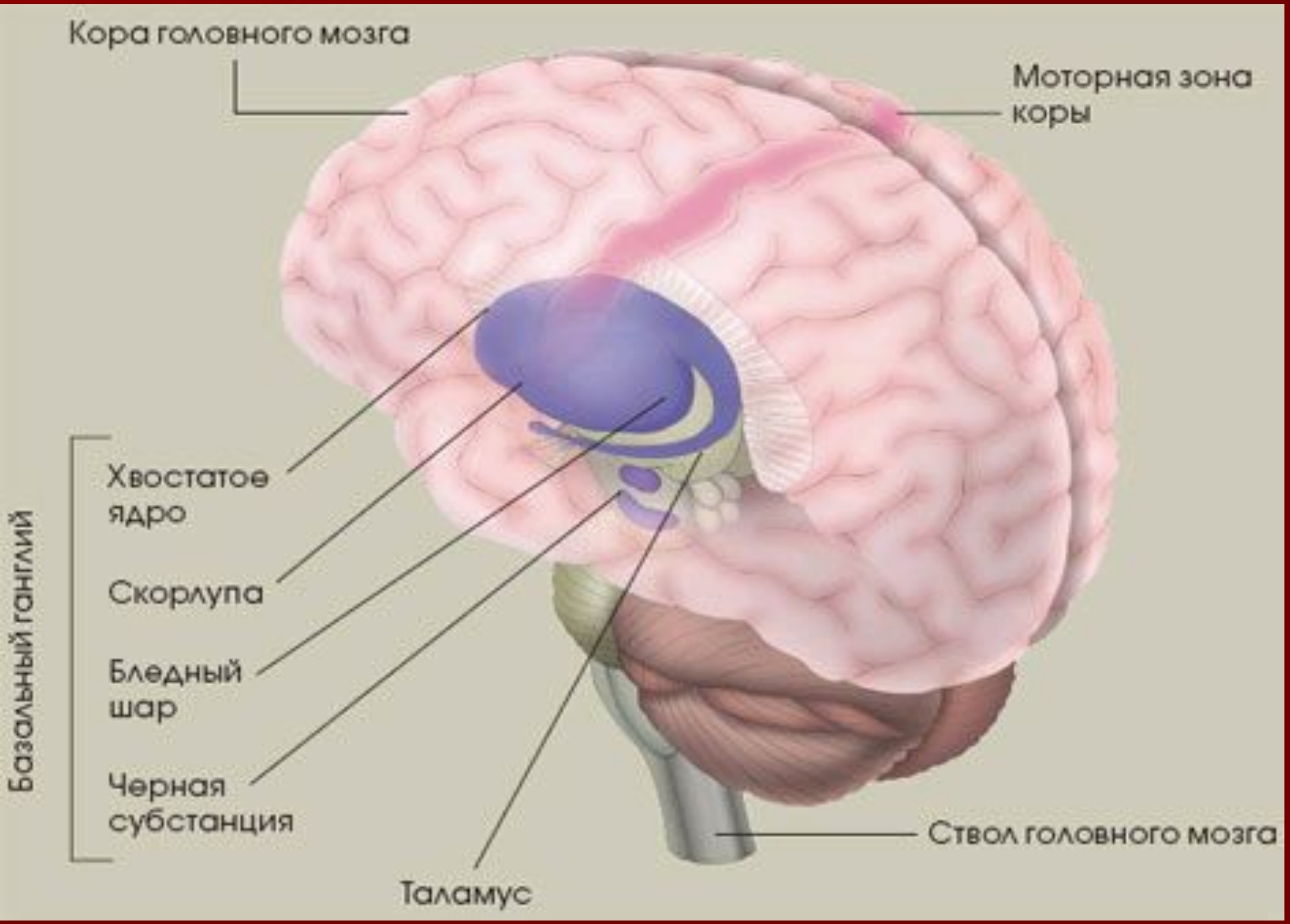
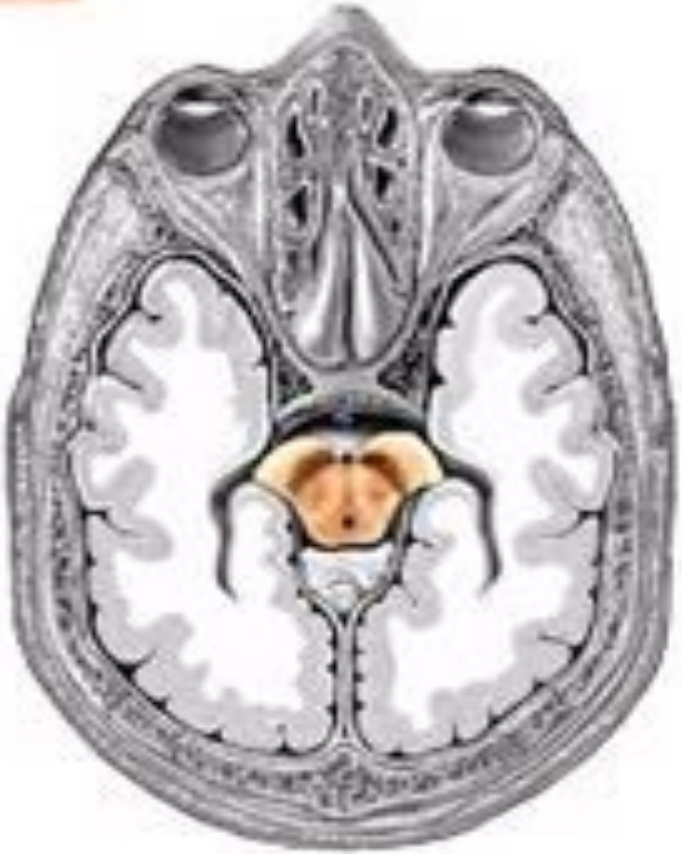
Лекция №6
Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Наследственно-дегенеративные заболевания нервной системы

