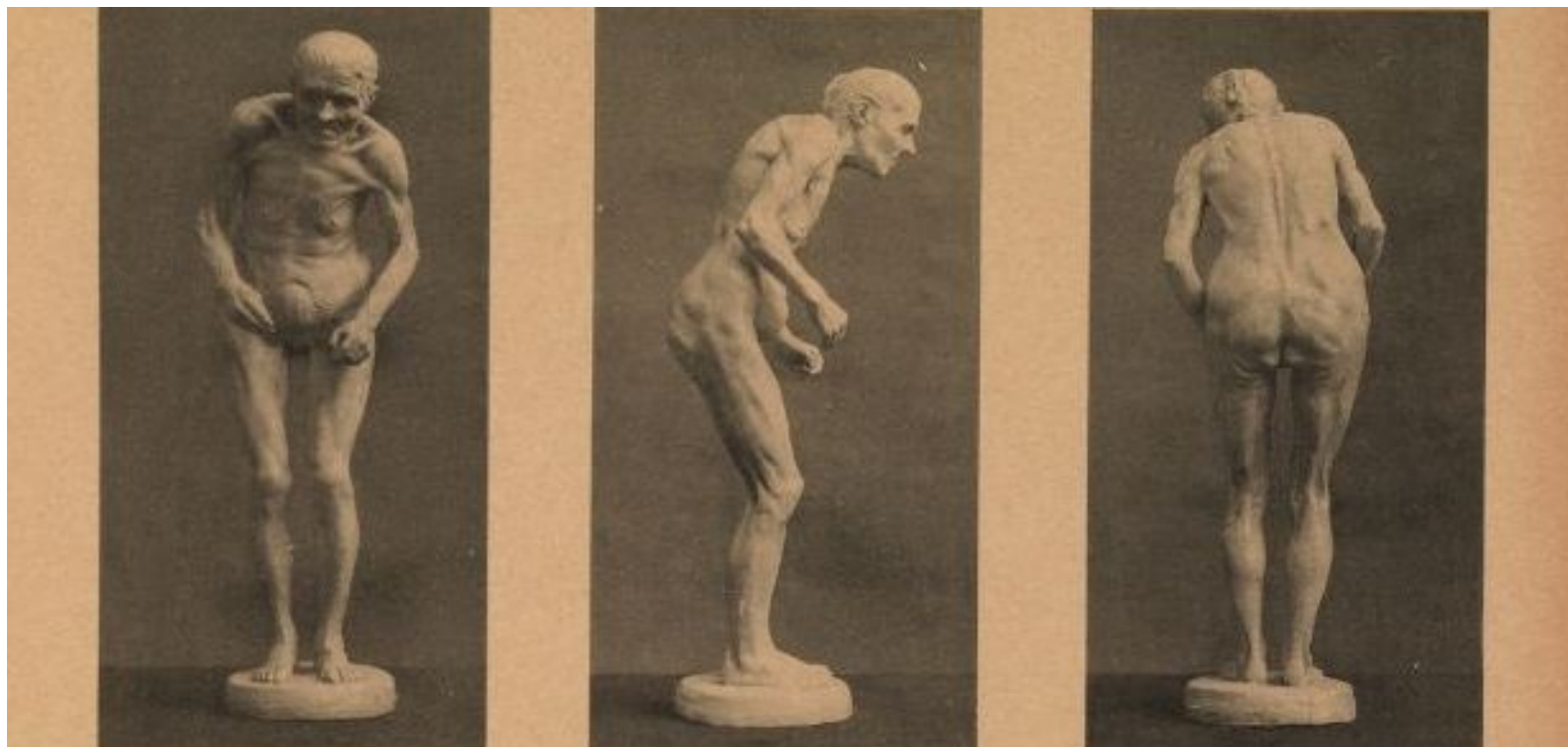


Болезнь Паркинсона. Типичные и атипичные формы. Современные подходы к лечению. Стволовые клетки.



Выполнила: студентка 6 курса
ЛФ Власова Анастасия,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Что это?

Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются **двигательные** (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения) и **немоторные** (вегетативные, аффективные, когнитивные, сенсорные) нарушения.



Джеймс Паркинсон

- В 1817 году английский врач Джеймс Паркинсон опубликовал «Эссе о дрожательном параличе», в котором он описал шесть больных людей, подробно остановившись на таких характерных симптомах заболевания, как тремор покоя, патологическая походка и постуральная неустойчивость, мышечная ригидность и другие;
- Классические исследования неврологов У. Говерса, С. Вильсона, В. Эрба и Ж. Шарко в 1868—1881 годах позволили выделить болезнь Паркинсона как самостоятельное заболевание. По предложению Шарко заболевание получило имя британского врача Паркинсона, чей труд в свое время не был оценен должным образом.



Джеймс Паркинсон

- В 1977 году день рождения врача (11 апреля) по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был объявлен международным днём борьбы с болезнью Паркинсона.



Эпидемиология

- Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера.
- В мире насчитывается около 7-10 миллионов больных болезнью Паркинсона. Эти цифры к 2030 году будут увеличены в два раза в связи с постарением населения.
- У мужчин заболеваемость примерно в 1,5 раза выше, чем у женщин.
- Большинство случаев болезни Паркинсона начинается в возрасте старше 60 лет, у 5% больных в возрасте до 40 лет.
- Распространенность увеличивается от 1,4% в возрасте старше 60 лет до 4,3% в возрасте старше 85 лет.

Факторы риска

Основные факторы риска:

- возраст;
- положительный семейный анамнез (вероятность генетического варианта выше при возрасте начала заболевания до 40 лет);
- мужской пол;
- контакт с гербицидами и пестицидами, тяжелыми металлами (магний, марганец, железо);
- раса (европеоидная);
- частые ЗЧМТ;
- курение и употребление кофе.



Патогенез

- Болезнь нейромедиаторного процесса.
- Недостаточность продукции дофамина (ДА) в базальных ганглиях - ДОФА - дефицитарный нейромедиаторный дисбаланс.
- Уменьшение **тормозного** дофаминового контроля, осуществляемого nigrostriатной системой и гиперактивация стриатных холинергических нейронов.
- Дегенерация значительной части дофаминсинтезирующих нейронов - недостаточность ДА-трансмиссии, повышение активности ферментов катаболизма ДА-моноаминооксидазы (МАО-Б) и катехоламинтрансферазы (КОМТ).
- Изменение функциональных взаимоотношений между ДА и **возбуждающим** медиатором глутаматом. Гиперактивация глутаматных рецепторов усиливает кальциевый ток и накопление кальция в ДА-нейроне, способствуя индукции механизмов повреждения и гибели nigrostriатных нейронов.

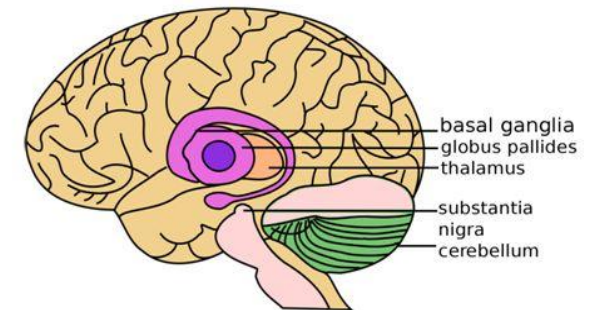
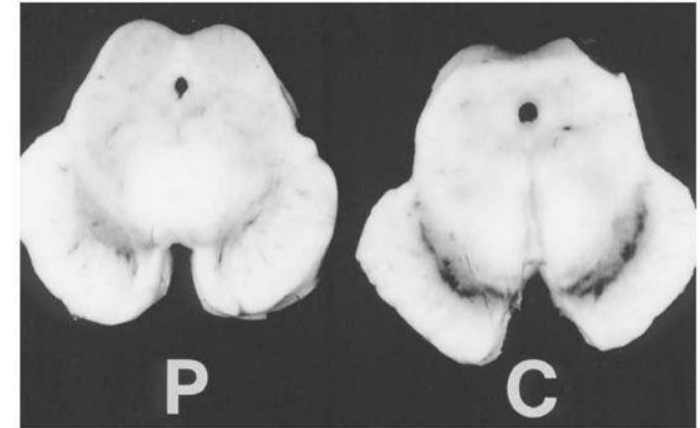
Pathology

Dopaminergic cells, (nerve cells which primarily secrete dopamine) suffer cell death in Parkinson's disease.

