

Лекция

**Заболевания
экстрапирамидной
системы
(болезни движения)**

Болезни движения (movement disorders) – особая группа заболеваний двигательной сферы, характеризующихся нарушением произвольной регуляции двигательных актов – как правило, вследствие поражения экстрапирамидной системы

Два основных синдрома экстрапирамидных расстройств

- Гипокинетически-гипертонический
(акинетико-ригидный)
*поражение черной субстанции либо
медиальной части бледного шара*
- Гиперкинетически-гипотонический
*поражение различных отделов
полосатого тела*

**Гипокинетически-
гипертонический синдром –
синдром паркинсонизма**

**(син.: акинетико-ригидный,
паллидонигральный,
амиостатический)**

Этиология паркинсонизма

**Идиопатический
паркинсонизм**
(болезнь Паркинсона)

> 70%

Синдромы “паркинсонизм-плюс”:
(паркинсонизм при
нейродегенеративных
заболеваниях)

Сосудистый
паркинсонизм

Токсический и лекарствен-
ный паркинсонизм

Посттравматический паркинсонизм

Постэнцефалитический паркинсонизм

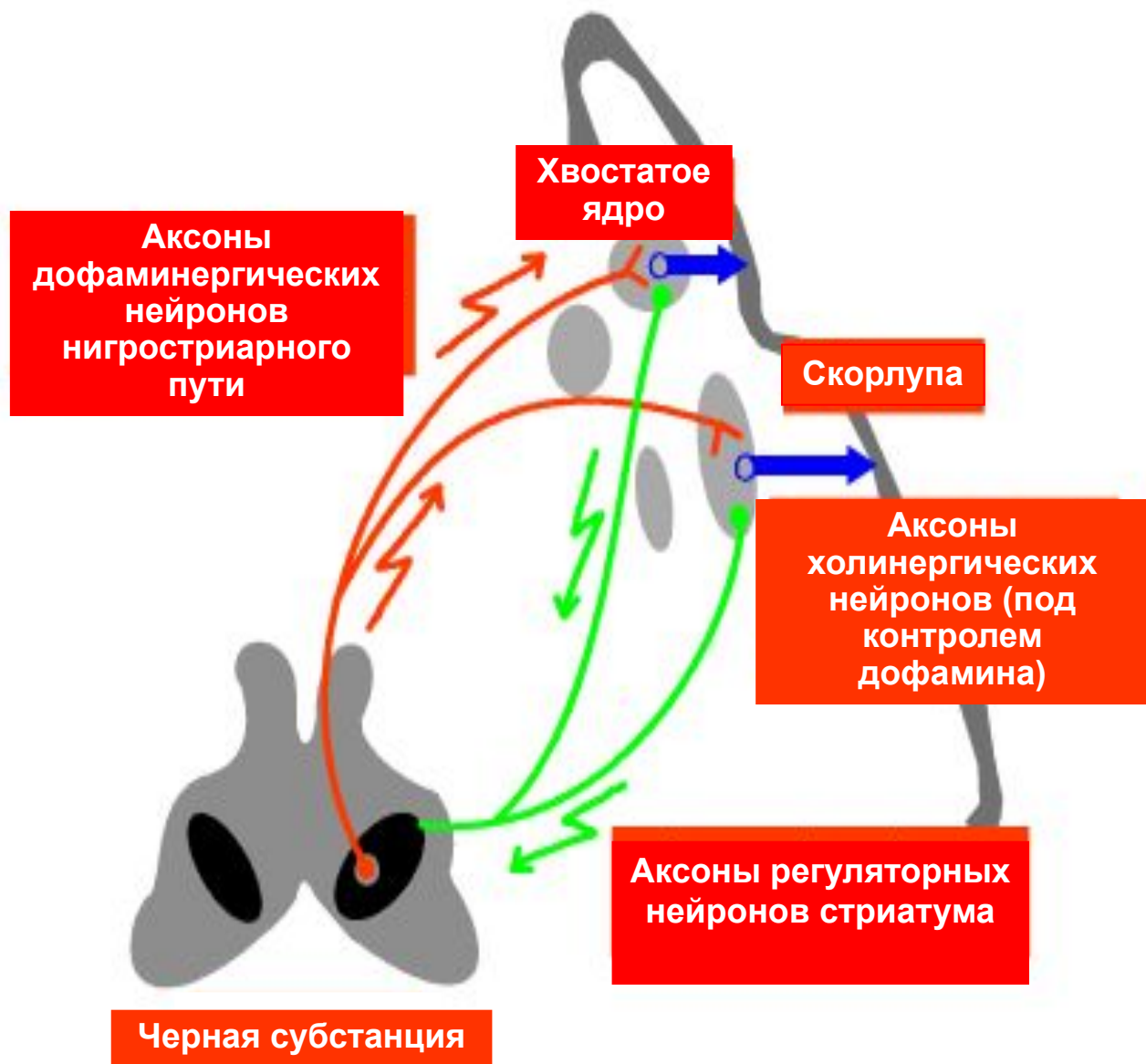
Эпидемиология болезни Паркинсона

- Распространенность – **150-350** случаев на 100 000 населения, или:
 - в возрасте 55–64 года – **1%** популяции;
 - 65–74 года – **2%** популяции;
 - старше 75 лет – **3-4%** популяции.

*Итого в РФ – **свыше 200 тысяч** больных.*
- Заболеваемость – **16-20** случаев на 100 000 населения в год

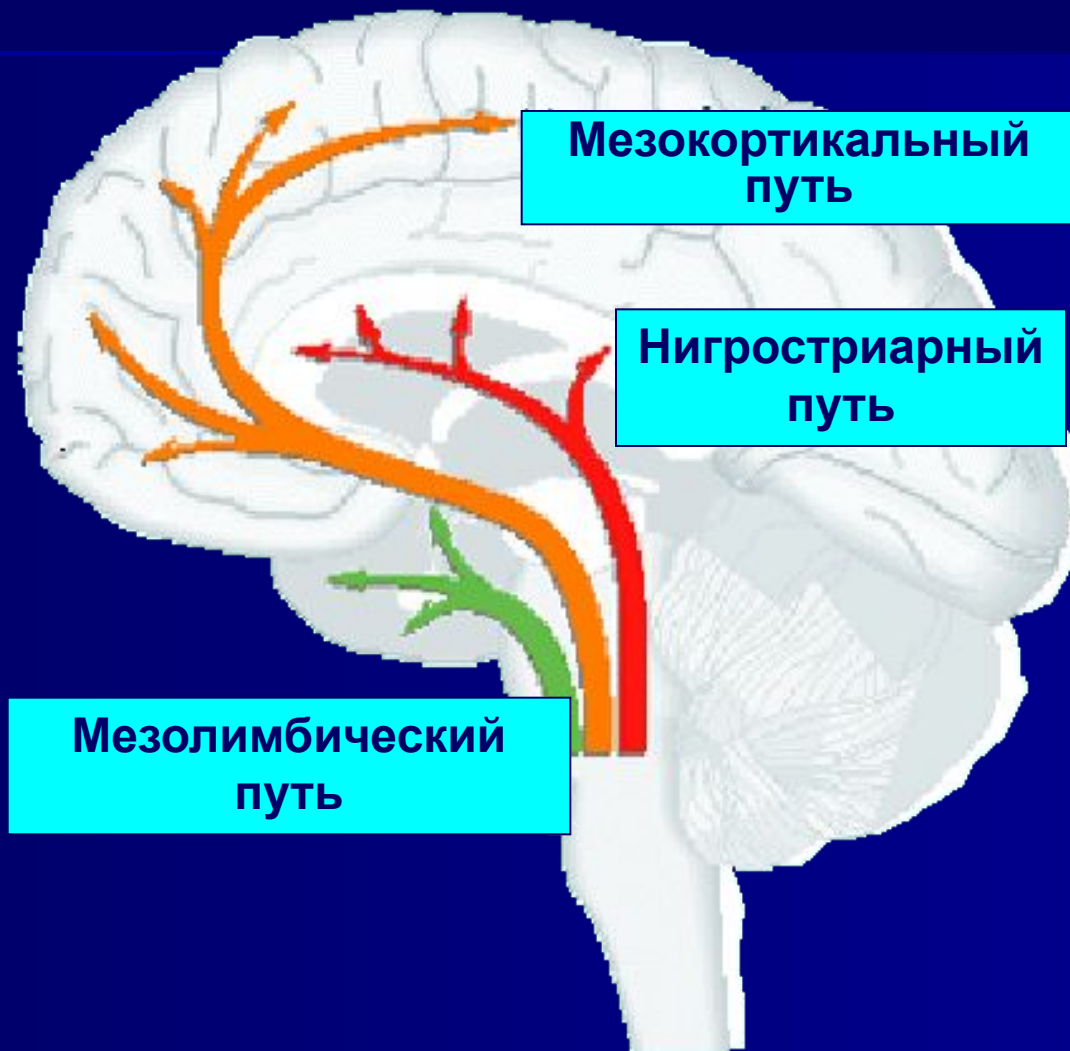
*В РФ – около **30 тысяч** новых больных в год.*
- Не менее **35%** случаев болезни Паркинсона остаются не диагностированными.