- *Паркинсонизм* — неврологический синдром, характеризующийся замедленностью движений, ригидностью мышц, тремором покоя и нарушением позных рефлексов.
- *Болезнь Паркинсона (БП, первичный паркинсонизм)* — наиболее частая форма (75%). Является идиопатическим, медленно прогрессирующим заболеванием ЦНС, обусловленным дегенерацией пигментированных дофаминергических нейронов плотной части чёрной субстанции и других дофаминсодержащих ядер ствола головного мозга.

- *Вторичный паркинсонизм* — поражение дофаминергических нейронов связано с воздействием известных этиологических факторов (травмы, энцефалиты, интоксикации и пр.).
- *«Паркинсонизм плюс»* — одно из проявлений других дегенеративных заболеваний ЦНС, сочетается с глазодвигательными, пирамидными, мозжечковыми, когнитивными нарушениями.

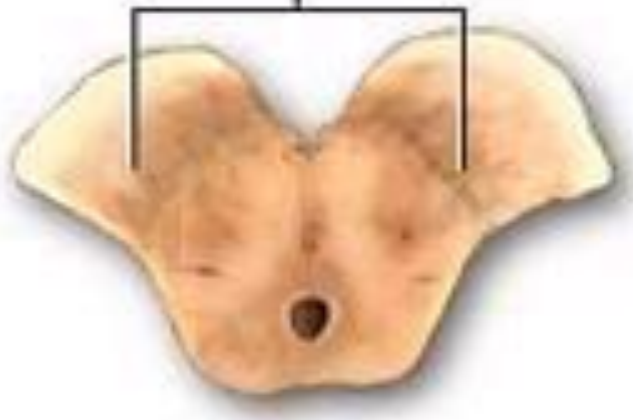

Кора головного мозга
Моторная зона коры
Базальный ганглий
Хвостатое ядро
Скорлупа
Бледный шар
Черная субстанция
Таламус
Ствол головного мозга

Уровень среза мозга на котором видно ***чёрную субстанцию***



Чёрная субстанция

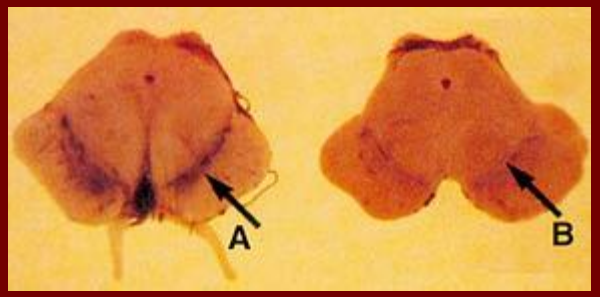
Изменение в ***чёрной субстанции*** при паркинсонизме



Болезнь Паркинсона.

Рис. А показан участок мозга здорового человека с хорошо пигментированным черным веществом.

Рис. В - участок мозга пациента, страдающего болезнью Паркинсона. Заметно отсутствие пигментации черного вещества.



Классификация паркинсонизма

- ■ ***Идиопатический (первичный) паркинсонизм: БП, ювенильный паркинсонизм.***
- ■ ***Вторичный паркинсонизм:***

  ♦ сосудистый (при множественных инфарктах в области базальных ганглиев и субкортикального белого вещества, кровоизлияниях в область базальных ганглиев или среднего мозга и пр.);

  ♦ лекарственный (нейролептики, метоклопрамид, резерпин, метилдопа, препараты лития, вальпроевая кислота, некоторые блокаторы кальциевых каналов и др.);

  ♦ при интоксикациях (соединениями марганца, угарным газом, цианидами, метанолом);

  ♦ посттравматический (энцефалопатия боксёров);

  ♦ постэнцефалитический (при нейроборрелиозе, нейросифилисе, ВИЧ-инфекции и пр.);

  ♦ при нормотензивной гидроцефалии;

  ♦ при опухолях или других объёмных образованиях в области базальных ганглиев или чёрного вещества.

Классификация паркинсонизма

«Паркинсонизм плюс»:

- прогрессирующий надъядерный паралич;
- множественная системная атрофия;
- кортикобазальная дегенерация;
- деменция с тельцами Леви;
- комплекс БАС-паркинсонизм-деменция;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- болезнь Мачадо—Джозефа;
- болезнь Хантингтона и др.

