



О. А. МЯЛОВИЦЬКА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування хвороби Паркінсона і вторинного синдрому паркінсонізму

Лекцію присвячено актуальній проблемі неврології — хворобі Паркінсона і вторинному паркінсонізму. Наведено сучасні погляди на етіопатогенез, клінічні вияви, диференційну діагностику та критерії діагнозу хвороби Паркінсона і синдрому паркінсонізму. Викладено основні принципи лікування синдрому паркінсонізму.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, синдром паркінсонізму, екстрапірамідна система, діагностика, лікування.

Екстрапірамідна система (ЕПС) залишається однією з найменш вивчених систем головного мозку з позицій як фундаментальної, так і клінічної неврології. Це свого роду *terra incognita*. Така ситуація склалася внаслідок низки причин: складності анатомічної будови системи, численних її нейрональних зв'язків із різними відділами нервової системи, наявності значної кількості інтернейронів, багаторівневої системи функціонування, труднощів лабораторної та інструментальної об'єктивізації клінічних синдромів.

Термін «екстрапірамідна система» вперше запропонував англійський невролог С. Вільсон у 1912 р. Відкриттю функціональної ролі ЕПС сприяли клініко-анатомічні спостереження, під час яких було виявлено такі форми порушення рухів, які не можна було пояснити ураженням пірамідної системи або розладами координації рухів.

ЕПС — складна анатомо-функціональна система, яка охоплює базальні ганглії, частину сірої речовини середнього та проміжного мозку, численні зв'язки цих структур з різними відділами головного і спинного мозку.

Згідно із сучасними уявленнями ЕПС представлена чотирма рівнями:

1. Кіркові утворення — премоторні зони півкуль великого мозку.

2. Базальні ганглії: хвостате ядро (*nucleus caudatus*) та сочевицеподібне ядро (*nucleus lentiformis*), яке складається з лущини (*putamen*) та бічної й присередньої блідої кулі (*globus pallidus*).

3. Основні стовбурові утворення: чорна речовина, червоні ядра, сітчастий утвір, субталамічне ядро, ядра присереднього поздовжнього пучка (Даркшевича), вестибулярні ядра, покрив середнього мозку.

4. Спинальний рівень представлений тісно пов'язаними один з одним низхідними провідними шляхами, які закінчуються біля клітин передніх рогів спинного мозку. Далі екстрапірамідні впливи йдуть до м'язів через систему α - та γ -мотонейронів.

В. М. Бехтерев детально описав базальні ганглії. Він об'єднав хвостате ядро і лущину в неостріатум, або стріатум (філогенетично молодшу структуру), а бліду кулю визначив як палеостріатум, або палідум. За сучасними даними, морфологічно та функціонально ЕПС поділяють на стріатум і палідо-стріатум. До стріатуму відносять премоторну ділян-

© О. А. Мяловицька, 2016

ку лобової частки, хвостате ядро, лушпину, до палеостріатуму — бліді кулі, чорну субстанцію, субталамічне ядро Люїса, ретикулярну формацію, оливу, червоне ядро тощо. Відповідно всі структури ЕПС мають аферентні та еферентні зв'язки.

Усі **аферентні шляхи**, які несуть інформацію до стріопалідарного комплексу, закінчуються в стріатумі. Він отримує імпульсацію з таких структур:

- 1) більшості ділянок кори великого мозку;
- 2) центральних інтраламінарних ядер таламуса;
- 3) компактної частини чорної субстанції та інших ядер вентральної ділянки покрівлі середнього мозку;
- 4) ядер шва середнього мозку;
- 5) блакитної плями.

Зі смугастого тіла інформація надходить до нейронів сітчастої частини чорної речовини та внутрішнього сегмента блідої кулі, від яких беруть початок основні **еферентні шляхи** стріопалідарної системи, які прямують до таламуса, верхніх горбків і сітчастого утвору, який передає вплив основних вузлів на спинномозкові рухові механізми.

Уся аферентна інформація, котра надходить у стріопалідарний комплекс, закінчується в стріатумі.

Важливе значення для розуміння функціонування базальних гангліїв, їх ролі в регуляції рухових функцій і розвитку рухових порушень має вивчення їх нейротрансмітерної організації. Встановлено, що функціональна активність стріопалідарної системи визначається складною взаємодією різних нейротрансмітерних систем. Найповніше вивчено функцію таких нейротрансмітерів: глутамату, аспартату, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, серотоніну, адреналіну, дофаміну, субстанції P.

Основну роль у формуванні рухових порушень при патології ЕПС відіграє патологія нігростріарного дофамінергічного шляху. Дегенерація цього шляху при хворобі Паркінсона призводить до різкого зниження синтезу і вивільнення дофаміну з його терміналей у стріатумі. Функціонування нігростріарного дофамінергічного шляху залежить від активності дофамінових рецепторів. Виділяють дві їх великі групи: D_1 - і D_2 -рецептори.

Існують ще дві висхідні **дофамінергічні системи: мезолімбічний та мезокортикальний шляхи**. Мезолімбічний шлях пов'язує середній мозок з філогенетично старішими утвореннями переднього мозку і закінчується у вентральній ділянці стріатуму та лобовій корі. Вважають, що основною функцією цього шляху є участь у контролі настрою і поведінкових реакцій. Дефіцит дофаміну в мезолімбічному шляху спостерігається при хворобі Паркінсона, чим пояснюють часті при цьому захворюванні емоційні (насамперед депресія) та інші психічні порушення. Крім того, є відомості про участь мезолімбічного шляху в контролі початку рухового акту і рухових афективних реакцій. Отже, його дисфункція може мати значення у розвитку первинної акінезії.

