



ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА ПАРКИНСОНИЗМА

Исполнитель: студентка ОЛД-401
Китова Татьяна Александровна

Преподаватель: д.м.н., профессор кафедры
Надеждина Маргарита Викторовна

Екатеринбург, 2019

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ПАРКИНСОНИЗМ

- *неврологический* синдром, связанный с поражением базальных ганглиев и их связей и проявляющийся такими симптомами, как тремор, ригидность мышц, брадикинезия. [9]

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ

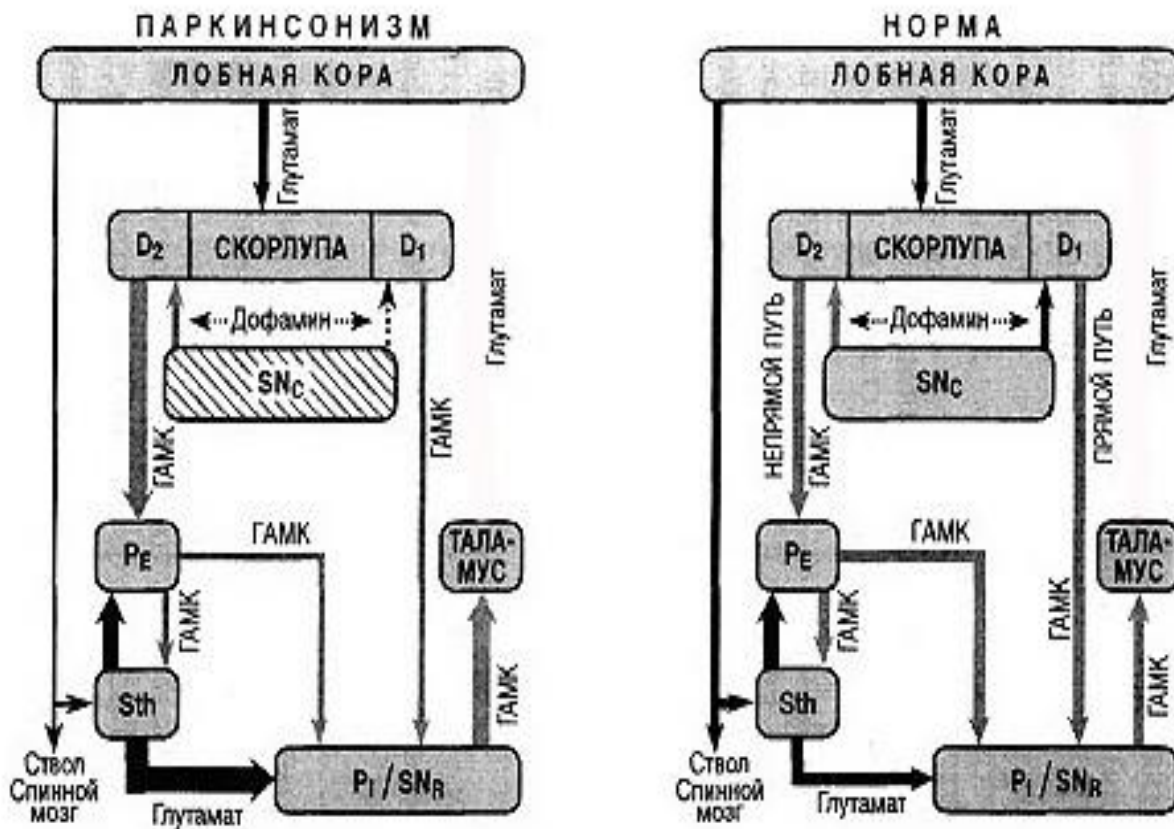
- Функционирование нигростриарного дофаминергического пути зависит от активности дофаминовых рецепторов (D1- и D2-рецепторы).
- Связь стриатума с бледным шаром осуществляется посредством двух нейрональных путей.
- **Прямой путь** связывает скорлупу и хвостатое ядро с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции. Его функция преимущественно регулируется **D1-рецепторами**.