Эпидемиология

- БП — второе по частоте после болезни Альцгеймера (БА) нейродегенеративное заболевание.
- Распространённость БП в общей популяции в среднем составляет 0,3%, заболеваемость— 13 на 100 000 в год.
- БП — заболевание преимущественно пожилых людей: пик заболеваемости приходится на возраст 55-65 лет. После 65 лет его распространенность достигает 1:100.
- В 5-10% случаев первые симптомы появляются в 21-40 лет (БП с ранним началом) или до 20 лет (ювенильная БП).
- У мужчин БП развивается почти в 1,5 раза чаще, чем у женщин.
- В последние годы наблюдают увеличение распространённости БП, что, по всей видимости, связано с общим старением населения.

Этиология и факторы риска

- Этиология БП не известна.
- Принято считать, что имеет значение как наследственная предрасположенность, так и факторы внешней среды

Генетические факторы

- Семейные случаи БП составляют 10-15%, однако, вероятно, не все из них обусловлены генетическими факторами (в частности, они могут отражать подверженность воздействию тех или иных внешних факторов).
- В настоящее время идентифицировано не менее 10 локусов с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием, обусловливающих развитие паркинсонизма

- Большинство случаев наследственного паркинсонизма отличается от классической БП началом в юношеском или зрелом возрасте, симптоматикой и течением. Не менее половины случаев БП с ранним началом и ещё большая часть ювенильной БП вызваны генетическими факторами
- Гены, обусловливающие предрасположенность к типичной БП, до настоящего времени не идентифицированы.

Факторы внешней среды

- Многие вещества (угарный газ, соединения марганца) способны поражать дофаминергические нейроны с развитием токсического паркинсонизма.
- гербициды и пестициды, что, вероятно, может объяснить большую распространённость заболевания среди сельских жителей, особенно употребляющих колодезную воду и контактирующих с ядохимикатами (факторы риска БП).

- « В качестве возможных причин развития БП также рассматривались некоторые инфекционные агенты, в частности вирусы гриппа, японского энцефалита и п.п.
- Тем не менее достоверных данных о связи инфекций и БП не существует.
- Случаи постэнцефалитического паркинсонизма, в том числе и хорошо известный в прошлом паркинсонизм после энцефалита Экономо, патоморфо-логически и клинически значительно отличаются от БП.

- Перенесённый эпизод лекарственного паркинсонизма рассматривают как фактор риска развития БП в дальнейшем.
- Некоторые факторы внешней среды ассоциируются со сниженным риском развития заболевания.
- БП достоверно реже и в более позднем возрасте возникает у курильщиков, что, вероятно, связано со способностью некоторых компонентов табачного дыма ингибировать моноаминоксидазу В.
- Впрочем, в отношении данного феномена существует точка зрения и об обратных причинно-следственных связях (лица, подверженные БП, менее склонны к курению).
- По всей видимости, БП также реже развивается у людей, употребляющих большое количество кофе (или других напитков с высоким содержанием кофеина).

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

- В каком возрасте началось заболевание, какие симптомы были его первым проявлением (одно/двусторонний тремор, нарушения походки, падения, изменение почерка, обеднение мимики и пр.). Также необходимо уточнить, как началось заболевание: постепенно (незаметно) или внезапно, в связи с какими-либо факторами.
- Наличие когнитивных нарушений, депрессии, психопатологической симптоматики (галлюцинации).
- Семейный анамнез: наличие БП или других нейродегенеративных заболеваний (либо их отдельных симптомов, например, тремора) у родственников.
- Наличие в анамнезе повторных травм головы, профессиональный или бытовой контакт с токсичными веществами.
- Принимаемые в настоящее время ЛС.
- Сопутствующие заболевания.

Основные звенья патогенеза БП

1. Дефицит дофамина
2. Преобладание холинэргической активности
3. Развитие нейровегетативной дисфункции
4. Нарушение чувствительности специфических рецепторов к действию дофамина(D2)

Клиническая диагностика

Диагностика БП преимущественно клиническая и основывается на выявлении кардинальных симптомов заболевания:

- тремора,
- мышечной ригидности,
- гипокинезии,
- постуральной неустойчивости

- В 70% случаев первым проявлением заболевания служит тремор покоя — ритмическое дрожание II, III и противопоставленного им I пальца кисти с частотой 4-6 Гц, напоминающий скатывание пальцами хлебного шарика (по типу «катания пилюль» или «счёта монет»).
- В начале тремор односторонний или асимметричный, усиливается на холоде, при эмоциональном напряжении и усталости, ходьбе, движениях в контралатеральной руке.
- При активных движениях поражённой конечностью тремор уменьшается или исчезает, во время сна отсутствует.
- По мере прогрессирования заболевания тремор становится двусторонним, присоединяется дрожание стоп, челюсти, языка, век.
- В редких случаях заболевание может дебютировать с асимметричного или одностороннего тремора покоя стоп.

- Мышечная ригидность проявляется повышенным сопротивлением при пассивных движениях в суставах.
- Мышечный тонус может быть изменён по типу свинцовой трубы или феномена зубчатого колеса (последний обычно выявляют при одновременном наличии тремора).
- В начале заболевания мышечная ригидность, как и тремор, обычно односторонняя или асимметричная, усиливается при отвлечении внимания и движениях в контралатеральной конечности.

