

Трудности диагностики и терапии болезни Паркинсона

Н.В. Федорова

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний, которое поражает в среднем 1% населения в возрасте после 55 лет. При развитии типичной клинической картины заболевание обычно правильно диагностируется. В настоящее время используют **три шага клинической диагностики болезни Паркинсона** [1].

Первый шаг – диагностика синдрома паркинсонизма (выявление брадикинезии в сочетании с ригидностью, тремором покоя или постуральной нестабильностью).

Второй шаг – критерии исключения БП:

- семейный характер заболевания;
- строго односторонняя симптоматика спустя 3 года после развития заболевания;
- наличие длительных ремиссий;
- отсутствие эффекта препаратов леводопы;
- указания на инсульты в анамнезе со ступенчатым прогрессированием паркинсонизма;
- наличие повторных черепно-мозговых травм;
- прием нейролептиков;
- выявление надъядерного пареза зрения или окулогирных кризов;
- раннее развитие выраженных вегетативных симптомов;
- пирамидная и мозжечковая симптоматика;
- ранняя деменция альцгеймеровского типа;
- опухоль мозга и внутренняя гидроцефалия.

Третий шаг – критерии, подтверждающие диагноз БП:

- одностороннее начало;
- прогрессирующее течение;
- длительное многолетнее течение заболевания;
- сохранение асимметрии симптомов паркинсонизма с преобладанием их на стороне начала болезни;
- высокий эффект леводопы (уменьшение симптомов после приема препарата на 70–100%);
- сохранение ответа на леводопу в течение 5 лет и более;
- индуцированные леводопой дискинезии;
- тремор покоя.

Эти шаги позволяют поставить **вероятный** прижизненный диагноз БП, **достоверный** диагноз возможно установить лишь при патоморфологическом исследовании мозга, которое выявляет депигментацию, гибель нейронов черной субстанции, глиоз и наличие внутриклеточных телец Леви.

Однако диагностика **ранних стадий БП** достаточно трудна. Первыми проявлениями БП могут быть неспецифические симптомы: усталость, слабость, легкие нарушения координации, затруднения письма [2]. Часто появлению двигательных расстройств предшествуют различные болевые ощущения, которые трактуются как неврологические проявления шейного и поясничного остеохондроза, остеоартроза, плечелопаточного периартроза. Болевые синдромы заставляют больных БП посещать вертебрологов, мануальных терапевтов, физиотерапевтов и ортопедов.

Клинические симптомы БП могут быть разнообразными.

Перечислим **основные проявления болезни Паркинсона** [3].

1. Кардинальные симптомы:

- гипокинезия;
- тремор покоя;

- ригидность;
- постуральная нестабильность.

2. Вторичные симптомы:

- нейропсихиатрические;
- тревога;
- брадифрения;
- деменция;
- депрессия;
- нарушения сна.

3. Краниальные симптомы:

- блефароспазм;
- дизартрия;
- дисфагия;
- маскообразное лицо;
- гипосмия;
- сиалорея.

4. Мышечно-скелетные симптомы:

- компрессионная нейропатия;
- дистония;
- деформация кистей и стоп;
- кифосколиоз;
- периферические отеки.

5. Вегетативные симптомы:

- запоры;
- ортостатическая гипотензия;
- гипергидроз;
- сексуальные нарушения;
- расстройства мочеиспускания.

6. Сенсорные симптомы:

- крампи;
- боль;
- парестезии;
- синдром беспокойных ног.

7. Кожные симптомы:

- себорея.

Ряд авторов выделяют так называемую **премоторную фазу развития БП**, продолжительность которой составляет 2–4 года [4]. Она проявляется запорами, гипосмией, нарушениями сна с эпизодами внезапного засыпания в дневное время, тревогой и депрессией. Патоморфологические и нейровизуализационные методы исследования головного мозга подтверждают, что нейродегенеративный процесс вовлекает значительное количество структур ЦНС и закономерно проходит несколько стадий развития (рис. 1) [5].

Наталья Владимировна Фёдорова – докт. мед. наук, профессор, Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы Минздравсоцразвития России.

