявляется на более поздних стадиях и варьирует в промежутке от 15% до 40% и выше. Некоторые из этих случаев, вероятно, связаны с совпадением БА и БП, а другие могут представлять собой деменцию с тельцами Леви, однако некоторые случаи деменции не могут быть объяснены ни одной из этих причин. Пациенты на поздней стадии БП часто страдают брадифренией, при которой ответы на вопросы замедляются, но могут быть точными, если предоставляется достаточно времени для ответа. Депрессия и

тревога встречаются часто, особенно на поздних стадиях БП. Другие сопутствующие черты БП неясной этиологии включают себорею и повышенное слюноотделение. Нарушение обоняния (вплоть до аносмии) является одним из ранних симптомов БП и, вероятно, связано с дегенерацией обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра.

По мере прогрессирования БП у пациентов возникают другие проблемы на фоне длительной терапии леводопой. Феномен «истощения конца дозы» возникает ко времени следующего приема препарата, на фоне которого пациент может «застыть», становясь почти неспособным двигаться. Противоположная проблема — дискинезии, вызванные леводопой, — также являются достаточно изматывающими. На поздних стадиях БП пациенты могут все чаще испытывать феномен «включения-выключения», при котором они колеблются между дискинезиями и застыванием, при этом промежуток времени, в течение которого они функционируют, достаточно короткий. Считается, что эти колебания, которые возникают у некоторых пациентов на поздних стадиях заболевания, вызваны двумя факторами: аномальной регуляцией уровня дофамина и аномальной физиологической реакцией на прерывистое экзогенное дозирование, что приводит к нестабильному проведению импульсов в ЦНС. Проявление феномена «включения-выключения» в некоторой степени могут уменьшить препараты с замедленным высвобождением леводопы. Кроме того, ингибиторы КОМТ и ингибиторы МАО недавно показали обнадеживающие результаты в поддержании (регуляции) доставки дофамина в мозг и уменьшении симптомов феномена «истощения конца дозы».

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите основные характерные клинические проявления БП.
2. Назовите проявления синдрома паркинсонизма
3. Когда возникает постуральная неустойчивость и какие основные ее проявления?
4. Какие симптомы возникают по мере прогрессирования заболевания на фоне терапии леводопой?
5. Назовите клинические симптомы нехарактерные для дебюта БП.
6. Что такое паркинсонизм-плюс заболевания?
7. Перечислите наиболее часто встречающиеся паркинсонизм-плюс заболевания.
8. Что такое мышечная ригидность по типу “зубчатого колеса”?
9. Что такое немоторные симптомы БП? Время их развития?
10. Назовите основные немоторные проявления заболевания.

ГЛАВА №9 ЛЕЧЕНИЕ БП

Медикаментозная терапия

В настоящее время во всем мире используются препараты, которые никак не влияют на скорость прогрессирования БП, а только компенсируют дефицит дофамина в синапсе. Действие современных лекарств направлено на: 1) восполнение дофаминовой недостаточности путем назначения лекарственных средств содержащих леводопу, 2) удлинение функциональной активности и/или повышение концентрации имеющегося в нервной системе дофамина; 3) замещение эффектов дофамина на постсинаптической мембране посредством стимуляции дофаминовых рецепторов, 4) компенсацию функциональной недостаточности дофамина путем воздействия на другие нейротрансмиттерные (нейромедиаторные) системы (например, холинергические, адренергические, серотонинергические и другие).

Существующие к настоящему времени препараты патогенетической (заместительной) терапии классифицируются по механизму действия следующим образом:

1. Препараты леводопы. Действие направлено на восполнение дофаминовой недостаточности.

- леводопа + бенсеразид (мадопар)
- леводопа + карбидопа (наком, синдопа)

2. Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Действие направлено на замещение эффектов дофамина на постсинаптической мембране.

- эрголиновые (бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид)
- неэрголиновые (прамипексол, апоморфин, пирибедил, ропинирол)

3. Антихолинергические препараты. Действие направлено на компенсацию функциональной недостаточности действия дофамина путем воздействия на другие нейротрансмиттерные (нейромедиаторные) системы (снижение активности холинергических нейронов).

- тригексифенидил (циклодол)
- бипериден (акинетон)

4. Препараты амантадина. Действие направлено на удлинение функциональной активности дофамина путем повышения чувствительности дофаминовых рецепторов к медиатору и стимулирования его выделения из нейрональных депо,

- амантадина гидрохлорид (мидантан)
- амантадина сульфат (ПК-мерц)

5. Ингибиторы МАО-В (моноаминоксидазы типа В). Действие направлено на повышение концентрации дофамина путем торможения активности фермента моноаминоксидазы.

- селегилин (юмекс)
- разагилин (азилект)

6. Ингибиторы КОМТ (фермент катехол-О-метилтрансферазы). Действие направлено на торможение биотрансформации одновременно назначаемой леводопы, что ведет к продлению функциональной активности дофамина.

- толкапон
- энтакапон

7. Комбинированные препараты.

- сталево (леводопы, карбидопы, энтакапон)

Медикаментозная терапия БП в РБ основывается на общих требованиях к диагностике и лечению основных неврологических заболеваний у пациентов старше 18 лет в амбулаторных и стационарных условиях. И осуществляется в соответствии с законом РБ «О здравоохранении» и соответствующего протокола по диагностике и лечению. Так согласно постановлению МЗ РБ №8 от 18.01.2018 на амбулаторном звене наблюдение невролога осуществляется с целью оценки характера динамики клинической картины заболевания (прогрессирование тремора, акинетико-ригидного синдрома, время присоединения моторной симптоматики со второй стороны, скорость развития постуральной неустойчивости; появление критериев исключения БП (паралич взора, пирамидная и/или мозжечковая симптоматика, ранние ортостатические нарушения и др.)), исключения вторичного паркинсонизма или заболеваний паркинсонизм-плюс, а также коррекция лечения и социальная адаптация пациентов.

При первичном обращении пациента с подозрением на БП назначают ряд обязательных и дополнительных обследований.

Перечень обязательных исследований включает в себя:

- ОАК;
- ОАМ;
- Биохимический анализ крови (определение уровня глюкозы крови, общего белка, общего билирубина, мочевины, натрия, калия, хлора, определение активности АлАТ, АсАТ);
- ЭКГ;
- консультация офтальмолога (острота зрения, поля зрения, глазное дно).

К дополнительным исследованиям относятся консультация врача психиатра-нарколога и других врачей-специалистов по показаниям.

Медикаментозная терапия лиц молодого возраста (<55 лет), которые ранее не получали лечение, начинается с монотерапии АДР (прамипексол, пирибедил) или препаратами амантадина (мидантан, ПК-мерц).

У лиц старшего возраста (>65 лет), не получавшие ранее лечение, также начинают с монотерапии АДР (прамипексол, пирибедил), препаратами амантадина (мидантан, ПК-мерц) или препаратами леводопы в малых дозировках (мадопар, наком; по показаниям назначаются препараты леводопы с модифицированным высвобождением или диспергируемые таблетки).

На стационарном звене, районный уровень, осуществляется контроль выполнения обязательного и дополнительного перечня обследований для амбулаторного звена. При отсутствии данных или наличии клинически значимых отклонений и/или изменении соматического/неврологического объективного статуса пациента требуется повторить необходимые исследования. По показаниям назначается дополнительный перечень обследований:

- ЭхоЭС;
- Вегетативный профиль: АД, ЧСС через 3 часа в 3-х точках, вегетативные тесты;
- Биохимический анализ крови (уровень общего кальция, магния);
- Консультация врача-терапевта;
- Консультация врачей-специалистов по показаниям.

Лечение на ранней стадии во всех возрастных группах аналогично лечению, назначаемому на амбулаторном уровне.

При акинетических кризах назначается амантадин в виде раствора для инъекций (ПК-мерц).

На областном уровне и РНПЦ Неврологии и нейрохирургии осуществляется контроль выполнения обязательного и дополнительного перечня обследований для амбулаторного звена и на стационарном звене, нижележащий уровень. При отсутствии данных или наличии клинически значимых отклонений и/или изменении соматического/неврологического объективного статуса пациента требуется повторить необходимые исследования. По показаниям назначается дополнительный перечень обследований:

- Биохимический анализ крови (уровень церулоплазмина и меди);
- МРТ головного мозга;

- Вегетативный профиль: АД, ЧСС через 3 часа в 3-х точках, вегетативные тесты;

- ЭЭГ;

- молекулярно-генетическая диагностика;

- УЗДГ церебральных сосудов;

- Консультация врача психиатра-нарколога, психолога;

- Вегетативные вызванные потенциалы.

Лечение аналогично лечению, проводимому на районном уровне. По показаниям проводится обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, оксигенация через назальный зонд со скоростью 2-4 л/мин; приподнимание головного конца кровати на 30 градусов; установка мочевого катетера и/или назогастрального зонда; коррекция гиповолемии путем введения натрия хлорид. При тяжелом его течении осуществляется перевод на ИВЛ.

Также осуществляется профилактика тромбоэмболии из глубоких вен и ТЭЛА согласно протокола №8 МЗ РБ: прерывистая пневматическая компрессия или компрессионные чулки. При наличии тромбоза глубоких вен нижних конечностей необходимо назначение гепарина, низкомолекулярных гепаринов или АСК, кому противопоказаны антикоагулянты.

При болевом синдроме и гипертермии назначаются НПВС, а при подозрении на инфекцию верхних дыхательных или мочевыводящих путей – антибактериальные средства.

Проведение врачебного консилиума в РНПЦ Неврологии и нейрохирургии осуществляется для решения вопроса о хирургическом лечении.

На всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам с БП показаны следующие назначения:

- при треморе: пропранолол (бета-адреноблокатор), вальпроевая кислота (противоэпилептические средства);

- при дискинезиях: амантадин, прамипексол (при необходимости – пролонгированного действия), пирибедил (допаминергические препараты); пантопразол; вальпроевая кислота (противоэпилептические средства);

- при психотических нарушениях: клозапин, кветиапин (антипсихотики);

- при депрессии: амитриптилин, флуоксетин, пароксетин (антидепрессанты);

- при когнитивных нарушениях: глицин, донепезил, галантамин;

- ФТЛ, ЛФК.

На поздней стадии заболевания на всех уровнях осуществляется медикаментозная коррекция лечения:

- 4-6 кратный прием препаратов леводопы;
- назначение препаратов леводопы с модифицированным высвобождением или диспергируемые таблетки;
- при необходимости добавление допаминергических препаратов (амантадин, прамипексол, пирибедил);
- при феномене «конца дозы» перевод на препараты леводопы с модифицированным высвобождением.

Общие рекомендации по назначению ППС

ППС назначаются с постепенным титрованием дозы до достижения терапевтического диапазона (дозы ряда препаратов указаны ниже, а также доступны для ознакомления в соответствующей медицинской литературе, инструкциях по применению). При достижении дозы равной терапевтической и при отсутствии положительного эффекта или появления побочных эффектов дальнейшее титрование препарата прекращается. Еще до введения любого препарата в схему лечения пациента надо обязательно предупредить, что при развитии любого необычного состояния в самочувствии ему необходимо обратиться к врачу для решения вопроса о необходимости прекращения приема препарата или возврата к дозам препарата, которые переносились хорошо.

Пациента также надо ознакомить с правилами приема противопаркинсонических препаратов:

1) прием лекарственных средств осуществляется на постоянной основе, преимущественно натощак или через 1-2 часа после приема пищи.

2) возможны колебания разовой и, соответственно, суточной дозы препаратов (до 25%, соответственно) в зависимости от моторной активности пациента (выходные или рабочие дни, активный или пассивный отдых (например). т.е. пациент может сам регулировать дозу препаратов по мере необходимости).

3) возможны изменения времени приема препаратов в зависимости от обстоятельств (\pm 15-30 минут от назначенного). т. е. принимать препараты «по будильнику» не требуется.

4) Назначение любого нового препарата к уже принимаемым лекарственным средствам требует обязательного информирования врача со стороны пациента обо всем перечне лекарственных средств, которые принимает пациент и пристального изучения инструкции по применению (лекарственному взаимодействию) планируемого к назначению препарата.

Назначение лекарственных средств (в том числе и начало медикаментозного лечения БП) определяется функциональными нарушениями, ограничениями со стороны профессиональных навыков или навыков самообслуживания. Пациент должен четко понимать, что достичь полной компенсации моторных и/или немоторных симптомов 24 часа в сутки, 7 дней в неделю лекарственной терапией невозможно. “Косметические”, “эстетические” моменты, связанные с развитием моторных и немоторных симптомов БП не должны быть ведущими, определяющими во врачебной практике при решении вопроса о начале медикаментозной терапии, а также при назначении немедикаментозной терапии, определения показаний для нейрохирургической помощи, клеточной терапии. Пациент должен понимать, что БП — это неуклонно прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, и скрывать симптомы заболевания от окружающих удастся только какое-то ограниченное, короткое время, преимущественно в первые месяцы/годы дебюта моторных симптомов.

Бромокриптин

Эффективен при назначении пациентам с БП на ранней стадии: уменьшает тремор, акинетико-ригидный синдром, увеличивает двигательную активность пациентов. Назначается чаще в виде монотерапии с постепенным титрованием дозы, начиная с 1,25 мг вечером ежедневно в течение недели, далее происходит постепенное увеличение дозы на 1,25 мг каждую неделю до достижения терапевтической дозы равной 10-30 мг в 2-3 приема. Бромокриптин может оказывать положительный эффект у пациентов, которые не отвечают на леводопу или имеют сниженный ответ на нее, так как он стимулирует преобразование леводопы в дофамин, а также активирует синтез дофамина в стриатуме. Однако бромокриптин, как и другие эрголиновые препараты, имеет ряд серьезных побочных явлений: нарушение работы клапанов сердца и фиброз легочной плевры, что ограничивает его широкое применение. Также высокая частота выраженных побочных явлений не позволяет довести дозу до терапевтически эффективной, в связи с чем бромокриптин оказывается менее эффективен в сравнении с другими АДР.

Тригексифенидил (Циклодол)

Применяется для купирования экстрапирамидных симптомов нейролептиков. Эффективен в отношении уменьшения тремора при БП (или синдроме паркинсонизма иного генеза), однако оказывается скромное влияние на акинетико-ригидный синдром. Также уменьшает слюнотечение,

которое часто появляется на поздних стадиях заболевания, в связи с его холинолитическим действием. Применение ограничено, особенно у пожилых лиц, из-за выраженных побочных реакций (в частности, стремительное усугубление когнитивных нарушений, появление галлюцинаций и/или спутанности сознания).

Амантадин

Амантадин первоначально применялся в качестве противовирусного препарата. Случайно было обнаружено, что препарат способен облегчать ранние симптомы БП. Антидискинетические эффекты амантадина подтверждаются многочисленными доказательствами. Многие клинические испытания показали, что амантадин может уменьшить продолжительность ЛИД и тяжесть застываний, а также улучшить повседневную активность при БП. Кроме того, амантадин также уменьшает выраженность игровой зависимости – побочного эффекта дофаминовых агонистов. Стоит запомнить, что отмена амантадина может вызывать ухудшение состояния ЛИД через 7 дней и вызывать усиление дискинезий на 10-20%, поэтому постепенная отмена амантадина необходима в клинической практике.

Агонисты дофаминовых рецепторов

Агонисты дофаминовых рецепторов обычно используются в качестве начальной монотерапии или дополнительного лечения БП. Побочные эффекты включают галлюцинации, гипотензию, тошноту, рвоту, игровая зависимость, компульсивные покупки и гиперсексуальность.

Производные спорыньи в настоящее время используются редко из-за тяжелых побочных эффектов вальвулопатии и плевропульмонального фиброза. Производные, не относящиеся к спорыньи, включают ропинирол, прамипексол, ротиготин и апоморфин. Согласно мета-аналитическому исследованию, производные, не содержащие спорыньи, демонстрируют аналогичные улучшения в моторных показателях и времени отдыха. Прамипексол с высоким сродством к рецептору D3 способен в определенной степени ослаблять ЛИД. Трансдермальный пластырь с ротиготином, обеспечивающий непрерывную доставку лекарства в течение 24 часов, показывает улучшение в офф-периоде. Апоморфин, агонист рецепторов D1/D2 короткого действия, имеет две формулы доставки (прерывистые инъекции и подкожные инфузии). Кроме того, его также можно использовать в виде ингаляционного сухого порошка и сублингвальной полоски, которые все еще находятся на стадии клинических испытаний.

Ропинирол и прамипексол, агонисты рецепторов D2/D3, также могут оказывать нейропротективное действие. Прамипексол может повышать уровни некоторых нейротрофических факторов и индуцировать аутофагию у экспериментальных животных. Ропинирол может ингибировать последующий апоптотический каскад и блокировать Ca^{2+} -переход митохондрий. ОФЭКТ/ПЭТ-визуализация показывает, что прамипексол и ропинирол могут уменьшать дегенерацию дофаминергических нейронов и замедлить прогрессирование БП по сравнению с леводопой. Однако недавнее исследование 4-ой фазы показало, что прамипексол не обладает нейропротекторным эффектом.