Непрямой путь достигает внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, направляясь вначале к наружному сегменту бледного шара, а затем к субталамическому ядру, и лишь после этого достигает своей первоначальной цели. Непрямой путь регулируется преимущественно **D2-рецепторами**.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ

- В условиях дефицита дофамина происходит **снижение функциональной активности прямого пути и повышение активности непрямого пути** в связи со снижением дофаминергической трансмиссии через систему **D2** – рецепторов, повышением активности холинергических, глутаматергических и иногда серотонинергических путей, что приводит к нарушению двигательных функций, эмоциональным и другим психическим симптомам.
- Стриатум влияет на медиальный бледный шар и сетчатую часть черной субстанции через прямой и непрямоy пути. [1]

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КОРКОВО-ПОДКОРКОВЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ КРУГОВ



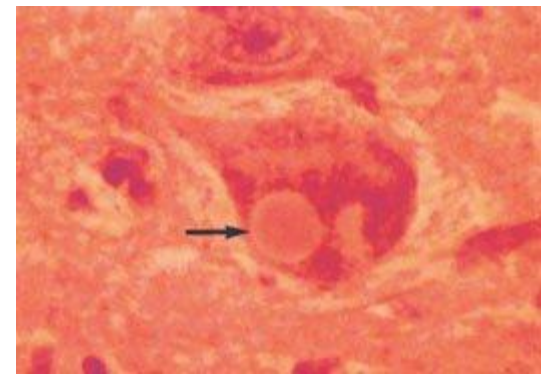
PI и PE – внутренний и наружный сегменты бледного шара;
 STH - субталамическое ядро;
 SNR – ретикулярная часть черной субстанции;
 SNC – компактная часть черной субстанции.

- Пораженная структура
- Возбуждающие пути
- Тормозные пути

ПАТОГЕНЕЗ

- Патоморфологическая основа паркинсонизма – **гибель нейронов**, морфологическим субстратом которой является нарушение конформации определенных структурных и функциональных белков с дальнейшим их пакетированием в агрегаты.
- В нейронах чёрной субстанции и других отделах ЦНС образуются эозинофильные цитоплазматические включения, называемые **тельцами Леви**, образование которых связано с накоплением и агрегацией белка альфа-синуклеина. Чрезмерное накопление нерастворимых агрегатов альфа-синуклеина нарушает функцию клеток и в конечном итоге приводит к их гибели. [1]

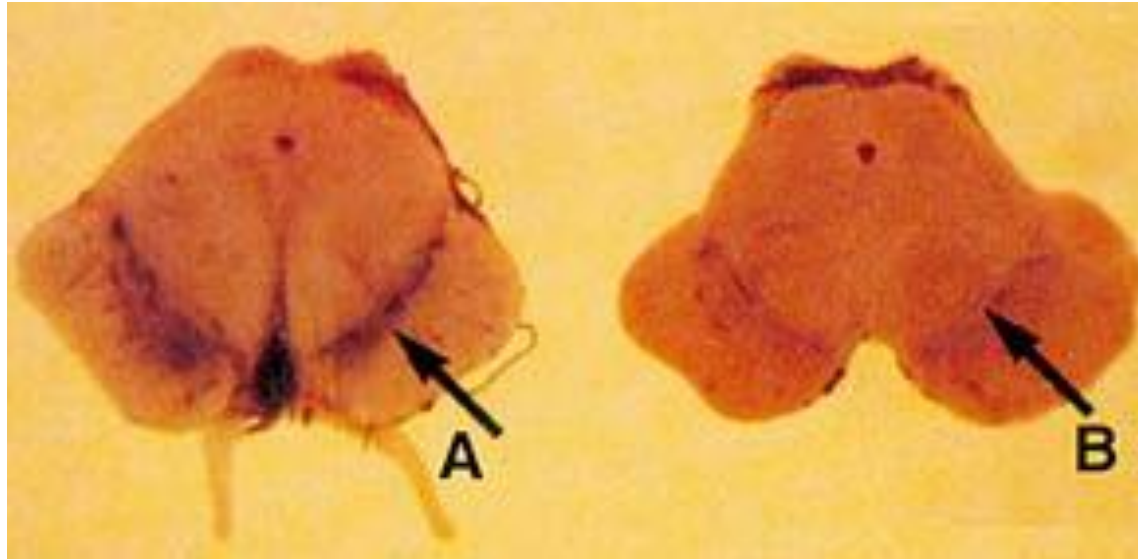
Тельца Леви при БП.
В цитоплазме нейрона определяется эозинофильное ядро, окруженное неокрашенной зоной. [9]



ПАТОГЕНЕЗ



ПАТОГЕНЕЗ



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

На рисунке В - участок мозга пациента, страдающего БП. Заметно отсутствие пигментации черного вещества. [9]

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

1) Первичный (идиопатический) паркинсонизм:
болезнь Паркинсона и ювенильный паркинсонизм.

