

Современные представления и перспективы лечения болезни Паркинсона

З. А. ЗАЛЯЛОВА, кафедра неврологии и реабилитации КГМУ (зав. — проф. Богданов Э. И.).

Сегодня становится все более очевидным, что болезнь Паркинсона (БП) — не одно заболевание, а совокупность заболеваний, объединенных общностью патогенетических, биохимических процессов и клинических проявлений на конечных этапах развития.

Накапливаются доказательства роли генетического компонента в развитии БП. Мутации в α -синуклеингене 4-й хромосомы и в паркингене 6-й хромосомы идентифицированы в семьях с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования БП. В данном случае БП имеет более раннее начало, отсутствие или незначительную выраженность тремора, а в семьях с мутацией паркина еще и отсутствие телец Леви в нейронах черной субстанции. Другой ген (в хромосоме 2) вызывает аутосомно-доминантный паркинсонизм, который имеет характеристики идиопатического, включая возраст начала, клинические проявления и течение болезни. Дефект 2-й хромосомы имеет низкую пенетрантность и может проявляться в виде спорадических случаев. Каким образом мутации различных генов способны вызывать специфичную гибель нейронов с возникновением определенных клинических паттернов, остается неизвестным.

Некоторые биохимические процессы в поврежденных регионах мозга все же идентифицированы при БП, что может быть ключом к разгадке того, как генетические и токсические факторы вызывают гибель определенных клеток. Оксидативный стресс и накопление свободных радикалов повреждают черную субстанцию. Митохондриальный дефект (дефицит комплекса I) вызывает клеточную гипоксию. Патология кальциевых каналов в допаминергических нейронах и глиоз, сопровождающий гибель нейронов черной субстанции, может быть также обусловлен и воспалительной реакцией.

Тельца Леви — цитоплазматические включения, скопления филаментов α -синуклеина и абикутина в результате внутриклеточного разрушения белков. Аккумуляция данных протеинов приводит к гибели клеток. Гибель клетки обусловлена и некрозом, и апоптозом. Некроз включает в себя дезинтеграцию клеточных органелл, устранение клетки посредством фагоцитоза, реакцию воспаления. Апоптоз характеризуется конденсацией хроматина, фрагментацией ДНК клетки, сжатием клетки, высвобождением органелл и не сопровождается воспалительной реакцией. Апоптоз может быть запрограммирован в период эмбриогенеза или возникнуть в ответ на токсическое воздействие. Не последнюю роль в запуске механизмов апоптоза играет нарушение функционирования митохондрии.

За исключением имплантации фетальных клеток, все методы лечения БП носят симптоматический характер. Главный принцип лечения — назначение препаратов только тогда, когда болезнь начинает мешать повседневной активности. Безусловным фаворитом лечения БП являются препараты леводопы. Представленные в 60-е годы предыдущего столетия препараты леводопы стали первым высокоэффективным методом симптоматического лечения БП, значительно улучшающими основные моторные проявления болезни — брадикинезию, ригидность, тремор. В начале лечения могут улучшаться также походка, постуральная нестабильность и даже депрессия (в силу улучшения двигательных функций). Лекарственные формы обязательно сочетают в себе леводопу и ингибитор декарбоксилазы в целях уменьшения периферических (экстрацеребральных) побочных эффектов и повышения его абсорбции тканью мозга.

Есть предположения, что леводопу вызывает нейротоксический эффект на ДА-ергические нейроны компактной части черной субстанции. Повреждение нейронов происходит посредством метаболитов леводопы — гидроксильных радикалов. Компактная часть черной субстанции подвергается оксидативному стрессу. В то же время, некоторые исследования *in vitro* обнаруживают протективное действие леводопы на ДА-ергические нейроны. Исследования на 2 группах обезьян с МФТП (1-метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин) — вызванным паркинсонизмом и здоровых показало, что на-

значение леводопы вызывает дискинезии в обеих группах, не отличающиеся по выраженности и времени возникновения. Таким образом, препараты леводопы не влияют на скорость прогрессирования БП.

Основные симптомы паркинсонизма — брадикинезия и ригидность — хорошо поддаются лечению леводопой. Ответственность тремора более вариабельна. Нередко тремор лучше контролируется другими антипаркинсоническими препаратами. Не подвластны лечению леводопой и ряд моторных, ментальных, вегетативных, сенсорных проявлений и нарушения сна (таблица 1), проявляющиеся и на ранних этапах болезни в различной степени выраженности.