- Гипокинезия проявляется прогрессирующим замедлением движений, ограничением их объёма, трудностями в инициации двигательного акта.
- В ранних стадиях БП затрудняются преимущественно тонкие движения в конечностях.
- Для выявления лёгкой степени гипокинезии больному предлагают побарабанить пальцами по столу, постучать стопой о пол, быстро сжимать и разжимать кулаки или пронировать-супинировать предплечья.
- В развёрнутой стадии заболевания гипокинезия и мышечная ригидность приводят к появлению маскообразного лица (амимия) с открытым ртом, сгорбленной осанки, шаркающей семенящей походки, отсутствию содружественных движений рук при ходьбе (ахейрокинез), замедленной, монотонной, малопонятной, тихой, запинающейся речи (паркинсоническая дизартрия), уменьшению количества мигательных движений, микрографии.

- Нарушение позных рефлексов постепенно приводит к нарушению баланса (особенно в вертикальном положении), что предрасполагает больного к частым падениям.
- Для выявления позных нарушений проводят пробу на пропульсию (непреодолимое ускорение движения пациента вперёд при ходьбе или после лёгкого толчка) или ретропульсию (непроизвольное ускорение движения назад после толчка в этом направлении).

- При длительном лечении лекарствами, содержащими леводопу, практически у всех больных возникают побочные явления в виде ***двигательных флуктуаций*** и ***дискинезий.***
- ***Двигательные флуктуации*** выражаются в следующем: до очередного приема препарата отмечается выраженное нарастание симптомов П, нередко до полной обездвиженности больного, а в период, когда концентрация препарата в крови достигает максимальных значений, акинезия и ригидность полностью отсутствуют (феномен «включения и выключения»), наблюдаются
- ***дискинезии*** **-** избыточные непроизвольные движения Последние иногда настолько выражены, что при первом взгляде на пациента создается впечатление, что он болен хореей.

Клинические формы

1. Акинетико-ригидная

2. Ригидно-дрожательная

3. Дрожательная

Лабораторные и инструментальные исследования

- Нейровизуализирующие исследования (МРТ, компьютерная томография — КТ) при БП специфических изменений не выявляют.
- МРТ показана в случаях БП с атипичными симптоматикой/течением для дифференциальной диагностики, в частности для выявления возможных причин вторичного паркинсонизма (множественные инфаркты, опухоли, гидроцефалия и пр.).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- **В ранней стадии заболевания**: восстановление нарушенных двигательных функций с помощью минимальных эффективных доз ЛС, замедление прогрессирования заболевания с помощью нейропротективной терапии.
- **В развёрнутой стадии заболевания**: симптоматическое лечение двигательных нарушений с помощью дофаминергических ЛС,
- лечение сопутствующих (недвигательных) расстройств,
- профилактика осложнений терапии (дискинезии, двигательные флюктуации) — **агонисты ДА-рецепторов**.

- ***Адекватная двигательная активность пациента*** - во всех стадиях БП
- ***ЛФК*** по индивидуально составленному плану (упражнения на растяжение мышц, дыхательная гимнастика, водные процедуры) и
- ***массаж*** уменьшают выраженность ригидности, гипокинезии и позволяют в определённой степени отсрочить инвалидизацию пациента.
- ***Альтернативная медицина***, в частности акупунктура, возможно, оказывает некоторый симптоматический эффект

Лекарственная терапия
Лечение болезни Паркинсона в ранней стадии

- Медикаментозное лечение начинают тогда, когда заболевание приводит к очевидному нарушению повседневной активности или причиняет явные неудобства пациенту.
- Основу лечения в ранних стадиях БП составляют:
  1) **агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)**,
  2)**селективные ингибиторы моноаминоксидазы В** (селегилин, юмекс, когнитив и др.)
  3) **амантадина гидрохлорид *(мидантан)* или амантадина сульфат *(ПК- Мерц)***
  4) **антихолинергические препараты (АХП)**
- Выбор того или иного препарата зависит от доминирующих симптомов, возраста пациента, сопутствующих заболеваний, переносимости ЛС.

- У пациентов молодого возраста лечение начинают с АДР.
- АДР - гетерогенная группа препаратов, включающая производные алкалоидов спорыньи - (***бромокриптин***) и синтетические неэрголиновые препараты (***прамипексол***, ***пирибедил***).
- Назначение АДР в ранних стадиях БП позволяет достаточно эффективно контролировать двигательные нарушения в течение первых 1-2 лет, отсрочить необходимость назначения леводопы и уменьшить риск развития в последующем лекарственных дискинезий.

- В настоящее время применяются в основном неэрголиновые АДР.
- Эффективность некоторых из них сопоставима, так же как и их побочные эффекты: тошнота, артериальная гипотензия, яркие сновидения, галлюцинации (особенно у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями), сонливость и приступы внезапного засыпания.
- При непереносимости желательно заменить препарат, поскольку подверженность побочным эффектам в определённой степени индивидуальна

Дозировки наиболее часто используемых агонистов дофаминовых рецепторов:

- ***прамипексол*** (мирапекс)— 1,5-5 мг/сут в 3 приёма
- ***пирибедил*** (пронoран) — 150-250 мг/сут в 3-4 приёма

У пожилых пациентов (старше 75 лет) даже при ранних сроках заболевания лечение начинают с препаратов леводопы.