2) Вторичный (симптоматический) паркинсонизм,
развивающийся в результате поражения головного мозга при
сосудистых и инфекционных заболеваниях, травме, интоксикациях,
под действием лекарственных средств.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

3) Паркинсонизм при других спорадических и наследственных дегенеративных заболеваниях ЦНС:

- *а) преимущественно спорадические формы:*

- *прогрессирующий надъядерный паралич*
- *мультисистемная атрофия,*
- *болезнь диффузных телец Леви и др.*

- *б) наследственные формы:*

- *болезнь Гентингтона;*
- *болезнь Галлервордена-Шпатца и др.*

ЭТИОЛОГИЯ

- Многие исследования подтвердили, что существует наследственная предрасположенность к паркинсонизму.
- В настоящее время идентифицировано более 15 генов наследственных форм первичного паркинсонизма. Наиболее изученными и имеющими ведущее значение являются 6 генетических вариантов:

1. **PARK1 (α-синуклеин).**

2. PARK2 (паркин).

3. PARK6 (PINK1).

4. PARK7 (DJ-1).

5. PARK8 (LRRK2).

6. Ген GBA.

Белок α-синуклеин играет важную роль в синаптическом везикулярном транспорте и хранении нейротрансмиттеров.

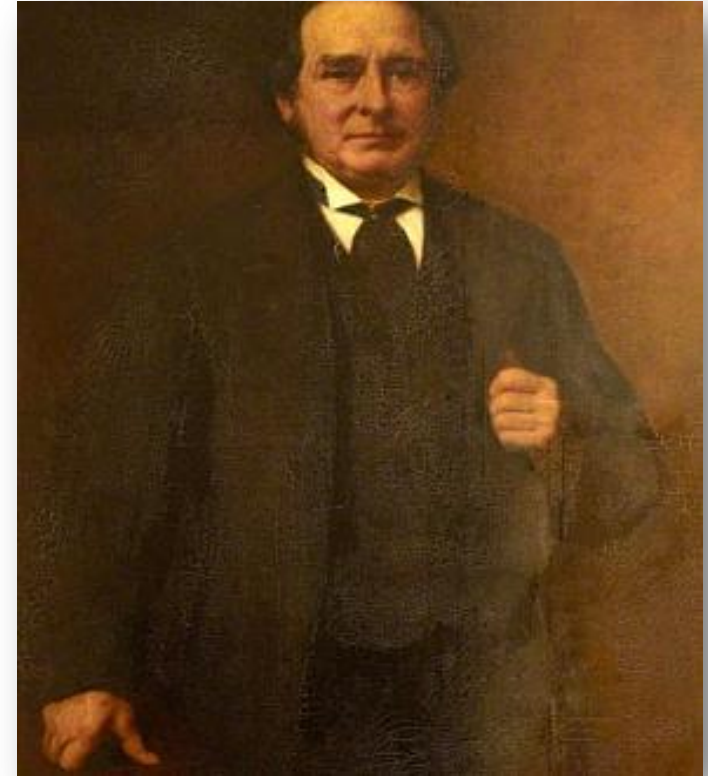
Мутации в гене α-синуклеина приводят к изменению структуры белка, его накоплению в нейроне и агрегации с образованием телец Леви.

ЭТИОЛОГИЯ

- Длительный прием некоторых препаратов, блокирующих высвобождение или передачу дофамина (например, нейролептиков, резерпин-содержащих средств), может привести к появлению симптомов паркинсонизма. [1]
- Регулярный контакт с пестицидами и гербицидами - фактор высокого риска возникновения БП. У людей, контактирующих с пестицидами, БП развивается в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции. [1]
- Вирусные инфекции, приводящие к постэнцефалитическому паркинсонизму; [8]
- Атеросклероз сосудов головного мозга; [8]
- Тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы. [6]
- Поражения мелких мозговых артерий, кровоснабжающих глубинные отделы мозга. (Например, гипертоническая микроангиопатия) [6]

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

- **(БП)** - хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга с дегенерацией nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев.
- Впервые описана Джеймсом Паркинсоном в 1817 г. под названием «дрожательный паралич». [4]



Джеймс Паркинсон

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- В структуре паркинсонизма БП занимает первое место.
- На её долю приходится в среднем от **60 до 80%** всех случаев.
- Общая распространенность БП в среднем составляет 100 случаев на 100 000 человек. [8]
- БП редко встречается в возрасте до 40 лет. Распространенность БП существенно увеличивается после 50 лет и достигает наибольшей величины в возрасте 70-79 лет.
- В связи с увеличением продолжительности жизни больных на фоне адекватной терапии увеличивается и число выживших в общей когорте больных БП на сегодняшний день, что сказывается на показателе распространенности. [3]