Международный опыт

В ряде зарубежных стран применяются препараты, которые в настоящее время не зарегистрированы в РФ, но демонстрируют высокую эффективность для регресса симптомов БП.

Апоморфина гидрохлорид. Применяется у пациентов с БП на поздних стадиях и при наличии моторных флюктуаций, в частности при «офф»-периоде (off-period), периоде «включение-выключение» (unpredictable "on/off" episodes), феномене «истощения конца дозы («end-of-dose wearing off»)). Подкожный апоморфин используется в качестве эффективного средства лечения пациентов с инвалидизирующими нарушениями периода выключения («офф-периода»), невосприимчивыми к пероральным препаратам, а также его рекомендуют перед переходом на хирургические методы лечения. Во время острых эпизодов гипомобильности («офф»-периодов) рекомендуемая подкожная доза апоморфина гидрохлорида, вводимая с помощью шприца-ручки, составляет 0,2-0,6 мл подкожно. Максимальная изученная доза составляет 0,6 мл пять раз в день. Рекомендуется вводить подкожно в предплечье, бедро или живот. Быстрое наступление терапевтического эффекта (C_{max} наступает через 20 минут) и продолжительность действия делают его приемлемым вариантом даже после начала «офф»-периода, так как не всегда возможно предугадать переход «on-off». Непродолжительность действия и необходимость повторного введения объясняется коротким периодом полувыведения - всего 43 минуты.

Непрерывная подкожная инфузия апоморфина обеспечивает постоянную дофаминергическую стимуляцию — это хорошая альтернатива глубокой стимуляции мозга для купирования моторных флюктуаций у пациентов с прогрессирующей БП. Препарат также хорошо сокращает продолжительность офф-периодов и в начальной фазе развернутой стадии заболевания. Апоморфин улучшает различные немоторные нарушения,

включая нейропсихиатрические проблемы у этих пациентов. Исследуется эффективность и сублингвального пути попадания препарата в организм.

Введение леводопы/карбидопы путем непрерывной дуоденальной инфузии позволяет заменить все пероральные препараты и позволяет достичь удовлетворительного терапевтического ответа, сопровождающегося снижением тяжести моторных осложнений. Однако эта процедура более инвазивна, чем инфузия апоморфина, поскольку требует чрескожной эндоскопической гастростомии. Клинический опыт инфузий показывает, что непрерывная дофаминергическая стимуляция дофаминергическими препаратами уменьшает дискинезию и расширяет терапевтическое окно при поздних стадиях БП.

Перспективы новых препаратов

Каннабис

Одна из разновидностей медицинской марихуаны. В небольшом контролируемом исследовании через 30 минут после курения марихуаны наблюдалось заметное уменьшение тремора, брадикинезии и ригидности. Это может быть альтернативным вариантом терапии БП, но еще требуются дополнительные исследования на выборках больших размеров.

Никотин

Никотин, соединение, получаемое из табака, считается полезным при БП. Некоторые производные никотина уменьшают окислительный стресс и нейровоспаление и улучшают выживаемость дофаминергических нейронов. Было показано, что высокие дозы и длительное лечение трансдермальным никотином улучшили показатели двигательной активности и снизили потребление дофаминергических веществ. Ряд исследований предположило, что возможная нейропротекция обусловленная никотином может быть связана с замедлением потенциала связывания транспортеров дофамина.

Лиганд ангиотензина IV

Низкомолекулярное соединение, которое может связываться с рецептором ангиотензина 4 и стимулировать механизмы памяти и двигательных систем. Хотя это соединение все еще находится в доклинических испытаниях, оно демонстрирует высокие перспективы для симптоматического лечения БП.

Лечение немоторных проявлений БП

На сегодняшний день специальных методов лечения немоторных симптомов БП не разработано. Для купирования используется симптоматическая терапия.

Когнитивные нарушения

Ривастигмин, селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга (ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы карбаматного типа) и донепезил, селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы, используются для коррекции когнитивных нарушений. Недавнее исследование продемонстрировало, что длительное применение донепезила в дозе 5 или 10 мг/сут может улучшить когнитивные функции без увеличения риска выраженных побочных явлений. Мемантин обычно используется в клинической практике, но недавние исследования показывают, что как мемантин, так и ингибиторы холинэстеразы, включая ривастигмин и донепезил, оказывают незначительное влияние на изменение впечатления, однако только ингибиторы холинэстеразы могут усиливать когнитивные функции, а мемантин нет.

Расстройства сна

Основываясь на клинической практике, клоназепам рассматривается в качестве терапии первой линии при РПБС. Сравнительное исследование показало, что как клоназепам, так и мелатонин могут уменьшить нарушения сна, в то время как лечение мелатонином дает более высокие баллы по шкале краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), тесту из пяти слов и шкале Гамильтона, чем в группе, получавшей клоназепам. При этом дневная сонливость может быть значительно усилена клоназепамом. Некоторые исследования показали, что дофаминовые агонисты, неэрголиновые, такие как пирибедил, ротиготин и препараты леводопы/карбидопы, способны снижать дневную сонливость и улучшать сон. Доксепин, как лекарство от депрессии, подтверждается маломасштабным рандомизированным исследованием, которое приводит к улучшению сна. Кроме того, ривастигмин может значительно снизить частоту эпизодов РПБС. Несколько исследователей предположили, что гомотаурин или каннабис могут быть альтернативными методами лечения нарушений сна, но эта идея требует дальнейших исследований для подтверждения.

Депрессия

Недавние два мета-анализа показали, что антидепрессанты оказывают умеренный, но незначительный эффект при БП, и недостаточно доказательств в поддержку селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), прамипексола, перголида и ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН). Трициклические антидепрессанты (ТЦА) могут быть наиболее эффективными препаратами для лечения депрессии, за которыми следуют прамипексол, СИОЗС и СИОЗН.

В дополнение к фармацевтическому лечению когнитивно-поведенческая терапия рассматривается в качестве эффективной и практичной альтернативы. На сегодняшний день, несмотря на большой выбор препаратов, нет единого мнения о назначении антидепрессантов пациентам с БП (нет стандартных рекомендаций по лечению депрессии у пациентов с БП).

Коррекция моторных флюктуаций

При появлении моторных флюктуаций, осложнений, вызванных длительной терапией леводопой в высоких дозах (около 1 и более грамм в сутки), существует ряд терапевтических стратегий для их коррекции. Однако, специфической терапии моторных флюктуаций пока не существует.

Прибегают к изменению схемы применения препаратов леводопы (изменение разовой и суточной дозы, кратности приема (дробление суточной дозы)), а также переходят на пролонгированные формы леводопы.

Как альтернативный вариант рассматривается назначение других ППС в период ослабления терапевтического эффекта леводопы для коррекции клинических проявлений паркинсонизма. Данный метод предотвращает переход на более высокие суточные дозы препаратов леводопы.

Также возможен переход или добавление препаратов, которые пролонгируют действие леводопы (Сталево, КОМТ ингибиторы, ингибиторы MAO-B).

Принципы лечения ряда моторных флюктуаций, индуцированных препаратами леводопы:

Феномен «истощения конца дозы»

- Коррекция дозы леводопы и интервала между приемами:
 - более короткий интервал между приемами препарата;
 - малое увеличение дозы, дробление дозы (особенно, если дискинезии вызваны препаратами леводопы в жидкой форме).
- Добавление ингибиторов КОМТ:
 - энтакапон;

- толкапон.
- Добавление дофаминовых агонистов и ингибиторов МАО-В:
- амантадин;
- селегилин.

Дискинезии

- Коррекция дозы леводопы и интервала между приемами:
- более короткий интервал между приемами препарата при необходимости;
- малое увеличение дозы, дробление дозы.
- Добавление агонистов леводопы и уменьшение дозы препаратов леводопы.
- Добавление амантадина.
- Добавление атипичных нейролептиков.

Утренняя дистония

- Прием первой дозы леводопы осуществляется с газированной водой, разжевав или раздавив таблетку.
- Добавление агонистов дофамина.
- Добавление баклофена.
- Добавление антихолинергических препаратов.
- Инъекции ботулотоксина (ботокс).

Включение-выключение

- Тщательное выявление и коррекция предсказуемых флюктуаций.
- Добавление агонистов дофамина.

Терапия сопутствующих заболеваний

При необходимости коррекции сопутствующих заболеваний назначается необходимая терапия, но следует учитывать взаимодействие вновь назначаемых лекарственных средств с уже получаемыми (в том числе и противопаркинсоническими препаратами), а также их влияние на центральную нервную систему.

Нейрохирургическое лечение

Стереотаксические операции и стимуляция глубинных структур головного мозга

Стереотаксическая хирургия - относительно старый метод, который в последние годы находит все большее применение в нейрохирургии. Он позволяет относительно точно локализовать структуры головного мозга в

трехмерном пространстве, основываясь на поверхностных ориентирах. Существует несколько вариантов этой технологии.

При лечении БП, а также и других заболеваний из группы двигательных расстройств, используются стереотаксические методы для точного размещения стимуляторов или проведения деструкций/разрушений в определенных местах базальных ядер и/или их связей. В последние годы нейростимуляция становится все более популярной областью и включает в себя размещение электростимуляторов на периферических нервах, спинном мозге, коре головного мозга или глубоких структурах головного мозга. В зависимости от места приложения эти устройства использовались при лечении хронической боли, двигательных расстройств, эпилепсии и психических заболеваний. Глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS) включает размещение электродов в глубоких структурах мозга, таких как базальные ядра или таламус. DBS - это быстро развивающаяся область функциональной нейрохирургии. По мере расширения использования DBS стереотаксическое разрушение структур стало менее распространенным при лечении двигательных расстройств, поскольку DBS обладает рядом преимуществ, таких как обратимость и регулирование параметров стимулов.

Механизм DBS все еще изучается, но считается, что он блокирует деполяризацию или включает обратимую дисфункцию нейронов вблизи кончика стимулирующих электродов благодаря непрерывной стимуляции. При DBS имплантируемым устройством постоянно посылаются импульсы, но оно может быть запрограммировано извне или отключено в любое время. Напротив, при деструктивных стереотаксических операциях через электрод пропускается достаточный электрический ток, чтобы вызвать необратимое повреждение. Ни одно устройство не устанавливается после формирования очага деструкции, что может иметь некоторые преимущества у некоторых пациентов из-за низкого риска заражения и более низкой стоимости. Стереотаксические операции в зависимости от локализации очага деструкции делятся на паллидотомию (внутренний сегмент БШ), таламотомию (ЗВЛЯ (ventral posterolateral nucleus) таламуса) или субталамотомию (СТЯ). В настоящее время проводят сравнение деструктивных стереотаксических методов с DBS, которое в настоящее время используется гораздо шире.

Три двигательных расстройства, которые чаще всего лечат с помощью DBS или локального разрушения – это невосприимчивая к традиционному лечению БП, дистония и ЭТ. На поздних стадиях БП воздействие на СТЯ или внутренний сегмент БШ может уменьшить флюктуации включения-выключения, продлевая время включения и уменьшая брадикинезию и ригидность. Лечение первоначально проводится контралатерально стороне

более серьезных нарушений, но в некоторых случаях может быть двусторонним. Положительный эффект лечения может быть объяснен уменьшением ингибирующего влияния внутреннего сегмента БШ на таламус благодаря прямому снижению активности внутреннего сегмента БШ, либо через СТЯ, что вторично приводит к снижению активности внутреннего сегмента БШ. По неясным причинам эта методика также значительно улучшает течение медикаментозных дискинезий. Также неясно, почему вмешательство в ход путей базальных ядер в таламус обычно не приводит к дефициту, что подчеркивает необходимость продолжения исследований этих связей.

При рефрактерной к лечению дистонии DBS или разрушение СТЯ или внутреннего БШ одинаково эффективны. Было показано, что ЭТ связан с синхронизированными разрядами нейронов в ЗВЛЯ, также называемом вентральным промежуточным ядром таламуса. Напомним, что это основной таламический ретранслятор для мозжечковых путей, идущих к коре головного мозга. DBS или разрушение вентрального промежуточного ядра таламуса эффективно для лечения рефрактерного ЭТ, тяжелого паркинсонического тремора или сильного тремора при других заболеваниях (рассеянный склероз, например).

Клеточная терапия

Альтернативным хирургическим подходом была трансплантация фетальных нейронов среднего мозга или хромоаффинных клеток надпочечников в полосатое тело пациентов с БП. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях терапии БП применяют также дофамин-секретирующие клетки различного происхождения, эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, стволовые клетки костного мозга (гемопоэтические и мезенхимальные), стволовые клетки из прочих источников, генетически модифицированные клетки. Среди всего этого огромного числа потенциальных клеточных источников, использование ММСК является возможно одним из перспективных направлений клеточной терапии многих неврологических расстройств по следующим причинам:

- ММСК легко получить из различных тканей;
- ММСК способны самостоятельно мигрировать в зону повреждения при введении в организм человека любым путем;
- ММСК секретируют различные биологические факторы;
- ММСК могут дифференцироваться в нейронные фенотипы при надлежащих условиях;

- применение ММСК не сопровождается этическими проблемами, такими как использование эмбриональных или фетальных клеток.

За последнее время интерес к ММСК в научных и клинических исследованиях возрастает в геометрической прогрессии. Клинические испытания продемонстрировали возможность безопасной трансплантации аутологичных ММСК не только при БП, но и при мозговом инсульте, рассеянном склерозе, детском церебральном параличе, амиотрофическом боковом склерозе. При БП получены данные о возможности введения ММСК внутримозговым и внутриартериальным, интратекальным, интраназальным и внутривенным путем. Эффективность ММСК оценивали на моделях паркинсонизма у лабораторных животных в различных лабораториях по всему миру. Полученные доклинические и клинические данные свидетельствуют о регрессе ряда моторных и немоторных симптомов БП не только у лабораторных животных, но и у пациентов, соответствующих критериям для проведения трансплантации аутологичных ММСК. Однако, требуются ещё обширные исследования для эффективного внедрения метода в широкую клиническую практику.

Генная терапия

Как правило, для генной терапии требуется вектор (переносчик) и переносимый ген. К последним относятся ДГК, декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, нейрурин, нейротрофические факторы и другие. Недавнее исследование ½ фазы с годичным наблюдением за применением просавина показало, что терапия просавином может привести к значительному улучшению показателей UPDRS-III без серьезных побочных эффектов. Перенос ДГК с аденоассоциированным вирусом типа 2 (AAB2) может модулировать выработку ГАМК, что также приводит к значительному улучшению показателей UPDRS в течение 6 месяцев. Другие гены, такие как AAV2-hAADC (Adeno-Associated Virus Encoding Human Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase, аденоассоциированный вирус, кодирующий декарбоксилазу ароматической L-аминокислоты человека) и AAV2-нейрурин (CERE-120), также демонстрируют сходные терапевтические эффекты и профили безопасности. Более того, постоянно разрабатываются новые направления. Недавно синтезированы тропизм-модифицированные векторы Ad5, которые селективно направлены на нейроны для повышения (увеличения) эффективности доставки генов. Кроме того, ангиопепконъюгированные наночастицы для клеточного поглощения (захвата) и экспрессии генов могут нести специфические гены без вирусного вектора. Широкое использование данного метода в клинической практике вызывает у

некоторых исследователей серьезные сомнения. Требуются обширные дальнейшие исследования в данном направлении.

Немедикаментозное лечение

Физические упражнения

Все чаще признаются важным элементом лечения БП. Ключевые перспективы связаны с: (1) физиологическими преимуществами физических упражнений в отношении модификации течения болезни; (2) наличие лучшего вида упражнений для определенного моторного подтипа заболевания; (3) достижение оптимальной интенсивности упражнений для текущего состояния пациента; и (4) многочисленные стратегии реализации большего количества упражнений. Лучшее понимание этих концепций позволяет использовать более эффективный персонализированный подход, а не общеприняты «один размер подходит всем», что, скорее всего, приносит больше преимуществ. Выяснено, что упражнения на выносливость при БП — это широко доступное и недорогое вмешательство, приносящее множество преимуществ для многих систем органов. Упражнения улучшают многие показатели физической работоспособности и дают выраженную пользу для здоровья, уменьшая ряд нарушений, включая метаболические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные расстройства. Потенциальные механизмы, лежащие в основе полезных эффектов упражнений, включают выживаемость и пластичность нейронов, нейрогенез, эпигенетические модификации, ангиогенез, аутофагию, а также синтез и высвобождение нейротрофинов и цитокинов. Аэробные упражнения кажутся безопасным вмешательством для людей с БП, хотя необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать падений у лиц из группы риска.

Еще одним доступным видом физических упражнений для пациентов с БП являются танцы. Ряд публикаций говорит, что регулярные занятия танцами могут улучшить подвижность и качество жизни людей с БП.

Танцы

Танец как средство лечения пациентов с БП может улучшить как двигательные, так и немоторные симптомы. Недавний метаанализ показывает, что кратковременный танец значительно улучшает показатели UPDRS, баланс и походку по сравнению с его отсутствием. Сообщалось, что танцы, особенно танго, улучшают двигательную функцию и равновесие в сравнении с обычными физическими упражнениями.