В ранних стадиях БП возможно также применение ***селегилина*** или ***амантадина***

- ***Амантадин*** назначают в дозе 50-200 мг 2 раза в день. Улучшение моторных функций в первые месяцы лечения наблюдают почти у 70% пациентов, эффект сохраняется до 1 года.

Основные побочные эффекты: периферические отёки, кожную сыпь и когнитивные нарушения (особенно у пожилых пациентов).

- ***Селегилин*** (5-10 мг/сут в 2 приёма) оказывает умеренный противопаркинсонический эффект и позволяет отсрочить назначение леводопы.

Применение селегилина в сочетании с леводопой в ранних стадиях БП не оправдано.

Основные побочные эффекты : тошнота, головокружение, нарушение сна и когнитивных функций.

- ***<u>При доминировании в клинической картине тремора</u>*** у пациентов относительно молодого возраста лечение можно начать с антихолинергических препаратов, нр., ***бипериден*** **(акинетон)** 2-6 мг 2-4 раза в день, ***тригексифенидил*** (**циклодол**, **паркопан**)1-6 мг/сут в 3 приёма.
- В ряде случаев АХП позволяют достаточно эффективно уменьшить выраженность тремора, на ригидность и гипокинезию они существенного влияния не оказывают.
- Множество побочных эффектов (сухость во рту, задержка мочи, обострение глаукомы, когнитивные нарушения) и относительно низкая терапевтическая активность ограничивают возможность применения этого класса ЛС, особенно у пожилых пациентов.

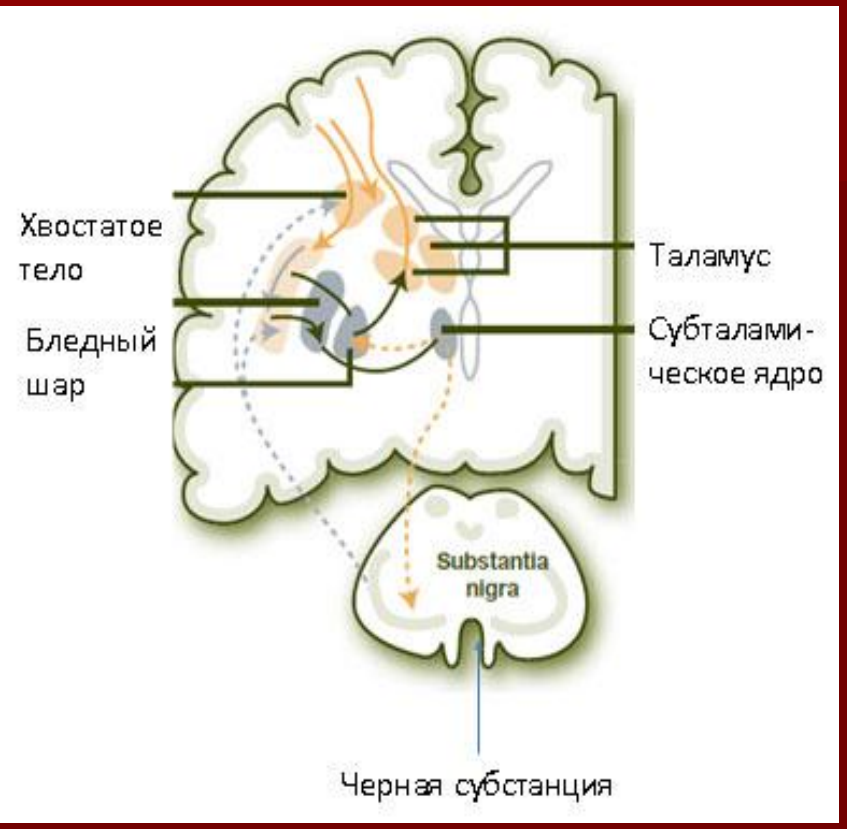
Лечение болезни Паркинсона в поздней стадии

Основу лечения БП в поздних стадиях составляют ***препараты леводопы***, назначаемые в виде монотерапии или в сочетании с другими ЛС (АДР, селективные ингибиторы моноаминоксидазы В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы и др.).

- Леводопа остаётся наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом.
- Большинству пациентов, лечение которых начинали с **АДР**, приходится дополнительно назначать леводопу в течение 5 лет .
- Почти все лекарственные формы леводопы, выпускаемые в настоящее время, содержат ингибиторы периферической декарбоксилазы (карбидопу или бенсеразид) для предотвращения периферического превращения препарата в дофамин, что позволяет уменьшить побочные эффекты и увеличить количество леводопы, достигающей ЦНС.

- Мадопар, мадопар ГСС (леводопа + бенсеразид)
- Наком, синемет СР (левопа + карбидопа)

Хирургическое лечение болезни Паркинсона



1. Показано пациентам, у которых лекарственные препараты перестали оказывать эффект

2. Таламотомия и стимуляция таламуса - для лечения тяжелого тремора, не поддающегося медикамен-тозной терапии

3. Паллидотомия, стимуляция бледного шара и субталамического ядра - осложнениях допаминовой терапии тяжелыми двигательными флуктуациями и дискинезией

- оперативное лечение проводят при отсутствии у пациента когнитивных нарушений и выраженной депрессии
- при вторичном и атипичном паркинсонизме оперативное лечение в целом малоэффективно.
- эффективность противопаркинсонических ЛС в анамнезе - предиктор хорошего функционального исхода оперативного вмешательства.
- результаты оперативного вмешательства тем лучше, чем моложе пациент.