These cells are highly concentrated in the *substantia nigra* and *striatum*. Both of which are in the *basal ganglia*. They are darkly pigmented.

The pathology of Parkinson's disease - Figure 1

Figure 1. Horizontal sections of midbrain from a patient with PD (P) and a normal control (C), showing loss of pigmentation of the substantia nigra in PD.



Патогенез

Характерная триада паркинсонических симптомов:

- Акинезия;
- ригидность;
- тремор.

Впоследствии к этим симптомам присоединяются постуральные нарушения, вегетативные расстройства, когнитивные дисфункции.



Классификация

БП классифицируют по:

- этиологическому фактору;
- клиническим формам;
- стадиям;
- темпу прогрессирования.



Этиологическая классификация (Шток В.Н. и Левин О.С.)

Первичный паркинсонизм:

- болезнь Паркинсона (80%);
- юношеский паркинсонизм.

Вторичный (симптоматический) паркинсонизм:

- сосудистый паркинсонизм;
- лекарственный паркинсонизм;
- токсические энцефалопатии;
- постэнцефалический паркинсонизм;
 - гидроцефалия;
 - опухоли;
- посттравматический паркинсонизм;
- метаболические энцефалопатии (печеночная недостаточность, гипотиреоз).

Этиологическая классификация (Шток В.Н. и Левин О.С.)

Паркинсонизм при других дегенеративных и наследственных заболеваниях ЦНС:

Спорадические заболевания:

- мультисистемная атрофия;
- прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского);
- деменция с тельцами Леви;
- кортико-базальная дегенерация;
 - болезнь Альцгеймера;
- болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

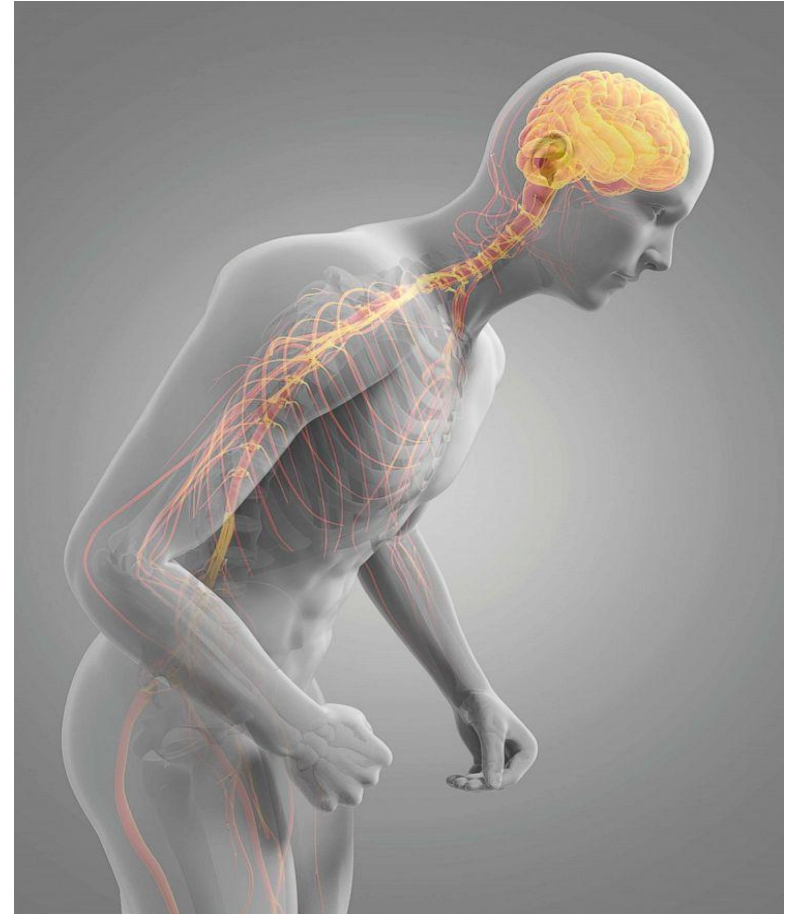
Этиологическая классификация Шток В.Н. и Левин О.С.

Наследственные заболевания:

- болезнь Гентингтона;
- спиноцеребеллярные дегенерации;
- болезнь Галлервордена-Шпатца;
 - лобно-височная деменция;
 - паркинсонизм-БАС-деменция;
 - паллидарные дегенерации;
- семейная кальцификация базальных ганглиев;
 - нейроакантоцитоз;
- гепатолентикулярная дегенерация.

Клинические формы

- Акинетико-ригидно-дрожательная (60-70%);
- акинетико-ригидная (15-20%);
- дрожательная (5-10%).



Модифицированная шкала Хен и Яр

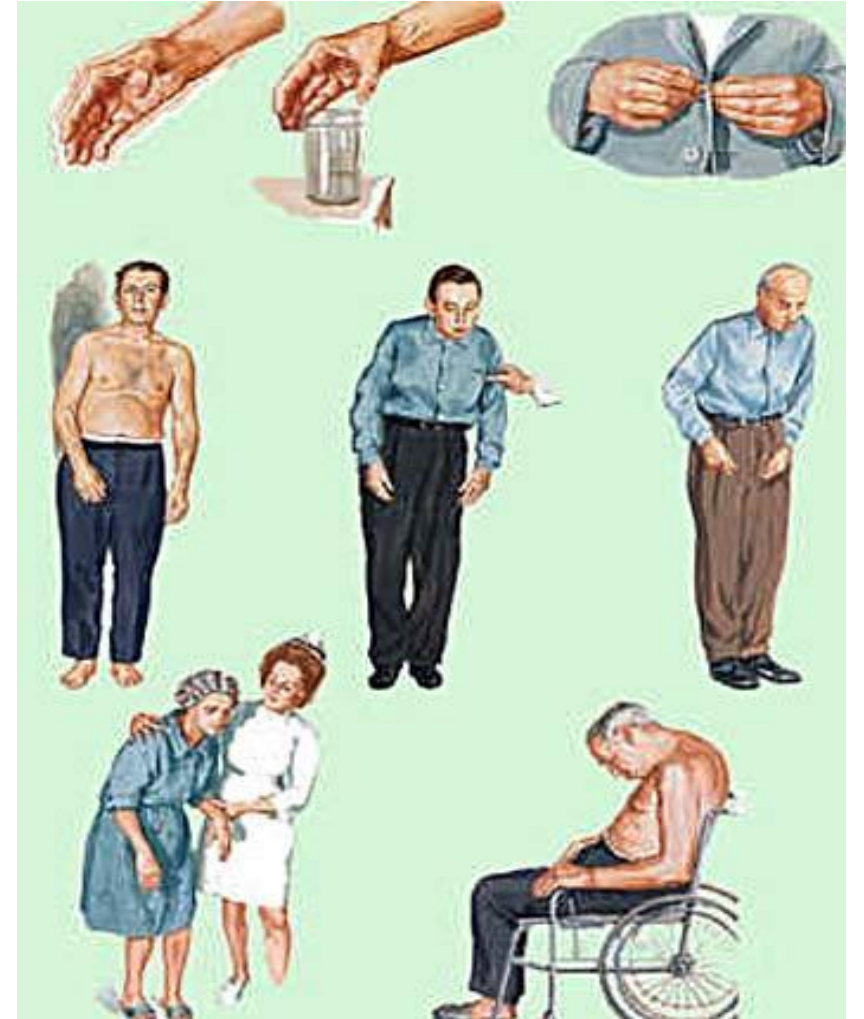
- **Стадия 0.0** – нет признаков паркинсонизма;
- **стадия 1.0** – только односторонние проявления;
- **стадия 1.5** – односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры;
- **стадия 2.0** – двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия;
- **стадия 2.5** – мягкие двухсторонние проявления. Сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию;
- **стадия 3.0** – умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления. Небольшая постуральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи;
- **стадия 4.0** – тяжёлая обездвиженность; однако ещё может ходить или стоять без поддержки;
- **стадия 5.0** – без посторонней помощи прикован к креслу или кровати.