Йога

Популярная дисциплина родом из Индии. Значительно улучшает гибкость, силу, походку и качество жизни. В исследованиях было показано, что йога улучшает показатели UPDRS, тремор и некоторые физиологические функции. После 8-недельной программы йоги некоторые тесты, такие как тест "сядь и потянись" (sit-and-reach test), тест "баланс на одной ноге" (single-leg balance test), значительно улучшаются, а депрессия в некоторой степени облегчается. Однако до сих пор не было проведено крупномасштабного исследования, касательно влияния йоги на БП. Для того, чтобы получить убедительные данные об эффективности йоги для пациентов с БП, требуется участие большого числа людей в серии клинических исследований.

Фитотерапия

Несмотря на большое разнообразие растений в мире, ограниченное число из них было изучено на антипаркинсоническую активность, и поэтому в этой области существуют многочисленные перспективы для будущих исследований растений и их биоактивных соединений. Некоторые травяные экстракты, такие как Гибискус, Гинкго Билоба, Сафлор красильный и некоторые активные ингредиенты, такие как берберин и куркумин продемонстрировали положительный эффект на животных моделях БП, потенциальные активные ингредиенты и механизмы действия должны быть еще исследованы в дополнительных (в том числе и клинических) исследованиях.

Вопросы для самоконтроля:

1. Как классифицируются препараты патогенетической (заместительной) терапии БП?
2. Цель наблюдения за пациентом с БП на амбулаторно-поликлиническом звене?
3. Терапия акинетического криза при БП?
4. Общие рекомендации по назначению противопаркинсонических средств (ППС)?
5. Лечение немоторных проявлений БП?
6. Как осуществляется коррекция моторных флюктуаций? Принципы лечения лекарственных дискинезий?
7. Возможности нейрохирургического лечения БП. Место DBS и деструктивных методик на современном этапе?
8. Клеточная и генная терапия БП. Основа методов и цель терапии?
9. Механизм действия немедикаментозной терапии БП?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. “Hit-and-Run” Transformation by Adenovirus Oncogenes / M. Nevels [et al.] // *J Virol.* – 2001. – Vol. 75, № 7. – P. 3089–3094.
2. 100 years of Lewy pathology / M. Goedert [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 13–24.
3. Анализ различий физиологического и патологического тремора пальцев руки человека / О.Е. Дик и [др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2010. – № 4, Т. 149. – С. 364–367.
4. Голубев, В.Л. Спектральный анализ variability частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона / В.Л. Голубев, Р.К. Магомедова // *Журн. неврол. и псих.* – 2006. – Т. 1, № 106. – С. 43–48.
5. Калашник, Л. Рекомендации по лечению болезни Паркинсона / Л. Калашник // *Neuronews.* – 2016. – № 10 (84). – С. 57-64. Режим доступа: <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2016/10%2884%29/pages-57-64/rekomendacii-po-lecheniyu-bolezni-parkinsona#gsc.tab=0>
6. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» / Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 №8.
7. Левин О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докадина // *Некврол. журн.* – 2005ю – №5.
8. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 384с.
9. Опыт применения клеточной терапии болезни Паркинсона: эффективность малоинвазивных способов трансплантаций / Н.Е. Алейникова [и др.] // *Наука и Здравоохранение.* – 2021. – №2 (Т.23). – С. 81-91.
10. Пятилетний опыт применения клеточной терапии болезни Паркинсона в Республике Беларусь / В.В. Пономарев [и др.] // *Медицинские новости.* – 2021. – №5. – С. 15-19.
11. Стволовые клетки в лечении инфаркта головного мозга: аналитический обзор литературы / Ю. Г. Шанько [и др.] // *Медицинские новости.* – 2019. № 1. – С. 9-11.
12. Тактика врача-невролога : практическое руководство / под ред. М. А. Пирадова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с. : ил. – (Серия «Тактика врача»).
13. Устройство для определения параметров тремора конечностей при болезни Паркинсона / С.К. Дик [др.] // *Медэлектроника-2004: Средства*

- мед. электроники и новые мед. технологии: Материалы III Междунар. науч.-техн. конф., Минск, Беларусь, 9-10 дек. 2004 / Под общ. ред. В.С. Улащика, М.П. Батуры. - Мн.: БГУИР, 2004. – С. 194–198.
14. Чижик, В.А. Влияние клеточной терапии на динамику моторных симптомов БП в долгосрочном периоде / В.А. Чижик, А.В. Бойко, Н.Е. Алейникова, В.В. Пономарев // Медицинские новости. – 2022. – №4. – С.16-191.
 15. Энергетические и фрактальные характеристики физиологического и патологического тремора руки человека / О.Е. Дик и [др.] // Физиология человека. – 2010. – №2, Т. 36. – С. 92–100.
 16. A comparison of different bedside tests for essential tremor / D. Elan [et al.] // Movement Disorders. – 1999. – V. 14, № 3. – P. 462 – 467.
 17. A Compendium of Preparation and Application of Stem Cells in Parkinson's Disease: Current Status and Future Prospects / Yan Shen [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2016. – Vol. 8. P. 117.
 18. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke / J.S. Lee [et al.] // Stem Cells. – 2010. – Vol. 28. – P. 1099–1106.
 19. A novel computer-based technique for the assessment of tremor in Parkinson's disease / N.M. Aly [et al.] // Age and ageing. – 2007. – Vol. 36. – P. 395–399.
 20. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell Infusion for Children With Cerebral Palsy / L. Huang [et al.] // Cell Transplant. – 2018. – Vol. 27, № 2. – P. 325-334.
 21. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease / B.H. Kopell [et al.] // Movement Disorders. – 2006. – Vol. 21, Suppl 14. – P. 238–246.
 22. Antonini, A. Apomorphine and Levodopa Infusion Therapies for Advanced Parkinson's Disease / A. Antonini // J Mov Disord. – 2009. – Vol. 2, № 1. P. 4-9.
 23. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study / C.W. Olanow [et al.] // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19, № 2. P. 135-144.
 24. Assessment of fluctuating tremor using miniturised and prolonged ambulatory accelerometry / H. Richardson [et al.] // European Journal of Neurology. – 2006. – Vol. 13(Suppl. 2). – P. 82.
 25. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study / P. Connick [et al.] // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11. – P. 150–156.

26. Bain, P. A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with essential tremor / P. Bain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 56, № 8. – P. 839–844.
27. Bain, P.G. The management of tremor / P.G. Bain // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2002. – Vol. 72(Suppl. I). – P. I3–I9.
28. Benito-León, J. Essential tremor: emerging views of a common disorder / J. Benito-León, E.D. Louis ED // *Nat Clin Pract Neurol.* – 2006. – Vol. 2, № 12. – P. 666–678.
29. Blood biomarkers with Parkinson's disease clusters and prognosis: the oxford discovery cohort / M. Lawton [et al.] // *Mov. Disord.* – 2020. – Vol. 35. – P. 279–287.
30. Blumenfeld, H. Neuroanatomy through clinical cases, second edition / Hal Blumenfeld // Yale university school of medicine / OUP USA, Sinauer Associates – 2010. – P. 1032.
31. Bossy-Wetzel, E. Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction / E. Bossy-Wetzel, A. Petrilli, A.B. Knott // *Trends Neurosci.* – 2008. – Vol. 31, № 12. – P. 609–616.
32. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set, 7th Edition / Robert B. Daroff [et al.] // Elsevier; 7th edition – 2015. – 2348p.
33. Brooks, D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D.J. Brooks // *Ann. Neurol.* – 1998. – Vol. 44, Suppl.1. – P. S10-S18.
34. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in the early phase of advanced Parkinson's disease: A prospective study of 22 patients / G. Fernández-Pajarín // *Clin Park Relat Disord.* – 2021. – Vol. 6, iss. 100129.
35. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease / L. Parnetti [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18. – P. 573–586.
36. Current Perspectives on Aerobic Exercise in People with Parkinson's Disease / S. Schootemeijer [et al.] // *Neurotherapeutics.* – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 1418-1433.
37. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease / Jie Dong [et al.] // *Current Neuropharmacology.* – 2016. – Vol. 14. – P. 339-355.
38. Dale, R.C. Contemporary encephalitis lethargica presenting with agitated catatonia, stereotypy, and dystonia-parkinsonism / R.C. Dale, R. Webster, D. Gill // *Mov Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 15. – P. 2281–2284.
39. Dance Is an Accessible Physical Activity for People with Parkinson's Disease / S. Emmanouilidis [et al.] // *Parkinsons Dis.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 7516504.

40. Davis, B. J. Shoulder, Elbow and Wrist Components of Physiologic Tremor Amplitudeas Measured Using a Laser Penlight / B. J. Davis, J. O'Connell // *European Neurology*. – 2000. – Vol. 43, № 3. – P. 152–154.
41. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease / A.L. Benabid [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 67–81.
42. DeLong, M.R. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia / M.R. DeLong, T. Wichmann // *Arch Neurol*. – 2007. – Vol. 64, № 1. – P. 20–24.
43. Deng, H. Genetics of essential tremor / H. Deng, W. Le, J. Jankovic // *Brain*. – 2007. – Vol. 130 (Pt 6), P. 1456–1464.
44. Detecting Parkinson's Disease from Wrist-Worn Accelerometry in the U.K. / J.R. Williamson [et al.] // *Biobank. Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21, № 6. – P. 2047.
45. Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinson's disease / M. Salama [et al.] // *Exp. Ther. Med*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 976-982.
46. Elble, R.J. The pathophysiology of tremor / R.J. Elble // *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice* / R.L. Watts, W.C. Koller; R.L. Watts, W.C. Koller (Eds.) – New York. NY: McGraw-Hill, 1997. – P. 405–417.
47. Ellis, T. Mobilizing Parkinson's Disease: The Future of Exercise / T. Ellis, L. Rochester // *J Parkinsons Dis*. – 2018. – Vol. 8 (s1). – P. 95-100.
48. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia / H.D. Vlajinac [et al.] // *Int J Neurosci*. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 261-367.
49. Expanding Parkinson's disease genetics: novel risk loci, genomic context, causal insights and heritable risk / M.A. Nalls [et al.] // *bioRxiv*. – 2019. – Iss. 388165.
50. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease / J.A. Obeso [et al.] // *Mov Disord*. – 2008. – Vol. 23, Suppl 3. – P. 548–559.
51. Gallagher, D.A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? / D.A. Gallagher, A.J. Lees, A. Schrag // *Mov Disord* –2010. – Vol. 25. – P. 2493-2500.
52. Galvan, A. GABAergic circuits in the basal ganglia and movement disorders / A. Galvan, T. Wichmann // *Prog Brain Res*. – 2007. – Vol. 160. – P. 287–312.
53. Glabellar and palmomental reflexes in parkinsonian disorders / H. Brodsky [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 1096–1098.

54. Haber, S.N. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus / S.N. Haber, R. Calzavara // *Brain Res Bull.* – 2009. – Vol. 78, № 2–3. – P. 69–74.
55. Horsley, V. Experiments on the character of the muscular contractions which are evoked by excitation of the various parts of the motor tract / V. Horsley, E.A. Schafer // *J. Physiol (Lond).* – 1996. – Vol. 7, №2. – P. 96–110.
56. Human mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment towards immune- and inflammation-mediated diseases: review of current clinical trials / Li-Tzu Wang [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2016. – Vol. 23. – P. 76.
57. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen / H. Braak [et al.] // *J Neural Transm (Vienna).* – 2003. – Vol. 110. – P. 517-536.
58. Increased survival and migration of engrafted mesenchymal bone marrow stem cells in 6-hydroxydopamine-lesioned rodents / M.A. Hellmann [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 395. – P. 124–128.
59. Induction of human mesenchymal stem cells into dopamine-producing cells with different differentiation protocols / R. Barzilay [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 547–554.
60. Intraarterial autologous implantation of adult stem cells for patients with Parkinson disease / A. Brazzini [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 443–451.
61. Intravenous administration of mesenchymal stem cells exerts therapeutic effects on parkinsonian model of rats: focusing on neuroprotective effects of stromal cell-derived factor-1alpha / F. Wang [et al.] // *BMC Neurosci.* – 2010. – Vol. 11. – P. 52.
62. Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease? / M. Rolli-Derkinderen [et al.] // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 12.
63. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells / E.A. Jones [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 3349– 3360.
64. James, R.A. Groundwater Pesticide Levels and the Association With Parkinson Disease / K. A. James, D. A. Hall // *International Journal of Toxicology.* – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 266-273.
65. Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis / J. Jankovic // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79. – P. 368–376.
66. Kalia, L.V. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease / L.V. Kalia, S.K. Kalia, A.E. Lang // *Mov Disord.* – 2015. – Vol. 30, № 11. – P. 1442–1450.

67. Kannarkat, G.T. The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease / G.T. Kannarkat, J.M. Boss, M.G. Tansey // *Journal of Parkinson's disease*. – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 493–514.
68. Kluger, B. Surgical Treatment of Movement Disorders / B. Kluger, O. Klepitskaya, M. Okun // *Neurol Clin*. – 2009. – Vol. 27. – P. 633–677.
69. Kreitzer, A.C. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function / A.C. Kreitzer, R.C. Malenka // *Neuron*. – 2008. – Vol. 60, № 4 – P. 543–554.
70. L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease / J. Guridi [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62, № 2. – P. 311–323; discussion 323–325.
71. Lees, A.J. Parkinson's disease / A.J. Lees, J. Hardy, T. Revesz // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, № 9680. – P. 2055–2066.
72. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease / R.A.J. Esselink [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 151–153.
73. LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease / R. Di Maio [et al.] // *Sci. Transl. Med*. – 2018. – Vol. 10, № 451. – eaar5429.
74. Martinez-Marin, P. Rating scales in Parkinson's disease / P. Martinez-Marin, F. Bermejo-Pareja // *Parkinson's disease and movement disorders* / J. Jankovic, E. Tolosa (Eds.). – Baltimore & Munich: Urban & Schwarzenberg, 1988. – P. 235–241.
75. Meldrum, S. J. Tremor recording in Parkinson's disease / S.J. Meldrum, B. W. Watson // *Phys. Med. Biol*. – 1970. – Vol. 15. – P. 249–254.
76. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study / L. Mazzini [et al.] // *Cytherapy* – 2012. – Vol. 14. – P. 56–60.
77. Montgomery, G.K. Compliance, reliability, and validity of self-monitoring for physical disturbances of Parkinson's disease / G. K. Montgomery, N.C. Reynolds // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1990. – Vol. 178, № 10. – P. 636–641.
78. *Neurological Clinical Examination* / J. Morris, J. Jankovic // Hodder Arnold, London. – 2012. P. 1–128.
79. Noyce, A.J. The prediagnostic phase of Parkinson's disease / A. J. Noyce, A. J. Lees, A. E. Schrag // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 871-878.
80. Nutt, J.G. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease / J.G. Nutt, G.F. Wooten // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353, № 10. – P. 1021–1027.

81. Observer variation in assessing neurological signs among patients with head injuries / N.E. Mayo [et al.] // *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* – 1991. – Vol. 70, № 3. – P. 118–123.
82. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease / N.K. Venkeataramana [et al.] // *Transl. Res.* – 2010. – Vol. 155. – P. 62–70.
83. Pain in Parkinson's disease / A.D. Ha, J. Jankovic // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27. – P. 485–491.
84. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials / R.B. Postuma [et al.] // *Neurology* – 2015. – Vol. 84. – P. 1104-1113.
85. Parkinson, J. *An Essay on the Shaking Palsy* / J. Parkinson // London: Whittingham and Rowland Sherwood, Neely and Jones. 1817.
86. Past, present, and future of Parkinson's disease a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy / J.A. Obeso [et al.] // *Mov Disord.* – 2017. – Vol. 32, iss. 9. – P. 1264–1310.
87. Paulsen, J.S. Functional imaging in Huntington's disease / J.S. Paulsen // *Exp Neurol.* – 2009. – Vol. 216, № 2. – P. 272–277.
88. Phillips, W. The current clinical management of Huntington's disease / W. Phillips, K.M. Shannon, R.A. Barker // *Mov Disord.* – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 1491–1504.
89. Physical activity profiles in Parkinson's disease / von Rosen P. [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 71.
90. Poewe, W. The natural history of Parkinson's disease / W. Poewe // *J Neurol.* – 2006. – Vol. 253, Suppl 7. – P. 2–6.
91. Poewe, W. Treatments for Parkinson disease—past achievements and current clinical needs / W. Poewe // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72, Suppl 7. – P. 65–73.
92. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure / A. Lipp [et al.] // *Arch Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 6. – P. 742–750.
93. Rabiei, Z. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review / Z. Rabiei, K. Solati, H. Amini-Khoei // *Pharm Biol.* – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 355-362.
94. Red flags for multiple system atrophy / M. Köllensperger [et al.] // *Mov Disord.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1093–1099.
95. Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain / A. Hodges [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 965–977.