Таблица 1

Симптомы, не отвечающие на терапию препаратами леводопы

Группы синдромов	Симптомы
Моторные	Постуральные нестабильность, застывания при ходьбе, нарушения речи, дисфагия
Ментальные	Деменция, депрессия, апатия
Вегетативные	Запоры, сексуальная дисфункция, нарушения мочеиспускания, потливость
Сенсорные	Боль, дизестезии
Расстройства сна	Прерывистый сон, апноэ, синдром беспокойных ног

Речь, нарушения глотания, застывания при ходьбе резистентны к терапии препаратами леводопы.

30% пациентов с БП имеют деменцию различной степени выраженности. 50% страдают депрессией, связанной как с эндогенным дефектом метаболизма катехоламинов и других нейротрансмиттеров, так и с осознанием собственного заболевания.

Вегетативная дисфункция — другая, не менее важная проблема больных паркинсонизмом. Ортостатическая гипотензия, нарушение терморегуляции, запоры, половая дисфункция, нарушение мочеиспускания встречаются у пациентов с БП с различной частотой и степенью выраженности и не отвечают на допаминергическое лечение. Хотя сон и ряд ночных проявлений БП могут улучшаться, синдром беспокойных ног, ночные апноэ, частые пробуждения остаются неподвластными лечению препаратами леводопы.

Отсроченные осложнения лечения препаратами леводопы

Длительное лечение препаратами леводопы вызывает двигательные и нейропсихические осложнения. Поздние осложнения лечения возникают у 30-50% пациентов через 5 лет лечения препаратами леводопы. Быстрее дискинезии развиваются у больных с ранним началом БП. Некоторые пациенты не осознают наличие гиперкинезов. Основные отсроченные проявления побочного действия препаратов, содержащих леводопу: дискинезии, ментальные нарушения, моторные флюктуации.

Рассмотрим подробнее клинические проявления каждого из осложнений в отдельности.

Дискинезии. Патоморфологически дискинезии остаются недостаточно изученными. Импульсная стимуляция стриарных нейронов посредством приема препаратов леводопы с последующими генетическими изменениями и повреждением нейронов играют ключевую роль в развитии дискинезий. Хроническая интермиттирующая стимуляция допаминергическими препаратами заведомо поврежденных болезнью Паркинсона допаминовых нейронов с коротким периодом полужизни препарата в плазме вызывает гиперчувствительность сохранившихся нейронов на фоне гибели большинства.

Различают:

1. Дискинезии пика дозы. Наиболее часты дискинезии, возникающие на пике концентрации препарата в плазме и максимальном клиническом ответе. Типичны хореоформные, но могут встречаться и дистонические, миоклонические и другие гиперкинезы.

2. Двухфазные дискинезии. Возникают во время повышения и понижения концентрации леводопы в плазме. Чаше

проявляются в нижних конечностях (асимметрично) и имеют стереотипный паттерн с дистоническим компонентом.

Ментальные нарушения. Как описывалось ранее, деменция сопутствует БП и на ранних этапах болезни, особенно у пожилых пациентов, со временем вызывает большие проблемы по уходу за больными. Длительное лечение леводопой, как и другими дофаминергическими препаратами, может вызывать спутанность сознания, бред и зрительные галлюцинации. У пожилых ментальные осложнения лечения препаратами леводопы наслаиваются на имеющуюся деменцию. Установлено, что галлюцинации развиваются на различных стадиях БП более чем у 20% больных.

Галлюцинации чаще зрительные, иногда слуховые. Изначально возникают в период вечерних сумерек или позднее, носят анимационный характер (очертания человека, или животного), не пугают пациента. В дальнейшем учащаются, становятся составной частью бреда.

Точный патогенетический механизм формирования когнитивных расстройств при длительном лечении препаратами леводопы неизвестен. Однако известно, что нейродегенеративный процесс при БП не ограничивается только черной субстанцией. Поражаются и структуры, ассоциированные с когнитивной функцией, — основное ядро Мейнерта, церебральная кора, голубое пятно.

Моторные флуктуации. Как и дискинезии, моторные флуктуации появляются через 2-5 лет лечения у 50% пациентов и проявляются сокращением времени действия препарата, снижением эффективности однократной дозы. Этот эффект известен как феномен «изнашивания дозы» («wearing-off»). В результате пациент испытывает постоянное чередование непродолжительного периода улучшения симптомов — период «включения» («on») с периодами полной или частичной обездвиженности — периодами «выключения» («off»). Со временем периоды «on» укорачиваются, а периоды «off» удлиняются. Механизм моторных флуктуаций неизвестен. Как и при дискинезиях, снижение уровня стриарного дофамина приводит к уменьшению приспособительной реакции нейронов к импульсной стимуляции допаминовых рецепторов посредством дофаминергических препаратов.