Мезокортикальний дофамінергічний шлях проходить від середнього мозку до префронтальної, поясної та нюхової ділянок кори великих півкуль. Припускають, що його активація може бути пов'язана з гальмувальним впливом на поведінкову активність. Вважають, що патологія цього шляху разом з патологією мезокортикального шляху може мати значення у формуванні психічних порушень при хворобі Паркінсона.

Слід звернути увагу на зв'язок стріатуму з блідою кулею. Він здійснюється за допомогою двох нейрональних шляхів. Один із них прямий, він зв'язує лушпину і хвостате ядро з внутрішнім сегментом блідої кулі й ретикулярною частиною чорної субстанції. Його функція переважно регулюється D_1 -рецепторами. Інший шлях — непрямий: він досягає внутрішнього сегмента блідої кулі й ретикулярної частини чорної субстанції, прямуючи спочатку до зовнішнього сегмента блідої кулі, а потім до субталамічного ядра і лише після цього досягає своєї основної мети — блідої кулі. Непрямий шлях регулюється переважно D_2 -рецепторами.

Активація прямого шляху стимулює моторні відділи кори і полегшує формування рухів, а непрямого — послаблює збуджувальні таламокортикальні впливи і спричиняє гіпокінезію та ригідність. Дофамін полегшує проведення імпульсів прямим шляхом і здійснює інгібувальний вплив на непрямий шлях. В умовах дефіциту дофаміну (хвороба Паркінсона) відбувається зниження функціональної активності прямого шляху й підвищення активності непрямого. Це супроводжується гальмуванням таламокортикальних збудливих шляхів та порушенням функціональної активності додаткової моторної кори.

Окрім дофаміну, у хвостатому ядрі виявлено значну концентрацію іншого медіатора — ацетилхоліну, який чинить гальмувальний вплив на хвостате ядро. Ацетилхолін сприяє збудженню каудальних нейронів. Відповідно, функціональний стан хвостатого ядра визначається балансом між дофамінергічною та ацетилхолінергічною системами.

Хвороба Паркінсона — це хронічне прогресивне захворювання головного мозку з дегенерацією нігростріарних нейронів і порушенням функції базальних гангліїв. Вперше захворювання описав англійський невролог Джеймс Паркінсон у 1817 р. і назвав його «тремтячим паралічем». У 1877 р. невролог Шарко детальніше описав клінічні вияви захворювання і запропонував назвати його «хворобою Паркінсона». Це одна з найчастіших форм первинних хронічних нейродегенеративних захворювань. За сучасними уявленнями, хвороба Паркінсона, або первинний ідіопатичний паркінсонізм, є наслідком як спорадичного, так і сімейного нейродегенеративного мультисистемного порушення зі значним клінічним поліморфізмом і варіабельністю перебігу, етіопатогенетичною та мор-

фологічною неоднорідністю, з добрим ефектом дофамінергічної терапії щодо класичних паркінсонічних рухових порушень. Коли на початку ХХ ст. з'ясувалося, що симптоми, типові для хвороби Паркінсона, можуть розвиватися внаслідок різних причин, було запропоновано термін «синдром паркінсонізму».

Виділяють такі форми синдрому паркінсонізму: вторинний паркінсонізм (симптоматичний): післяенцефалітичний, токсичний, медикаментозний, післятравматичний, судинний, при об'ємних процесах головного мозку.

Лише на початку ХХІ ст. завдяки розвитку молекулярної генетики було визначено генетичні основи етіології хвороби Паркінсона. Ідентифіковано низку генів спадкових форм первинного паркінсонізму в сімейних випадках. За сучасними уявленнями, від 5 до 10% усіх випадків хвороби Паркінсона мають пряму моногенну основу, решта випадків представлені спорадичною формою і мають мультифокальну природу. У розвитку спорадичної форми хвороби Паркінсона вирішальну роль відіграє взаємодія генетичних та екзогенних чинників, що визначає особливості клітинної детоксикації та обміну ксенобіотиків, антиоксидантного захисту, процесингу низки нейрональних білків, характеру дофамінового обміну. Встановлення основних молекулярних ланок нігрозстріарної дегенерації дало змогу підійти до розуміння патобіохімічного каскаду при хворобі Паркінсона.

На сьогодні ідентифіковано понад 15 генів спадкових форм первинного паркінсонізму. Найбільш вивчено PARK1 (α -синуклеїн), який має важливе значення. Білок α -синуклеїн відіграє важливу роль у синаптичному везикулярному транспорті та зберіганні нейротрансмітерів. Мутації (спадкові або внаслідок впливу екзогенних нейротоксичних чинників) у гені α -синуклеїну призводять до зміни структури білка, його накопичення в нейроні та агрегації з утворенням тілець Леві. Нині α -синуклеїн вважають ключовим молекулярним маркером патології нейронів і модуляції процесів нейродегенерації паркінсонічного типу.

Ключову роль у нейродегенеративному процесі відводять α -синуклеїну, патологічна агрегація якого у вигляді фібрилярних структур є першим етапом формування тілець Леві. При цьому найбільшою нейротоксичністю володіють проміжні олігомерні форми α -синуклеїну, тоді як формування зрілих фібрил і тілець Леві — це захисна реакція клітини, спрямована на нейтралізацію токсичних α -синуклеїнових олігомерів. Нейротоксичність реалізується за рахунок різних механізмів: індукції вільнорадикальних реакцій, порушення ендоплазматичного потоку, активації стресових протеїназ і процесів апоптозу, активації мікроглії, порушення взаємодії α -синуклеїну з його природними білками-партнерами. Кінцевим результатом цих процесів є розвиток і прогресування нейродегенеративних процесів з

зменшенням продукції дофаміну. Як зазначено вище, це спричиняє дисфункцію нейронів базальних гангліїв, насамперед розгальмування і надмірну активність нейронів внутрішнього сегмента блідої кулі, ретикулярної частини чорної субстанції, що призводить до гальмування таламокортикальних нейронів і дефіциту активації нейронів додаткової моторної кори, з якими пов'язують розвиток основних моторних виявів хвороби Паркінсона.