Прогрессирование

Виды темпа прогрессирования:

- быстрый – до 2-х лет;
- умеренный – от 2-х до 5 лет;
- медленный – более 5 лет.



Прогрессирование

Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы, указывающие на быстрое прогрессирование:

- **немодифицируемые:** 1) поздний возраст начала заболевания; 2) наличие тяжелой депрессии; 3) деменция; 4) коморбидные проблемы; 5) акинетико-ригидная форма;
- **модифицируемые:** 1) низкая физическая активность; 2) падения.

Типичные формы. Критерии включения БП

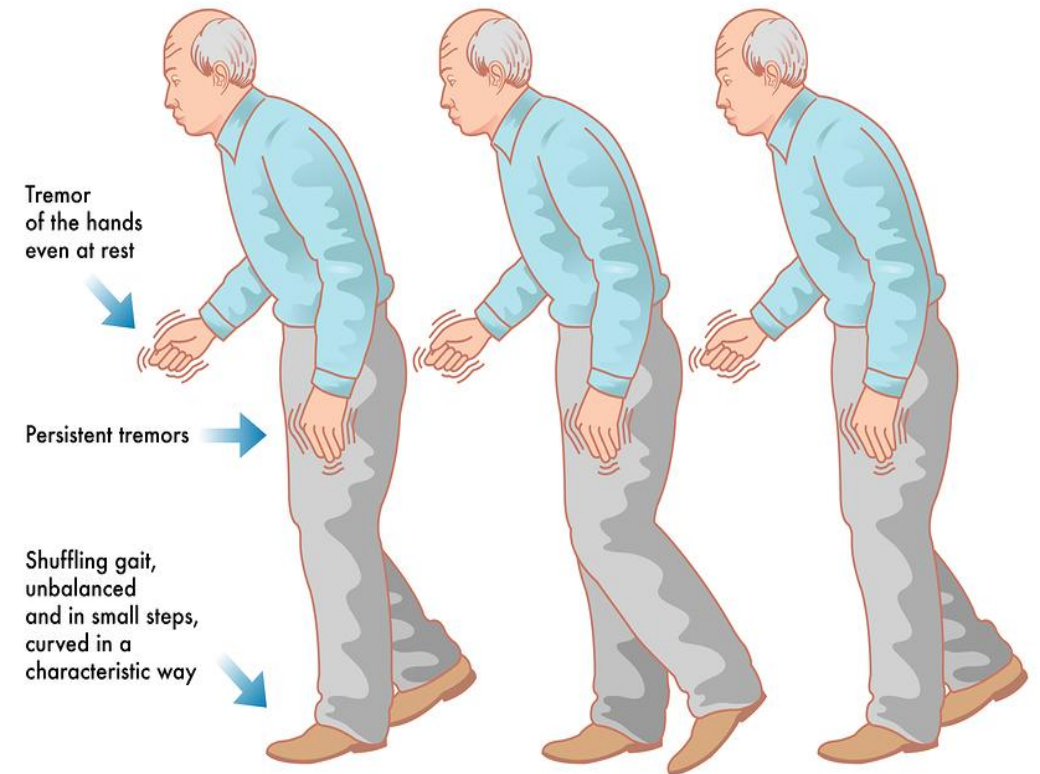
В настоящее время для клинической диагностики болезни Паркинсона используют критерии включения *банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании* (A. Hughes et al., 1992).

Гипокинезия в сочетании с не менее чем одним из следующих симптомов:

- мышечная ригидность;
- тремор покоя 4–6 Гц;
- постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

Гипокинезия

- Брадикинезия – замедленность движений, истощаемость повторяющихся движений;
- олигокинезия – обеднение рисунка движений (отсутствие содружественных движений рук при ходьбе – ахейрокинез, гипомимия, микробазия, гипофония, микрография);
- акинезия - затруднение инициации движений, застывания, затруднения при вставании со стула.



Мышечная ригидность

- Повышение мышечного тонуса по **пластическому типу** (вязкий, монотонный), определяемое как сопротивление при пассивных движениях.
- Усиливается при каждом повторном пассивном движении в процессе проверки (феномен «восковой куклы») или толчкообразно меняется (по типу «зубчатого колеса»).
- Для ригидности при БП характерна обязательная **асимметрия** (гемитип развития), которая сохраняется на протяжении всего течения заболевания, даже в выраженной стадии.
- Тонус в конечностях **преобладает** над аксиальным тонусом (его проверяют в мышцах шеи пассивными движениями головы больного в стороны или по кругу).



Rigidity (cogwheel phenomenon)

Тремор и неустойчивость

- Тремор покоя – ритмичное дрожание с частотой 3-6 Гц, вовлекающее дистальные отделы, уменьшающееся или исчезающее при движении.
- Постуральная неустойчивость – не способность удерживать равновесие при изменении позы.

Немоторные симптомы

- Ортостатическая гипотензия;
- недержание мочи и кала;
- эректильная дисфункция;
- слюнотечение;
- слезотечение;
- расстройство терморегуляции;
- нарушение потоотделения (гипогидроз/гипергидроз);
- себорея;
- сенсорные расстройства в виде ощущения покалывания, онемения, жжения, зуда (50% пациентов);
- нарушение обоняния (90% пациентов);
- психические нарушения (развернутая стадия);
- возможно депрессия и тревога (ранняя стадия);
- возможно развитие обсессивно-компульсивного синдрома (поздняя стадия).



Декомпенсация

- **Акинетический криз:** резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, анартрии и нарушения глотания.
- **Акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром:** проявления акинетического криза с гипертермией, вызванной дисфункцией гипоталамуса.

NB! Криз длится более 24 часов, несмотря на продолжение/возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии.



Критерии. Исключение и подтверждение



Исключаем, если...

В анамнезе есть указания на:

- повторные инсульты со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма;
- повторные ЧМТ;
- энцефалит;
- окулогирные кризы;
- лечение нейролептиками на момент появления симптомов;
- семейный характер заболевания (более одного родственника с аналогичным заболеванием);
- наличие длительной ремиссии;
- строго односторонняя симптоматика более 3 лет;
- паралич взора вниз;
- ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность;
- мозжечковые знаки;
- рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса;
- симптом Бабинского;
- наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на КТ;
- отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (в отсутствие мальабсорбции);
- контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

Подтверждаем, если...

NB! Не менее трех критериев.

- Одностороннее начало;
- тремор покоя;
- прогрессирующее течение;
- сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне;
- высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%);
- выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой;
- сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более;
- течение заболевания на протяжении 10 лет и более.



Атипичные формы. Дифференциальный диагноз с БП

- В ранних концепциях XIX в. говорится только о типичной и атипичной болезни Паркинсона и упоминаются такие варианты атипичных форм, как «болезнь Паркинсона без ригидности», «случаи без типичного тремора, «с атипичными позами» (экстензия вместо флексии), «с синдромом, похожим на гемиплегию».
- Первый вариант (паркинсонизм без ригидности) в современной литературе не обсуждается, его существование остается дискуссионным.
- Другие перечисленные формы трансформировались из атипичной болезни Паркинсона в синдром паркинсонизма при других, ранее не известных заболеваниях.