КЛИНИКА

Ядро клинической картины БП составляет классическая **триада** симптомов:

- *тремор покоя*
- *мышечная ригидность*
- *акинезия (гипокинезия).*

Заболевание может начаться с каждого из этих симптомов, а в последующем к нему присоединяются другие. В некоторых случаях в дебюте отмечают сразу два или три основных симптома. Четвертый важнейший признак БП — *постуральная неустойчивость* — обычно присоединяется на более поздней стадии заболевания. [8]

ТРЕМОР

- **Тремор покоя.** Частота тремора составляет 4—6 Гц.
- Обычно он начинается с дистальных отделов руки, чаще правой. В кисти разнонаправленные движения большого и других пальцев внешне напоминают движения **при счете монет или скатывании пилюль.** [9]
- При прогрессировании заболевания тремор может захватывать *лучезапястный сустав, локтевой сустав и плечевой сустав.* При последующем распространении тремор обычно вовлекает *одноименную ногу.* Затем тремор распространяется на *контралатеральные руку и ногу.*
- У некоторых больных при генерализации тремора вовлекаются мышцы шеи и лица, что приводит к дрожанию головы, нижней челюсти, губ, языка. [8]

РИГИДНОСТЬ МЫШЦ

- **Пластическое** повышение тонуса, которое обусловлено одновременным сокращением агонистов и антагонистов.
- Степень повышения пластического тонуса на короткое время может уменьшаться или увеличиваться, плавность пассивного движения утрачивается, исследующий ощущает толчки — это явление получило название феномена **«зубчатого колеса»**.
- Ригидность, как и тремор, появляется *вначале в дистальных отделах одной руки, затем распространяется на гомолатеральную ногу и далее на контралатеральные руку и ногу, мышцы туловища и шеи.*
- Преобладание ригидности в вентральных мышечных группах приводит к сгибанию головы и сгорбленной позе. [8]



Тремор покоя

Феномен «зубчатого колеса»



АКИНЕЗИЯ

- Снижение спонтанной двигательной активности.
- Акинезия наблюдается лишь на заключительном этапе БП. На предшествующих стадиях болезни отмечают лишь более или менее выраженное снижение спонтанной двигательной активности — **олигобрадикинезию**. [8]
- Характерной особенностью гипокинезии является снижение моторной инициативы - у больных особенно затруднено начало движения. [9]
- Распространение гипокинезии на мышцы лица приводит к **гипомимии, редкому миганию, лицо становится маскообразным**. [8]

СИНДРОМ ГЕМИПАРКИНСОНИЗМА

- Определяется в тех случаях, когда акинезия, ригидность или тремор наблюдаются в руке и ноге с одной стороны.
- Именно для БП характерно такое **асимметричное** появление и **постепенное** распространение симптомов: дистальные отделы руки — проксимальные отделы руки — дистальные отделы ноги — проксимальные отделы ноги.
- Рассматривая гемипаркинсонизм как один из диагностических признаков БП, следует подчеркнуть, что речь идет о начальных стадиях болезни. [8]

ПОСТУРАЛЬНАЯ НЕУСТОЙЧИВОСТЬ

- Постуральные нарушения обусловлены гипокинезией, мышечной ригидностью, а также дисфункцией ядер ствола, регулирующих постуральный тонус и постуральные рефлексy.
 - Объясняется распадом физиологической программы автоматического поддержания равновесия.
 - Больному трудно удержать центр тяжести тела в площади опоры, возникают **феномены пропульсии, ретропульсии, латеропульсии** - внезапный спонтанный или вызванный внешним толчком переход к быстрой ходьбе вперед, назад или в сторону.
 - При этом тело больного наклонено в сторону движения и, если он не «поспевает» за своим телом, то неизбежно падает.
- [8]

ВНЕШНИЙ ВИД ПАЦИЕНТА

- Голова опущена, шея согнута, туловище наклонено вперед.
- Плечи приведены к туловищу, предплечья согнуты, типичное дрожание в руках и нижней челюсти.
- Лицо маскообразно. Из полуоткрытого рта вытекает слюна.
- С трудом встав со стула, больной идет мелкими шаркающими шажками.
- При попытке изменить направление ходьбы больной сначала беспорядочно топчется на месте и лишь потом поворачивается всем корпусом, с трудом сохраняя равновесие. При неравномерном нарушении тонуса мышц он может отклоняться при ходьбе, а в положении сидя — заваливается на бок. [8]