В первую очередь поражаются дорсальные ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы; в последующем – голубое пятно, ретикулярная формация; и лишь через 2–4 года после начала первых морфологических нарушений погибают нейроны черной субстанции и других структур мозга. Первые моторные проявления БП возникают тогда, когда количество стриарного дофамина снижается на 60–80%, а число погибших нигростриарных нейронов достигает 60% от исходного уровня.

Диагностика БП на раннем этапе еще до развития двигательных нарушений улучшит перспективы терапии.

Клинический опыт свидетельствует о частой поздней и неправильной диагностике даже **развернутых стадий БП**. Длительное время сохраняющаяся асимметрия гипокинезии, ригидности ошибочно диагностируется терапевтами и неврологами как проявления перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, в дальнейшем паркинсонизм у этих больных рассматривается как *сосудистый*, что приводит к неоправданному длительному назначению вазоактивных и ноотропных средств.

Между тем в отличие от БП сосудистый паркинсонизм развивается остро или подостро в первые 6 мес после перенесенного инсульта, имеет флуктуирующее течение с периодами декомпенсаций, длительной стабилизацией и спонтанным регрессом симптомов. При нейровизуализации головного мозга выявляются множественные двусторонние ишемические или геморрагические очаги в скорлупе, бледном шаре, лобных долях, среднем мозге или таламусе. Очаги сочетаются с двусторонним субкортикальным или перивентрикулярным лейкоарезом. Синдром сосудистого паркинсонизма характеризуется преимущественным вовлечением нижних конечностей, симметричным началом, ранним развитием нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости [6].

С целью проведения дифференциальной диагностики БП со вторичным паркинсонизмом и паркинсонизмом в структуре мультисистемных дегенераций ЦНС необходимо обращать вни-

Тельца Леви – модель патоанатомического каскада	
I	Дорсальные ядра п. vagus/обонятельная луковица
II	Ствол мозга/ретикулярная формация/голубое пятно
III	Черная субстанция/миндалины/базальные отделы переднего мозга/гипоталамус
IV	Височный мезокортекс/гиппокамп
V	Префронтальная, височная, теменная кора – ассоциативные зоны
VI	Моторные и сенсорные зоны коры

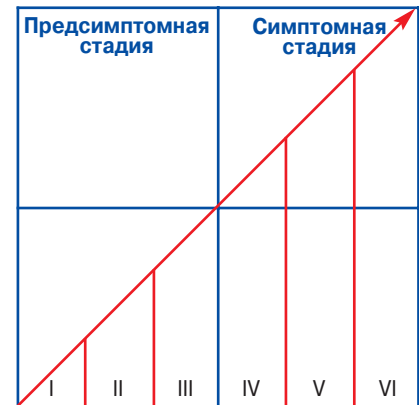


Рис. 1. Модель патоанатомического каскада при БП [5].

мание на следующие **нетипичные для БП симптомы**:

- низкий эффект препаратов леводопы;
- отсутствие тремора покоя;
- симметричность паркинсонизма;
- быстрый темп прогрессирования;
- раннее развитие постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы;
- раннее развитие деменции;
- выраженные вегетативные симптомы (особенно ортостатическая гипотензия и недержание мочи);
- наличие дополнительных (“плюс”) симптомов, не характерных для БП (пирамидных, мозжечковых, стволовых, спинальных).

Часто ошибочный диагноз дрожательной формы БП выставляется больным с *доброкачественным наследственным дрожанием (эссенциальным тремором)*. Это заболевание начинается в любом возрасте, имеет семейный характер, более доброкачественное медленное или стационарное течение, как правило, без значительной инвалидизации больных. При эссенциальном треморе дрожание носит постурально-кинетический характер, не сопровождается гипокинезией и ригидностью, локализуется преимущественно в области головы и рук, не вовлекая нижние конечности. Если больным с эссенциальным тремором при неправильной диагностике БП ошибочно назначаются противопаркинсонические препараты, они не оказывают эффекта.

Не меньшие трудности подстерегают практического невролога при выборе сроков начала терапии и конкретного противопаркинсонического препарата, его разовой и суточной дозы, кратности приема и т.д.