Атипичные формы

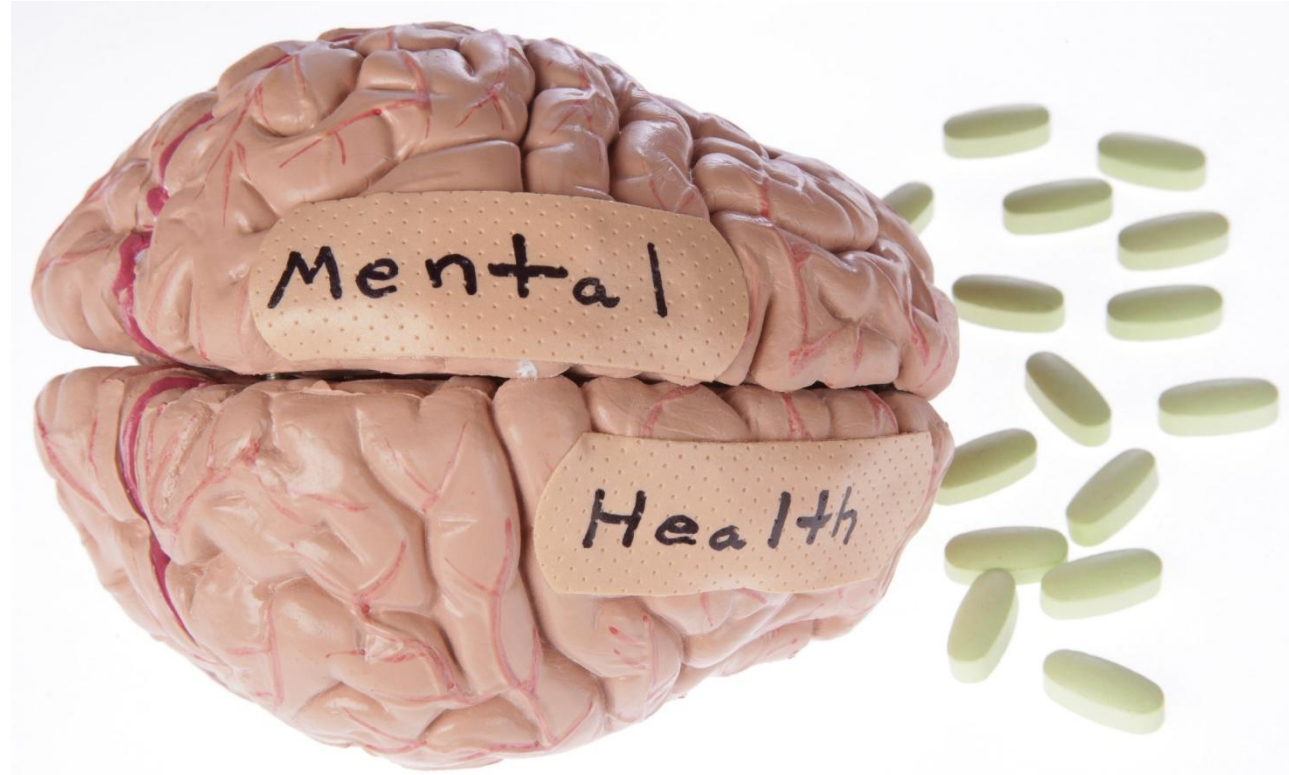
- Сосудистый паркинсонизм;
- лекарственный паркинсонизм;
- посттравматический паркинсонизм;
- мультисистемная атрофия (МСА);
- прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП);
- кортикобазальная дегенерация (КБД);
- болезнь диффузных телец Леви (ДТЛ);
- другое.



Атипичные формы

Лекарственный паркинсонизм:

- развивается на фоне приема нейролептика, метоклопрамида, циннаризина, резерпина и др;
- подострое развитие;
- двусторонний дебют симптомов;
- преобладание постурального тремора над тремором покоя;
- сочетание с другими дискинезиями (акатизия, стереотипия);
- регресс симптомов в течение нескольких недель (иногда месяцев и годов) после отмены соответствующего препарата.



Атипичные формы

Посттравматический паркинсонизм:

- клиническая картина развивается в течение нескольких суток (недель, месяцев) после травмы;
- ЧМТ должна быть достаточно тяжёлой для того, чтобы обусловить значительное повреждение тканей головного мозга;
- при МРТ/КТ должны быть выявлены структурные изменения (очаги ишемии, некроза или кровоизлияний), локализующиеся в области **среднего мозга** или **базальных ганглиев** либо признаки тяжёлого диффузного поражения **белого вещества** больших полушарий мозга.



Атипичные формы

Сосудистый паркинсонизм:

- синдром паркинсонизма;
- цереброваскулярное заболевание, выявляемое по данным анамнеза и клинического осмотра и/или КТ/МРТ;
- наличие причинно-следственной связи между паркинсонизмом и цереброваскулярным заболеванием;
- отсутствие анамнестических или клинических данных, указывающих на иную этиологию паркинсонизма.



Атипичные формы. МСА

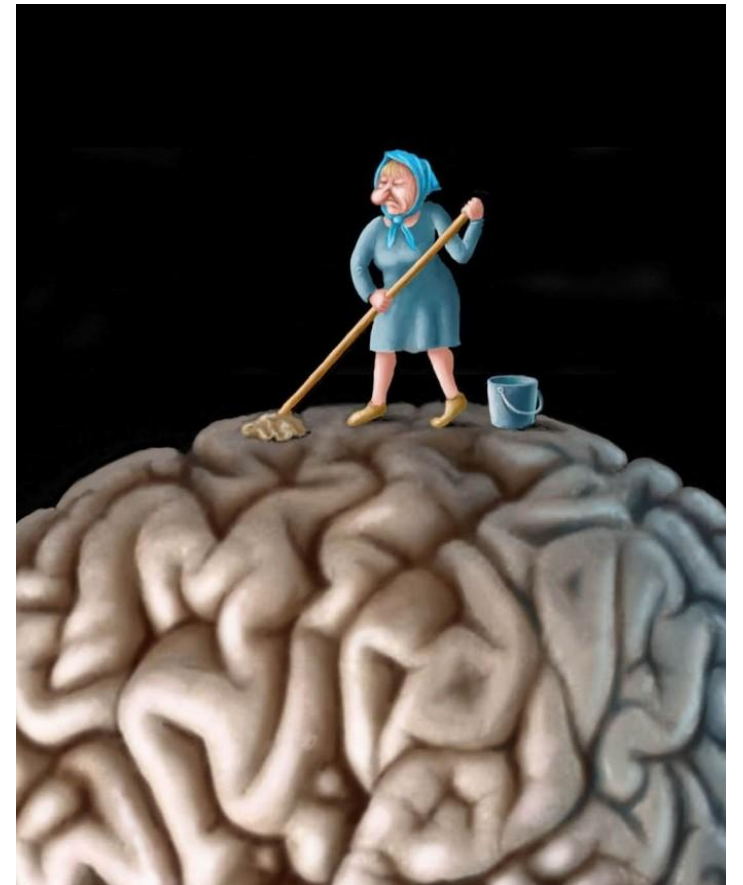
Критерии диагностики: синдром паркинсонизма или мозжечковая атаксия + одно из проявлений ПВН.

МСА паркинсонического типа:

- быстро прогрессирующий паркинсонизм;
- низкая реакция на леводопу;
- постуральная неустойчивость в первые 3 года;
- мозжечковые знаки;
- дисфагия в первые 5 лет;
- **при МРТ:** атрофия скорлупы, средней ножки мозжечка, моста или мозжечка.