Окрім дофамінергічних нейронів чорної субстанції, при хворобі Паркінсона дегенерація відбувається в інших групах нейронів, зокрема в нейронах дорсального ядра блукаючого нерва, нюхової цибулини, норадренергічних нейронах блакитної плями, серотонінергічних нейронах ядер шва, холінергічних нейронах ядра Мейнерта, а також у нейронах кори великих півкуль та в деяких вегетативних сплетеннях. Тому, крім дефіциту дофаміну, виникає дисфункція серотонінергічних, норадренергічних і холінергічних систем. З пошкодженням екстранігральних структур пов'язані немоторні вияви захворювання.

Розуміння механізмів розвитку моторних та немоторних виявів у структурі хвороби Паркінсона відображує концепція Н. Braak та співавт. (2002), згідно з якою дегенеративний процес не обмежується компактною частиною чорної субстанції, а послідовно залучає велику кількість різних моторних структур головного мозку. Автори виділили 6 стадій розвитку патологічного процесу при хворобі Паркінсона. Перша стадія характеризується дегенерацією нюхової цибулини і переднього нюхового ядра, яка клінічно може виявлятися порушенням нюху. Під час другої стадії відбувається залучення ядер стовбура мозку, які контролюють афективні та вегетативні функції, цикл сну і неспання, та може виявлятися порушенням поведінки уві сні зі швидкими рухами очей, депресією, закрепами. Класичні моторні вияви захворювання з'являються лише на третій і четвертій стадіях, що пов'язано з поширенням дегенеративного процесу на чорну субстанцію. На п'ятій та шостій стадіях тільки Леві з'являються у лімбічних структурах і корі головного мозку, що призводить до розвитку когнітивних, поведінкових та психомоторних розладів.

Класифікація паркінсонізму

Класифікація побудована з урахуванням того, що паркінсонізм — це поліетіологічний синдром. Виділяють ідіопатичний (первинний) паркінсонізм, в структуру якого входить хвороба Паркінсона і автосомно-рецесивний юнацький паркінсонізм, вторинний паркінсонізм — внаслідок пошкоджень або захворювань ЦНС (судинний, травматичний, постенцефалітичний тощо). При «паркінсонізмі плюс» паркінсонічний синдром входить у структуру інших нейродегенеративних захворювань та низки захворювань нервової системи спадкового характеру.

Класифікація паркінсонізму

Первинний паркінсонізм

- Хвороба Паркінсона
- Автосомно-рецесивний юнацький паркінсонізм

Вторинний (симптоматичний) паркінсонізм

- Медикаментозний
- Посттравматичний
- Токсичний
- Постенцефалітичний
- При гідроцефалії
- Судинний
- Постгіпоксичний
- Паркінсонізм при інших захворюваннях

Паркінсонізм при інших дегенеративних захворюваннях ЦНС (паркінсонізм плюс)

Переважно спорадичні форми

- Мультисистемна атрофія
- Прогресивний над'ядерний параліч
- Хвороба дифузних тілець Леві
- Кортикобазальна дегенерація
- Геміпаркінсонізм-геміатрофія
- Хвороба Альцгеймера
- Хвороба Крейцфельда—Якоба

Спадкові форми

- Хвороба Гентінгтона
- Спіноцеребелярні дегенерації
- Хвороба Галлервордена—Шпатца
- Гепатолентикулярна дегенерація
- Палідарні дегенерації
- Сімейна кальцифікація базальних гангліїв
- Нейроакантоцитоз
- Дистонія-паркінсонізм (ДОФА-чутлива зі швидким початком, зчеплена з X-хромосомою)

В основі всіх форм паркінсонізму лежить різке зменшення кількості дофаміну в чорній субстанції та полосатому тілі. Синтез дофаміну відбувається в тілах дофамінергічних нейронів, розташованих у чорній субстанції. Тут він утворюється у вигляді невеликих пухирців — гранул, які аксонами нігрозстріарних нейронів транспортуються до закінчень аксонів у хвостатому ядрі та накопичуються перед синаптичною мембраною. Під впливом нервових імпульсів, які надходять сюди, відбувається вихід квантів медіатора у синаптичну щілину. Дофамін, який вивільняється, впливає на дофамінергічні рецептори постсинаптичної мембрани і спричиняє стан її деполаризації. Для активізації постсинаптичної мембрани використовується лише частина медіатора, котрий виділився. Припускають, що близько 80% дофаміну поглинається зворотно у пресинаптичний простір. Є також два шляхи інактивації: перший, який відбувається за допомогою ферменту КОМТ (катехол-О-метилтрансферази), другий — за допомогою ферменту MAO-B (моноамінооксидази типу B). Усі процеси утворення і транспортування дофаміну регулюються за допо-

могою механізмів зворотного зв'язку через рецептори пресинаптичної мембрани. У хворих на паркінсонізм спостерігається зниження концентрації дофаміну в полосатому тілі. Окрім дофаміну, у хвостатому ядрі міститься ацетилхолін та ГАМК. Припускають, що ацетилхолін утворюється в численних інтернейронах хвостатого ядра. Дефіцит гальмівних дофамінергічних впливів на неостріатум призводить до надмірної активності збуджувальних холінергічних систем. Отже, при паркінсонізмі спостерігають дефіцит дофаміну в мозку та одночасну надмірність холінергічної активності. Оскільки існує зворотний зв'язок від хвостатого ядра до чорної субстанції, котра є ГАМК-ергічною, після перерви нігрозстріарних зв'язків концентрація ГАМК у чорній субстанції різко знижується.