Шесть основных групп лекарственных средств, применяемых для лечения БП, обладают симптоматическим эффектом, который основан на нормализации биохимического дисбаланса в базальных ганглиях (снижение уровня дофамина, повышение активности глутаматергических и холинергических систем).

При выборе лекарственного средства следует учитывать степень тяжести заболевания, профессиональную деятельность больного, его возраст, социальные и экономические факторы, наличие сопутствующих соматических заболеваний, когнитивных расстройств.

Больным молодого возраста с большой ожидаемой продолжительностью жизни терапию начинают с агонистов ДА-рецепторов или амантадинов, ингибиторов МАО типа В или с их комбинации. Препараты леводопы назначают при появлении двигательных нарушений, ограничивающих повседневную активность и снижающих качество жизни больных (обычно со второй или третьей стадии болезни). У 95–98% больных БП даже незначительные дозы леводопы (200 мг/сут) оказывают существенный эффект, при этом уменьшается выраженность трех основных симптомов паркинсонизма.

Пожилым больным с незначительной ожидаемой продолжительностью жизни терапию, как правило, начинают с препаратов леводопы, комбинируя их с другими противопаркинсоническими средствами.

Исследования, проведенные сотрудниками Центра экстрапирамидных заболеваний в 1997 г., показали, что у половины больных БП, проконсультированных в Центре, назначенная не-

врологом предшествующая терапия была расценена как неадекватная [7]. Основными причинами неадекватной терапии являлись неоправданно поздние сроки начала лечения, назначение неадекватно низких субтерапевтических доз препаратов, отсутствие периода постепенного наращивания, “титрования” дозы лекарственных средств для профилактики возникновения побочных эффектов фармакотерапии. С другой стороны, в 50% случаев отмечалось неоправданное завышение дозы леводопы на ранней стадии заболевания, не соответствующее степени тяжести БП и нарушениям повседневной активности больного.

Наибольшее количество ошибок встречается в практике невролога при назначении препаратов леводопы. С одной стороны, на практике часто наблюдается своеобразный страх врача перед назначением препаратов леводопы, назначение этих препаратов откладывается до появления выраженных двигательных нарушений, которые значительно инвалидизируют больных. *Несвоевременное назначение препаратов леводопы – наиболее эффективных противопаркинсонических средств – значительно ухудшает качество жизни больных.*

К распространенным заблуждениям врача относятся представления о том, что леводопа обладает нейротоксичностью и ускоряет прогрессирование БП, а также то, что она эффективна лишь на протяжении нескольких лет течения заболевания. Из-за этих заблуждений неврологи часто назначают леводопу лишь при серьезных нарушениях повседневной активности больного.

Данные о возможном нейротоксическом эффекте леводопы, по мнению группы международных экспертов, крайне противоречивы. В настоящее время отсутствуют клинические данные о том, что леводопа может вызывать или ускорять гибель нигростриарных нейронов. Исследования *in vitro* выявляли как защитное, так и токсическое действие леводопы на дофаминергические нейроны в зависимости от условий эксперимента. В то же время исследования *in vivo* не подтвердили потенциальную токсичность леводопы [8].

Сейчас проводятся клинические исследования, результаты которых,

вероятно, подтвердят целесообразность более ранних сроков начала терапии БП препаратами леводопы [9].

До настоящего времени не решен вопрос о том, сколько раз в течение суток следует принимать препарат леводопы. Раньше предполагалось, что у больных БП на умеренных стадиях заболевания со стабильным эффектом леводопы достаточным является двукратный прием; в настоящее время в соответствии с концепцией более длительной постоянной стимуляции дофаминовых постсинаптических рецепторов стриатума более целесообразным является назначение леводопы с большей кратностью приема для стабилизации уровня препарата в плазме. Однако следует предостеречь и от практики назначения частых (более 7–8 раз в сутки) субтерапевтических доз препаратов леводопы, что не обеспечивает достаточного контроля двигательных нарушений и приводит к превышению суточной дозы леводопы.