Болезнь Паркинсона проявляется, когда :



- погибло 70% нейронов компактной части черной субстанции;
- на 80% падает уровень дофамина в nigростриарной системе.

Болезнь Паркинсона – заболевание всего мозга

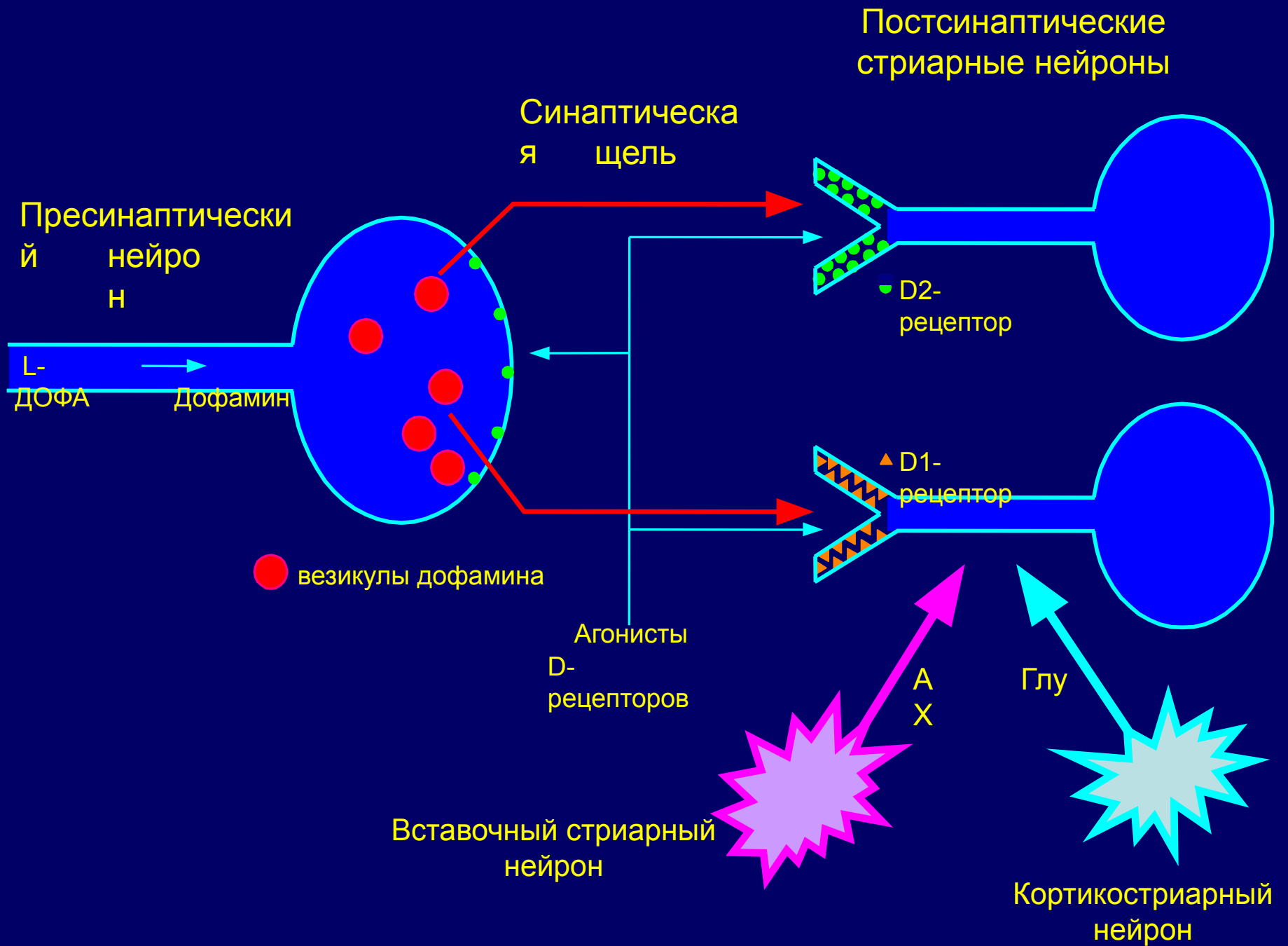


Клиническая характеристика болезни Паркинсона

- **Возраст начала** – чаще после 45 лет
- **Асимметрия симптомов** (стадия гемипаркинсонизма)
- **Медленное неуклонное прогрессирование**
- **Гипокинезия:**
 - олиго- и акинезия;
 - брадикинезия;
 - отсутствие физиологических синкинезий (ахейрокинез и др.);
 - гипомимия, гипофония
- **Экстрапирамидная мышечная ригидность:**
 - «восковой» (пластический) мышечный тонус;
 - симптом «зубчатого колеса»
- **Тремор покоя (6–8 герц)**
- **Возможные дополнительные симптомы:**
 - «согбенная» поза туловища, пропульсии, ретропульсии, латеропульсии, парадоксальные кинезии и др.