Схематично можна уявити, що неостріатум містить дофамінергічні нейрони «на вході», холінергічні інтернейрони і ГАМК-ергічні нейрони «на виході».

Основу клінічної картини хвороби Паркінсона становить класична тріада: акінезія (гіпокінезія), м'язова ригідність і тремор у стані спокою. На пізній стадії захворювання приєднується четвертий симптом — постуральна нестійкість. Захворювання може розпочатися з будь-якого із зазначених симптомів, до якого згодом приєднуються інші симптоми. У деяких випадках дебют хвороби Паркінсона може поєднувати відразу два або навіть три симптоми.

Клінічна картина характеризується наявністю чотирьох груп симптомів:

1. Гіпокінезія. Виявляється у поступовому збідненні рухів, різко обмежує функціональні можливості хворого. Виникають труднощі при ініціації руху та зміні положення тіла (якщо гіпокінезія досить виражена, то хворий може робити декілька спроб, перш ніж зробити рух). Випадають співдружні рухи, особливо руками під час ходьби (так званий ахейрокінез), кроки дуже короткі (мікробазія), хода шаркаюча. Тулуб згорблений наперед (поза манекена), руки зігнуті в ліктьових суглобах, лице гіпомімічне, маскоподібне, не виражає жодних емоцій. Хворий рідко моргає (симптом Марі).

Для раннього виявлення гіпокінезії можливе застосування таких тестів:

- тест Фурнье: пацієнтові пропонують максимально швидко здійснювати серію рухів: встати, сісти, обернутися, нахилитися тощо. Вже на ранніх стадіях гіпокінезії при виконанні тесту можна помітити сповільненість рухів;

- тест постукування великим і вказівним пальцями: пацієнт у максимально можливому темпі та з максимальною амплітудою постукує по столу великим і вказівним пальцями по черзі обома руками. Тест особливо інформативний при формуванні геміпаркінсонізму — при цьому відстає від темпу й амплітуди одна рука.

2. М'язова ригідність. Виявляється опором м'язів, їх рівномірним підвищенням тону. Таку

форму підвищеного тонузу називають пластичною восковою гнучкістю. Під час пасивних рухів спостерігається «ступінчастість» опору — симптом «зубчастого колеса». Для виявлення ригідності на початкових стадіях захворювання, коли вона виражена ще незначно, можна використовувати такі тести:

- прийом Нойка — Ганева: при виконанні лікарем пасивних згинальних-розгинальних рухів у променево-зап'ястному суглобі у лежачого хворого його просять повільно піднімати ногу на протилежному боці дослідження. За наявності прихованого пластичного тонузу дослідник відчуває збільшення опору в досліджуваній кінцівці;

- симптом Формана: наростання пластичного підвищеного м'язового тонузу при його дослідженні в руках пацієнта, який перебуває в позі Ромберга із закритими очима;

- тест «страхування за плечі»: пацієнт приймає вертикальне положення, його просять розслабитися, потім лікар кладе долоні на плечі хворого і здійснює швидкі почергові півоберти тулуба навколо вертикальної осі. Тест є досить чутливим для оцінки ступеня м'язової ригідності та гіпотонії, він дає змогу визначити симетричність м'язово-тонічних змін.

3. **Тремтіння** у разі цього синдрому є статичним. На початковій стадії захворювання тремор має мінущий характер, виникаючи лише в ситуації емоційного напруження. Спостерігається у пальцях рук, нижній щелепі, голові. У типових випадках тремор у стані спокою зникає під час довільних рухів і сну. Частота тремору — 4—6 рухів за 1 с. За характером рухів у пальцях тремор нагадує «катання пілюль» або «лічбу монет».

4. **Постуральні розлади:** порушення пози, статичності і ходи. Вони зумовлені гіпокінезією, м'язовою ригідністю, дисфункцією постурального тонузу і рефлексів. Клінічно характеризується такими виявами:

- хворому дуже важко утримувати центр маси тіла в площі опори (постуральна нестійкість);

- пацієнти відчувають поштовх уперед (так звана пропульсія) або назад (ретропульсія), рідше — вбік (латеропульсія).

Симптом «топання»: хворий, вставши зі стільця або з ліжка, не може відразу почати рух, а деякий час тупцює на одному місці. Почавши рух, він іде дрібними кроками (мікробазія), човгаючи ногами по підлозі. Для того щоб змінити напрямок руху, хворий змушений зупинитися, якийсь час тупцює на місці й лише поступово змінює напрямок і починає рухатися. При поворотах можливе падіння хворого. Іноді спостерігаються «парадоксальні кінезії», коли внаслідок емоційних поштовхів хворі декілька годин вільно рухаються, після чого знову впадають у стан гіпокінезії.

На підставі проведених досліджень установлено, що хвороба Паркінсона виявляється клінічно не лише руховими порушеннями, а й спектром не-

моторних виявів, які трапляються в усіх пацієнтів незалежно від віку, дебюту і стадії захворювання:

- 1) нервово-психічні порушення;
- 2) порушення сну і неспання;
- 3) вегетативні порушення;
- 4) сенсорні порушення і біль;
- 5) підвищена стомлюваність.