МСА мозжечкового типа:

- паркинсонизм;
- **при МРТ:** атрофия скорлупы, средней ножки мозжечка, моста или мозжечка.



Атипичные формы. ПНП

Облигатные признаки:

- неуклонно прогрессирующее течение;
- начало после 40 лет;
- парез вертикального взора (вверх или вниз);
- развитие выраженной постуральной неустойчивости с частыми падениями на первом году заболевания.



Дополнительные:

- проксимальная симметричная акинезия/ригидность;
- ретроколлиз;
- отсутствие/минимальная переходящая реакция на леводопу;
- ранние дисфагия и дизартрия;
- раннее развитие нейропсихологических нарушений;
- **МРТ:** атрофия среднего мозга, расширение III желудочка, повышение интенсивности сигнала от верхней ножки мозжечка, бледного шара, красного ядра в T2-режиме, атрофия лобной и височной коры.

Атипичные формы. КБД

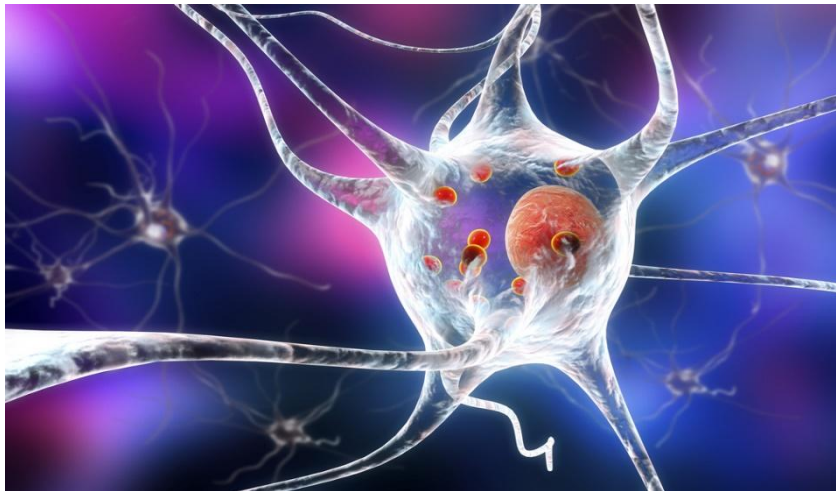
NB! Наличие не менее 3 из следующих 6 признаков:

- акинетико-ригидный синдром, не реагирующий на леводопу;
- феномен «чужой» руки;
- апраксия или нарушения сложных видов глубокой чувствительности;
- фокальная дистония в конечности;
- грубый постуральный или интенционный тремор;
- миоклонии;
- КТ/МРТ: на поздних стадиях асимметричная атрофия лобной и теменной коры на **контралатеральной** симптоматике стороне.

Атипичные формы. ДТЛ

Основной признак:

- деменция предшествует паркинсонизму или идет параллельно с ним, не позднее 1 года с момента появления признаков паркинсонизма.



Дополнительные признаки:

- выраженные колебания внимания и психической активности (сутки или несколько дней) иногда с преходящими эпизодами спутанности сознания;
- персистирующие зрительные галлюцинации;
- нарушение REM-стадии сна;
- выраженная гиперчувствительность к нейролептикам;
- МРТ: атрофия лобных и височных долей.

Лечение

Тактика лечения состоит из трех направлений:

- **нейропротекторная терапия** (цель: замедлить/остановить дегенерацию нейронов головного мозга);
- **симптоматическая терапия** (цель: уменьшение основных симптомов заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса);
- **хирургическое лечение;**
- **физическая и социально-психологическая реабилитация** (социализация пациента).



Лечение

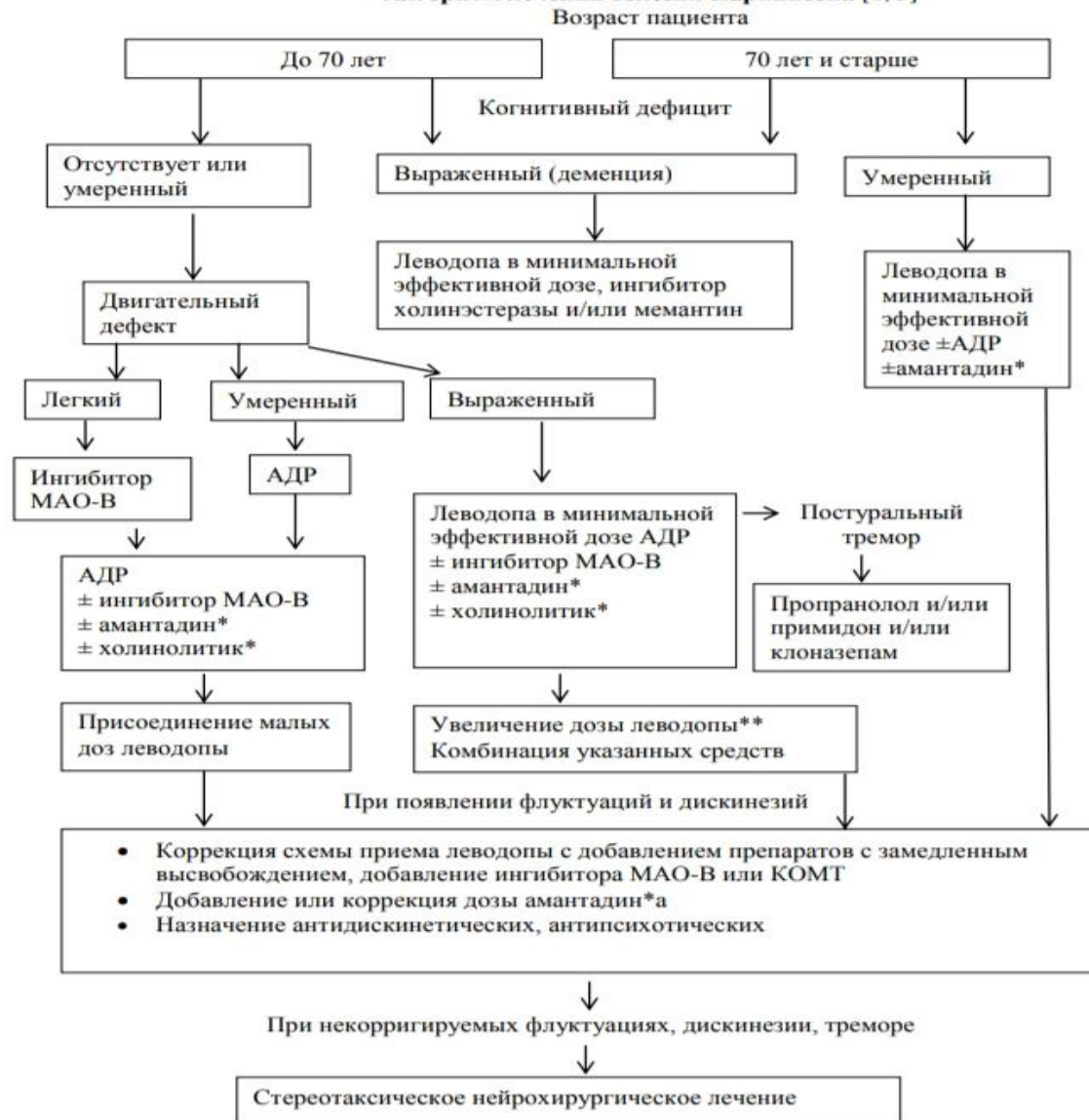
Задачи противопаркинсонической терапии:

- восстановление нарушенных двигательных функций;
- поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально длительного периода времени;
- сведение к минимуму риска побочных действий и долгосрочных осложнений терапии;
- максимально возможная коррекция немоторных проявлений.