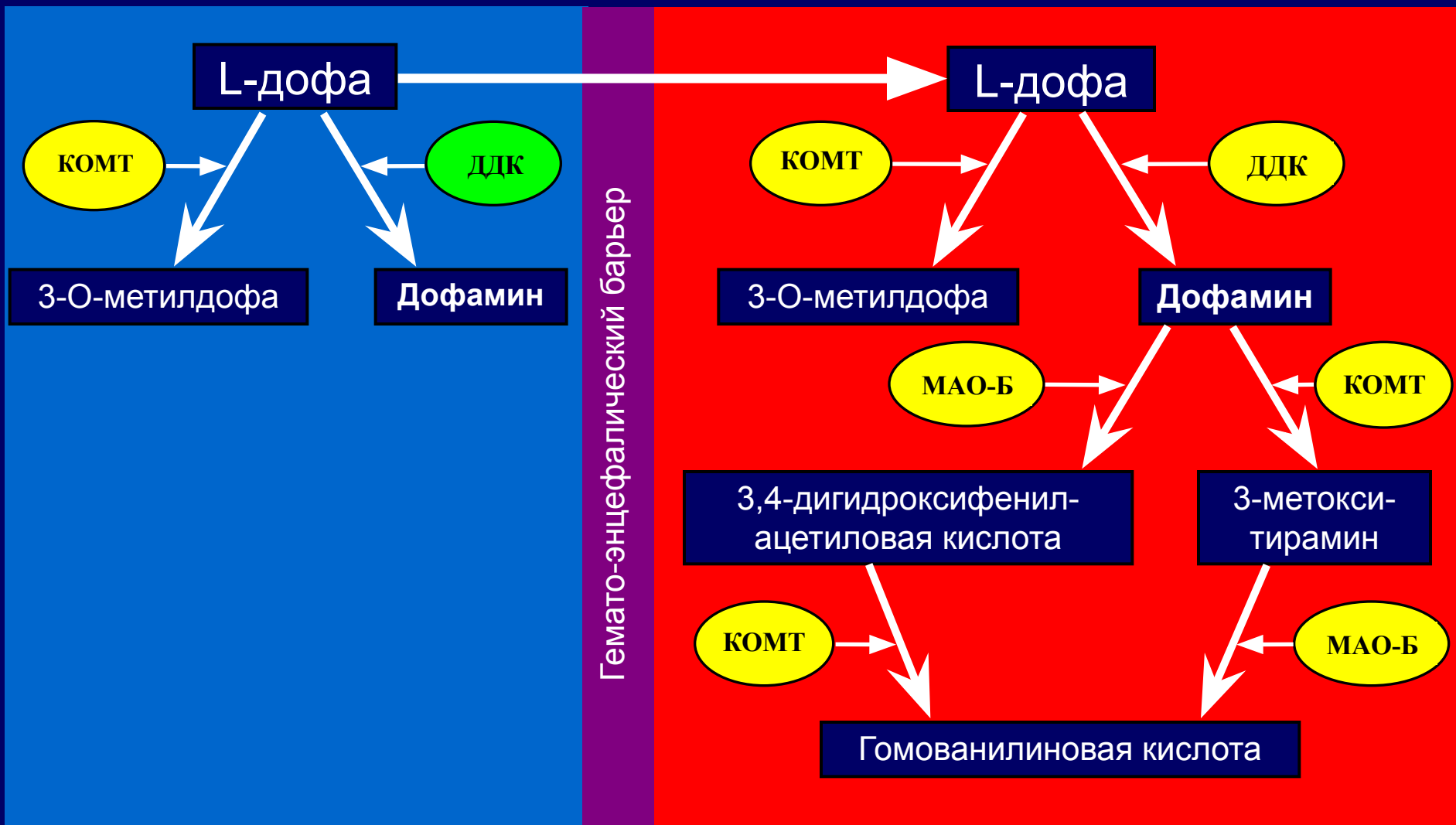
Немоторные проявления болезни Паркинсона