96. Retinal thinning associates with nigral dopaminergic loss in de novo Parkinson disease / Jeeyun Ahn [et al.] // *Neurology* – 2018. – Vol. 91, № 11. – P. e1003–e1012.
97. Savitt, D. Targeting alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: Progress Towards the Development of Disease-Modifying Therapeutics / D. Savitt, J. Jankovic // *Drugs*. – 2019. – Vol. 4. – P. 13.
98. Schapira, A.H. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease / A.H. Schapira, P. Jenner // *Mov Disord* – 2011. – Vol. 26. – P. 1049–1055.
99. Shulman, J.M. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis / J.M. Shulman, P.L. De Jager, M.B. Feany // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 193–222.
100. Simon, D.K. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology / D. K. Simon, C. M. Tanner, P. Brundin // *Clin Geriatr Med.* – 2020. – Vol. 36, №1. – P. 1–12.
101. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak [et al.] // *Neurobiol Aging*. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 197–211.
102. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) / H. Braak [et al.] // *J Neurol.* – 2002. – Vol. 249, Suppl 3. – P. 1–5.
103. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease / J. P. Frankel [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1990. – Vol. 53, № 2. – P. 96–101.
104. Susatia, F. Drug-induced parkinsonism / F. Susatia, H.H. Fernandez // *Curr Treat Options Neurol.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 162–169.
105. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations / J.A. Obeso [et al.] // *Ann Neurol.* – 2008. – Vol. 64, Suppl 2. – P. 30–46.
106. The muscle activity spectrum: spectral analysis of muscle force as an estimator of overall motor unit activity / V. Homberg [et al.] // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1986. – Vol. 63, № 3. – P. 209–222.
107. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease / R. B. Postuma [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2016. – Vol. 15, issue 6. – P. 546–548.
108. The pathophysiology of tremor / G. Deuschl [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2001. – Vol. 24. – P. 716–735.
109. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration / A. Sujkowski [et al.] // *Ageing Res Rev.* – 2022. – Vol. 74. – P. 101543.
110. The role of genetic testing for Parkinson's disease / L. Cook [et al.] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 17.

111. Thenganatt, M.A. Parkinson's disease subtypes / M.A. Thenganatt, J. Jankovic // *JAMA Neurol.* – 2014a. – Vol. 71. – P. 499–504a.
112. Tönges, L. Monogenetic Forms of Parkinson's Disease – Bridging the Gap Between Genetics and Biomarkers / L. Tönges, E. H. Kwon, S. Klebe // *Front Aging Neurosci.* – 2022. – Vol. 14. – P. 822949.
113. Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat / F. Blandini [et al.] // *Cell Transplant.* – 2010. – Vol. 19. – P. 203–217.
114. Trinh, J. Advances in the genetics of Parkinson disease / J. Trinh, M. Farrer // *Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 9, № 8. – P. 445–454.
115. Uc, E.Y. Deep brain stimulation in movement disorders / E.Y. Uc, K.A. Follett // *Sem Neurol.* – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 170–182.
116. Ullah, I. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective / I. Ullah, R. B. Subbarao, G. J. Rho // *Biosci Rep.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. e00191.
117. Unified Parkinson's disease rating scale / S. Fahn [et al.] // *Recent developments in Parkinson's disease* / S. Fahn [et al.] (Eds.). – New York: MacMillan, 1988. – P. 153–163.
118. van Heesbeen, H.J. Entanglement of Genetics and Epigenetics in Parkinson's Disease / H.J. van Heesbeen, M.P. Smidt // *Frontiers in neuroscience.* – 2019. – Vol. 13. – P. 277.
119. Williams, D.R. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges / D.R. Williams, A.J. Lees // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 270–279.
120. Wilson's disease / A. Ala [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, № 9559. – P. 397–408.
121. Yoshida, M. Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration / M. Yoshida // *Neuropathology.* – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 484–493.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Горизонтальный разрез на уровне базальных ядер и таламуса.

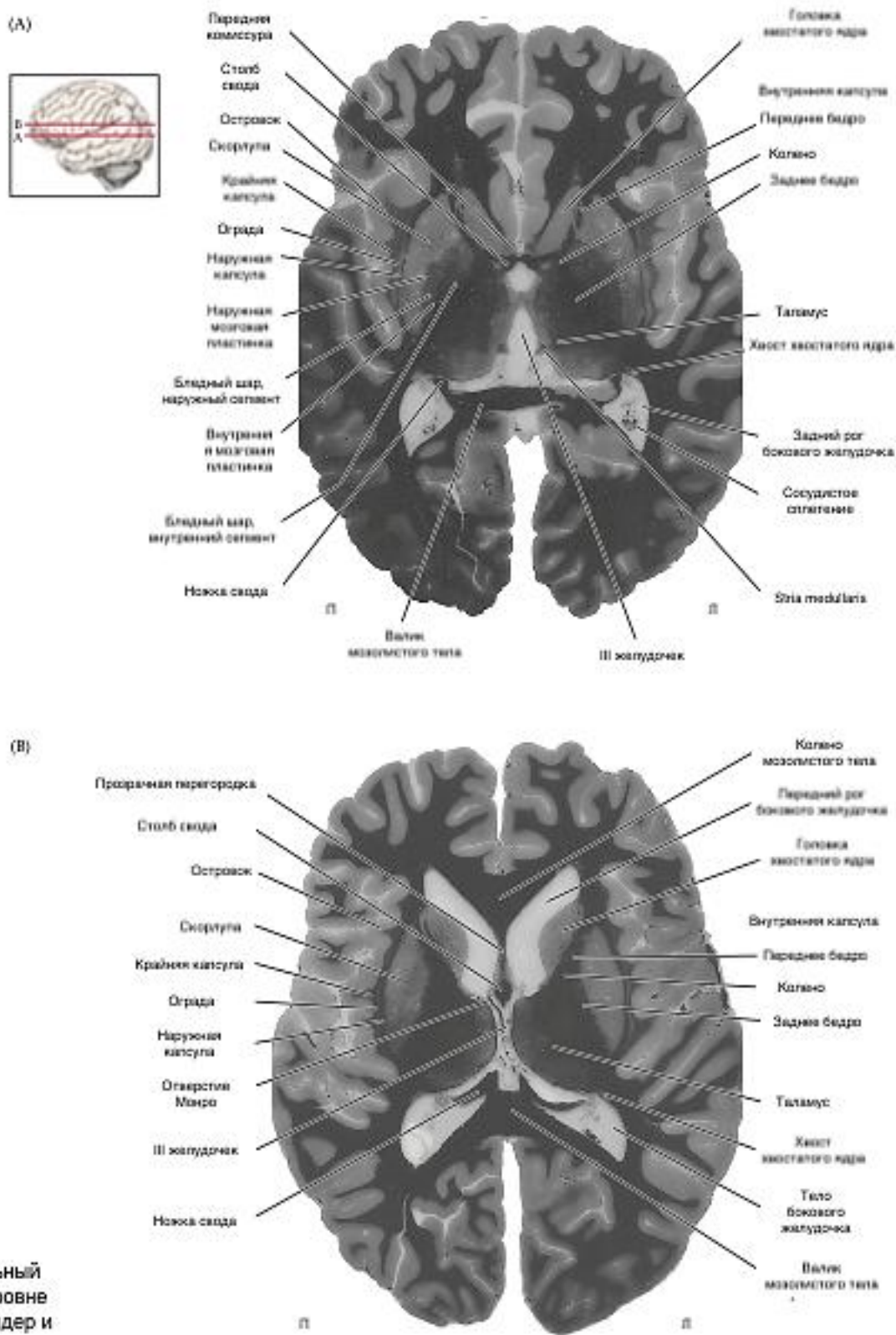


Рисунок 1. Горизонтальный разрез на уровне базальных ядер и таламуса

Приложение 2. Расположение базальных ядер и таламуса относительно внутренней капсулы и бокового желудочка.

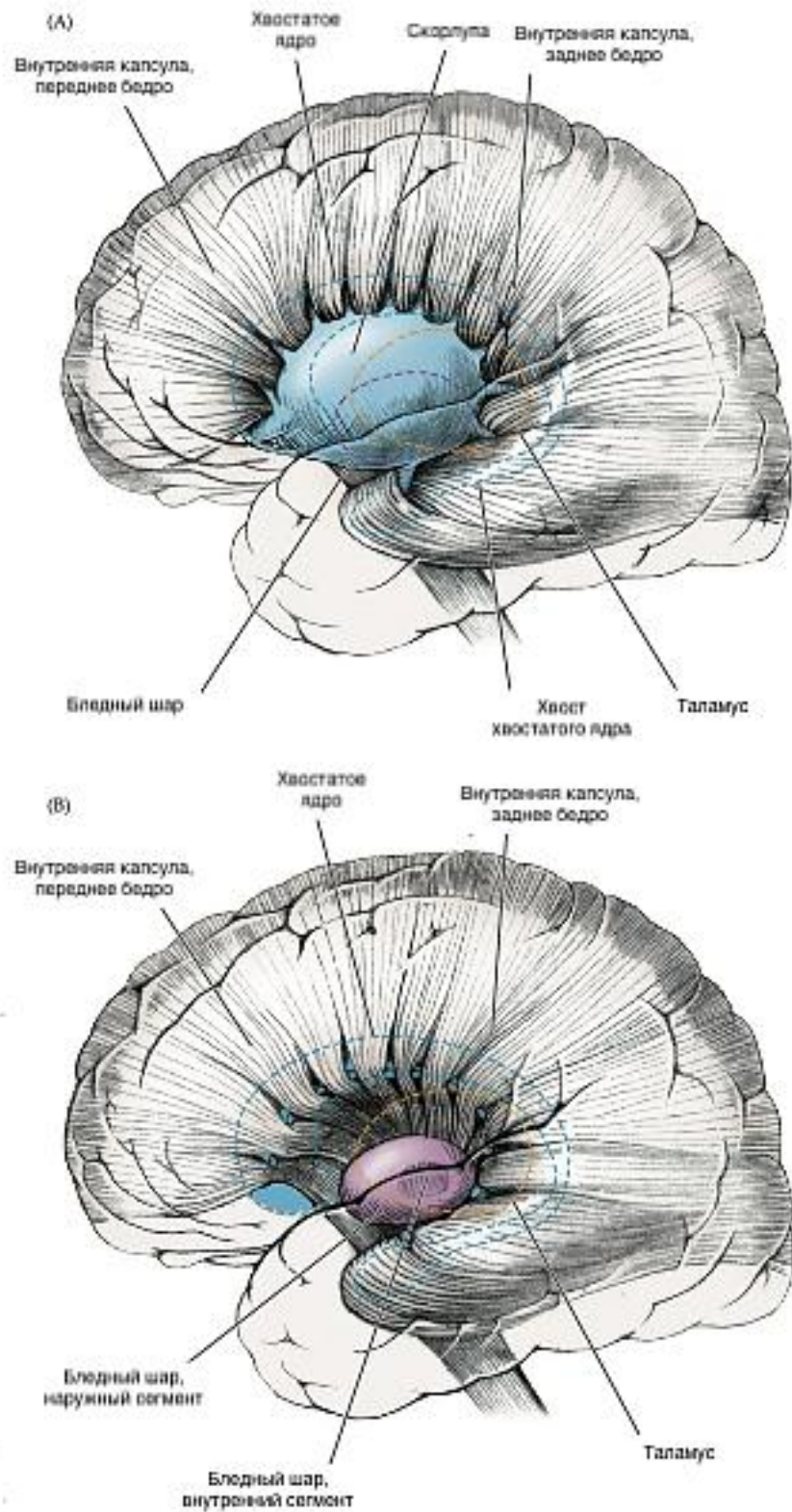


Рисунок 2.
Расположение базальных ядер и таламуса относительно внутренней капсулы и бокового желудочка.

Приложение 3. Расположение базальных ядер и таламуса относительно внутренней капсулы и бокового желудочка.

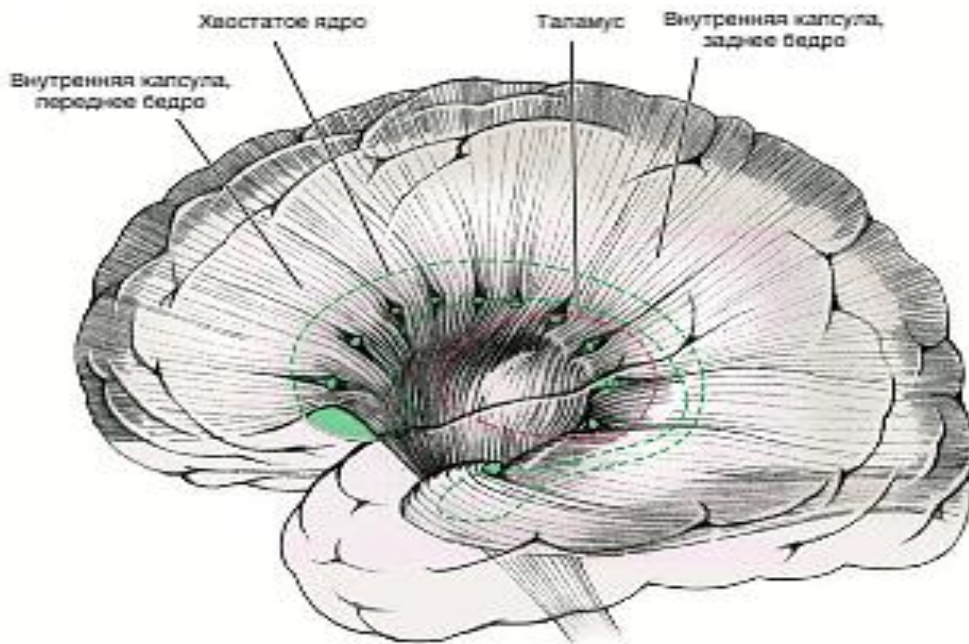
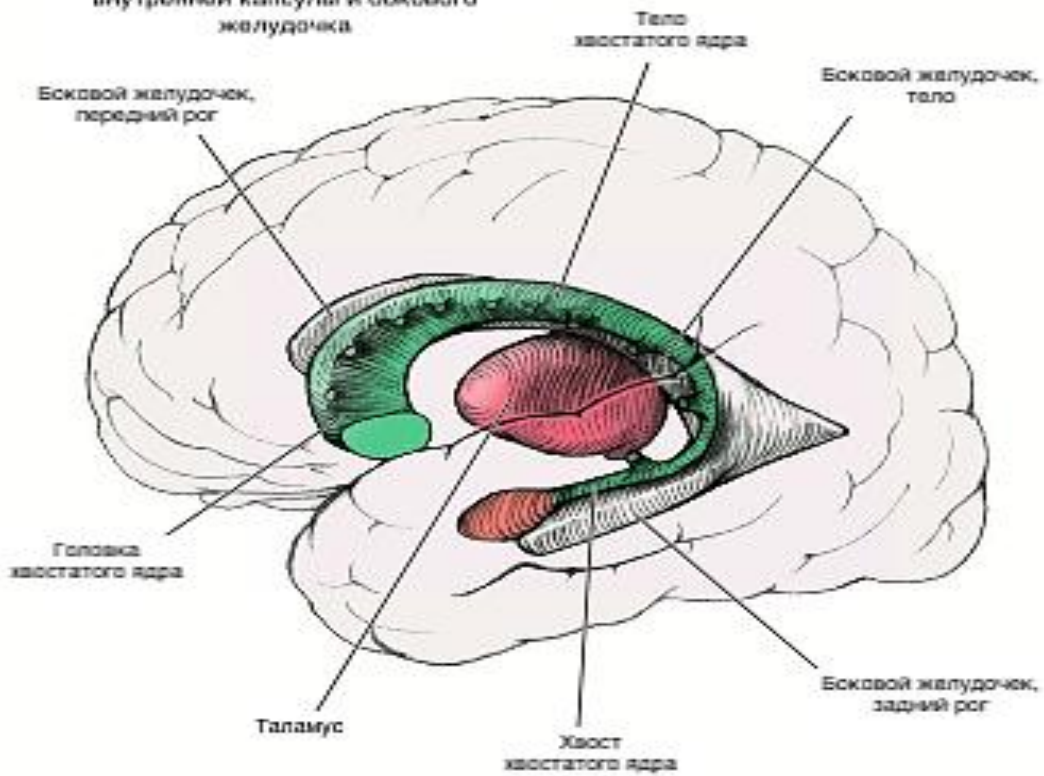


Рисунок 3. Расположение базальных ядер и таламуса относительно внутренней капсулы и бокового желудочка



Приложение 4. Прямой и не прямой пути.