Симптомы болезни Паркинсона



Дрожание (тремор)

Обильное
слюноотделение



Застывшее лицо
(«эффект маски»)



Симптом
«счёта монет»

Поза
просителя



Походка
маленькими шажками

ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЭМОЦИЯМИ

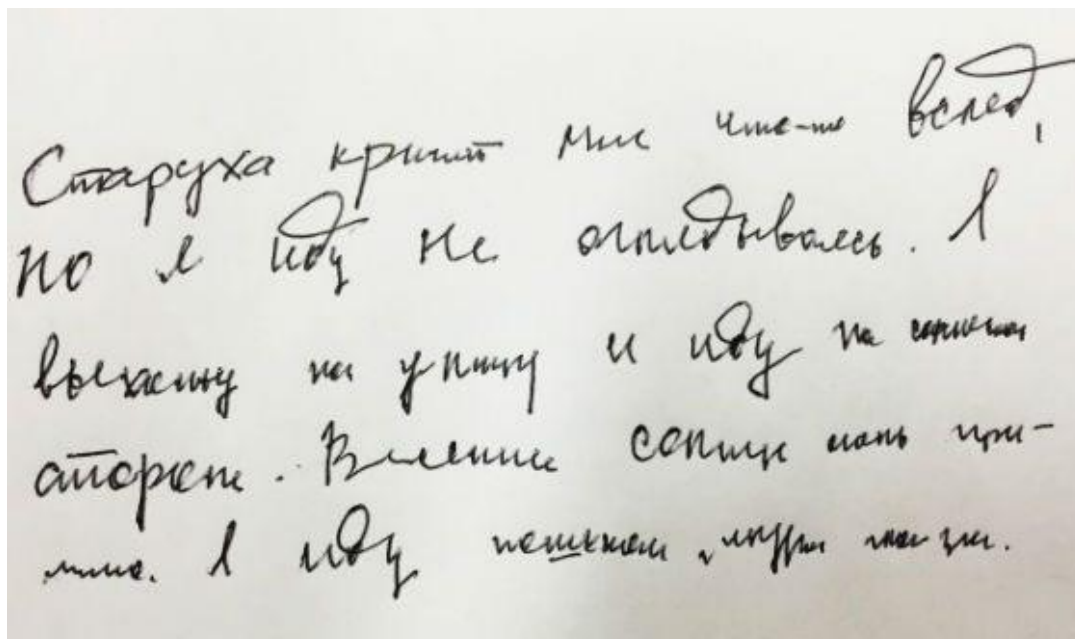
- Парадоксальные кинезии характеризуются эпизодами изменения двигательной активности, когда движения, трудные больному, вдруг совершаются свободно и быстро.
- Прослеживается связь таких эпизодов с изменением психоэмоционального состояния. **Отрицательные эмоции чаще усиливают выраженность симптомов.** Даже простое чувство стеснительности и неловкости, когда больной находится в окружении незнакомых людей, наблюдающих его двигательную несостоятельность, усиливают скованность и дрожание.
- **Положительно окрашенные эмоции** — пребывание в кругу дружной семьи, среди добрых знакомых, возможность заняться любимым делом — **улучшают двигательную активность.**
- Большую роль играет *самовнушение*. [8]

ДИЗАРТРИЯ И ДИСФОНИЯ

- Нарушения речи (**дизартрия**) наступают, когда акинезия, ригидность и дрожание вовлекают речедвигательную мускулатуру. **Речь больного становится монотонной, постепенно затухающей.**
- Иногда наступает «**речевое топтание**» (бормотание), когда больной начинает повторять в быстром темпе отдельные слова или слоги и не в состоянии продолжить правильно артикулируемую фразу. Произвольно остановить ускоряющееся речевое «топтание» он не может («**речевая пропульсия**» — тахифазия). Но постепенно бормотание само затухает, и речь прекращается.
- В сочетании с нарушением фонации (**дисфонией**) это приводит к тому, что речь больного становится невнятной. Ундулирующие из-за дрожания колебания голосовых складок ведут к своеобразной «тремолирующей» речи. [8]

ПОЧЕРК ПРИ БП

- Нарушения письма при дрожательной форме БП проявляются «осциллирующим» (дрожащим) почерком.
- При ригидности и акинезии изменение почерка проявляется бради- и микрографией. Начиная строку обычным почерком, больной заканчивает ее мелкими непонятными каракулями. [8]