- Депрессия
- Нарушение высших функций (брадифрения, когнитивное снижение, акайрия)
- Нарушение вегетативных функций (гиперсаливация, сальность кожи лица, потливость, задержка мочеиспускания, запоры, вегетативные кризы)
- Расстройства сна
- Расстройства обонятельных функций



Периферические ткани

Центральная нервная система



Гемато-энцефалический барьер

Группы противопаркинсонических препаратов

- Препараты леводопы (L-ДОФА) – биологического предшественника дофамина.
- Агонисты дофаминовых рецепторов.
- Ингибиторы ферментов метаболизма дофамина:
 - *ингибиторы МАО-Б;*
 - *ингибиторы КОМТ.*
- Амантадины (ингибиторы обратного захвата дофамина).
- Центральные холинолитики.

Преимущества использования препаратов леводопы (обычно в сочетании с ингибитором периферической дофа-декарбоксилазы)

- Эффективность.
- Улучшение качества жизни.
- Быстрота и «наглядность» действия.
- Возможность «титрования» разовой и суточной дозы.

Эффект леводопы (феномен «включения-выключения»)



До приема леводопы

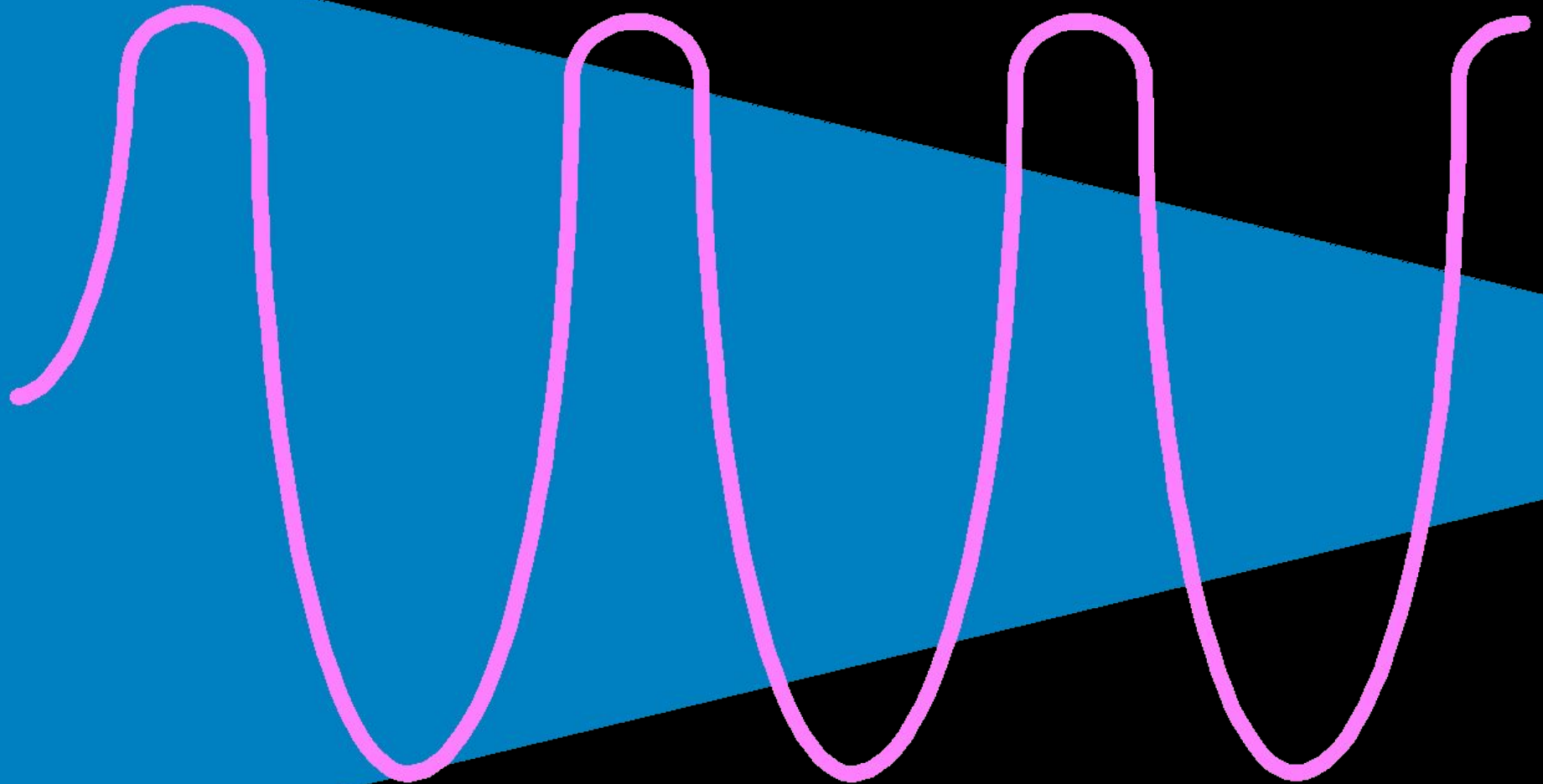


После приема леводопы

Двигательные осложнения длительной леводопа-терапии

- Феномен «истощения» действия дозы
- Феномен «включения-выключения» (on-off)
- Дискинезия пика дозы, двухфазная
дискинезия
- Дистония периода «выключения»
- «Пропуск дозы»

Дискинезии



**Акинезия периода
«выключения»**

Механизмы двигательных флюктуаций при лечении леводопой

Периферическая фармакокинетика :

- замедненное опорожнение желудка;
- конкуренция аминокислот.

Центральная фармакокинетика :

- вариации уровня леводопы в striatum;
- повреждение ДА-нейронов токсическими продуктами метаболизма дофамина.

Центральная фармакодинамика :

- повреждение дофаминовых рецепторов и нарушение профиля их чувствительности

Некоторые общие принципы терапии леводопой

- Отсроченное назначение леводопы.
- Комбинация различных форм леводопа-препаратов:
 - обычные + пролонгированные формы,
 - обычные + быстрорастворимые, и т.д.
- Сочетание леводопы с агонистами дофаминовых рецепторов и препаратами других групп.

Преимущества использования агонистов ДА-рецепторов при болезни Паркинсона

1. Отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами при интестинальном и гемато-энцефалическом переносе.
2. Отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в ЦНС.
3. Более длительный период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов.