- Введение в область базальных ганглиев или чёрного вещества клеток, образующих дофамин (с 1982г. метод остаётся экспериментальным)
- для трансплантации используются преимущественно эмбриональные человеческие или ксеногенные мезэнцефальные клетки.
- рассматривается возможность применения эмбриональных стволовых клеток.
- эффективность подобных операций остаётся недоказанной.

Обучение пациента

- Информирование пациента об основных симптомах БП, её осложнениях, целях и возможностях лекарственной терапии и других методов лечения.
- Пациента необходимо предупредить о вероятных побочных эффектах назначаемых препаратов и разъяснить важность немедленного обращения к врачу при их развитии.
- Важна психологическая поддержка как больного, так и членов семьи.

Прогноз

- Характерно медленное, неуклонно прогрессирующее течение, в конечном итоге (при отсутствии адекватного лечения) приводящее к полной инвалидизации пациента.
- Неблагоприятные прогностические факторы — наличие психопатологической симптоматики и деменции.
- При проведении адекватной терапии продолжительность жизни пациентов с БП приближается к таковой в общей популяции.

ГЕНТИНГТОНА БОЛЕЗНЬ (хорея Гентигтона)

- **наследствен**ное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу,
- связанное с прогрессирующей дегенерацией нейронов подкорковых ядер и коры и преимущественно проявляющееся сочетанием хореи и деменции.
- Поскольку хорея не единственное, а в ряде случаев и не основное проявление заболевания, термин «болезнь Гентингтона» предпочтительнее, чем традиционный термин «хорея Гентингтона».

Этиология и патогенез

- ***Генетический дефект при БГ выявлен на***

4-й хромосоме и заключается в увеличении количества повторов («экспансии») одного из тринуклеотидных фрагментов в зоне ДНК, кодирующей белок *гентингтин.*

*В конечном итоге это предопреде*ляет особую уязвимость и преждевременную гибель определенных популяций нейронов полосатого тела, прежде всего хвостатого ядра.

Клиническая картина (1)

- ***обычно проявляется*** на четвертом-пятом десятилетиях жизни и в последующем неуклонно прогрессирует.
- Хорея обычно начинается с дистальных отделов
- конечностей, затем постепенно генерализуется и нарушает произвольные движения.
- Больные не могут долго держать высунутым язык или сжимать кисть в кулак, походка становится неустойчивой, «танцующей», иногда замедленной, напряженной.
- Со временем непроизвольные движения все более приобретают атетоидный или дистонический характер, присоединяются гипокинезия и ригидность, оживление рефлексов, грубая постуральная неустойчивость, приводящая к частым падениям.

Клиническая картина (2)

- Уже на ранней стадии часто наблюдается выраженная **дизартрия** с замедленной аритмичной речью.

  Дисфагия появляется на более поздней стадии и бывает причиной аспирации, ведущей к асфиксии или пневмонии.
- Нередко выявляются **глазодвигательные нарушения** надъядерного типа, сложные нарушения двигательного контроля, в том числе идеомоторная и оральная апраксия.
- Изредка встречаются **интенционный тремор** и другие **мозжечковые симптомы, миоклония**.
- На поздней стадии часто возникают **недержание мочи** и другие проявления вегетативной дисфункции.

Деменция у больных БГ

Нейропсихологические расстройства проявляются

- нарушением памяти,
- внимания,
- мышления,
- планирования и
- контроля деятельности, которые постепенно нарастают вплоть до деменции,

Психические нарушения при БГ

- в дебюте заболевания возможны депрессия, апатия, тенденция к самоизоляции, нарушения эмоционального контроля с частыми вспышками раздражения и агрессии, навязчивые и фобические проявления.
- На поздней стадии возможны психотические нарушения с галлюцинациями и бредом.
- В большинстве случаев именно деменция является основным инвалидизирующим фактором при болезни Гентингтона

Ювенильная форма болезни Гентингтона

- Примерно в 10% случаев заболевание начинается до 20 лет,
- *сопровождается более* диффузной дегенерацией базальных ганглиев и чаще проявляется не хореей, а акинетико-ригидным синдромом,
- сопровождающимся быстро нарастающей деменцией,
- мозжечковой атаксией,
- пирамидной недостаточностью,
- миоклонией,
- дистонией,
- эпилептическими припадками.

- Если болезнь проявляется во взрослом возрасте, то акинетико-ригидный синдром доминирует в клинической картине с самого начала заболевания лишь у 5% больных (*взрослая форма Вестфаля).*

Прогноз БГ

- Летальный исход в большинстве случаев наступает через 10—25 лет (при ювенильной форме — через 5—10 лет), чаще всего от пневмонии, которая развивается у больных с тяжелыми двигательными расстройствами, прикованных к постели.

Лечение носит преимущественно симптоматический характер.