Старуха кричит мне что-то веле,
но я пою не отвечаю. Я
выхожу на улицу и пою на сцене
актера. Веление сцене мать при-
мие. Я пою нежно, иду на сцену.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- **Запоры** - связаны с дегенерацией нейронов мезентериального сплетения и иногда парадоксальным сокращением (дистонией) тазовой мускулатуры.
- **Расстройства мочеиспускания** - связаны с нарушением функции лобной доли, регулирующей функцию детрузора мочевого пузыря. Уменьшение продукции дофамина в черной субстанции вызывает гиперрефлексию детрузора, что проявляется учащенным мочеиспусканием и никтурией.
- **Сексуальные нарушения** при БП возникают в результате депрессии, часто сопровождающей это заболевание, а также в результате побочного эффекта применяемых для купирования тремора бета-адреноблокаторов.
- **Ортостатическая гипотензия** при БП может возникать в результате дегенерации нейронов симпатических ганглиев, а в ряде случаев — нейронов гипоталамуса.
- В более тяжелых случаях отмечается **злокачественный гипертермический синдром**, связанный с блокадой DA-эргических нейронов гипоталамуса. [8]

НАРУШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- **Болевой синдром** при БП, как правило, связан с мышечной дистонией, которая чаще возникает в мышцах ног, реже – туловища.
- Другие субъективные нарушения чувствительности могут проявляться **парестезиями, онемением, глубокими ноющими болями в конечностях.** [8]

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

- В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют следующие основные клинические формы

паркинсонизма:[2]

Дрожательная

Акинетико-ригидная

Акинетико-ригидно-дрожательная (смешанная)

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

- **ЮП** - особый синдром паркинсонизма, развивающийся **в молодом возрасте** и отличающийся семейным характером, своеобразием клинических проявлений (высокая чувствительность к препаратам леводопы, выраженные флуктуации двигательных функций на протяжении суток), морфологических изменений (прежде всего отсутствием телец Леви).
- Чаще встречается **у женщин**.
- Большинство имеющихся описаний соответствуют аутосомно-рецессивному типу наследования . При небольшом числе детей в современных семьях случаи заболевания нередко могут быть спорадическими, что не противоречит генетической природе болезни. [8]

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЮП

- Патологический ген картирован на длинном плече 6-й хромосомы в локусе 6q25.2-q27 . Ген кодирует белок, состоящий из 465 аминокислот и получивший название **паркин**.
- Иммуногистохимическим методом показано, что у больных ювенильным паркинсонизмом паркин отсутствует во всех отделах головного мозга.
- Патоморфологическая картина ювенильного паркинсонизма характеризуется гибелью нейронов и глиозом в компактной части черной субстанции и в области голубого пятна (в меньшей степени). Изменения в других отделах центральной нервной системы менее характерны. В отличие от болезни Паркинсона, в дегенерирующих клетках **отсутствуют тельца Леви**. [8]

КЛИНИКА ЮП

- Дебют симптомов чаще всего приходится **на 2-4 десятилетие** жизни, реже заболевание манифестирует в более раннем возрасте.
- У больных появляются скованность и болезненные спазмы в мышцах ног, вычурные движения в стопах, скованность и тремор в руках, меняется походка и почерк.
- Постепенно на протяжении ряда лет формируется отчетливый синдром паркинсонизма с олигобрадикинезией, мышечной ригидностью, гипомимией, пропульсиями и ретропульсиями, застываниями. В отличие от БП , **при ЮП в начале заболевания нередко отсутствует стадия гемипаркинсонизма.** [8]