4. Меньший риск развития дискинезий.
5. Антидепрессивный эффект ряда препаратов.
6. Нейропротекторное действие.

Недостатки использования агонистов ДА-рецепторов при болезни Паркинсона

1. Более слабое влияние на двигательные нарушения по сравнению с препаратами леводопы (особенно у агонистов первых поколений).
2. Более частое развитие побочных эффектов (галлюцинации, панические атаки, спутанность сознания, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия и др.).

Ингибиторы МАО-Б

- селегилин,
- разагилин

*Ранняя стадия болезни;
слабый /умеренный эффект;
нейропротекторное
действие - ?*

Ингибиторы КОМТ

- энтакапон,
- толкапон

*Поздняя стадия болезни;
умеренный противопар-
кинсонический эффект;
уменьшение флюктуаций.*

Амантадины

- мидантан,
- ПК-мерц

*Умеренный противопар-
кинсонический эффект.*

Центр. холинолитики

- тригексифенидил
- бипериден
- трипериден и др.

*Умеренный эффект
(>тремор); большое число
противопоказаний; риск
когнитивных и психоти-
ческих расстройств.*

Нейрохирургические методы лечения болезни Паркинсона

- Стереотаксическая деструкция вентролатерального ядра таламуса и других структур ЦНС.
- Высокочастотная электростимуляция подкорковых структур.
- Имплантация дофаминергических клеток (эмбриональные, стволовые) в подкорковые ганглии.

Результат стереотаксической криоталамотомии при болезни Паркинсона



Гиперкинетически-гипотонический синдром –

обусловлен повреждением ингибирующих нейронов полосатого тела, идущих к бледному шару и черной субстанции, реже – нейронов субталамического, красного и других подкорковых ядер



Растормаживание нейронов соподчиненных (низших) систем



Насильственные движения (гиперкинезы)

Болезнь (хорея) Гентингтона

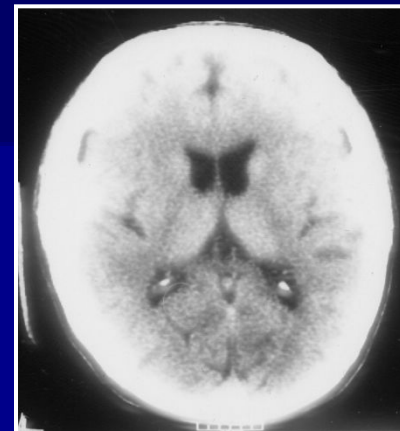
- Распространенность – 4–10 случаев на 100 тысяч населения
- Аутосомно-доминантный тип наследования
- Начало болезни после 30 лет, неуклонно прогрессирующее течение
- Генерализованный хореический гиперкинез
- Когнитивные нарушения вплоть до тяжелой тотальной деменции
- Расстройства поведения и эмоционально-волевой сферы

Болезнь Гентингтона



Болезнь (хорея) Гентингтона

- Основная «мишень» патологического процесса – лентикулярные ядра; тотальная атрофия мозга на поздней стадии болезни.
- Ген гентингин: мутация по типу экспансии тринуклеотидных CAG-повторов.
- Увеличение числа копий глутаминовых остатков в составе гентингина (класс полиглутаминовых болезней).