- Согласно некоторым исследованиям, длительный прием коэнзима Q10, антиглутаматергических средств (например, мемантина), креатина, миноциклина (ингибитора каспаз с антиапоптозной активностью), витамина Е может несколько замедлять прогрессирование заболевания,
- При умеренно выраженной хорее препаратом первого выбора может служить амантадин в дозе 200-500 мг/сут.
- При его недостаточной эффективности к нему могут быть добавлен клоназепам (1—6 мг/сут.); атипичные нейролептики клозапин (12,5—75 мг/сут.; или рисперидон (1—2 мг/сут.).

Лечение БГ (2)

- При тяжелой хорее и неэффективности других препаратов нейролептики в минимальных эффективных дозах (например, галоперидол 0,75—3 мг/сут.). При акинетико-ригидной форме применяют антипаркинсонические средства, прежде всего препараты леводопы (50—200 мг 3—4 раза вдень) и амантадин (до 400—500 мг/сут.),

Лечение БГ

- Для лечения депрессии - антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин, циталопрам, флувоксамин).
- При их неэффективности ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, милнаципран или венлафаксин) или трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин или кломипрамин, 25—100 мг/сут.).

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ГЛД)

- (болезнь Вильсона—Коновалова) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди в печени.

Этиология и патогенез ГЛД

- *Наследуется по аутосомно-рецессивному* типу. Ген локализован в 13-й хромосоме и кодирует фермент, осуществляющий экскрецию меди в желчь и ее соединение с церулоплазмином.
- Патогенетическая роль снижения синтеза церулоплазмина, ген которого расположен в другой хромосоме, остается неясной.
- При ГЛД нарушается механизм выведения меди, что приводит к ее накоплению в организме. Излишек меди откладывается в печени, головном мозге, роговице, почках.
- Неврологические симптомы связаны с отложением меди в головном мозге и повреждением печени.

Клиническая картина ГЛД

- *Заболевание может проявиться в* широком возрастном диапазоне (от 5 до 50 лет, иногда позже) остро или более постепенно.
- У более молодых больных (до 20 лет) болезнь чаще начинается с симптомов поражения печени (хронического гепатита), исходом которого может быть цирроз.
- Иногда отмечается развитие печеночной недостаточности.
- Высвобождение большого количества меди из распадающихся печеночных клеток может приводить к внутрисосудистому гемолизу.
- Реже развиваются поражения почек, поджелудочной железы или сердца.
- В последующем присоединяются неврологические симптомы. В отсутствие лечения летальный исход наступает в течение
- нескольких лет.

Клиническая картина ГЛД (2)

- В возрасте старше 20 лет болезнь чаще начинается с неврологическах расстройств: дизартрии, тремора, хореи, дистонии, атаксии или акинезии и протекает медленнее.
- В половине случаев возникает тремор, который поначалу может напоминать эссенциальный или
- паркинсонический ***но позднее становится все***

более грубым и нередко превращается в тремор «бьющихся крыльев».

В клинической картине в одних случаях преобладают акинезия и ригидность, в других — тремор и атаксия, в третьих — дистонические или хореиформные гиперкинезы

Клиническая картина ГЛД (3)

- **Примерно у 20% больных в качестве начальных симптомов выступают психические нарушения:**
- снижение памяти и внимания
- С последующем развитием деменции,
- депрессия или гипоманиакальное состояние,
- обсессивно-компульсивный синдром,
- изменения личности,
- психотические эпизоды.

Диагностика ГЛД

- ***ГЛД следует исключать у каждого больного с экс****трапирамидным синдромом, проявившимся в возрасте до 50 лет.*
- Ключевой диагностический признак ГЛД — роговичное кольцо Кайзера—Флейшера — результат отложения меди в десцеметовой мембране внутреннего слоя роговицы.
- Оно обнаруживается у 95% больных с неврологическими проявлениями и лишь у трети больных с изолированным поражением печени.
- Иногда кольцо можно увидеть невооруженным глазом, но чаще оно выявляется с помощью щелевой лампы.

Лабораторные данные

- 1) снижение содержания в крови церулоплазмина (<0,2 г/л);
- 2) увеличение экскреции меди с мочой (в норме — не более 50 мкг/сут.);
- 3) снижение общего содержания меди в крови (в норме 0,70—1,45 мг/л);
- 4) увеличение концентрации в крови «свободной», не связанной с церулоплазмином, меди (в норме 0,10—0,15 мг/л).
- Следует учитывать, что примерно у 10% больных с ГЛД выявляется нормальный уровень церулоплазмина.

Лечение ГЛД

- ***направлено на выведение меди из клеток и снижение вса***сывания меди в кишечнике.
- Для выведения меди используют препараты, образующие с медью хелатные соединения (D-пеницилламин, триентин или тетратиомолибдат).
- Альтернативным методом терапии больных ГЛД является применение препаратов цинка (сульфата или ацетата цинка) нарушающих всасывание меди в кишечнике.
- Некоторое значение имеет диета с ограничением продуктов, богатых медью (печень, морепродукты).

Прогноз ГЛД

- Если лечение начато до появления клинических признаков, то симптомы не возникают, а продолжительность жизни не уменьшается.
- Если лечение начато после появления неврологических симптомов, то в 20% случаев можно ожидать полной ремиссии, а в 60—70% — частичной ремиссии.