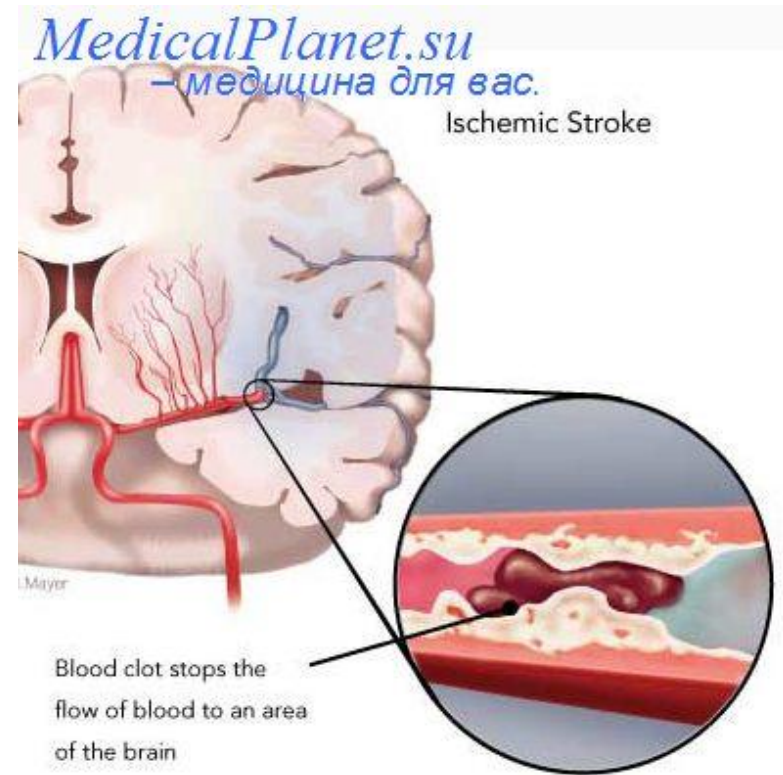
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ЮП

- 1) Тремор имеет место лишь в половине случаев, причем чаще наблюдается постуральное и кинетическое дрожание, но не тремор покоя.
- 2) Синдром паркинсонизма часто сочетается с дистонией.
- 3) Даже при многолетнем течении обычно отсутствуют деменция и другие психические расстройства, а симптомы вегетативной дисфункции выражены минимально.
- 4) Часто можно наблюдать оживление сухожильных рефлексов и другие пирамидные симптомы.
- 5) Наличие флуктуации выраженности симптомов паркинсонизма и дистонии на протяжении дня, при этом наилучшее состояние отмечается утром или после дневного сна, а к вечеру тяжесть клинических проявлений заметно нарастает. [8]

СОСУДИСТЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СП

- **СП** - относительно редкий вариант вторичного (симптоматического) паркинсонизма, **вызываемый ишемическим или геморрагическим повреждением** базальных ганглиев, среднего мозга и (или) их связей с лобными долями. [6]



ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СП

- Часто СП возникает при поражении мелких мозговых артерий, кровоснабжающих глубинные отделы мозга.
- Самой распространенной причиной СП является **гипертоническая микроангиопатия**, возникающая у больных с артериальной гипертензией. [6]
- Гипертоническая микроангиопатия морфологически характеризуется липоглиалиозом мелких пенетрирующих артерий и артериол. Распространенная патология мелких артерий вызывает диффузное двустороннее ишемическое поражение белого вещества в перивентрикулярной зоне, зрительной лучистости и семиовальном центре, а также множественные лакунарные инфаркты в базальных ганглиях и глубинных отделах белого вещества полушарий. [8]

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СП

- Имеются сообщения о развитии паркинсонизма у больных с расширением периваскулярных пространств (криблярами) в области базальных ганглиев. [8]
- СП может развиваться и при гипоксии и (или) диффузной ишемии мозга, возникающих вследствие остановки кровообращения и других состояниях, сопровождающихся длительной системной гипотензией. [6]
- Развитие СП может быть связано с поражением различных звеньев моторного круга, в конечном итоге приводящем к функциональному разобщению базальных ганглиев и премоторных зон коры. [8]