У перебігу хвороби Паркінсона виділяють стадії розвитку. Загальноновизнаною є класифікація, запропонована Hoehn і Yahr (1967):

- стадія 1. Однобічні вияви захворювання (лише кінцівки);

- стадія 1.5. Однобічний процес (кінцівки й одноїменний бік тулуба);

- стадія 2. Двобічне захворювання без постуральної нестійкості;

- стадія 2.5. Початкові вияви двобічного процесу з постуральною нестійкістю;

- стадія 3. Помірно виражена постуральна нестійкість, можливе самостійне пересування;

- стадія 4. Значна втрата рухової активності, пацієнт не в змозі пересуватися без сторонньої допомоги;

- стадія 5. За відсутності сторонньої допомоги пацієнт прикутий до ліжка або інвалідного крісла.

Діагноз і диференційний діагноз. Встановлення діагнозу паркінсонізму не викликає певних труднощів. У 1992 р. Hughes запропонував критерії клінічної діагностики хвороби Паркінсона, які дають змогу встановити діагноз з точністю до 93%: 1) наявність гіпокінезії та додатково одного з таких симптомів: тремор у стані спокою, м'язова ригідність та постуральні порушення; 2) стійкий позитивний ефект на пероральний прийом L-дофи у дозі 250 мг; 3) асиметричний початок захворювання; 4) прогресивний перебіг; 5) відсутність в анамнезі можливих етіологічних чинників вторинного паркінсонізму. Якщо відомі етіологічні чинники, то домінує діагноз «паркінсонізм» із вказівкою на основне захворювання, яке спричинило синдром, наприклад «післяенцефалітичний паркінсонізм», «медикаментозний паркінсонізм» тощо.

Критерії заперечення хвороби Паркінсона:

- повторні інсульти в анамнезі зі ступінчастим прогресуванням симптомів паркінсонізму;

- повторні черепно-мозкові травми (ЧМТ) в анамнезі;

- енцефаліт в анамнезі;

- окулогічні кризи;

- лікування нейролептиками на момент появи симптомів;

- сімейний характер захворювання (більше одного родича з аналогічним захворюванням);

- наявність тривалої ремісії;

- строго однобічна симптоматика понад 3 роки;

- параліч погляду вниз;

- рання вегетативна недостатність, що швидко прогресує;

- мозочкові знаки;

- ранній розвиток деменції з порушеннями пам'яті, мови, праксису;
- симптом Бабінського;
- наявність атрофії мозочка або сполученої гідроцефалії за даними комп'ютерної томографії;
- відсутність реакції на високі дози леводопи;
- контакт з токсичними речовинами, які спричиняють паркінсонізм.

Судинний паркінсонізм виникає внаслідок множинних інфарктів, які локалізуються в ділянці базальних гангліїв, або інфарктів в оральних відділах стовбура головного мозку із залученням нейронів чорної субстанції з одного або з другого боку. Форма вторинного паркінсонізму, для якої характерна найвища частота гіпердіагностики. За даними морфологічних досліджень, проведених у спеціалізованих центрах, частота судинного паркінсонізму не перевищує 6—8 % усіх випадків паркінсонізму.

Усе розмаїття клінічних виявів судинного паркінсонізму можна звести до трьох найхарактерніших варіантів:

1. Із симетричним початком у вигляді акінетико-ригідного синдрому, більш вираженого у нижніх кінцівках, який дебютує разом з порушенням ходи. Відсутній тремор та ефект від препаратів L-дофи. Характерним є поступовий розвиток захворювання на тлі прогресивної судинно-мозкової недостатності.

2. Поєднання паркінсонізму з пірамідними, мозочковими, псевдобульбарними, когнітивними порушеннями, окоруховими розладами.

3. Судинний паркінсонізм з однобічним акінетико-ригідним синдромом, тремором у стані спокою, інколи з позитивною відповіддю на препарати L-дофи. Такий варіант трапляється при виникненні судинного ураження у середньому мозку, в ділянці чорної субстанції.

Для диференційної діагностики судинного паркінсонізму та хвороби Паркінсона необхідно застосовувати методи нейровізуалізації (магнітно-резонансну томографію, позитронно-емісійну томографію).

Під час нейровізуалізації при судинному паркінсонізмі виявляють морфологічні зміни речовини головного мозку:

1) множинні лакунарні інфаркти у базальних гангліях, стовбурі, у глибоких відділах білої речовини;

2) дифузні ураження білої речовини у вигляді субкортикального лейкоареозу та вираженого перивентрикулярного лейкоареозу з нерівними контурами;

4) двобічні (рідше — однобічні) територіальні інфаркти лобових часток;

5) однобічні, двобічні інфаркти в ділянці таламуса;

6) геморагічні вогнища у базальних гангліях, середньому мозку, таламусі;

7) церебральну атрофію з розширенням шлуночкової системи та кіркових борозен.

Для цієї форми вторинного паркінсонізму ха-

рактерна наявність пластичної ригідності, яка поєднується з елементами пірамідної спастичності та переважним ураженням нижніх кінцівок. Характерні симетричний акінетико-ригідний синдром, порушення ходи за типом дисбазії, рання поява постуральної нестійкості. Часто розвивається псевдобульбарний параліч з явищами дизартрії, дисфагії, насильницькими емоціями. Характерні асиметрія сухожильних рефлексів, наявність патологічних рефлексів, мозочкових порушень. Досить швидко формуються когнітивні розлади.