Принципы лечения

Назначать терапию при БП следует на том этапе, когда двигательные нарушения начинают мешать профессиональной и бытовой деятельности больного. Не следует начинать лечение с препаратов леводопы, особенно пациентам с ранним началом болезни. Для предупреждения и лечения лекарственных дискинезий существуют различные медикаментозные возможности (таблица 2).

Таблица 2

Классификация основных лекарственных средств, используемых для лечения БП по механизму действия

1. Повышение синтеза ДА.
- Предшественники ДА с ингибиторами дофадекарбоксилазы (Мадопар, Наком, Дуэллин).
2. Стимуляторы выработки ДА в пресинаптических терминалах (ПК-МЕРЦ, Мидантан).
3. Стимуляторы рецепторов, чувствительных к ДА (Проноран, Мирапекс).
4. Торможение обратного захвата ДА пресинаптическими терминалами (трициклические антидепрессанты).
5. Торможение катаболизма ДА.
- Ингибиторы МАО (Депренил, Юмекс).
- Ингибиторы КОМТ (Комптан, Тасмар, Энтакапон).
6. Ингибиторы АХ-рецепторов (Циклодол, Акинетон).

На ранней стадии БП рекомендуется монотерапия. Препаратами выбора могут быть стимуляторы выработки ДА в пресинаптических терминалах. ПК-МЕРЦ (амантадина сульфат) и мидантан (амантадина гидрохлорид) уменьшают проявления ригидности, гипокинезии и тремора. Изначально назначаются в дозе 100 мг в сутки с еженедельным увеличением дозы на 100 мг. Терапевтическая доза составляет 300 мг/сут. Будучи селективным антагонистом глутаматергических нейронов, ПК-МЕРЦ оказывает и антидепрессивное действие.

Агонисты ДА-рецепторов также являются высокоэффективными препаратами лечения БП на ранних этапах в монотерапии, действуя на все основные двигательные составляющие болезни. Проноран (пирибедил) назначается в начальной дозировке 50 мг после еды во второй половине дня.

Дозу препарата повышают на 50 мг еженедельно, средняя терапевтическая доза составляет 150-250 мг/сут., кратность приема 3-5 раз. Дозировка Мирапекса (прамипексола) также повышается постепенно с 0,125 мг в 3 приема до 3 мг/сут.

Ингибиторы моноаминоксидазы наиболее эффективны при акинетико-ригидных проявлениях БП, мало влияя на тремор. Юмекс (селегелин) изначально назначается в дозе 5 мг однократно утром с постепенным увеличением кратности приема и дозировки до 10-20 мг/сут.

Трициклические антидепрессанты влияют не только на проявления депрессии, но и улучшают двигательные проявления, однако в монотерапии малоэффективны.

Антихолинергические препараты традиционно широко используются для лечения БП в нашей стране. Циклодол и Акинетон назначаются в дозе 2-4 мг/сут. в начале лечения, терапевтическая доза — 4-6 мг/сут. Однако в зарубежной практике эти препараты используются редко в силу их вегетативных и психотических побочных эффектов. Кроме того, есть мнение, что угнетая АХ рецепторы корковой локализации, холинолитики ускоряют прогрессирование деменции.

При малой эффективности монотерапии или дальнейшем прогрессировании заболевания целесообразна комбинированная терапия 2-3 вышеперечисленными препаратами.

Следующим этапом лечения является добавление препаратов леводопы, в среднем по 200-400 мг/сут. Не следует форсировать дозу леводопы. Чем меньше кумулятивная доза, тем позже наступят поздние осложнения лечения. В то же время, низкие дозы не дадут желаемого лечебного результата и не избавят от поздних осложнений лечения. Следовательно, решение вопроса о дозировке и времени начала лечения дофасодержащими препаратами принимается индивидуально в каждом отдельном случае.

Лечение поздней стадии БП

Тяжесть состояния больных паркинсонизмом при длительном течении обусловлена как прогрессированием самого заболевания, так и осложнениями лечения дофасодержащими препаратами.