| Группа препарата | Механизм действия | Название препарата | Уровень рекомендаций | Минимальная суточная доза | Максимальная суточная доза |
|---|--|---------------------------------------|----------------------|--|--|
| Леводопа + ингибиторы допадекарбоксилазы | повышение синтеза дофамина | Леводопа + карбидопа | A | 100/25 мг 2 раза в день | 250/25 мг 3 раза в день |
| | | Леводопа + бенсеразид | A | 100/25 мг 2 раза в день | 200/50 мг 4 раза в день |
| | | Леводопа + карбидопа + энтак аполон A | A | 50/12,5/200 100/25/200 150/37,5/200 мг | 1500/375/2000 мг (исходя из дозировок 150/37,5/200) |
| Леводопа + ингибиторы допадекарбоксилазы + ингибитор КОМТ | | | | | |
| Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) | прямая стимуляция дофаминергических рецепторов | Прамипексол | A | 0,125 мг 3 раза в день | 4,5 мг в сутки в 3 приема |
| Ингибиторы моноаминоксидазы – В (МАО – В) | торможение катаболизма дофамина | Разагилин | A | 1 мг утром | 1 мг |
| Антагонисты N-метил-D-аспартата | торможение обратного захвата | Амантадин | B | 100 мг 2 раза в день | 500 мг в сутки в 3-4 приема |

Рисунок – 2.

Алгоритм лечения болезни Паркинсона [1, 5]



* Назначение холинолитиков допускается, как правило, только у пациентов до 60 лет с выраженным тремором
 ** При БП, как правило, нецелесообразно назначение леводопы в дозе, превышающей 800 мг/сут

Таблица – 8. Коррекция лекарственных дискинезий [9].

| Тип дискинезии | Меры коррекции |
|------------------------|---|
| Дискинезия «пика дозы» | <ul style="list-style-type: none"> • Снижение разовой дозы леводопы с увеличением числа ее приемов или прием препарата леводопы вместе с пищей • Снижение дозы или отмена препаратов, способных усиливать дискинезии (холинолитики, ингибитор MAO-B) • Добавление амантадина* • Добавление АДР (со снижением дозы леводопы) • Добавление антидискинетических средств (при хорейформном |

| | |
|---------------------------------|---|
| | <p>гиперкинезе – клоназепама, клозапина, флуоксетина, миртазапина, леветирацетама; при дистонии – клоназепама, баклофена*, холинолитика; при акатизии – β-блокаторов (пропроналол), бензодиазепинов, налтрексона)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нейрохирургическое вмешательство • Интрадуоденальное введение леводопы |
| Дискинезия периода «выключения» | <ul style="list-style-type: none"> • Меры, направленные на коррекцию феномена «истощения конца дозы» леводопы • Прием пролонгированных форм препаратов леводопы • Добавление ингибитора КОМТ • Добавление АДР • Прием леводопы в растворенном виде • Добавление холинолитиков, клоназепама, баклофена* или тизанидина • Локальное введение ботулотоксина А |
| Двухфазные Дискинезии | <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение разовой дозы препарата леводопы при увеличении или снижении числа приемов • Отмена препарата леводопы с замедленным высвобождением • Добавление ингибитора КОМТ, АДР, ингибитора MAO-B (с сохранением или снижением дозы леводопы) • Прием леводопы в растворенном виде • Оптимизация всасывания леводопы • Нейрохирургическое вмешательство• |

Таблица – 10. Рекомендации по лечению вегетативных дисфункций и нарушений сна при БП

Европейская федерация неврологических обществ и Европейская секция общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES) [10]

| |
|--|
| Запор |
| Увеличение приема жидкости и клетчатки (GPP) |
| Увеличение физической активности может быть полезным (GPP) |
| Раствор полиэтиленгликоля* (макрогол) (уровень доказательности А) |
| Пищевые добавки с клетчаткой (уровень доказательности В) или метилцеллюлоза* и осмотические слабительные, например лактулоза (GPP) |
| Раздражающие слабительные средства короткого действия для отдельных пациентов |
| Дисфагия |
| Оптимизация контроля моторных функций |
| Речевая терапия для диагностической оценки, рекомендации по глотанию и, если необходимо, инструментальные обследования |
| Видеофлуороскопия в отдельных случаях для исключения скрытой аспирации |
| Варианты энтерального кормления (кратковременное кормление через назозофагеальный зонд или подкожная эндоскопическая гастростомия) |
| Сонливость в дневное время и эпизоды внезапного засыпания |
| Оценка нарушений дневного сна (GPP) |
| Улучшение ночного сна путем уменьшения акатизии, тремора и частоты мочеиспускания (GPP) |
| Отказ от вождения автомобиля (GPP) |
| Снижение/отмена седативных средств (GPP) |
| Снижение дозы дофаминергических препаратов, главным образом агонистов дофамина (GPP). |
| Все дофаминергические средства могут вызывать сонливость в дневное время |
| Замена одного агониста дофамина другим |
| Добавление модафинила* (уровень доказательности В) |
| Добавление средств, способствующих пробуждению, например метилфенидата* (GPP) |
| Ортостатическая гипотензия |
| Избегание факторов, ухудшающих гипотензию, таких как употребление обильной еды, алкоголя, высокая температура воздуха, обезвоживание, прием диуретиков, антигипертензивных средств, трициклических антидепрессантов, нитратов и α -блокаторов (используются при гипертрофии предстательной железы). |
| Ортостатическую гипотензию могут вызывать дофаминергические средства |
| Увеличение употребления соли |

| |
|--|
| Физические упражнения по мере переносимости |
| Добавление приема мидодрина* (уровень доказательности A) |
| Добавление приема флудрокортизона*: вероятно эффективно, но следует помнить о побочных эффектах |
| Нарушения мочеиспускания |
| Исключение инфекции мочевыводящих путей, если симптомы появились внезапно |
| Никтурия: уменьшение приема жидкости после 18 часов. |
| Сон с приподнятой головой может уменьшить образование мочи |
| Оптимизация дофаминергической терапии в ночное время (GPP) |
| Применение антихолинергических препаратов (GPP): тропсия хлорид* (10-20 мг 2-3 раза в день) и толтеродин (2 мг два раза в день). |
| Тропсия хлорид* в меньшей мере проникает через гематоэнцефалический барьер. |
| Могут ухудшаться когнитивные функции |
| Ботулинический токсин типа А вводится в детрузор мочевого пузыря |

Таблица – 11. Рекомендации по лечению нейропсихиатрических нарушений и деменции при БП

Европейская федерация неврологических обществ и Европейская секция общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES)

| |
|---|
| Деменция |
| Отмена средств, которые могут ухудшать когнитивные функции Антихолинергетики (уровень доказательности B), амантадин* (уровень доказательности C), трициклические антидепрессанты (уровень доказательности C), толтеродин и оксibuтинин (уровень доказательности C), бензодиазепины (уровень доказательности C) |
| Добавление ингибиторов холинэстеразы Ривастигмин (уровень доказательности A), донепезил (уровень доказательности A) и галантамин (уровень доказательности C). Клинический ответ может быть идиосинкразическим или возможно появление побочных эффектов, поэтому важной может оказаться попытка применять альтернативные медикаменты (GPP) |

идиосинкразическим или возможно появление побочных эффектов, поэтому важной может оказаться попытка применять альтернативные медикаменты (GPP)

Добавление/замена ингибиторов холинэстеразы мемантином в случае непереносимости или недостаточной эффективности (уровень доказательности С)

Психоз

Контроль провоцирующих факторов

Лечение инфекционных и метаболических заболеваний, нарушений водно-электролитного баланса и расстройств сна (GPP)

Уменьшение полипрагмазии

Снижение/отмена антихолинергических антидепрессантов и уменьшение/отмена седативных/анксиолитиков (GPP)

Сокращение приема антипаркинсонических препаратов

Отмена антихолинергетиков, амантадин*а, снижение/отмена агонистов дофамина, ингибиторов MAO-B и КОМТ и снижение леводопы (GPP)

Добавление атипичных антипсихотиков

Клозапин, требуется мониторинг (уровень доказательности А). Вероятно, полезен кветиапин (GPP).