В последние годы обсуждаются клинические проявления **дисрегуляторного дофаминового синдрома** у больных БП, принимающих высокие суточные дозы леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов [10]. Этот синдром проявляется широким спектром нарушений поведения с навязчивым бесконтрольным необоснованным приемом высоких суточных доз дофаминергических препаратов, что сопровождается эйфорией, гипоманиакальным состоянием, нарушением аппетита, немотивированной агрессией, иногда социальной изоляцией. Факторами риска развития этого синдрома являются: дебют заболевания в молодом возрасте, мужской пол пациента, семейный анамнез, отягощенный психическими заболеваниями, предшествующее злоупотребление алкоголем; другими факторами риска являются наркомания, депрессия, игромания, шопингомания, гиперсексуальность и пандинг (сложные стереотипные движения, напоминающие целенаправленные действия, в виде бессмысленного переключивания, собирания, перестановки различных предметов). Как правило, дисрегуляторный синдром сопровождается резким усилением лекарственных дискинезий в связи с превышением терапевтических суточных доз [11].

Часто на практике приходится сталкиваться с неоправданной заменой одного препарата леводопы на другой, что связано с трудностями лекарственного обеспечения в конкретный период времени или с фармакоэкономическими аспектами терапии. При этом неврологом и пациентом неправильно высчитывается доза вновь назначенного препарата леводопы, меняется кратность приема и величина однократной дозы. Кроме того, часто врач переводит больного со стандартной формы препарата на быстродействующую, вызывая появление феномена истощения эффекта разовой дозы (синонимы: истощение дозы, изнашивание дозы); либо врач назначает пролонгированную форму леводопы, не учитывая, что ее биодоступность на 15–30% ниже, чем у стандартных препаратов. Таким образом, снижается эффективность фармакотерапии и комплайнс больного БП. В связи с этим крайне важна информированность пациента о различных лекарственных препаратах для лечения БП, их побочных эффектах, так как часто больные являются хорошими помощниками в оценке эффективности назначенного лечения.

Наиболее грубой ошибкой при терапии больных БП на развернутых стадиях заболевания являются **“лекарственные каникулы”** – внезапная отмена противопаркинсонических средств, особенно препаратов леводопы, что приводит к декомпенсации заболевания или акинетическому кризу.

Декомпенсация БП – это внезапное или быстрое нарастание симптомов паркинсонизма, сопровождающееся значительным ухудшением повседневной активности и качества жизни больного. Это нарастание симптомов длится более 24 ч, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента терапии. Декомпенсацию следует дифференцировать с краткосрочным ухудшением состояния при пропуске очередной дозы противопаркинсонических средств, которое корректируется приемом очередной дозы леводопы (состояние “выключения” – “off-период”) [12].

Выделяется несколько клинических вариантов декомпенсаций: акинетическая, акинетико-гипертермическая, дискинетическая, психотическая и смешанная формы [13].

Акинетический криз характеризуется выраженной акинезией, дизартрией, дисфагией, дисфонией, спутанностью сознания. Кроме того, отмечаются выраженные вегетативные нарушения – тахикардия, гипертермия, артериальная гипотензия, недержание мочи, гипергидроз. Не контролируемая антипиретиками гипертермия центрального генеза в сочетании с дисфагией вызывает водно-электролитный дисбаланс, нарушение реологических свойств крови, расстройства церебральной и периферической микроциркуляции. Неврологические нарушения могут сопровождаться психическими расстройствами: спутанностью, дезориентацией, бредом. При неадекватной терапии больные погибают от пневмонии, тромбоэмболических осложнений, водно-электролитных расстройств [14].

Коррекция акинетических кризов состоит из следующих комплексных лечебных мероприятий:

- ИВЛ при нарушениях дыхания;
- введение назогастрального зонда для питания и введения лекарственных препаратов;
- внутривенное капельное введение амантадина сульфата 500 мл в течение 10 дней;
- возобновление приема препаратов леводопы (дисперсионного быстрорастворимого Мадопара в виде раствора);
- коррекция водно-электролитных нарушений;
- антибактериальная терапия для профилактики гипостатической пневмонии;
- гепарин для профилактики тромбоза глубоких вен голени и тромбоэмболических осложнений;
- профилактика трофических расстройств.