Післяенцефалітичний паркінсонізм описано у 1917 р. австрійським ученим Економом як результат перенесеного епідемічного енцефаліту. Клінічні вияви цієї форми паркінсонізму можуть спостерігатися також у гострій стадії вірусних енцефалітів, при СНІД, нейроборельозі. Клінічна картина захворювання розвивається гостро, починається з підвищення температури тіла, міалгій, загальномоозкової симптоматики. Окрім явищ паркінсонізму, спостерігають специфічні симптоми (виражена гіперсомнія, окулогірни кризи, окорухові порушення, напади заціпеніння або парадоксальної кінезії, дистонії, міоклонії, пірамідні знаки). Явища тремору переважають над ригідністю. Характерні вегетативні порушення: підвищена сальність шкіри та волосся, гіперсаливація, гіпергідроз, вазомоторні порушення. Іноді спостерігається розвиток деменції.

Посттравматичний паркінсонізм. Найчастіше розвивається внаслідок тяжкої ЧМТ або після повторних легких ЧМТ. Після тяжкої ЧМТ паркінсонічний синдром спостерігається у разі безпосереднього травматичного пошкодження підкіркових гангліїв або дифузного пошкодження аксонів у глибоких відділах великих півкуль унаслідок ротаційного прискорення в момент травми. При цьому паркінсонізм характеризується гіпокінезією, постуральною нестійкістю і не має прогресивного характеру. При нейровізуалізації часто виявляються структурні зміни в підкіркових гангліях.

Часті повторні легкі ЧМТ, особливо в осіб, які займаються контактними видами спорту (бокс, східні единоборства), можуть призводити до розвитку енцефалопатії боксерів. Для неї характерні симптоми екстрапірамідних порушень, зазвичай симетричних, водночас діагностують пірамідні, мозочкові, псевдобульбарні порушення, когнітивні розлади. Вважають, що причиною виникнення цієї форми вторинного паркінсонізму є дрібні ушкодження в ділянці ніжок мозку, які призводять до нейродегенеративного порушення нігостріарного тракту.

Токсичний паркінсонізм спостерігають у разі отруєння марганцем, чадним газом, пестицидами, гербіцидами, метанолом, етанолом, героїном. Нині найчастіше трапляється паркінсонізм, зумовлений внутрішньовенним застосуванням меткатіону (ефедруну) — сурогатного наркотичного засобу, який отримують з фенілпропаноламінівмісних препаратів шляхом додавання перманганату калію. Розви-

вається ефедронна енцефалопатія. Ознаки ураження головного мозку з'являються в середньому через 6—7 міс від початку регулярного введення препарату. У ранній стадії на тлі неспецифічної симптоматики (головний біль, астенизація, поліневропатія) виявляються ознаки акінетико-ригідного синдрому: підвищення м'язового тону, м'язова дистонія, тремор пальців рук і повік, гіпомімія, гіперсомнія, апатичність. Характерні також вегетативні розлади: тахікардія, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз, акроціаноз. У пізній стадії захворювання прогресують акінетико-ригідні порушення, які поєднуються з пірамідними і церебелярними розладами (гіперрефлексія, патологічні рефлексії, інтенційний тремор, адіадохокінез тощо). Посилюються поліневритичні розлади з наростанням симптомів сенсорної атаксії, формуються астенодепресивні реакції. Зворотний розвиток захворювання можливий лише на ранній стадії.

Медикаментозний паркінсонізм зумовлюють блокада дофамінових (D_2) рецепторів нейролептиками, виснаження катехоламінергічних депо препаратами раувольфії, α -метилдофи, флунаризину, цинаризину, літію тощо. Медикаментозний паркінсонізм — одна з найчастіших форм вторинного паркінсонізму. Її частка становить від 4 до 10 % від усіх випадків захворювання. Найчастіше він пов'язаний із застосуванням нейролептиків (нейролептичний паркінсонізм), тому його поширеність найвища серед пацієнтів психіатричних клінік та амбулаторних психіатричних установ.

Рідше розвиток медикаментозного паркінсонізму спричиняють інші лікарські засоби:

- агоністи дофамінових рецепторів (метоклопрамід, Дипразин, флунаризин, циннаризин);
- препарати, які знижують кругообіг дофаміну в синапсах (метилдофа);
- центральні симпатолітики, котрі виснажують запас дофаміну в нервових терміналях (резерпін, тетрабеназин).

Нейролептичний паркінсонізм виникає у 10—15 % пацієнтів, які приймають нейролептики. Вірогідність розвитку паркінсонізму залежить від здатності препарату спричинити блокування D_2 -рецепторів. Найчастіше розвиток побічного ефекту спостерігається при вживанні неселективних нейролептиків (галоперидол, Аміназин, Трифтазин). Наявність органічного ураження головного мозку збільшує ймовірність розвитку нейролептичного паркінсонізму. Його симптоми розвиваються через кілька днів або тижнів від початку прийому препарату. Великі дози нейролептиків, різке збільшення дози або відміна холінолітичного коректора провокують розвиток паркінсонізму. У клінічній картині нейролептичного паркінсонізму трапляються також симптоми, які не характерні для хвороби Паркінсона: окорухові кризи, оральні гіперкінези, тризм, тортіколіс, кризи опістотонусу. Найчастіше симптоматика розвивається з обох боків. Можли-

вий розвиток злоякісного нейролептичного синдрому. Після відміни препарату відбувається регрес симптоматики, зазвичай протягом декількох тижнів. У деяких випадках, особливо у пацієнтів похилого віку, симптоми можуть зберігатися роками.

Вияви вторинного паркінсонізму можуть спостерігатися при об'ємних процесах (пухлина, абсцес, гума, туберкулома в ділянці базальних гангліїв або чорної субстанції).