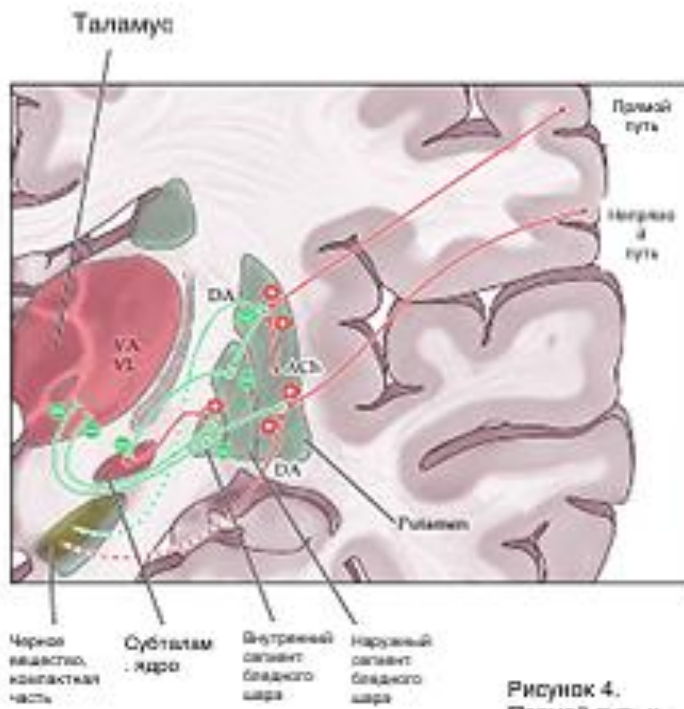
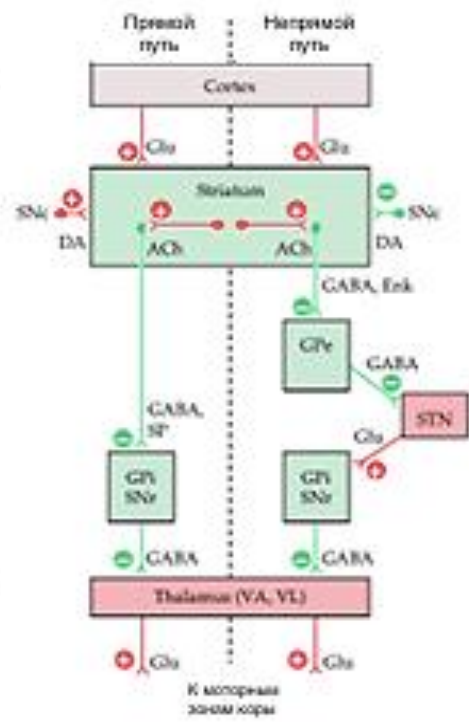


Рисунок 4. Прямой путь и не прямой путь



ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тестовые задания к главе 1:

1. В каком году впервые в литературе были описаны основные симптомы болезни Паркинсона?
 - a) 1942
 - b) 1817
 - c) 2000
 - d) 1812

2. Примерное соотношение мужчин и женщин, страдающих болезнью Паркинсона:
 - a) 4:1
 - b) 2:1
 - c) 1,5:1
 - d) 1:5

3. Болезнь Паркинсона – это
 - a) хроническое непрогрессирующее заболевание ЦНС
 - b) хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС
 - c) острое непрогрессирующее заболевание ЦНС
 - d) подострое малопрессирующее заболевание ЦНС

4. Джеймс Паркинсон в монографии «Эссе о дрожательном параличе» описал:
 - a) тремор покоя, согбенную позу и семенящую походку.
 - b) постуральное дрожание, согбенную позу и семенящую походку.
 - c) постуральное дрожание, согбенную позу и постуральную неустойчивость.
 - d) тремор покоя, согбенную позу и постуральную неустойчивость.

5. Жан-Мартин Шарко, ученый невролог 19 века, определил следующие ключевые признаки БП:
 - a) брадикинезию и ригидность
 - b) согбенную позу и постуральную неустойчивость
 - c) тремора покоя, брадикинезию и ригидность
 - d) постуральный тремор, брадикинезию и ригидность

6. Какое из утверждений верно:
- a) БП одинаково часто возникает в молодом и пожилом возрасте
 - b) Заболеваемость и распространенность БП увеличивается с возрастом
 - c) Заболеваемость и распространенность БП уменьшается с возрастом
7. Эпидемиологические факторы риска развития БП:
- a) Мужской пол
 - b) Пожилой возраст
 - c) Женский пол
 - d) Молодой возраст
 - e) Наличие родственников с БП
 - f) Контакт с гербицидами и/или пестицидами
8. Какие двигательные расстройства типичны для БП?
- a) Гипокинетические
 - b) Гиперкинетические
 - c) Акинетические
 - d) Атактические

Тестовые задания к главе 2:

9. Кровоснабжение полосатого тела осуществляется:

- a) Чечевицеобразные ветви СМА
- b) Возвратная артерия Хьюбнера (ветвь ПМА)
- c) Ветвями ЗМА
- d) Задней мозжечковой артерией
- e) Таламоперфорирующей артерией
- f) Передней сосудистой артерией (ветвь ВСА)

10. БП – это...

- a) Хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС
- b) Хроническое нейродегенеративное прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением экстрапирамидной системы
- c) Острое быстро прогрессирующее заболевание, поражающее ПНС
- d) Острое нарушение мозгового кровообращения
- e) Нейродегенеративное заболевание, основным проявлением которого является деменция

11. Проявлениями БП является (-ются):

- a) Маскообразное лицо (гипомимия)
- b) Согбенная поза
- c) Тремор покоя
- d) Интенционный тремор
- e) Неконтролируемые насильственные движения
- f) Симптом «складного ножа»
- g) Спонтанные обмороки
- h) Шаркающая походка
- i) Неконтролируемые мочеиспускание и дефекация
- j) Ранняя постуральная неустойчивость
- k) Симптом «зубчатого колеса»
- l) Акинетико-ригидный синдром
- m) Ахейрокинез
- n) Когнитивное снижение

12. Употребление кофе и кофеин-содержащих продуктов влияет на развитие БП:

- a) Повышает риск развития БП
- b) Нет данных об их влиянии на развитие БП
- c) Снижает риск развития БП
- d) Не влияет на развитие БП
- e) Реализация эффекта строго генетически детерминировано

13. Хвостатое ядро состоит из:

- a) Шейки
- b) Головки
- c) Хвоста
- d) Тела
- e) Перешейка

14. Термин «акинезия» означает:

- a) Замедленные движения
- b) Отсутствие движений
- c) Непроизвольные хаотичные движения
- d) Уменьшенное количество движений

15. При БП в нейронах происходит накопление:

- a) Альфа-глобулина
- b) Белка Бенс-Джонса
- c) Тау-протеина
- d) Альфа-фетопротеина
- e) Альфа-синуклеина

16. Как называется заболевание, характеризующееся накоплением меди на роговице:

- a) Болезнь Альцгеймера
- b) Болезнь Вильсона-Коновалова
- c) Болезнь Крейтцфельдта-Якоба
- d) Болезнь Паркинсона
- e) Болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского

17. Как называется отложение меди на роговице при болезни Вильсона-Коновалова?

- a) Кольцо Геттингтона
- b) Кольцо Вильсона-Коновалова
- c) Кольца Кайзера-Флейшера
- d) Кольцо Айзера
- e) Кольцо Кебота

18. Патологическая агрегация белка альфа-синуклеина внутри нейрона носит название:

- a) Тельца Леви
- b) Тельца Лафора
- c) Лизосома
- d) Тельца Жоли

19. Нейротрансмиттер – это ...
- a) Образование головного мозга
 - b) Разновидность нейрона
 - c) Биологически активное вещество, посредством которого осуществляется передача импульса от нейрона к нейрону
 - d) Путь проведения нервного импульса
 - e) Синоним – нейромедиатор
20. Шипиковые нейроны прямого пути проецируются на:
- a) Субталамическое ядро
 - b) Внутренний сегмент бледного шара
 - c) Наружный сегмент бледного шара
 - d) Красное ядро
 - e) Зубчатое ядро
21. Шипиковые нейроны непрямого пути проецируются на:
- a) Субталамическое ядро
 - b) Внутренний сегмент бледного шара
 - c) Наружный сегмент бледного шара
 - d) Красное ядро
 - e) Зубчатое ядро
22. Шипиковые нейроны прямого пути содержат:
- a) Глутамат
 - b) ГАМК
 - c) Дофамин
 - d) Пептид энкефалин
 - e) Пептидное вещество Р
 - f) Норадреналин
 - g) Серотонин
23. Шипиковые нейроны непрямого пути содержат:
- a) Глутамат
 - b) ГАМК
 - c) Дофамин
 - d) Пептид энкефалин
 - e) Пептидное вещество Р
 - f) Норадреналин
 - g) Серотонин

24. Прямой афферентный путь через базальные ядра к эффекторным ядрам:

- a) Идет от полосатого тела к внутреннему сегменту бледного шара и/или ретикулярной части черной субстанции
- b) Идет от полосатого тела к наружному сегменту бледного шара, затем к субталамическому ядру и далее внутреннему сегменту бледного шара и/или сетчатой части черной субстанции
- c) Идет от полосатого тела к наружному сегменту бледного шара, затем к внутреннему сегменту бледного шара и/или сетчатой части черной субстанции

25. Конечным эффектом прямого пути является:

- a) Активация таламуса и далее дополнительной моторной коры ГМ
- b) Ингибирование таламуса и далее дополнительной моторной коры ГМ
- c) Активация субталамического ядра
- d) Ингибирование субталамического ядра

26. Конечным эффектом непрямого пути является:

- a) Активация таламуса и далее дополнительной моторной коры ГМ
- b) Ингибирование таламуса и далее дополнительной моторной коры ГМ
- c) Активация субталамического ядра
- d) Ингибирование субталамического ядра

27. Какое действие оказывает дофамин на таламус?

- a) Возбуждающее
- b) Тормозное
- c) Не влияет

28. Ашипиковые нейроны полосатого тела содержат:

- a) Дофамин
- b) Серотонин
- c) Пептидное вещество Р
- d) Ацетилхолин

29. Действие ашипиковых нейронов на не прямой путь:

- a) Преимущественно возбуждающее
- b) Преимущественно тормозящее
- c) Не влияет
- d) Зависит от других нейромедиаторных систем

30. Количество параллельных путей (петель) в базальных ядрах?
- a) 4
 - b) 5
 - c) 6
 - d) 3
31. К петлям базальных ядер относятся:
- a) Медиальная петля
 - b) Когнитивная петля
 - c) Латеральная петля
 - d) Глазодвигательная петля
 - e) Лимбическая петля
 - f) Двигательная петля
 - g) Чечевицеобразная петля
 - h) Вегетативная петля
32. Функция(-и) двигательной петли:
- a) Осуществляет контроль за выполнением двигательного акта
 - b) Осуществляет контроль за точным движением глаз
 - c) Осуществляет контроль за двигательным обучением
 - d) Участвует в когнитивных процессах
 - e) Участвует в регуляции эмоций и мотивационных побуждений
33. Функция(-и) глазодвигательной петли:
- a) Осуществляет контроль за выполнением двигательного акта
 - b) Осуществляет контроль за точным движением глаз
 - c) Осуществляет контроль за двигательным обучением
 - d) Участвует в когнитивных процессах
 - e) Участвует в регуляции эмоций и мотивационных побуждений
34. Функция(-и) когнитивной петли:
- a) Осуществляет контроль за выполнением двигательного акта
 - b) Осуществляет контроль за точным движением глаз
 - c) Осуществляет контроль за двигательным обучением
 - d) Участвует в когнитивных процессах
 - e) Участвует в регуляции эмоций и мотивационных побуждений
35. Функция(-и) лимбической петли:
- a) Осуществляет контроль за выполнением двигательного акта
 - b) Осуществляет контроль за точным движением глаз
 - c) Участвует в регуляции эмоций и мотивационных побуждений
 - d) Осуществляет контроль за двигательным обучением
 - e) Участвует в когнитивных процессах

36. Через какие пути внутренний сегмент БШ посылает импульсы в таламус?
- a) Медиальный пучок
 - b) Чечевицеобразный пучок
 - c) Чечевицеобразная петля
 - d) Двигательная петля
 - e) Латеральная петля
37. H_1 поле по Форелю – это ...
- a) Чечевицеобразный пучок
 - b) Чечевицеобразная петля
 - c) Таламический пучок
 - d) Медиальный пучок
 - e) Латеральная петля
38. H_2 поле по Форелю – это ...
- a) Медиальный пучок
 - b) Чечевицеобразный пучок
 - c) Чечевицеобразная петля
 - d) Латеральная петля
 - e) Таламический пучок
39. H -поле по Форелю представляет собой:
- a) Место соединения таламического пучка с медиальной петлей
 - b) Место соединения чечевицеобразной петли с чечевицеобразным пучком
 - c) Место соединения таламического пучка с субталамическим пучком
40. ГАМК является:
- a) Активирующим нейромедиатором
 - b) Ингибирующим нейромедиатором
 - c) Не является нейромедиатором
 - d) Его дефицит лежит в основе патогенеза БП

Тестовые задания к главе 3:

41. Гемибаллизм – это ...

- a) Болезнь, характеризующаяся нарушением обмена меди в организме
- b) Гиперкинез, обусловленный поражением субталамического ядра Льюиса
- c) Отдельный вид гипокинезии
- d) Патологическое отсутствие воли

42. Абулия – это ...

- a) Патологическое отсутствие воли
- b) Гримасничество
- c) Беспорядочно извивающиеся скручивающие движения
- d) Расстройство пищевого поведения

43. Методы диагностики болезни Вильсона-Коновалова:

- a) Офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы
- b) Биопсия печени
- c) Исследование мочи на наличие меди
- d) Определение концентрации в сыворотке крови церуллоплазмина
- e) Биопсия головного мозга
- f) Биопсия кожи
- g) Неврологическое обследование
- h) Общий анализ крови

44. Причины появления атетоза:

- a) Переедание
- b) Злоупотребление лекарственными препаратами (например, нейролептиками)
- c) Ядерная желтуха новорожденных
- d) Перинатальная гипоксия
- e) Болезнь Вильсона-Коновалова
- f) Болезнь Гентингтона
- g) Болезнь Паркинсона
- h) Болезнь Альцгеймера

45. Наиболее частая причина гемибаллизма:

- a) Болезнь Паркинсона
- b) Болезнь Вильсона-Коновалова
- c) Болезнь Альцгеймера
- d) Лакунарный инфаркт мозга в области субталамического ядра
- e) Болезнь Гентингтона

46. Тик – это ...

- a) Внезапное короткое стереотипное действие, которому предшествует побуждение выполнить его
- b) Непроизвольное частое мочеиспускание
- c) Патологическое отсутствие воли
- d) Расстройство пищевого поведения

47. Основное отличие тремора от миоклонуса и астериксиса:

- a) Возникает только в раннем возрасте
- b) Генетически детерминирован
- c) В движении попеременно задействованы мышцы-агонисты и мышцы-антагонисты
- d) Возникает вследствие тонического сокращения мышц

48. Тремор покоя характерен для:

- a) Эпилепсии
- b) Болезни Альцгеймера
- c) Ишемических поражений головного мозга
- d) Болезни Паркинсона
- e) Болезни Вильсона-Коновалова
- f) Передозировке барбитуратами

49. Виды тремора:

- a) Интенционный
- b) Врожденный
- c) Тремор покоя
- d) Постуральный
- e) Ишемический

50. К тремору «действия» относится:

- a) Тремор покоя
- b) Постуральный
- c) Интенционный
- d) Центральный
- e) Периферический

51. Блефароклонус – это ...

- a) Складка на веке
- b) Прогрессирующее истончение центральной части роговицы
- c) Повторяющиеся спазмы век при легком закрытии глаз
- d) Неспособность моргать

52. Титубация – это ...