Принципами лечения дискинезий является попытка уменьшения суточной дозы препаратов леводопы за счет увеличения доли других групп препаратов, увеличение кратности приема при сохранении прежней дозы дофасодержащего препарата, использование пролонгированных форм (Мадопар ГСС). Препаратами выбора для уменьшения дискинезий и феномена «включения-выключения» могут быть стимуляторы выработки ДА в пресинаптических терминалах (ПК-МЕРЦ, Мидантан), стимуляторы рецепторов, чувствительных к ДА (Проноран, Мирапекс), торможение обратного захвата ДА пресинаптическими терминалами (трициклические антидепрессанты), ингибирование МАО (Депренил, Юмекс).

При феномене изнашивания однократной дозы препаратов леводопы увеличивается доза препарата на один прием, увеличивается кратность приемов, добавляется одно из вышеперечисленных средств. Кроме того, могут оказаться эффективными ингибиторы КОМТ (Тасмар, Комптан, Энтакапон), позволяющие увеличить период полужизни леводопы на 30-40%, пролонгируя его действие с 1,3 до 2,4 часа. Ингибиторы КОМТ назначаются одновременно с дофасодержащим средством по 200 мг. Однако известно гепатотоксическое действие Комптана, поэтому данный препарат следует использовать под контролем функциональных проб печени.

Ментальные осложнения лечения в виде бреда, психозов и галлюцинаций чаще возникают в ответ на прием дофасодержащих средств и холинолитиков. При возникновении ментальных нарушений или возникновении их предшественников в виде эйфории, красочных сновидений необходимо последовательно отменить или снизить дозу сначала вспомогательного средства (антихолинергического), затем базового (дофасодержащего). Определенной галлюциногенной активностью обладают и агонисты ДА рецепторов. В этих случаях использование стимуляторов выработки ДА является предпочтительным.

Если предложенные методы оказываются неэффективными и ментальные нарушения не купировались, рекомендуется назначение атипичных нейролептиков (клозапин, азалептин, оланзапин) в небольших дозах. Однако следует помнить, что клозапин (азалептин) потенцирует агранулоцитоз (необходим лабораторный контроль).



Типичные нейролептики в случаях лечения психотических нарушений больных паркинсонизмом не назначаются. Из-за дофаминблокирующего эффекта они могут усугубить двигательные проявления болезни. Таким же эффектом обладают и блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, сермион), препараты резерпинового ряда (Адельфан, Клофелин). Назначение этих средств больным паркинсонизмом противопоказано.

Кинезиотерапия необходима на любом этапе заболевания.

В мировую практику довольно активно внедряются хирургические методы лечения БП. Стереотаксическая деструкция и глубокая хроническая стимуляция таламуса, бледного шара и субталамического ядра получают все большее распространение. Хирургические методы лечения показаны пациентам с выраженными моторными флюктуациями и дискинезиями, грубым, не поддающимся медикаментозной коррекции тремором. Кроме того, возраст пациента не должен превышать 70 лет. Умеренная и тяжелая деменция, депрессия, галлюцинации, психоз, наличие бульбарных нарушений являющихся противопоказаниями к применению функциональных хирургических методов [4, 5].

Билатеральная и унилатеральная паллидотомия или стимуляция бледного шара в основном устраняют контралатеральные дискинезии, но мало и непродолжительно (не более 6 мес.) влияют на брадикинезию и тремор. Постуральные нарушения и застывания могут ухудшиться. Не улучшаются и аксиальные симптомы (включая и дискинезии), бульбарные нарушения и нарушения ходьбы.

Билатеральная деструкция или стимуляция субталамического ядра улучшает все кардинальные симптомы БП и

эффективна в течение 5 лет. Она позволяет уменьшить дозу дофасодержащих препаратов наполовину, тем самым уменьшая и проявления лекарственной дискинезии. Деструктивные операции предпочтительнее глубокая хроническая стимуляция мозга. Меняя частоту стимуляции и локализацию электродов, можно достичь оптимального эффекта, избегая нежелательных симптомов (глазодвигательных и зрительных нарушений, дизартрии, постуральной нестабильности). В то же время высокая стоимость не способствует ее широкому распространению.

Смертность при функциональной нейрохирургии при БП обусловлена операционными кровоизлияниями и ишемией и составляет 5%.

В стадии разработки находятся и другие методы лечения БП. В их числе инфузии препаратов (GDNF — glial-derived neurotrophic factor) в область скорлупы, имплантация фетальных нейрональных клеток в скорлупу и черную субстанцию, трансплантация эмбриональных стволовых клеток, генная терапия (создание и внедрение здоровых генных копий в геном клетки) в наследственно обусловленных случаях [5].