С большими трудностями сталкивается невролог при лечении **развернутых стадий БП**. При многолетнем течении заболевания и длительной терапии леводопой возникают **моторные флуктуации и лекарственные дискинезии**. Их появление связано с прогрессирующей дегенерацией nigrostriарных нейронов и утратой их способности к синтезу дофамина. Кроме того, снижается способность сохранившихся стриарных окончаний нейронов черной субстанции накапли-

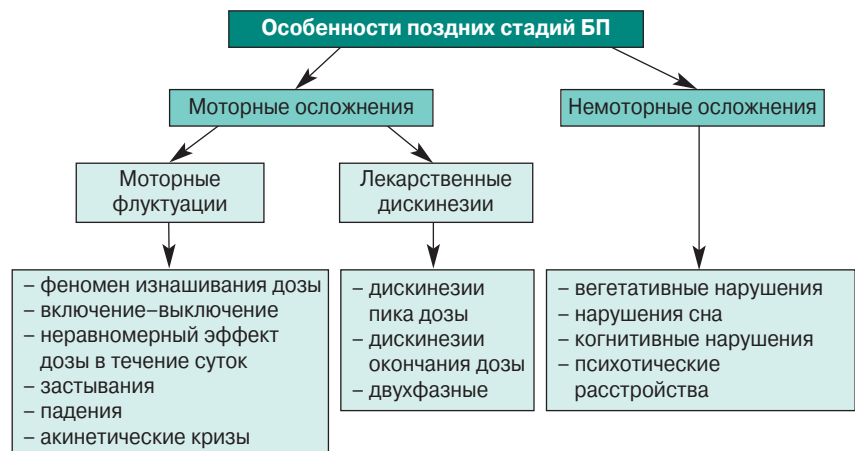


Рис. 2. Особенности поздних стадий БП.

вать и плавно высвобождать дофамин, образующийся из поступающей экзогенной леводопы. В среднем распространенность моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий при БП увеличивается с каждым годом приема препарата леводопы на 10%.

Основные механизмы возникновения феномена изнашивания дозы, неравномерного действия одинаковых разовых доз леводопы в течение дня, феномена “включения-выключения”, а также разнообразных лекарственных дискинезий: пульсирующая нефизиологическая стимуляция дофаминовых рецепторов, связанная с колебаниями леводопы в плазме и головном мозге; изменение функционального состояния постсинаптических рецепторов; изменение фармакокинетики и фармакодинамики леводопы при прогрессировании БП являются.

Развернутые стадии БП имеют клинические особенности, которые требуют определенного терапевтического подхода (рис. 2) [15].

Основным проявлением моторных флуктуаций (колебаний двигательной активности) является **феномен истощения эффекта** разовой дозы леводопы, который проявляется укорочением времени действия препарата. Первым признаком истощения эффекта разовой дозы является ухудшение состояния по утрам после ночного перерыва в приеме лекарственных средств и ко времени приема последующей дозы. Моторные симптомы (скованность, ригидность, тремор, постуральная нестабильность) и немоторные проявления (вегетативные, психические, сенсорные расстрой-

ва) уменьшаются с началом действия очередной дозы леводопы.

Для коррекции феномена изнашивания эффекта дозы применяются разные подходы: увеличение кратности приема и дозы леводопы; применение пролонгированных форм леводопы (Мадопар ГСС); добавление агониста ДА-рецепторов; добавление ингибиторов ферментов, участвующих в метаболизме дофамина и леводопы (КОМТ, MAO типа В); также рекомендуются низкобелковая диета, нормализация моторики желудочно-кишечного тракта.

Второй важной проблемой развернутых стадий БП являются лекарственные дискинезии, которые в зависимости от времени их появления в связи с приемом очередной дозы леводопы классифицируют следующим образом:

- дискинезии пика дозы, которые совпадают со временем максимального эффекта леводопы;
- дискинезии периода “выключения”, появляющиеся в период окончания действия очередной дозы;
- двухфазные дискинезии, возникающие в самом начале и конце периода “включения”.

Подходы к коррекции лекарственных дискинезий индивидуальны в зависимости от времени их возникновения в связи с приемом леводопы (рис. 3) Часто используют несколько подходов коррекции для обеспечения большего эффекта фармакотерапии (атмосфера Федорова).

На развернутых стадиях БП большие трудности возникают в связи с появлением вегетативных симптомов



Рис. 3. Подходы к коррекции различных лекарственных дискинезий.

(ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания, запоры). Ортостатическая гипотензия возникает в результате нейродегенерации и дисфункции центральных и периферических вегетативных структур гипоталамуса, вегетативных ядер ствола мозга, симпатических ганглиев, мезентерического и кардиального сплетения. При появлении ортостатической гипотензии, которая часто сопровождается синкопами и транзиторными ишемическими атаками, пересматривают противопаркинсоническую терапию (как правило, снижают дозу агонистов дофаминовых рецепторов). Рекомендуется ношение эластических чулок для уменьшения депонирования крови в венах нижних конечностей, увеличение количества выпиваемой в течение дня жидкости до 1,5–2 л и употребления соленой пищи. При неэффективности этих доступных мер назначают флудрокортизон, задерживающий натрий, в индивидуальной дозе 0,1–0,5 мг/сут. Иногда назначается селективный α -адреномиметик мидодрин, увеличивающий периферическое сопротивление, в дозе 2,5–30 мг/сут.

Нарушения мочеиспускания при БП связаны с повышением тонуса детрузора, что проявляется клинически син-

дромом гиперактивного мочевого пузыря (никтурия, императивные позывы на мочеиспускание, эпизоды недержания мочи). Для коррекции дизурических нарушений назначают М-холиноблокаторы (оксибутинин, толтеродин) и миорелаксанты (баклофен).

При запорах увеличивают количество клетчатки, жидкости, отменяют холинолитики и амантадины, назначают слабительные средства.

При появлении когнитивных нарушений отменяют холинолитики, трициклические антидепрессанты; назначают ингибиторы холинэстеразы, модуляторы глутаматергической передачи.

Таким образом, **основной целью терапии БП** является увеличение повседневной активности и улучшение качества жизни больных. Лечение больных БП должно быть комплексным, включать в себя психосоциальную реабилитацию, ЛФК, физиотерапию, трудотерапию, психотерапевтическую и информационную поддержку членов семьи и ухаживающего за больным персонала.

Проблемами терапии БП остаются лекарственные дискинезии и моторные флуктуации; симптомы, которые не корригируются противопаркин-

соническими средствами (нарушения ходьбы, постуральная нестабильность, застывания, речевые расстройства, когнитивные нарушения). Кроме того, в настоящее время отсутствуют средства, которые бы существенно замедляли прогрессирование заболевания.

Продолжается изучение препаратов с предполагаемым нейропротекторным эффектом. Перспективным является изучение антидискинетических препаратов, агонистов аденозиновых рецепторов, а также совершенствование методов нейрохирургического лечения БП.

Наиболее важными являются исследования генетических основ БП; уточнение причин и молекулярных механизмов, участвующих в дегенерации нейронов при БП; предотвращение нейродегенеративных процессов в ЦНС, совершенствование ранней диагностики и дифференциальной диагностики БП с помощью разработки новых клинических критериев и методов функциональной диагностики.

Список литературы

- Hughes A.J. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992. V. 55. P. 181.
- Koller W.C. // Neurology. 1992. V. 42. Suppl. 4. P. 27.
- Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice / Ed. by Watts R.L., Koller W.C. 2nd ed. N.Y., 2004. P. 235.
- Tolosa E. et al. // Parkinsonism & Related Disorders. 2007. V. 13. P. 2.
- Braak H. et al. // Neurobiol. Aging. 2003. V. 24. P. 197.
- Левин О.С. // Неврол. журн. 1997. № 5. С. 42.
- Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997.
- Agid Y. et al. // Lancet. 2002. V. 360. P. 575.
- Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2004. № 61. P. 561.
- Burn D.J., Cardoso F. // Parkinsonism & Related Disorders. 2007. V. 13. P. 29.
- Kummer A. et al. // Arq. Neuropsiquiatr. 2006. V. 64. № 4. P. 1019.
- Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н. и др. М., 2002. С. 87–124.
- Левин О.С. // Неврол. журн. 2007. № 1. С. 8.
- Федорова Н.В. и др. Акинетические кризы при болезни Паркинсона // Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / Под ред. Штока В.Н. М., 2000. С. 63–66.
- Федорова Н.В. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 20. ●