ОСОБЕННОСТИ ПАРКИНСОНОВСКОГО СИНДРОМА

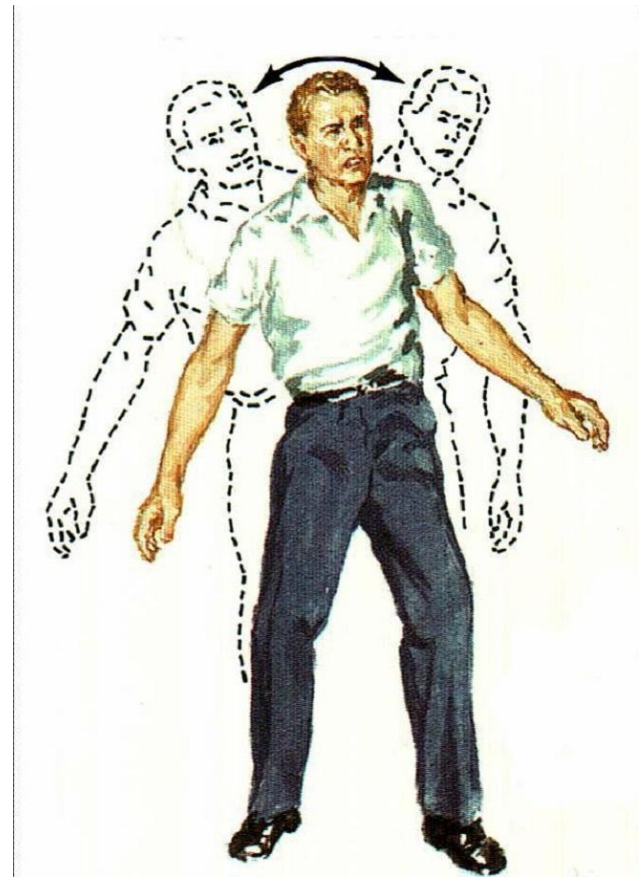
- Классический **тремор покоя по типу «скатывания пилуль»**, характерный для БП, **редко встречается при СП**. В то же время примерно у трети больных выявляется постуральный или постурально-кинетический тремор, который чаще бывает умеренным. [8]
- **Менее характерен для СП и феномен «зубчатого колеса»**. Ригидность, таким образом, у большинства больных остается постоянной во всем диапазоне пассивного движения (феномен «свинцовой трубки»), но иногда она сочетается с феноменом паратонии. [8]
- В основе **паратонии**, которую обычно связывают с дисфункцией лобных долей, лежит произвольное сопротивление больного пассивным движениям, поэтому повышение тонуса при паратонии, в отличие от ригидности, имеет непостоянный характер и зависит от направления движения и прикладываемой силы.
- Для СП более свойственно **двустороннее начало и относительная симметричность симптоматики**. Эта особенность объясняется связью базальных ганглиев одного полушария с лобной корой обоих полушарий. [6]

ОСОБЕННОСТИ ПАРКИНСОНОВСКОГО СИНДРОМА

- Преобладание симптомов в нижних конечностях выявляется не менее чем у 75% больных с СП и лишь у 10% больных с БП.
- Замедленность ходьбы, укорочение длины шага, признаки постуральной неустойчивости, затруднения в начале движения, при поворотах, при подъеме по лестнице очевидны уже в дебюте СП (БП чаще начинается с дрожания или неловкости в одной руке).
- Позднее присоединяется нарушение туловищных движений.
- У большинства больных отсутствует грубая ригидность мышц шеи, а сгибательная поза, хотя и отмечается у ряда больных с СП, обычно менее выражена, чем при БП. [8]

СОПУТСТВУЮЩИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ СП

- **Мозжечковая атаксия.** Отмечается сравнительно редко — у 5—15% больных с СП, однако их бывает нелегко выявить на фоне выраженной постуральной неустойчивости. [6]



СОПУТСТВУЮЩИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ СП

- **Пирамидный синдром.** Пирамидные знаки (двустороннее, но, как правило, асимметричное оживление сухожильных рефлексов, преимущественно с нижних конечностей в сочетании с клонусом стоп или патологическими стопными знаками, реже спастичность) отмечаются у 60-70 % больных и, как правило, бывают умеренными. [8]

*** Некоторые синдромы возможны при обоих заболеваниях, но развиваются при СП чаще и на более раннем этапе, чем при БП . К ним относятся псевдобульбарный синдром, отмечающийся у 75% больных с СП , деменция (50%), тазовые расстройства (40%). [6]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Ахметжанов В.К. Болезнь Паркинсона. Патофизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма / В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин, Б.Д. Джамантаева // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. -№2 (43). - стр.44-51.
- 2.Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений / Под ред С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина //Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), г. Москва. -2017. - 382 с.
- 3.Катунина Е.А. Эпидемиологические исследования паркинсонизма/Е.А. Катунина, Ю.Н. Бездольный//Методические рекомендации, г. Москва. - 2010.- 48 с.
- 4.Курушина О. В. Болезнь Паркинсона: современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение/ О. В. Курушина, А. Е. Барулин, М. А. Радюк// Лекарственный вестник. – 2014. - №2 (54) том 8. – стр. 1-8.
- 5.Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра [Сб. ст.] / Под ред. проф. О.С. Левина. – 2-е изд. – М., 2015. – 408 с.
- 6.Саютина С.Б. Сосудистый паркинсонизм / Саютина С.Б., Шпрах В.В., Блохина И.А. // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 6. - стр.13-16
- 7.Шток В.Н. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы/ Под ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 520 с.
- 9.Шток В.Н. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н.Штока, И. А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 608 с
- 9.Яхно Н.Н. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз / Яхно Н.Н., Хатиашвили И.Т. // Русский медицинский журнал. -2002. - №12. – стр.527.