Хворобу слід диференціювати з есенціальним тремором який часто генетично детермінований. Ця форма тремору характеризується більш високою частотою (7—9 рухів за 1 с), появою під час емоційного напруження, а також у разі рухів (кінетичний тремор), тоді як паркінсонічний тремор є статичним. Вживання невеликої кількості алкоголю зменшує вияви есенціального тремору, що є важливим діагностичним тестом.

Під час диференційного діагнозу слід враховувати мультисистемні дегенерації нервової системи, які нагадують симптоми паркінсонізму (гепатоцеребральна дистрофія, паркінсонізм — бічний аміотрофічний склероз — деменція, оливо-понтocereбелярна дегенерація, ювенільна форма хореї Гентінгтона тощо).

Лікування

Основні завдання лікування хворих на паркінсонізм: компенсація дофамінового дефіциту та його наслідків — корекція дисбалансу нейромедіаторів, уповільнення прогресування захворювання — збереження і захист дофамінових нейронів, активація відновних процесів і стимуляція синтезу дофаміну.

Для досягнення поставлених завдань слід дотримуватися таких принципів терапії паркінсонізму:

- лікування призначають не пізніше ніж через 6 міс після встановлення правильного діагнозу;
- безперервний прийом протипаркінсонічних засобів (ППЗ) упродовж всього життя;
- лікування починають зазвичай з монотерапії одним із ППЗ;
- препаратом вибору може бути будь-який ППЗ (за відсутності протипоказань), зокрема холінолітик;
- монотерапію починають з мінімальних доз. Оптимальну дозу підбирають поступово, протягом не менше ніж 3—4 тиж;
- комбіновану терапію призначають у разі недостатньої ефективності монотерапії з додаванням другого ППЗ також у мінімальній дозі з подальшим поступовим її збільшенням;
- у разі появи побічних ефектів необхідно зменшити дозу або відмінити препарат, який спричиняє побічний ефект. При можливій втраті ефективності терапії слід переглянути дози і кратність прийому інших ППЗ;
- тривале лікування хвороби Паркінсона препаратами леводопи з часом призводить до виникнення моторних флуктуацій та медикаментозних дискінезій, що потребує спеціальної корекції.

Оцінювати ефективність препарату можна, використовуючи прості тести:

- тест пронації-супінації кисті;
- тест руху кисті між двома точками, розташованими на відстані 30 см одна від одної;
- тест швидких рухів пальців кисті (наприклад, постукування по черзі пальцями кисті по столу);
- тест ходьби на відстань 7 м і назад з поворотом тулуба.

Поступове збільшення дози препарату в міру наростання ступеня тяжкості захворювання є неминучим. Крім того, з прогресуванням хвороби зменшується тривалість дії разової дози, що зумовлює необхідність збільшення кратності прийому препарату.

Відомі 5 напрямів терапевтичної корекції порушень обміну дофаміну у хворих на паркінсонізм.

Перший напрям — посилення синтезу дофаміну в нігостріарних нейронах за допомогою препаратів, які містять L-дофу (діоксофеніл-L-аланін як метаболічний попередник дофаміну). Ці препарати є комплексними, оскільки до їх складу також входять інгібітори дофа-декарбоксілази, які уповільнюють перетворення L-дофи на дофамін (Наком, Левокон, Мадопар). Приймати L-дофу починають у дозі 100 мг до 3 разів на добу, а потім, якщо потрібно, дозу збільшують. Доза, при якій настає терапевтичний ефект, може бути різною, але зазвичай не перевищує 500 мг/добу у 3—4 прийоми. Максимальна добова доза — 1000 мг L-дофи.

Другий напрям — стимуляція безпосередньо дофамінових рецепторів стріатуму. З цією метою застосовують агоністи дофаміну, які поділяють на дві групи: 1) похідні алкалоїдів ріжків: бромокриптин (Парлодел), перголід, лізурид; 2) синтетичні неерголінові препарати: Проноран, праміпексол, ропінірол. Важливою особливістю застосування синтетичних неерголінових засобів, особливо праміпексолу, є висока ефективність щодо усунення тремору. Початкова доза праміпексолу — 0,125 мг тричі на добу, максимальна — 1,5 мг тричі на добу.

Третій напрям — стимуляція виділення дофаміну з пресинаптичної частини нігостріарних нейронів за допомогою препарату Неомідантану (амантадину), який призначають у дозі 100—300 мг 2—3 рази на добу.

Четвертий напрям — вживання центральних холінолітиків, котрі зменшують високу холінергічну активність хвостатого ядра (Циклодол, Паркопан, Норакін тощо). Лікування починають з малих доз (1/2 таблетки 2—3 рази на добу), потім препарати призначають до 3 разів на добу. Слід урахувати, що ці препарати можуть зумовити порушення акомодації, сухість у роті, закрепи тощо.

П'ятий напрям — використання інгібіторів MAO типу Б — Юмекс (селегелін) по 5 мг двічі на добу. Цей препарат зменшує катаболізм дофаміну, а отже, збільшує його кількість і тривалість дії на дофамінові рецептори.

Відносно недавно почали застосовувати препарат нового покоління — незворотний інгібітор MAO-B разагілін (Азилект). У дослідженнях показана здатність разагіліну позитивно впливати на перебіг патологічного процесу при хворобі Паркінсона, що дає підставу віднести цей препарат до перспективних.