Оланзапин (уровень доказательности А), рисперидон (уровень доказательности С) и арипипразол (GPP) могут ухудшить паркинсонизм

Типичные антипсихотики

Не следует применять, поскольку они могут ухудшить паркинсонизм

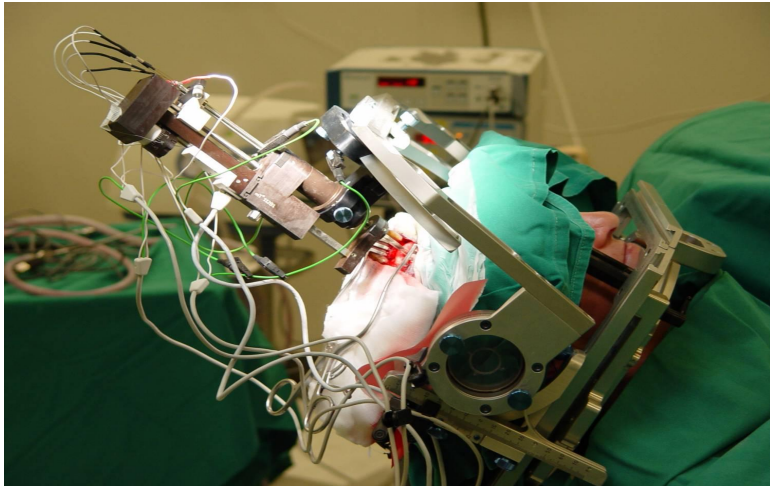
Добавление ингибиторов холинэстеразы

Ривастигмин (уровень доказательности В) и донепезил (уровень доказательности С)

Хирургическое лечение

Мишени для функциональной нейрохирургии:

- вентральное промежуточное ядро таламуса;
- внутренний сегмент бледного шара;
- субталамическое ядро.



Основное показание:

- наличие моторных флуктуаций и дискинезий с невозможностью коррекции противопаркинсонической терапии.

Метод:

- Высокочастотная стимуляция глубинных структур мозга через вживленные в них электроды, которые соединены с нейростимулятором, имплантированным подкожно в подключичную область.

Хирургическое лечение

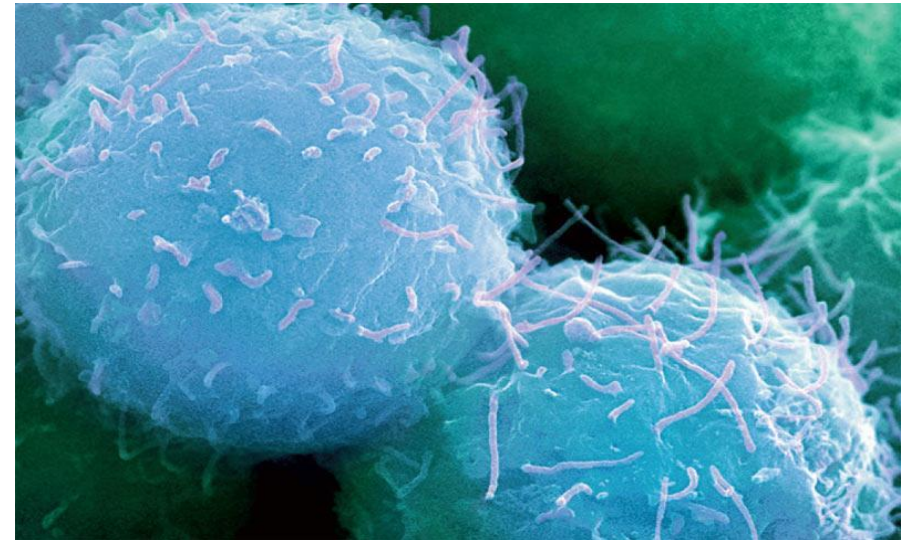
Основные положения при выборе кандидата на операцию:

- Наличие болезни Паркинсона в соответствии с критериями Банка головного мозга Общества БП Великобритании;
- сохранность когнитивных функций;
- отсутствие противопоказаний - возраст пациентов 70 и больше, наличие сопутствующих заболеваний, когнитивных нарушений, нарушений речи - поскольку эти состояния сопряжены с высоким риском осложнений;
- **оптимальный** кандидат - пациент с хорошим ответом на препараты леводопы, с наличием моторных флуктуаций и дискинезий;
- хирургические методы лечения не влияют на такие симптомы как нарушение походки, застывания и постуральную неустойчивость, не реагирующие также и на леводопатерапию;
- процедура стимуляции более предпочтительна чем деструкции;
- стимуляция СТЯ и БШв оказывают одинаково эффективное действие на дискинезии;
- стимуляция СТЯ более предпочтительна, так как помимо антитреморного действия эффективно влияет на другие основные проявления БП.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Зачем поиск новых методов?

- Лекарственная терапия позволяет уменьшить основные симптомы заболевания, **не предотвращая** процессы нейродегенерации и, соответственно, не влияя на прогрессирование болезни Паркинсона.
- Лекарственные средства обладают широким спектром побочных действий и высокой вероятностью развития **феномена истощения дозы**.
- Хирургические методы оказывают **непродолжительный** положительный эффект и отличаются **высокой вероятностью** последующего ухудшения.



СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Клетки фетального мезенцефалона:

- положительные эффекты – реципрокная иннервация, интеграция с нейронами ГМ пациента, активное формирование межнейрональных связей, восполнение дефицита ряда нейромедиаторов и повышение уровня дофамина в nigrostriатной системе;
- наиболее эффективным является проведение нейротрансплантации в более раннем возрасте и при незначительной продолжительности болезни;
- после введения клеток мезенцефалона у 15–50 % пациентов с болезнью Паркинсона наблюдалось развитие осложнения в виде трансплантат-индуцированных дискинезий;
- согласно результатам экспериментальных и клинических исследований *in vivo*, выживают только 5–10 % трансплантированных фетальных дофаминергических нейронов.



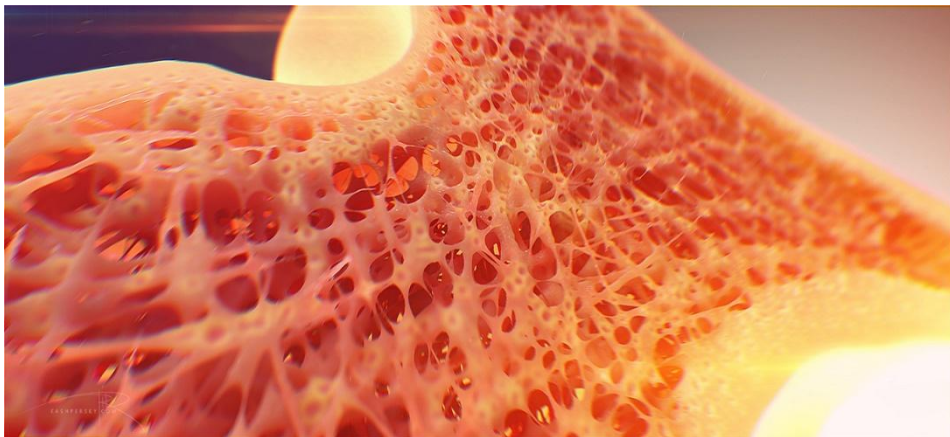
Таблица 1. Результаты клинических испытаний с использованием клеток мезенцефалона в терапии болезни Паркинсона

| Кол-во пациентов | Время наблюдения | Клинические улучшения | Выживание трансплантированных клеток (ПЭТ) | Побочные эффекты (дискинезия) | Источник литературы |
|------------------|------------------|-----------------------|--|-------------------------------|---------------------|
| 2 | 15–17 лет | 2/2 | Нет данных | Не выявлены | [21] |
| 39 | 12 месяцев | 13/39 | Обнаружено | 6/40 | [22] |
| 23 | 24 месяца | 6/23 | Обнаружено | 13/23 | [27] |
| 7 | 6–7 месяцев | 7/7 | Нет данных | Не выявлены | [28] |
| 6 | 10–72 месяца | 4/6 | Обнаружено | Не выявлены | [29] |
| 5 | 18–24 месяца | 2/5 | Обнаружено | Не выявлены | [30] |
| 2 | 8 лет | 2/2 | Обнаружено | 1/1 | [31] |
| 33 | 2–4 года | 15/33 | Обнаружено | Нет данных | [32] |

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Клетки костного мозга. Плюсы:

- доступностью биологического материала;
- возможностью трансплантации аутологичных клеток;
- отсутствием вероятности образования тератом;
- снятие множества этических вопросов, возникающих при использовании фетального материала.