- a) Тремор рук
- b) Кивающий тремор головы
- c) Отсутствие тремора
- d) Беспорядочные хаотичные движения конечностей
- e) Снижение слуха

53. Что представляет собой апраксия открывания век:

- a) Блефароспазм
- b) Неспособность открыть глаза после спонтанного или добровольного их закрытия
- c) Блефароспазм
- d) Неспособность подавлять моргание в ответ на постукивание по переносице

54. Тремор, встречающийся при болезни Вильсона-Коновалова, относится к:

- a) Тремору покоя
- b) Интенционному тремору
- c) Постуральному тремору

Тестовые задания к главе 4:

55. Дефицит какого нейромедиатора ответственен за развитие БП
- a) Глутамат
 - b) ГАМК
 - c) Ацетилхолин
 - d) Дофамин
 - e) Норадреналин
56. Глутамат является ...
- a) Возбуждающим нейромедиатором
 - b) Тормозным нейромедиатором
 - c) Не является нейромедиатором
 - d) Электролитом, участвующим в процессах возбуждения и/или торможения
57. Укажите семейства ацетилхолиновых рецепторов:
- a) Возбуждающие
 - b) Тормозные
 - c) Никотиновые
 - d) Дофаминовые
 - e) Мускариновые
58. Белки, главная функция которых состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белков и образование белковых комплексов – это ...
- a) Альфа-фетопротеин
 - b) Белок Бенс-Джонса
 - c) Шапероны
 - d) Белок альфа-синуклеин
 - e) Гамма-глобулин
59. К нейромедиаторам относятся:
- a) Дофамин
 - b) Норадреналин
 - c) Глутамат
 - d) Кальций
 - e) Альфа-фетопротеин
 - f) ГАМК
 - g) Прион
 - h) Альбумин
 - i) Серотонин
60. Отметьте факторы, участвующие в развитии болезни Паркинсона:
- a) Наследственность
 - b) Токсины, лекарственные препараты, наркотики

- c) Употребление колодезной воды
- d) Высокий уровень холестерина
- e) Воздействие пестицидов
- f) Стресс
- g) Черепно-мозговые травмы
- h) Высокий уровень интеллекта

61. Отметьте верное утверждение. Высокое содержание антиоксидантов в пище:

- a) Увеличивает риск развития БП
- b) Снижает риск развития БП
- c) Не влияет на развитие БП

62. Тельца Леви встречаются в нейронах при:

- a) Болезни Альцгеймера
- b) Эпилепсии
- c) Болезни Вильсона-Коновалова
- d) Болезни Паркинсона

63. Укажите отделы нервной системы, в которых происходят основные изменения при БП:

- a) Таламус
- b) Черная субстанция
- c) Ствол мозга
- d) Гипофиз
- e) Субталамическое ядро
- f) Полосатое тело

64. Укажите количество стадий в развитии идиопатической БП согласно Браак:

- a) Четыре
- b) Три
- c) Шесть
- d) Пять

65. Укажите места начала патологического процесса при развитии БП:

- a) Кора головного мозга
- b) Обонятельная луковица
- c) Дорсальное моторное ядро блуждающего нерва
- d) Продолговатый мозг
- e) Черная субстанция
- f) Чувствительные нейроны

66. Мутации какого гена являются самой распространенной генетической причиной развития БП:

- a) SNCA
- b) LRRK2
- c) BRCA20
- d) G20195

67. Какие препараты могут влиять на развитие БП:

- a) Блокаторы кальциевых каналов
- b) Статины
- c) иАПФ
- d) НПВП
- e) Глюкокортикостероиды

68. Как влияют уровни мочевины в сыворотке крови на вероятность развития и прогрессирования БП:

- a) Высокий уровень мочевины в сыворотке крови обладает защитным механизмом в вероятности возникновения и развития БП
- b) Уровень мочевины в сыворотке крови никак не влияет на развитие и прогрессирование БП
- c) Чем ниже уровень мочевины, тем ниже вероятность возникновения и прогрессирования БП

69. Критерии диагностики синдрома паркинсонизма:

- a) Гиперкинезия
- b) Тремор покоя
- c) Постуральная неустойчивость
- d) Гипокинезия
- e) Мышечная ригидность
- f) Интенционный тремор

70. Отметьте все критерии, подтверждающие болезнь Паркинсона:

- a) Тремор покоя
- b) Гиперкинезы
- c) Положительный эффект от приема леводопы
- d) Одностороннее начало поражения
- e) Формирование кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза
- f) Наличие акинезии/брадикинезии

71. Кроме дисфункции базальных ядер, гипокинезию без комы можно наблюдать при поражении:

- a) Таламуса
- b) Красного ядра
- c) Мозжечка
- d) Диффузных поражениях лобных долей

- e) Ретикулярной формации ствола мозга
- f) Подкоркового белого вещества ГМ
- g) Внутренней капсулы

72. Какой тип мышечной ригидности характерен для поражения базальных ядер:

- a) Восковая (пластическая) ригидность
- b) По типу «складного ножа»
- c) Мозжечковая ригидность
- d) По типу «зубчатого колеса»

73. Что представляет собой паратония (гегенхальтен):

- a) Особой вид мышечной ригидности
- b) Поражение базальных ядер
- c) Поражение лобных долей
- d) Поражение кортикоспинального тракта
- e) Активное сопротивление пациента пассивному движению своих конечностей исследователем

74. Поражение нервной системы в каких отделах необходимо исключить при обследовании пациентов с двигательными расстройствами:

- a) Верхнего мотонейрона (кора ГМ)
- b) Нижнего мотонейрона (передний рог спинного мозга)
- c) Мозжечка
- d) Базальных ядер
- e) Чувствительных проводников
- f) Психиатрические заболевания (например, конверсионное расстройство)
- g) Вегетативной нервной системы
- h) гипоталамуса

75. Когда речь идет об эксрапирамидных расстройствах, то подразумевается поражения на уровне:

- a) Мозжечка
- b) Пирамидных трактов
- c) Вегетативной нервной системы
- d) Базальных ядер
- e) Чувствительных проводников
- f) Периферической нервной системы

76. Протеасомная система деградации белков является:

- a) Серотонин-зависимой
- b) Независимой
- c) Убиквитин-зависимой
- d) Магний-зависимой
- e) Дофамин-зависимой

Тестовые задания к главе 5:

77. Дебют двигательных симптомов БП происходит, когда, примерно, уже потеряно дофаминергических нейронов черной субстанции.
- a) 50% и более
 - b) Менее 50%
 - c) 100%
 - d) Нет правильного ответа
78. Наличие семейного анамнеза БП увеличивает вероятность (развития) БП в ...
- a) 2-3,5 раза
 - b) 3-4,5 раза
 - c) 5-7 раз
 - d) 10-15 раз
79. О семейном анамнезе БП сообщают
- a) 20% пациентов
 - b) 50% пациентов
 - c) 3-5% пациентов
 - d) 10% пациентов
80. Наиболее характерными ранними немоторными признаками являются
- a) Идиопатическая аллопеция и анорексия
 - b) Идиопатическая анозмия и РПБС
 - c) Сколиоз и гиперпигментация
 - d) Нет правильного ответа
81. У носителей мутаций GVA без БП при сравнении со здоровой контрольной группой чаще наблюдались:
- a) запоры, анозмия, когнитивные нарушения
 - b) депрессия, субъективное расстройство быстрой фазы сна и обонятельная дисфункция
 - c) депрессия, запоры, когнитивные нарушения
 - d) нет правильного ответа
82. По оценкам математической обработки наследуемый компонент БП составляет примерно около риска развития заболевания.
- a) 50%
 - b) 10%
 - c) 30%
 - d) 75%

83. Доклиническая стадия БП будет определяться
- a) лабораторными, морфологическими и/или инструментальными биомаркерами заболевания
 - b) немоторными, лабораторными и/или инструментальными признаками заболевания
 - c) немоторными и малыми моторными признаками заболевания
 - d) нет правильного ответа
84. Биопсия каких тканей может служить ранним биомаркером развития БП:
- a) Кожа
 - b) Печень
 - c) Почки
 - d) Слюнные железы
 - e) Кишечник
 - f) Селезенка
 - g) Сетчатка
85. При сцинтиграфии миокарда с использованием МИБГ у пациентов с БП выявляется:
- a) Отсутствие поглощения МИБГ сердцем и средостением
 - b) Повышенное поглощение МИБГ сердцем и средостением
 - c) Сниженное поглощение МИБГ сердцем и средостением
86. При выполнении оптической когерентной томографии выявляется:
- a) Истончение сетчатки
 - b) Кольца Кайзера-Флейшера
 - c) Отслоение сетчатки
 - d) Помутнение роговицы
87. Какой тип тремора исчезает или уменьшается, когда пациент двигает конечностями:
- a) Тремор покоя
 - b) Интенционный тремор
 - c) Постуральный тремор
88. В связи с чем увеличивается риск развития меланомы у пациентов с БП:
- a) В связи с высокой концентрацией альфа-синуклеина в ГМ
 - b) В связи с высокой концентрацией альфа-синуклеина в коже
 - c) В связи с высокой концентрацией тау-протеина в коже
 - d) В связи с ингибированием тирозингидроксилазы

Тестовые задания к главе 6:

89. Наиболее характерные ранние немоторные признаки БП:

- a) Гипосмия/аносмия
- b) Нарушения сна
- c) Судороги
- d) Тремор покоя
- e) Акинетико-ригидный синдром
- f) Констипация
- g) Абулия
- h) Сниженный фон настроения/депрессия

90. Основной метод инструментальной диагностики РПБС:

- a) Полисомнография
- b) МРТ головного мозга
- c) УЗИ головного мозга
- d) ЭЭГ с видеомониторингом
- e) ПЭТ

91. Возвратный тремор покоя при БП – это ...

- a) Нарастающее постуральное дрожание, которое начинается через несколько секунд и более (вплоть до 40 секунд) после перевода конечности в постуральное положение
- b) Нарастающий тремор покоя, который начинается через несколько секунд и более (вплоть до 40 секунд) после перевода конечности в положение, исключающие активные противодействия силе гравитации
- c) Тремор покоя, который появляется при завершении времени действия противопаркинсонических препаратов
- d) Вариант интенционного тремора при БП

92. При осмотре пациента, лежащего на кушетке, врач определил тремор головы. Данный вид дрожания носит название:

- a) Постуральный тремор
- b) Интенционный тремор
- c) Тремор покоя
- d) Все ответы верны
- e) Все ответы неверны

93. Паркинсонический тремор при акселерометрии характеризуется
- a) Частотой 4-6 Гц и многочастотным спектром
 - b) Частотой 6-9 Гц и многочастотным спектром
 - c) Частотой 4-6 Гц и одночастотным спектром
 - d) Частотой 6-9 Гц и многочастотным спектром
94. Нейровизуализация на высокопольном (3 и более Тесла) МР-томографе в режиме SWI позволяет обнаружить следующие изменения в области черной субстанции
- a) наличие симптома “хвоста ласточки”
 - b) отсутствие симптома “хвоста ласточки”
 - c) отсутствие симптома “клюв калибри”
 - d) наличие симптома “клюв калибри”
95. Вторичный паркинсонизм следует подозревать если
- a) Пациент не реагирует на терапию противопаркинсоническими препаратами,
 - b) В случаях с симметричными моторными симптомами
 - c) При отсутствии тремора покоя и наличием постурального дрожания
 - d) Все ответы правильные
 - e) Нет правильных ответов
96. При осмотре пациента, сидящего на кушетке, врач определил тремор головы. Данный вид дрожания носит название:
- a) Постуральный тремор
 - b) Интенционный тремор
 - c) Тремор покоя
 - d) Все ответы верны
 - e) Все ответы неверны

Тестовые задания к главе 7:

97. Отметьте критерии исключаяющие БП:

- a) Тремор покоя
- b) Пирамидные знаки
- c) Одностороннее начало поражения
- d) Паралич взора вверх
- e) Положительный эффект от приема леводопы
- f) Изменения на КТ/МРТ в виде атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии
- g) Изменения на КТ/МРТ в виде очагов в области базальных ядер

98. Что такое синдром «Пизанской башни» при БП:

- a) Частые падения
- b) Наклон туловища в сторону
- c) Стриарная кисть
- d) Ахейрокинез

99. При БП выявляются следующие изменения почерка:

- a) Макрография
- b) Микрография
- c) Уменьшение размера букв в процессе письма
- d) Увеличение размера букв в процессе письма
- e) Отсутствие изменений почерка
- f) Замедленное выполнение процесса письма

100. Какие психиатрические заболевания могут вызывать выраженное замедление психомоторных процессов (подобное как при дисфункции базальных ядер):

- a) Обсессивно-компульсивное расстройство
- b) Биполярное расстройство
- c) Депрессия
- d) Прогрессирующая шизофрения
- e) Посттравматическое стрессовое расстройство

101. Выраженная ортостатическая гипотензия на ранних стадиях заболевания:

- a) Подтверждает диагноз БП
- b) Является побочным действием приема противопаркинсонических препаратов
- c) Указывает на развитие МСА
- d) Указывает на развитие ПНП

102. К наиболее распространенным ранним сенсорным симптомам БП относится
- a) Гемигипестезия
 - b) Боль в лучезапястном суставе
 - c) Боль в плече
 - d) Боль в гипогастрии через час после еды
103. Признак Майерсона (Maerson sign) и пальмоментальные рефлексy
- a) неспецифичны и обычно присутствуют при многих паркинсонических расстройствах
 - b) специфичны для БП и являются обязательными для постановки диагноза
104. Когда движения глаз ограничены необходимо выполнять окулоцефальный маневр (маневр для выявления “кукольных глаз”) с целью подтверждения
- a) БП
 - b) МСА
 - c) супрануклеарного паралича
 - d) нет правильных ответов
 - e) все ответы верны
105. Признаки чувствительного к стимулам миоклонуса наблюдаются преимущественно у пациентов с КБД и МСА. Это утверждение
- a) Верно
 - b) Не верно
106. Чрезмерно согнутая (согбенная) или обезьянья поза, с выраженным сгибанием в талии носит название
- a) Камптокармия
 - b) Симптом «Пизанской башни»
 - c) Постуральной неустойчивостью
 - d) Нет правильного ответа
107. Повышение ригидности в исследуемой конечности при выполнении произвольных движений в противоположной конечности носит название
- a) Паратония (или Гегенхальтен)
 - b) Активированная ригидность (признак Фроманта, Froment sign)
 - c) Феномен складного ножа
 - d) Нет правильного ответа

108. Тремор головы (титубация) предполагает
- a) Диагноз БП
 - b) Диагноз отличный от БП
 - c) Не помогает постановке диагноза
109. Двигательные расстройства (нарушения передвижения и поддержания позы) могут быть вызваны дисфункцией:
- a) Верхних моторных нейронов (кора ГМ)
 - b) Нижних моторных нейронов (передний рог спинного мозга)
 - c) Мозжечка
 - d) Гипоталамуса
 - e) Базальных ядер
 - f) Вегетативной нервной системы
 - g) Моторной ассоциативной коры
 - h) Сенсорной системы
 - i) Верны a, b, e
 - j) Верны a, b, e, g
 - k) Верны a, b, c, e, g, h
 - l) Все ответы верны

Тестовые задания к главе 8:

110. Постуральная неустойчивость при БП развивается:
- В дебюте заболевания
 - Более чем через 3-5 лет от дебюта заболевания
 - В первые 2-3 года от дебюта заболевания
111. Развитие постуральной неустойчивости при БП в первые 2-3 года от дебюта других первых моторных симптомов заболевания:
- Должно помочь заподозрить другое заболевание из группы паркинсонизм-плюс
 - Должно успокоить невролога, так как развился дополнительный клинический признак БП
112. Тремор имеет место у всех пациентов с БП на развернутой стадии заболевания
- Верно
 - Не верно
113. Неспособность подавить моргание при многократном постукивании по центру надбровной дуги (симптом Майерсона)
- является неспецифическим признаком БП
 - является специфическим признаком БП
114. Деменция не является ранним признаком БП
- это утверждение ошибочное
 - это утверждение верное
115. Моторные флюктуации и лекарственные дискинезии
- возникают на ранней стадии заболевания
 - связаны с аномальной физиологической реакцией на прерывистое экзогенное дозирование леводопы
 - развиваются при длительном приеме препаратов леводопы
 - уменьшают качество жизни пациентов
116. У пациентов с БП длительностью более 5 лет и односторонней клинической симптоматикой развитие постуральной неустойчивости:
- Свидетельствует о другом независимом заболевании, влияющим на механизмы поддержания позы
 - Подтверждает диагноз БП
 - Свидетельствует о развитии заболевания из группы паркинсонизм-плюс

Тестовые задания к главе 9:

117. Медикаментозное лечение БП во всем мире в настоящее время основано на препаратах, которые
- не влияют на скорость прогрессирования заболевания
 - компенсируют дефицит дофамина в синапсе
 - тормозят прогрессирование заболевания
 - все ответы верные
 - нет правильных ответов
118. Лица молодого возраста (<55 лет) с БП, которые ранее не получали лечение, начинают с
- монотерапии АДР (прамипексол, пирибедил)
 - препараты амантадина (мидантан, ПК-мерц)
 - препараты леводопы (Наком, Мадопар)
 - все ответы верные
 - нет правильных ответов
119. Лица старшего возраста (>65 лет), не получавшие ранее лечение, также начинают с монотерапии АДР (прамипексол, пирибедил), препаратами амантадина (мидантан, ПК-мерц) или препаратами леводопы в малых дозировках (мадопар, наком;
- монотерапии АДР (прамипексол, пирибедил)
 - препараты амантадина (мидантан, ПК-мерц)
 - препараты леводопы (Наком, Мадопар)
 - все ответы верные
 - нет правильных ответов
120. При треморе на всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам с БП показаны следующие назначения:
- пирацетам
 - пропранолол
 - вальпроевая кислота
 - эналаприл
 - все ответы правильные
121. При когнитивных нарушениях на всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам с БП показаны следующие назначения:
- глицин
 - донепезил
 - галантамин
 - все ответы верные
 - нет правильных ответов