Спасибо за внимание!

Наследственные мозжечковые атаксии

обширная группа относительно редких дегенеративных заболеваний, доминирующим признаком которых является мозжечковая атаксия.

По типу наследования их делят на две большие группы: аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные.

Атаксия Фридрейха

- Самый частый вариант аутосомно-рецессивных мозжечковых атаксий
- *В отличие от других мозжечко*вых атаксий атаксия Фридрейха связана с преимущественной дегенерацией проводящих систем спинного мозга (спиноцеребеллярных трактов, задних столбов, пирамидных трактов) и периферических нервных волокон.

Атаксия Фридрейха (2)

- В классическом варианте заболевание начинается в возрасте 8—15 лет (обычно не позднее 25 лет) с шаткости при ходьбе и частых падений.
- Атаксия туловища и конечностей, дизартрия,
- патологические стопные знаки, парадоксально сочетающиеся с арефлексией, позднее со спастичностью в ногах,
- нередко — нарушения глубокой чувствительности, тугоухость, похудание мышц в дистальных отделах конечностей,
- Сколиоз и деформация стопы (полая стопа).
- Возможна атрофия зрительного нерва с утратой зрения.

Атаксия Фридрейха (3)

- Кардиомиопатия с гипертрофией миокарда и нарушением его проводящей системы - более чем у 90% больных, приводит к тяжелой сердечной недостаточности,
- реже встречается инсулинзависимый сахарный диабет.
- Течение медленно прогрессирующее.
- В среднем больные утрачивают способность самостоятельно ходить через 15 лет после появления первых симптомов.

Молекулярно-генетический анализ

- Подвердить диагноз атаксии Фридрейха можно с помощью молекулярно-генетического исследования.
- Установлено, что заболевание вызвано мутацией гена на 9-й хромосоме, кодирующего белок фратаксин, который участвует в транспорте железа в митохондрии.
- Дефицит этого белка приводит к накоплению железа в митохондриях, нарушению в них окислительного метаболизма и развитию окислительного стресса,

Прогрессирующая миоклонической атаксия (мозжечковая диссинергия Ханта)

- Сочетание мозжечковой атаксии и генерализованной (мультифокальной) миоклонии
- *Это не* отдельное заболевание, а синдром, который может быть проявлением различных наследственных болезней

Атаксия-телангиэктазия (синдром Луи-Бар)

Наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся в результате мутации гена АТМ, который локализован на 11 -й хромосоме и

проявляюется в раннем детском возрасте (в 4 года) прогрессирующей мозжечковой атаксией, телеангиоэктазиями на коже и в области глаз, наличием иммунодефицита.

Часто отмечаются хореоатетоз, снижение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства в нижних конечностях, арефлексия и ограничение подвижности глаз.

Аутосомно-доминантные мозжечковые атаксии

- *При АДМА дегенера*ция мозжечка часто сопровождается поражением базальных ганглиев, мозгового ствола, спинного мозга, зрительных нервов, сетчатки,

периферических нервов.

- Согласно клинической классификации, выделены 5 типов аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии (АДМА)
- Генетическая классификация – 25 типов СЦА – спино-церебеллярной атаксии

Основные варианты аутосомно-доминантных мозжечковых атаксий (АДМА)

Клиническая классификация	Основные клинические проявления	Генетическая классификация
АДМА I	Мозжечковая атаксия плюс пирамидные, экстрапирамидные синдромы, офтальмоплегия, атрофия зрительных нервов, деменция, амиотрофии	СЦА 1,2, 3
АДМА II	Мозжечковая атаксия плюс дегенерация сетчатки (пигментная макулопатия)	СЦА 7
АДМА III	Изолированная мозжечковая атаксия (иногда с легкими пирамидными знаками)	СЦА 4, 5, 6, 10, 11

Принципы лечения при мозжечковых атаксиях

- исключить курабельные заболевания:
  - гипотиреоз,
  - опухоли,
  - паранеопластические расстройства,
  - инфекции (например, нейросифилис или лаймскую болезнь),
  - дефицит витаминов (В1 при энцефалопатии Вернике или вит. Е при мальабсорбции и др..

- При наследственных СЦА некото-

рый эффект иногда оказывает амантадин, 200—400 мг/сут., обладающий нейропротекторным действием и предположительно сдерживающий процесс дегенерации.

- Есть данные и о возможности положительного эффекта холиномиметиков и агониста 5-HT1A-рецепторов буспирона, 30—60 мг/сут.
- Независимо от причины важное значение имеет лечебная гимнастика.

Для уменьшения интенционного тремора

- применяют утяжеление конечности (тяжелый браслет массой 600—800 г),
- клоназепам (0,5—1,5 мг/сут.),
- карбамазепин (200-600 мг/сут.),
- вальпроевую кислоту (600-1200 мг/сут.),
- топирамат (50—400 мг/сут.),
- леветирацетам, 500—3000 мг/сут.,
- ондасетрон, 8—24 мг/сут.,
- как крайнее средство — изониазид (600—1200 мг/сут.)

в сочетании с витамином В6 (30—60 мг/сут.).

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!