Настоящее и будущее лечения БП выглядит обнадеживающе. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении генетики, патогенеза, биохимии БП, фармакокинетики лекарственных средств, следствием чего явилось внедрение новых медикаментозных и немедикаментозных методов симптоматического и патогенетического лечения, благодаря которым стали управляемыми основные клинические составляющие БП. Это позволяет сохранить не только бытовые, но и профессиональные возможности на долгие годы, открывает оптимистичные перспективы на будущее.

Комплексная клинко-инструментальная диагностика факторов риска эпилепсии, развившейся во взрослом состоянии

Т. В. ДАНИЛОВА, М. Ф. ИСМАГИЛОВ.

Казанский государственный медицинский университет. Межрегиональный клинко-диагностический центр.

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, которое характеризуется повторными эпилептическими припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов, и сопровождается разнообразными клиническими и параклиническими симптомами (определение ВОЗ, 1975). Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы.

Первые выявленная эпилепсия у взрослых часто является симптоматической, что требует выявления факторов риска, к числу которых относят и такие заболевания, как новообразования головного мозга, сосудистые мальформации и другие пороки развития, требующие хирургического вмешательства, порой по экстренным показаниям. Но, поскольку, несмотря на многообразие факторов риска многие больные не проходят адекватного обследования, им либо назначают только симптоматическую терапию, либо они вообще не получают лечения. В то же время, современные инструменты представляют большие возможности для уточнения характера припадков, формы эпилепсии, этиологии.

В условиях дневного стационара Межрегионального клинко-диагностического центра с целью уточнения факторов риска эпилепсии, впервые возникшей во взрослом состоянии, комплексно обследовано 203 пациента (мужчин — 96, женщин — 107), страдающих различными типами эпилептических припадков. У 36 больных диагностированы простые парциальные эпилептические припадки (ППП), у 22 — сложные парциальные (СПП), 69 человек страдали генерализованными эпилептическими приступами (ГП), 38 — вторично генерализованными приступами (ВГП), и у 38 пациентов были полиморфные приступы (ПЛП). Возраст больных варьировал от 18 лет до 81 года.

Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Визуализация структур головного мозга осуществлялась на аппаратах «Signa Horizon» и «HI Speed CT/I» фирмы «General Electric» (США). Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (ЭЭГ) (электроэнцефалограф «Voyageur», Nicolet, США), при этом анализировалась как фоновая запись, так и запись во время проведения функциональных нагрузок. Кроме того,

осуществлялась транскраниальная доплерография и исследовались акустические стволовые вызванные потенциалы.

У большинства больных (71,9%) эпилептические приступы, независимо от их типа, возникали на фоне видимого благополучия. Лишь у 10,8% пациентов, учитывая анамнестические сведения, характер неврологического дефицита, удавалось предположить связь развития эпилептических припадков с теми или иными факторами риска (острым нарушением мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой, продолженным ростом опухоли и другими). При анализе клинической картины реально констатировать тип эпилептических припадков, в ряде наблюдений можно приблизительно предположить локализацию эпилептогенного очага и его сторонность. Однако лишь на основании данных анамнеза, неврологического статуса, динамики частоты приступов на фоне приема препаратов уверенно судить о форме эпилепсии и факторах ее риска не представлялось возможным. Это определило необходимость дообследования пациентов с использованием современных инструментальных методов диагностики.

Стандартная ЭЭГ, проведенная в межприступном периоде, зарегистрировала очаговую эпилептиформную активность в 31,5% наблюдений, очаговую патологическую медленную активность — в 17,2%, генерализованную эпилептиформную активность — в 5,4%, вторично генерализованную эпилептиформную и патологическую активность — в 30%, общемозговые нарушения биоэлектрической активности — в 96,1% наблюдений.

ЭЭГ помогает в определении типа эпилептических припадков, уточнении локализации доминантного эпилептического очага при его наличии, оценить выраженность и характер общемозговых и локальных изменений, а также провести мониторинг состояния головного мозга в процессе лечения.

Однако стандартная ЭЭГ, проводимая в межприступном периоде, имеет достаточно низкую разрешающую способность для выявления эпилептиформной активности, что обуславливает необходимость использования усовершенствованных методов ЭЭГ с целью повышения ее информативности. В их числе — пролонгированный мониторинг (амбулаторный ЭЭГ-