Материалы:

- гемопоэтические стволовые клетки – преимущественно дифференцируются в клетки микроглии;
- **мезенхимальные стволовые клетки** – под влиянием микроокружения мигрируют и интегрируются в область повреждения, образуют многочисленные контакты с нейронами, приобретают нейрональный фенотип и функциональную активность дофаминергических нейронов.

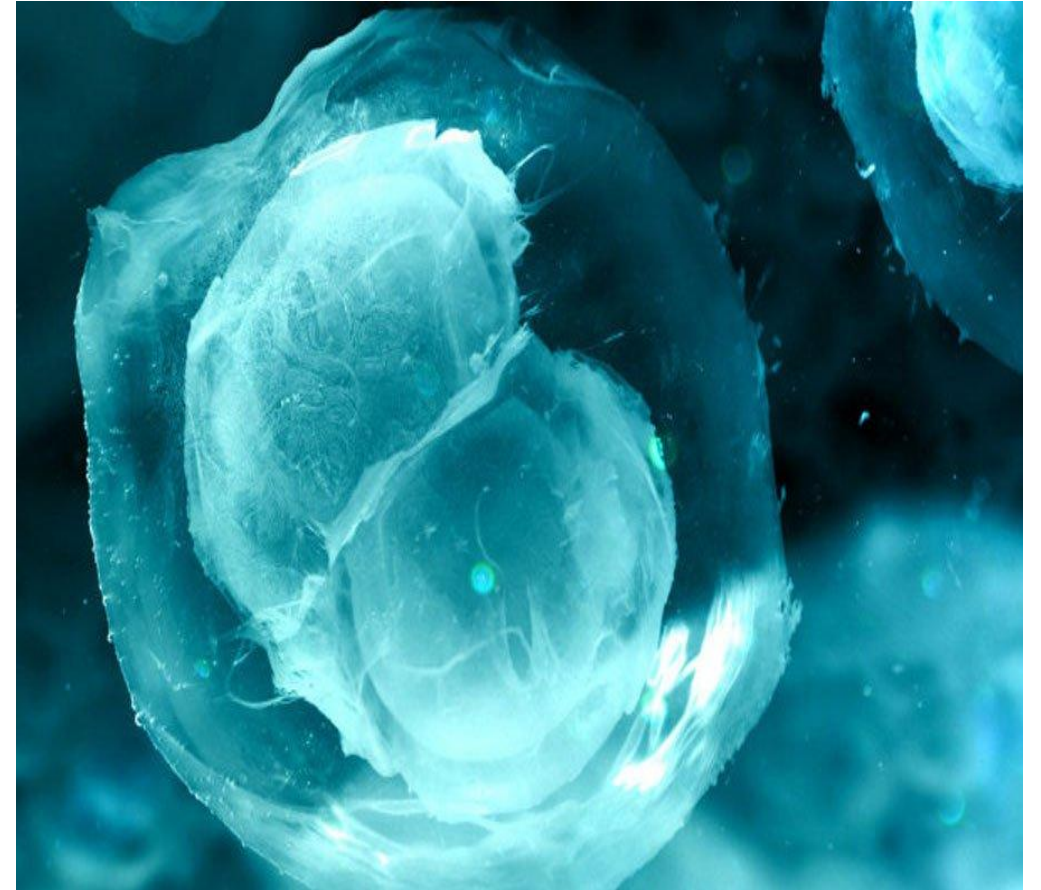
Мезенхимальные стволовые клетки

- Виды клеточной трансплантации: субокципитальная (одно/двусторонняя), эндолюмбальная (одно/двусторонняя), внутривенная.
- Результаты пилотного исследования аутологичной трансплантации МСК были опубликованы **N.K. Venkataramana и соавт. в 2010 г.** В данном случае унилатеральное введение МСК осуществлялось в субвентрикулярную зону головного мозга пациентов в ходе проведения стереотаксической операции, побочных эффектов в виде **опухолевой трансформации и дискинезий** выявлено не было. При этом в течение всего периода наблюдения, составляющего 36 месяцев, клинические улучшения наблюдались только у **троих из семи пациентов.**

ИПСК

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки:

- клетки получают из соматических клеток пациента (например, фибробласты кожи), которые подвергают генетической модификации при помощи конструкций, содержащих кодирующие клеточную плюрипотентность гены;
- в результате клетки приобретают свойства, схожие с эмбриональными стволовыми клетками.
- для практического внедрения данного подхода необходимо решить ряд вопросов, связанных с риском онкотрансформации и стандартизацией протоколов направленной нейрогенной дифференцировки.



Реабилитация

- **Цель:** улучшение качества жизни путем поддержания или увеличения независимости пациента, безопасности и благополучия.
- **Как достичь:** профилактика малоподвижного образа жизни и падений, улучшение повседневной активности и снижение ограничений в повседневной деятельности.
- **Общие принципы:**
 - ✓ раннее начало;
 - ✓ мультидисциплинарный подход;
 - ✓ постановка задач совместно с пациентом и родственниками;
 - ✓ активное участие пациента;
 - ✓ комплексность методов;
 - ✓ регулярность, адекватность проводимых занятий, постепенное их усложнение, закрепление пройденного.

Реабилитация

- **Задачи:**

- ✓ обеспечение безопасности и независимости пациента в повседневной жизни;
- ✓ сохранение или улучшение двигательной активности;
- ✓ профилактика падений;
- ✓ профилактика пролежней;
- ✓ улучшение когнитивных и эмоциональных расстройств;
- ✓ понимание ограничения в повседневной жизни в связи с нарушением двигательных функций.

- **NB!**

- ✓ Эффективность реабилитации должна оцениваться каждые четыре недели и при необходимости регулироваться в течение всей программы лечения.
- ✓ После обучения реабилитационным методикам пациенты должны выполнять рекомендованную программу индивидуальной реабилитации самостоятельно в домашних условиях под динамическим наблюдением невролога и реабилитологов.

Методы реабилитации

- Условно делятся:
 - ✓ двигательная реабилитация;
 - ✓ технологии с БОС и виртуальной реальностью;
 - ✓ когнитивный тренинг;
 - ✓ социальная поддержка и психотерапия;
 - ✓ эрготерапия;
 - ✓ логопедическая коррекция.



Список литературы

1. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Москва, 2017 год.
2. Реабилитация при болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма при других заболеваниях. Клинические рекомендации. 2018 год.
3. Болезнь Паркинсона. Клинические рекомендации. Киев.
4. В.Л. Голубев. Атипичный паркинсонизм. Лекция. Журнал Медицинский совет. Москва, 2015 год.
5. Клеточная терапия болезни Паркинсона: достижения и перспективы. Статья. Материалы с конференции. Минск, 2017 год.