122. При дискинезиях на всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам с БП показаны следующие назначения:
- a) амантадин
 - b) прамипексол (при необходимости – пролонгированного действия)
 - c) пирибедил
 - d) пантопразол;
 - e) вальпроевая кислота
 - f) все ответы верные
 - g) нет правильных ответов
123. Начало медикаментозного лечения БП (заместительная терапия) определяется
- a) функциональными нарушениями, (ограничения со стороны профессиональных навыков или самообслуживания)
 - b) “косметическими”, “эстетическими” моментами, связанными с развитием моторных и немоторных симптомов БП
 - c) мнение врача о целесообразности выписки препарата
124. Глубокая стимуляция мозга характеризуется
- a) обратимой дисфункцией нейронов
 - b) формированием очага деструкции
 - c) имплантируемое устройство постоянно посылает импульсы
 - d) имплантируемое устройство может быть запрограммировано извне
 - e) все ответы верные
 - f) нет правильных ответов
125. Благоприятное действие антихолинергических препаратов при паркинсонизме обусловлено:
- a) Устранением холинергического возбуждения непрямого пути
 - b) Усилением холинергического возбуждения непрямого пути
 - c) Ничем не обусловлено
 - d) Устранением холинергического возбуждения прямого пути
 - e) Усилением холинергического возбуждения прямого пути

Ответы к тестовым заданиям:

1. b	43.a, b, c, d, g	85.c
2. c	44.b, c, d, e, f	86.a
3. b	45.d	87.a
4. a	46.a	88.b, d
5. a	47.c	89.a, b, f, h
6. b	48.d	90.a, d
7. a, b, e, f	49.a, c, d	91.a
8. a, b, c	50.b, c	92.c
9. a, b, f	51.c	93.a
10.a, b	52.b	94.b
11.a, b, c, h, k, l, m	53.b	95.d
12.c	54.b	96.a
13.b, c, d	55.d	97.b, d, f, g
14.b	56.a	98.b
15.e	57.c, e	99.b, c, f
16.b	58.c	100. c, d
17.c	59.a, b, c, f, i	101. c
18.a	60.a, b, c, e, f, g	102. c
19.c, e	61.b	103. a
20.b	62.d	104. c
21.c	63.b	105. a
22.b, e	64.c	106. a
23.b, d	65.b, c	107. b
24.b	66.b	108. b
25.a	67.a, b, d	109. k
26.b, d	68.a	110. b
27.a	69.b, c, d, e	111. a
28.d	70.a, c, d, f	112. b
29.a	71.a, b, e, f	113. a
30.a	72.a, d	114. b
31.b, d, e, f	73.c, e	115. b, c, d
32.a	74.a, b, c, d, e, f	116. a
33.b	75.d	117. a, b
34.c, d	76.c	118. a, b
35.c	77.a	119. d
36.b, c	78.b	120. b, c
37.c	79.d	121. d
38.b	80.b	122. f
39.b	81.b	123. a
40.b	82.c	124. a, c, d
41.b	83.a	125. a
42.a	84. a, d, e	

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

Практическое задание №1

1. Бета-гидроксилаза дофамина преобразует дофамин в какое из следующих веществ?
 - a) Эпинефрин (адреналин)
 - b) L-ДОПА
 - c) Тирозин
 - d) Серотонин
 - e) Норэпинефрин (норадреналин)
2. 63-летняя женщина жалуется на боль в левом плече и трудности с походкой в течение последнего 1 года. Ее муж утверждает, что она не размахивает левой рукой при ходьбе и испытывает трудности с использованием этой руки для управления кнопками. Пациент также сообщает о запорах и падении с кровати во время ярких снов в течение 6 лет до появления затруднений с походкой. Она отрицает наличие тремора в анамнезе. Каков наиболее вероятный диагноз?
 - a) Травма вращательной манжеты
 - b) Цервикальная миелопатия
 - c) Идиопатическая болезнь Паркинсона
 - d) Сосудистый паркинсонизм
 - e) Периферическая полинейропатия
3. Какие результаты обследования типичны на ранних стадиях заболевания для правильного диагноза, обсужденного в предыдущем вопросе (№2)?
 - a) Выраженная ортостатическая гипотензия
 - b) Постуральная неустойчивость
 - c) Субоптимальный ответ на леводопу
 - d) Гипофония
 - e) Симметричная брадикинезия и ригидность
4. Каков наиболее вероятный результат визуализации при этом диагнозе у пациента, о котором идет речь в вопросе №2?
 - a) «Нормальная» магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга
 - b) Повышенное поглощение дофамина при сканировании транспортера дофамина (DAT)
 - c) Контрастное усиление базальных ядер на МРТ головного мозга
 - d) Двусторонняя гиперинтенсивность на T2 в перивентрикулярном белом веществе
 - e) Сдавление шейного отдела спинного мозга из-за протрузии диска

5. Какое лечение было бы предпочтительным для пациента, о котором идет речь в вопросе №2?
- a) Высокообъемная люмбальная пункция
 - b) Хирургическая декомпрессия
 - c) Артроскопическое хирургическое восстановление плеча
 - d) Агрессивное медикаментозное лечение сосудистых факторов риска
 - e) Проба с карбидопой/леводопой
6. 83-летний мужчина с болезнью Паркинсона в анамнезе обратился в клинику на повторный прием. Его жена заметила, что он плохо спит. Ночью он беспокойный, кричит и, кажется, бегаёт во сне. Ее несколько раз он пинал ногами, поэтому она спит в соседней комнате. Что из следующего верно для этого условия?
- a) Лечение первой линии - амитриптилин.
 - b) Полисомнограмма (ПСГ) показывает быстрое движение глаз во сне без атонии.
 - c) ПСГ показывает резкое начало двигательной активности во время медленного сна.
 - d) Генетическое тестирование на наличие мутаций в *SNCA* будет положительным.
 - e) Лечение первой линии – ропинирол
7. Какое из следующих лекарств замедляет метаболизм дофамина в центральной нервной системе?
- a) Ривастигмин
 - b) Тригексифенидил
 - c) Карбидопа
 - d) Энтакapon
 - e) Амантадин

Ответы на этапы практического задания №1

1. Е. Дофамин - это моноаминовый нейромедиатор, который жизненно важен для нормальной неврологической функции. Дофамин образуется из L-дофа (под действием дофа-декарбоксилазы), а L-дофа образуется из тирозина (под действием тирозингидроксилазы). Дофамин метаболизируется до норадреналина (под действием бета-гидроксилазы), который метаболизируется до адреналина (под действием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы). Серотонин также является моноамином, получаемым из тирамина в результате двух ферментативных стадий, включая триптофангидроксилазу и декарбоксилазу ароматических L-аминокислот.
2. С. Пациент испытывает боль в плече и трудности с походкой в течение последнего 1 года с уменьшением размаха руки при ходьбе и потерей ловкости в левой руке. Этот анамнез указывает на брадикинезию и ригидность, две кардинальные особенности идиопатической болезни Паркинсона (БП). Тремор не является частью диагностических критериев БП, так как у человека может быть акинетико-ригидная форма. Медицинский осмотр, конечно, подтвердил бы эти результаты обследования. Нередко пациенты жалуются на боли в суставах, вероятно, из-за дистонии или ригидности, некоторые из которых сохраняются после операций по ортопедическим причинам. Запор и падение с кровати во время ярких сновидений (расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз) - это два немоторных признака БП, которые часто предшествуют постановке диагноза на срок до 10 лет, что еще больше указывает на нейродегенеративную альфа-синуклеинопатию. Хотя травмы плеча, такие как повреждение вращательной манжеты, безусловно, могут привести к снижению размаха руки, другие анамнестические сведения, связанные с запорами, расстройство поведения в фазе быстрого сна делают это менее вероятным. То же самое относится и к цервикальной миелопатии. Сосудистый паркинсонизм также не будет иметь этих немоторных признаков и будет проявляться преимущественно поражением нижних конечностей и затруднением походки в гораздо большей степени, чем асимметричным поражением верхних конечностей. Периферическая невропатия маловероятна, учитывая совокупность других представленных симптомов.
3. D. Гипофонию часто оценивают наряду с микрографией при идиопатической болезни Паркинсона (БП). Другие варианты - это красные флажки, указывающие на то, что диагноз не является идиопатической БП. Тяжелая ортостатическая гипотензия является распространенным симптомом синдрома Паркинсона плюс, такого как

мультисистемная атрофия (МСА). Постуральная неустойчивость на ранних стадиях часто является признаком прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП); идиопатическая БП обычно ассоциируется с поздней постуральной неустойчивостью. Как неоптимальная реакция на леводопу, так и симметричная брадикинезия и ригидность типичны для синдрома Паркинсонизм плюс, включая ПНП и МСА. Стоит запомнить, что идиопатическая БП обычно проявляется асимметричным началом брадикинезии и/или ригидности.

4. А. Идиопатическая болезнь Паркинсона обычно не имеет отклонений при МРТ-визуализации, включая отсутствие признаков контрастного усиления. Хотя это и не относится к данному случаю, симптоматический паркинсонизм может быть вызван структурными повреждениями в контралатеральных базальных ядрах. Сканирование DAT измеряет пресинаптическую активность дофамина в полосатом теле (хвостатом ядре и скорлупе) и продемонстрировало бы снижение поглощения при идиопатической болезни Паркинсона. Двусторонняя гиперинтенсивность на T2 является типичным признаком у пациентов с сосудистыми факторами риска, такими как гипертония, гиперлипидемия и употребление табака, что указывает на сосудистый паркинсонизм. Сдавление шейного отдела спинного мозга из-за протрузии диска может вызвать компрессионную миелопатию с признаками поражения верхних двигательных нейронов, включая спастичность, гиперрефлексию и слабость, а не паркинсонизм.
5. Е. Проба с карбидопой/леводопой была бы методом выбора для этого пациента. Леводопа в конечном итоге превращается в дофамин, как только она проходит гематоэнцефалический барьер и поступает на хранение в мозг. Карбидопа предотвращает расщепление леводопы на периферии, за пределами гематоэнцефалического барьера. В этой конкретной возрастной группе карбидопа/леводопа считается золотым стандартом лечения болезни Паркинсона. Другие варианты (не перечисленные), в зависимости от тяжести заболевания, могут включать агонисты дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы-В или ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы. Люмбальная пункция большого объема была бы вариантом лечения для пациентов с нормотензивной гидроцефалией, которая обычно проявляется апраксией походки, недержанием мочи и снижением когнитивных способностей. Хирургическая декомпрессия была бы показана, если бы у пациента были слабость и боль от компрессионной миелопатии, например, при выпячивании межпозвоночного диска. При сосудистом паркинсонизме было бы показано агрессивное медикаментозное лечение сосудистых факторов риска. Артроскопическое хирургическое лечение можно было бы рассмотреть, если бы не было признаков

паркинсонизма, а уменьшение размаха руки и боли были обнаружены из-за ортопедической травмы.

6. В. У этого пациента наблюдается расстройство поведения в фазе быстрого сна. Это расстройство, которое обычно начинается в среднем возрасте или у пожилых людей и чаще встречается у мужчин. Это обычно наблюдается в сочетании с нейродегенеративными состояниями, такими как болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия и различные деменции. Это расстройство включает в себя потерю атонии во время быстрого сна, в результате чего пациенты разыгрывают свои сны. Это включает в себя разговоры, крики, движения ногами, движения руками или ходьбу. Это может привести к травме пациента или партнера по постели, а также привести к очень ярким снам, которые часто путают с галлюцинациями. ПСГ не является необходимой для диагностики, хотя, если бы она была выполнена, она продемонстрировала бы повышенную активность электромиограммы во время быстрого сна. Результаты ПСГ о резком начале двигательной активности во время медленного сна согласуются с ночными страхами, а не с РПБС. Амитриптилин, другие трициклические препараты, седативные снотворные и антихолинергические средства могут вызвать или усугубить это расстройство. Мутации CHRNA2 часто встречаются при аутосомно-доминантной эпилепсии лобных долей. РПБС можно спутать с лобными припадками из-за возникновения ночью и странного поведения.
7. Д. Энтакapon является ингибитором катехол-О-метилтрансферазы, которая является одним из основных ферментов, ответственных за расщепление дофамина в центральной нервной системе. Другими основными ферментами являются моноаминоксидаза В и бета-гидроксилаза дофамина (которая преобразует дофамин в норадреналин). Ривастигмин является ингибитором ацетилхолинэстеразы, используемым при лечении болезни Альцгеймера и деменции с болезнью Паркинсона. Тригексифенидил - это антихолинергический препарат, используемый при лечении дистоний. Карбидопа уменьшает периферическое разрушение L-дофа (предшественника дофамина), но не влияет на метаболизм дофамина в центральной нервной системе.

Практическое задание №2

1. У 62-летней женщины наблюдается постепенно прогрессирующее когнитивное снижение, а также скованность, медлительность и периодические подергивания правой верхней конечности. Ее речь стала монотонной, невнятной и медленной. При осмотре у нее дистоническая поза правой руки с повышенной ригидностью и брадикинезией. Присутствует также перемежающийся миоклонус, когда правая рука поднята вверх. Во время разговора правая рука пациентки, по-видимому, поднимается сама по себе, и она использует левую руку, чтобы опустить ее обратно. Ее семья считает, что она часто пренебрегает правой стороной своего тела. МРТ пациента показана на рисунке ниже. Что из перечисленного типично для этого диагноза?
 - a) Отложение тау-протеина
 - b) Отложение альфа-синуклеина
 - c) Ригидность устойчивая к леводопе
 - d) Вегетативная дисфункция
 - e) Выраженные галлюцинации

2. 82-летний мужчина с болезнью Паркинсона в анамнезе обратился в отделение неотложной помощи с головными болями и легкой левосторонней слабостью. Экстренная компьютерная томография мозга показывает небольшое правостороннее внутримозговое кровоизлияние во внутреннюю капсулу. Его кровяное давление остается выше 220 систолических, несмотря на две дозы внутривенного лабеталола. Его жена упоминает, что недавно он начал принимать новое лекарство от болезни Паркинсона. Какой из перечисленных ниже является наиболее вероятным возбудителем?
 - a) Энтакapon
 - b) Разагилин
 - c) Амантадин
 - d) Л-допа
 - e) Ропинирол

Ответы на этапы практического задания №2:

1. А. Этот случай является типичным клиническим сценарием кортикобазальной дегенерации (КБД). Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся отложением тау-протеина и рядом клинических проявлений, включая двигательную апраксию, потерю чувствительности коры головного мозга, нарушение чувствительности, миоклонус, тремор, ригидность и дистонию. Как правило, начало начинается асимметрично и может выглядеть клинически похожим на идиопатическую болезнь Паркинсона (БП). Однако КБД обычно не реагирует на леводопу и ассоциируется с большим количеством кортикальных изменений, чем это типично для идиопатической БП. Иногда у пациентов «появляется» одна конечность, которая медленно поднимается и «обладает собственным разумом», известный как синдром «чужой» конечности. Хотя КБД может иметь некоторое клиническое совпадение с прогрессирующим надъядерным параличом или лобно-височной деменцией, магнитно-резонансная томография часто позволяет дифференцировать с асимметричной атрофией теменной доли. Отложения альфа-синуклеина обычно ассоциируются с МСА, идиопатической БП и деменцией с тельцами Леви, но не с КБД. Как правило, вегетативная дисфункция обнаруживается при МСА. Заметные галлюцинации обнаруживаются при деменции с тельцами Леви.
2. В. Разагилин является ингибитором моноаминоксидазы В, который участвует в расщеплении дофамина и норадреналина, поэтому он обладает потенциально серьезным побочным эффектом злокачественной гипертензии, особенно в сочетании с некоторыми селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, что приводит к серотониновому синдрому. Энтакапон является ингибитором катехоламинметилтрансферазы (катехол-О-метилтрансферазы), который замедляет деградацию дофамина. Серьезные осложнения включают ортостатические состояния, обмороки, галлюцинации и психозы. Амантадин - это противовирусное средство, также используемое при болезни Паркинсона, которое имеет возможные побочные эффекты в виде психоза, судорог и аритмий. Л-дофа и ропинирол имеют схожие профили побочных эффектов, включая ортостаз, чрезмерное стремление к вознаграждению, психоз, дискинезии и аритмии.

Практическое задание №3

1. 53-летний мужчина с депрессией, гипертонией и астмой в анамнезе обратился в клинику по поводу тремора, который начинался постепенно. Его тремор часто усиливается при стрессе или тревоге и немного улучшается после бокала вина. Его жена также отмечает время от времени дрожь головы, в основном в конце дня. При осмотре отмечается двусторонний тремор действия, возникающий в основном в дистальных отделах конечностей. Кроме того, наблюдается небольшой дисбаланс при тандемной ходьбе и легкой потерей слуха. Нет никаких признаков тремора покоя, а также потери ловкости или жесткости при активирующих маневрах. Какое из перечисленных ниже средств считается лучшим средством первой линии для лечения данного пациента?