Эссенциальный тремор

- Распространенность – 300–450 на 100 тысяч населения (среди лиц старше 40 лет – 0,5–5 %).
- Аутосомно-доминантный тип наследования (40% случаев) либо спорадические случаи.
- Начало болезни в среднем возрасте, реже – в детстве или в пожилом возрасте.
- 2-сторонний постуральный статико-кинетический тремор рук (8–10 Гц), тремор ног, головы, голоса, подбородка.
- Иногда – сочетание с негрубым повышением тонуса по экстрапирамидному типу, мозжечковыми симптомами.
- Положительная «алкогольная проба».
- Благоприятное течение.

Эссенциальный тремор



Лечение эссенциального тремора

- Неселективные β -адреноблокаторы (анаприлин)
- Гексамидин (примидон) и некоторые другие противосудорожные препараты
- Клоназепам и другие бензодиазепиновые препараты
- Топомакс и др. топироматы

Дистония – сборный термин для определения большой группы экстрапирамидных заболеваний

- Идиопатическая дистония (группа наследственных экстрапирамидных заболеваний с различными типами передачи мутантного гена).
- Вторичные дистонические синдромы:
 - посттравматические;
 - лекарственные;
 - метаболические;
 - инфекционные, и др.

Торсионная дистония (генерализованная форма идиопатической дистонии)

Дофа-чувствительная

(аутосомно-доминантное и
рецессивное наследование) –
обусловлена мутациями генов
синтеза дофамина



Полный регресс симптомов
на фоне малых доз L-дофа

Дофа-нечувствительная

(аутосомно-доминантные и
спорадические случаи) –
мутации генов секреции
нейромедиаторов



Отсутствие эффекта L-дофа,
тяжелая инвалидизация

Для торсионной дистонии характерно:

- Разнообразиие типов наследования
- Отсутствие изменений в веществе мозга по данным компьютерной томографии
- Отсутствие каких-либо морфологических изменений в центральной нервной системе

Дофа-чувствительная ДИСТОНИЯ



Лечение дофа-нечувствительной формы торсионной дистонии

- Индивидуальный подбор медикаментозной терапии:
 - центральные холинолитики;
 - противосудорожные препараты;
 - миорелаксанты;
 - нейролептики, и др.
- Стереотаксические операции на подкорковых ганглиях:
 - стереотаксическая деструкция вентролатерального ядра таламуса и др. структур ЦНС;
 - высокочастотная электростимуляция подкорковых структур.

Результат стереотаксической криоталамотомии при спастической кривошее



Результат стереотаксической криоталамотомии при оромандибулярной дистонии с кривошеей (синдром Мейжа)



Фокальные формы дофак- нечувствительной дистонии:

- спастическая кривошея;
- писчий спазм;
- лицевой параспазм;
- спастическая дисфония, и др.

Лечение фокальных форм дистонии:

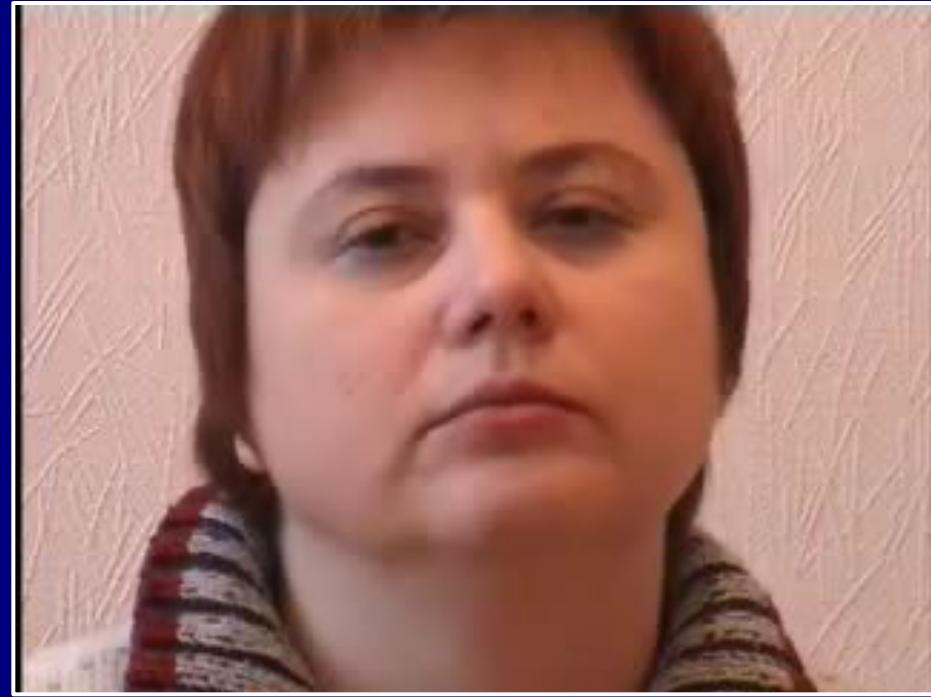
ботулинический токсин

(ботокс, диспорт и т.д.)

Спастическая кривошея (результаты лечения ботулиническим токсином)



Блефароспазм (результаты лечения ботулиническим токсином)



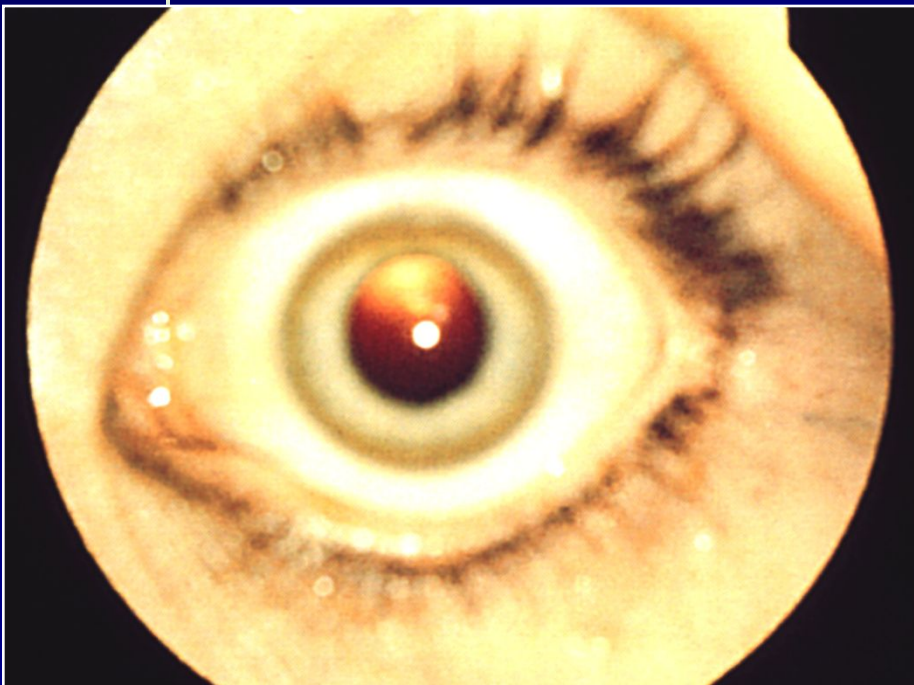
Гепато-лентикулярная дегенерация (гепато-церебральная дистрофия, болезнь Вильсона–Коновалова)

- Аутосомно-рецессивное наследование.
- Мутации гена медь-транспортирующей АТФ-азы, системное нарушение обмена меди с ее накоплением в печени, мозге, почках и др. органах.
- Клинически – сочетанное тяжелое прогрессирующее поражение внутренних органов (цирроз печени и т.д.) и мозга (в первую очередь, подкорковых узлов):
 - дистония;
 - паркинсонизм;
 - тремор (рубральный, статокинетический);
 - атетоз.

Диагностика гепатолентикулярной дегенерации

- Снижение медь-содержащего белка церулоплазмина в сыворотке крови ниже 10 мг/дл (норма 25–45 мг/дл).
- Гиперкупрурия до 1000 мкг/сут. и выше при норме до 150 мкг/сут.
- Кольцо Кайзера-Флейшера – отложение медь-содержащего пигмента в роговице (в проекции края радужной оболочки).
- Обнаружение мутаций в гене болезни (ДНК-диагностика).

Кольцо Кайзера-Флейшера



Лечение гепатолентикулярной дегенерации

- Диета с ограничением продуктов, богатых медью (стол 5): печень, грибы, шоколад, устрицы и т.д.
- Медегонные (тиоловые) препараты: D-пеницилламин, триентин и др.
- Сульфат цинка.
- Гепатопротекторная терапия.
- Трансплантация печени.