- a) Карбидопа/леводопа
- b) Клоназепам
- c) Пропранолол
- d) Примидон
- e) Топирамат

2. 53-летний мужчина без какого-либо значимого анамнеза обращается в связи со спутанностью сознания. В прошлом месяце у него появились периодические подергивания в правой руке и ноге, происходящие несколько раз в день. Кроме того, его жена утверждает, что недавно он потерял ключи, не мог найти свою машину на стоянке и даже забыл имена близких друзей. В отделении неотложной помощи у него нормальная температура тела с повышенным содержанием лейкоцитов. Его осмотр без очаговой симптоматики, с периодическими подергивающими движениями в правой руке. У него выявлена гипонатриемия, но в остальном метаболическая панель и печеночные ферменты в норме. Люмбальная пункция показывает отсутствие лейкоцитов, эритроцитов, белок 95 мг/дл (в норме <45 мг/дл) и глюкоза 63 мг/дл (в норме 45-80 мг/дл). Полимеразная цепная реакция на вирус простого герпеса отрицательна. Здесь показана его магнитно-резонансная томография (МРТ). Какой из перечисленных ниже диагноз является наиболее вероятным?

- a) CADASIL
- b) Кортикобазальная дегенерация
- c) Лимбический энцефалит
- d) Раннее начало болезни Альцгеймера
- e) Стрептококковый менингит



3. Аносмия распространена при всех следующих состояниях, за исключением?
- a) Болезнь Альцгеймера
 - b) Идиопатическая болезнь Паркинсона
 - c) Деменция с тельцами Леви
 - d) Прогрессирующий надъядерный паралич
 - e) Хорея Гентингтона
4. Какой из следующих нейромедиаторов наиболее связан с генерацией быстрого движения глаз (REM)?
- a) Ацетилхолин
 - b) Норэпинефрин
 - c) Гипокретин
 - d) Серотонин
 - e) Дофамин

Ответы на этапы практического задания №3:

1. D. У пациента, скорее всего, эссенциальный тремор. Чаще всего это наследственный семейный тремор, характеризующийся тремором дистального действия, легкой нейросенсорной тугоухостью и потерей равновесия. Хотя, как правило, брадикинезии, ригидности или постуральной неустойчивости не выявляется, при этом расстройстве все еще может выявляться ригидность по типу «зубчатого колеса». Тремор иногда начинается асимметрично, но быстро распространяется на другую сторону и может даже затрагивать голосовые связки, голову или ноги. Обычно тремор усиливается при стрессе, беспокойстве, усталости или употреблении кофеина. Медикаментозное лечение эссенциального тремора первой линии включает примидон или пропранолол. Пропранолол был бы не самым подходящим выбором для этого пациента, так как он может усугубить как его депрессию, так и астму. Другие лекарства, которые можно попробовать, включают топирамат, клоназепам и габапентин. При резистентном к медикаментозному лечению треморе можно использовать ботулинический токсин или глубокую стимуляцию таламуса (вентрального промежуточного ядра). Если физикальное обследование не предполагает признаков паркинсонизма, карбидопа/леводопа обычно не используется.
2. C. У пациента подострая потеря памяти, миоклонус и люмбальная пункция, показывающая воспаление без инфекции. На МРТ выявляется гиперинтенсивный сигнал медиально в височных долях с двух сторон, что часто встречается при лимбическом энцефалите. CADASIL обычно сопровождается головными болями, эпизодами, похожими на инсульт, и деменцией на более поздних стадиях, а МРТ показывает подкорковые поражения белого вещества, особенно в передне-височных долях (областях). КБД включает миоклонус, ригидность, слабоумие и синдром «чужой» конечности. Диагностических критериев МРТ для КБД нет, хотя атрофия теменной доли может присутствовать. Диагностических критериев МРТ для болезни Альцгеймера также нет, хотя глобальная атрофия и атрофия височно-теменного соединения встречаются часто. Стрептококковый менингит протекает более остро с высокой температурой, энцефалопатией, судорогами и повышенным содержанием лейкоцитов и белка в спинномозговой жидкости. При менингите можно увидеть увеличение (усиленный сигнал от) мозговых оболочек, но гиперинтенсивность внутри паренхимы указывает на энцефалит, а не на менингит.

3. D. Аносмия в настоящее время признана ранним симптомом при некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Идиопатическая болезнь Паркинсона. Болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Хантингтона и идиопатическое расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз часто связаны со значительной потерей обоняния. Сосудистый паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, идиопатическая дистония, эссенциальный тремор и серьезные аффективные расстройства не связаны с потерей обоняния. Мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация и лобно-височная деменция могут приводить к незначительной потере обоняния.

4. A. Холинергические нейроны ножко-мостовой покрышки демонстрируют самую высокую скорость возбуждения во время быстрого сна и считаются нейронами, генерирующими быстрый сон. Норэпинефрин (в голубом пятне), гипокретин (из латерального гипоталамуса), серотонин (из дорсального ядра шва) и дофамин (в вентральной области покрышки и сером веществе вокруг водопровода) участвуют в стимулировании бодрствования. Голубое пятно демонстрирует самую высокую скорость возбуждения во время бодрствования.

Практическое задание №4:

1. У пациентки наблюдается высокоамплитудный тремор обеих рук, который мешает ей есть, пить или одеваться самостоятельно. Она полностью зависит от ухода своих близких. Она перепробовала множество комбинаций лекарств от тремора, включая пропранолол, примидон, топирамат и клоназепам, каждый из которых имел невыносимые побочные эффекты или недостаточную эффективность. У нее нет когнитивной дисфункции и других соматических заболеваний, кроме потери равновесия в течение многих лет. Недавно она увидела по телевизору фрагмент о человеке с таким же заболеванием, как у нее, у которого была выполнена глубокая стимуляция мозга. Что является наиболее подходящей мишенью в мозге для этой пациентки?
 - a) Вентральное промежуточное ядро таламуса
 - b) Субталамическое ядро
 - c) Внутренний сегмент бледного шара
 - d) Центромедиальный таламус
 - e) Прилежащее ядро

2. У 66-летнего мужчины наблюдаются яркие зрительные галлюцинации и потеря памяти. Его семья заметила, что его циркадные ритмы, кажется, выключены, потому что в некоторые дни он может спать весь день, а в другие дни, наоборот, бодрствовать. Иногда он пинает свою жену во время сна. При осмотре были выявлены легкая ригидность в верхних конечностях и замедленные постукивания пальцами. Была получена фтордезоксиглюкозная (ФДГ) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В каком из следующих мест можно было бы ожидать гипометаболизм при ФДГ ПЭТ?
 - a) Затылочные доли
 - b) Задние части височных и теменных долей
 - c) Лобные доли
 - d) Передние части височных долей
 - e) Стриатум

3. Что из перечисленного является таупатией?
 - a) Прогрессирующий надъядерный паралич
 - b) Болезнь Паркинсона
 - c) Деменция с тельцами Леви
 - d) Мультисистемная атрофия
 - e) Боковой амиотрофический склероз

Ответы на этапы практического задания №4:

1. Ответ: У этого пациента тремор действия, соответствующий эссенциальному тремору, и он перепробовал и потерпел неудачу со многими лекарствами. На данный момент качество ее жизни серьезно ухудшается из-за зависимости от посторонней помощи в плане питания, одежды и одевания. При отсутствии медицинских противопоказаний можно было бы рассмотреть возможность применения DBS. Наиболее распространенной мишенью при эссенциальном треморе является VIM-ядро таламуса. Как внутренний сегмент бледного шара, так и субталамическое ядро были рассмотрены для лечения болезни Паркинсона. Как правило, внутренний сегмент бледного шара рассматривается для лечения дистонии (генерализованной и сегментарной). Центромедиальный таламус рассматривается при резистентных к медикаментозному лечению тиковых расстройствах, таких как синдром Туретта. Прилежащее ядро является выбором при медикаментозно рефрактерной депрессии.
2. А. Деменция с тельцами Леви характеризуется колебаниями уровня бодрствования и бдительности, зрительными галлюцинациями, умеренными признаками паркинсонизма и потерей памяти. Хотя биопсия головного мозга является единственным окончательным диагностическим тестом для деменции с тельцами Леви, ПЭТ-сканирование с фтордезоксиглюкозой может дать важные подсказки, включая характерный гипометаболизм в затылочных долях. Гипометаболизм в височных и теменных долях может наблюдаться при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера, но при болезни Альцгеймера обычно не поражаются затылочные доли. Гипометаболизм передних височных долей и лобных долей наблюдается при лобно-височной деменции. Гипометаболизм полосатого тела обычно наблюдается при болезни Хантингтона.
3. А. Тауопатии включают болезнь Альцгеймера, прогрессирующий надъядерный паралич, лобно-височную деменцию и кортикобазальную дегенерацию. Альфа-синуклеинопатии включают болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви и мультисистемную атрофию.

Практическое задание №5:

1. Какая из следующих структур охватывает полосатое тело?
 - a) Хвостатое ядро, скорлупа
 - b) Скорлупа, бледный шар
 - c) Таламус, сосцевидные тела
 - d) Красное ядро, ядро нижней оливы
 - e) Вентральное заднелатеральное таламическое ядро, медиальный пучок

2. 63-летняя женщина в течение последнего года часто падала. Каждому падению предшествует головокружение при стоянии и ходьбе. У нее было несколько эпизодов обморока, не связанного с патологией сердца, и еще больше эпизодов предобморока. При осмотре у нее гипомимия, заикающаяся речь, гипофония и смешанный тремор в покое и при движении в обеих руках. Сила в конечностях в норме, но ноги бледные из-за легкого периферического отека. Какой из перечисленных ниже диагноз является наиболее вероятным?
 - a) Дегидратация
 - b) Синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС)
 - c) Синдром Ламберта-Итона
 - d) Мультисистемная атрофия
 - e) Амилоидоз

3. 82-летняя женщина с болезнью Паркинсона пришла вместе со своим мужем, который отмечает у супруги яркие сновидения, движения ногами и даже крики по ночам, но пациентка ничего об этом не помнит. Это достаточно дискомфортно, поэтому муж спит в соседней комнате. Какое из нижеперечисленных методов лечения является наиболее подходящим?
 - a) Убеждение
 - b) Амитриптилин
 - c) Золпидем
 - d) Клоназепам
 - e) Тригексифенидил

Ответы на этапы практического задания №5:

1. А. Полосатое тело состоит из хвостатого ядра и скорлупы, которые эмбриологически тесно связаны. Физически хвостатое ядро и скорлупа отделены внутренней капсулой, хотя клеточные перемычки соединяют две структуры и придают им полосатый вид, что и привело к названию структуры. Полосатое тело является центром почти всех входов в базальные ядра. Скорлупа и бледный шар вместе известны как чечевицеобразные или линзовидные ядра. Таламус (в частности, переднее таламическое ядро) и мамиллярные (сосцевидные) тела являются двумя компонентами цепи Папеза (Papez), важнейшей сети для формирования памяти. Красные ядра и нижнее ядро оливы являются двумя из трех компонентов треугольника Гийена-Молларе (третий - зубчатый), который является важной цепью обратной связи для модуляции двигательной активности спинного мозга. Кроме того, представляет интерес то, что поражение в треугольнике Гийена-Молларе однозначно вызывает небный миоклонус, одно из единственных двигательных расстройств, которое не исчезает во сне. Вентральное заднелатеральное таламическое ядро и медиальный пучок являются двумя компонентами сенсорных систем спинного мозга, которые передают вибрацию и ощущение положения сустава.
2. D. Мультисистемная атрофия — это альфа-синуклеиновое нейродегенеративное заболевание, которое обычно проявляется на шестом десятилетии с выраженной вегетативной дисфункцией, которая может включать ортостатическую гипотензию, недержание мочи, позывы к мочеиспусканию, эректильную дисфункцию, снижение потоотделения и запор. Кроме того, у пациентов наблюдается паркинсонизм, мозжечковые нарушения или и то, и другое. Паркинсонизм часто нетипичен, поскольку он проявляется двусторонним кинетическим тремором и тремором покоя (в отличие от одностороннего начала с тремором покоя при идиопатической болезни Паркинсона). Мозжечковые симптомы могут включать гиперметрические саккады, превышение скорости при следовании пальцами, атаксическую дизартрию, атаксию походки, нистагм, головокружение и дисметрию. Другие сопутствующие признаки включают стридор на вдохе, центральное апноэ во сне и гиперпигментацию дистальных отделов ног. Как правило, нет никакой семейной истории. Визуализация обнаруживает признак “булочки с горячим крестом” из-за дегенерации понтоцереbellярных волокон. На T2-взвешенных изображениях также может наблюдаться усиление сигнала латерально к скорлупе, а также атрофия моста и/или мозжечка. Можно было бы рассмотреть возможность применения леводопы, но, как правило, пациент не реагирует на дофамин. Основой терапии

является устранение вегетативной дисфункции с помощью флуорокортизона, мидодрина или доксидапы. Учитывая особенности паркинсонизма при осмотре и задержку обморока, обезвоживание гораздо менее вероятно, поскольку оно обычно проявляется ортостазом сразу после вставания. ПОТС не имеет признаков паркинсонизма, обычно ассоциируется с подростками и молодыми людьми и сопровождается ортостатической тахикардией более чем на 30 ударов в минуту при отсутствии ортостатической гипотензии. Синдром Ламберта-Итона - это паранеопластический синдром, обычно связанный с мелкоклеточным раком легких, сопровождающийся слабостью и вегетативной дисфункцией. Амилоидоз обычно ассоциируется с периферической невропатией мелких волокон, вегетативной дисфункцией и даже мультиорганным поражением в результате отложения амилоида, но паркинсонизм не является типичным признаком.

3. D. Расстройство поведения в фазе быстрого сна (РПБС) включает потерю гипотонии характерной для данной фазы, что приводит к тому, что пациенты разыгрывают сны, что может привести к травме пациента или партнера пациента по постели. Это наблюдается при нейродегенеративных состояниях, таких как болезнь Паркинсона, но также наблюдается при мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе, кортикобазальной дегенерации и болезни Альцгеймера. РПБС может быть вызван лекарствами, включая седативные снотворные средства, трициклические антидепрессанты или антихолинергические средства. Клоназепам является препаратом первой линии и должен применяться, когда РПБС становится раздражающим для партнера по постели или опасным для пациента. В этом случае само по себе убеждение неуместно.

Практическое задание №6:

1. Поражение субталамического ядра, скорее всего, вызовет:
 - a) Гемибаллизм
 - b) Паркинсонизм
 - c) Эссенциальный тремор
 - d) Болевой синдром
 - e) Паралич вертикального взора

2. 70-летний мужчина в течение 1 года часто падал, большинство падений приводили к травмам. Хотя он отрицает тремор, он отмечает более шаркающую походку, гипофонию и диплопию при спуске по лестнице. Его жена сообщает, что он часто давится во время еды. При осмотре у него слегка перерастянута шея с замедлением вертикальных саккад, ограниченным вертикальным взглядом и отсутствием конвергенции. Ограничение вертикального взора преодолевается с помощью окулоцефального маневра. Наблюдается сокращение лобной мышцы с некоторым затруднением при открытии глаз. Ригидность более выражена в осевой мускулатуре, чем в верхних конечностях. При повороте происходит вращение походки, за которым следует ретропульсия. Какой из перечисленных ниже диагнозов является наиболее вероятным у данного пациента?
 - a) Мультисистемная атрофия (МСА)
 - b) Нормотензивная гидроцефалия
 - c) Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП)
 - d) Идиопатическая болезнь Паркинсона
 - e) Кортикобазальная дегенерация

Ответы на этапы практического задания №6:

1. А. Гемибаллизм классически ассоциируется с поражением субталамического ядра. Паркинсонизм может быть связан с истощением дофамина из черной субстанции. Лечение может включать в себя лекарства, повышающие уровень дофамина в головном мозге, или глубокую стимуляцию мозга: внутреннего сегмента бледного шара или вентральных промежуточных ядер таламуса. Эссенциальный тремор является наследственным заболеванием, а не следствием специфического поражения, хотя глубокая стимуляция мозга вентрального промежуточного ядра может лечить это состояние. Поражения таламуса могут вызывать болевой синдром, такой как синдром Дежерина-Русси; это не относится к поражениям гипоталамуса. Слабость может возникнуть в результате повреждения различных локализаций, особенно кортикоспинального тракта.
2. С. ПНП - это таупатия, которая характеризуется тяжелой постуральной неустойчивостью на ранних стадиях, частыми падениями, нарушением вертикального взора и симметричным паркинсонизмом, который обычно не реагирует на леводопу. ПНП может быть связан с ретроколисом шеи, апраксией открытия век, псевдобульбарным синдромом и дисфункцией лобных долей. Визуализация обычно показывает атрофию среднего мозга в сагиттальном разрезе (знак колибри). ПНП отличается от идиопатической болезни Паркинсона ранней постуральной неустойчивостью. В данном случае нет никаких признаков вегетативной дисфункции, которые указывали бы на МСА. Нормотензивная гидроцефалия обычно характеризуется апраксией походки, а не аномалиями вертикального движения глаз, как наблюдается у этого пациента. Кортикобазальная дегенерация имеет некоторое сходство с ПНП, но обычно ассоциируется с односторонней дистонической позой, синдромом «чужой» руки (конечности), миоклонусом и аномалиями коры, такими как аграфестезия или атрофия полушарий.

Учебное издание

Бойко Александр Васильевич
Богомаз Ольга Александровна

**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА:
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Учебное пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20.02.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 9,88. Уч.- изд. л. 7,93. Тираж 200 экз. Заказ 57.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.