Для поліпшення метаболізму препаратів, що містять L-дофу, останнім часом рекомендують інгібітори ферменту катехол-O-метилтрансферази (КОМТ), які гальмують небажане перетворення L-дофи на 3-о-метилдофу. До таких інгібіторів належить препарат толкапон. Особливе місце відведено препарату Сталево, який містить L-дофу, інгібітор дофа-декарбоксілази — карбідопу та інгібітор КОМТ — ентакапон. Унікальна комбінація його складових забезпечує зменшення периферичного метаболізму L-дофи, підтримку її постійного рівня у кровотоку та сприяє більш рівному, передбачуваному доправленні леводопи до головного мозку. Він полегшує боротьбу з леводопа-індукованими флуктуаціями. Є дані про те, що раннє призначення цієї комбінації може запобігти або відстрочити початок ускладнень унаслідок терапії леводопою.

Заслугує на увагу застосування засобів, які впливають на тремор. З цією метою використовують адреноблокатори (анаприлін, пропранолол, Обзидан тощо). Рекомендуються невеликі дози — 0,01—0,02 г 2—3 рази на добу. Ці препарати, як і деякі протиепілептичні засоби (вальпроати, гексамідин) зменшують високу збудливість структур мозку, які генерують тремор.

Іноді суттєвий позитивний вплив мають трициклічні антидепресанти, які зменшують зворотне захоплення дофаміну (амітриптилін, Меліпрамін). Хворим на паркінсонізм слід уникати вживання антагоністів кальцію, препаратів раувольфії, папаверину гідрохлориду, антиаритмічних засобів, транквілізаторів, які негативно діють на дофамінергічну систему.

Препарат для початку медикаментозної терапії обирають з урахуванням віку хворого, форми захворювання та рівня необхідної функціональної активності хворого. Для хворих віком менше ніж 70 років з переважанням симптомів ригідності та гіпокінезії лікування слід починати з інгібіторів MAO-B — селегіліну, амантадину або агоністів дофамінових рецепторів. У разі тремтячої форми захворювання ефективнішими є антихолінергічні препарати. У комплексне лікування слід вводити препарати, які містять L-дофу, лише в тих випадках, коли хворі на паркінсонізм мають утруднення із самообслуговуванням. У хворих віком понад 70 років лікування рекомендують починати з малих доз препаратів, які містять L-дофу. Це пов'язано з тим, що у хворих похилого віку інші групи препаратів менш ефективні й часто спричиняють соматичні та психічні побічні ефекти.

Хірургічне лікування. На сучасному етапі розвитку медицини хірургічне лікування застосовують

лише у тих хворих, у яких після кваліфікованого використання всіх можливостей фармакотерапії не вдалося досягти достатнього ефекту.

Стереотаксичні операції. Суть операцій — стереотаксичне руйнування вентролатерального ядра таламуса, яке розриває патологічні кільцеві зв'язки, котрі формують захворювання. Операція може бути двобічною, що зменшує тремор і м'язову ригідність. Тривалість ефекту — різна (від кількох місяців до 1—3 років). Патологічні кільцеві зв'язки, на жаль, можуть знову відновитися.

Іншим поширеним методом лікування є хронічна високочастотна електростимуляція глибоких структур мозку з використанням імплантованих електродів (функціональна нейрохірургія). Її завдання — перервати палідо-таламо-кортикальні нейрональні «контури», які патологічно функціонують. Глибинна електростимуляція має переваги перед деструктивними операціями: її можна проводити з обох боків, вона асоціюється з меншою кількістю ускладнень та більш виразним ефектом щодо основних клінічних виявів паркінсонізму.

Література

1. Артемьев Д. В., Нодель М. Р., Хатиашвили И. Т. Болезнь Паркинсона — возможности лечения // Неврол. журн. — 2000. — № 2. — С. 53—59.
2. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: МЕДпресс-информ, 2000. — 416 с.
3. Диагностика и медикаментозное лечение болезни Паркинсона (зарубежный опыт) / Подгот. С. Костюченко // НейроNews. — 2011. — № 7 (34). — С. 54—61.
4. Иллариошкин С. Н. Конформационные болезни мозга. — М.: Янус, 2003. — 211 с.
5. Евтушенко С. К., Головаченко Ю. И., Труфанов Е. А. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы (лекция) // Междунар. неврол. журн. — 2014. — № 4 (66). — С. 16—31.
6. Карабань И. Н., Карабань Н. В., Карасевич Н. В. Патогенетические основы медикаментозной терапии болезни Паркинсона // Междунар. мед. журн. — 1998. — Т. 5, № 1. — С. 57—60.
7. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. — М.: МЕДпрессинформ, 2012. — 315 с.
8. Нодель М. Р. Болезнь Паркинсона. Современные возможности терапии: методические рекомендации / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2008. — 40 с.
9. Слободин Т. Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона // НейроNews. — 2011. — № 7 (34). — С. 22—27.
10. Суховерская О. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение // Междунар. неврол. журн. — 2014. — № 6 (68). — С. 16—24.
11. Шток В. Н., Иванова-Смоленская И. А., Левин О. С. Экстрапирамидные расстройства: Рук-во по диагностике и лечению. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.
12. Шток В. Н., Федорова Н. В. Лечение паркинсонизма. — М., 1997. — 196 с.
13. Antonini A. Movement disorders: towards new therapies in Parkinson's disease // Lancet. Neurol. — 2012. — Vol. 11, N 1. — P. 7—8.
14. Braak H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiol. Aging. — 2003. — Vol. 24. — P. 197—211.
15. Desplats P., Lee H. J. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106. — P. 13010—13015.
16. Parkinson's disease. The treatment options / Ed. by P. Lewitt, W. Oertel. — London: MartinDunitz Ltd, 1999. — 260 p.

Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и лечении болезни Паркинсона и вторичного синдрома паркинсонизма

Лекция посвящена актуальной проблеме неврологии — болезни Паркинсона и вторичному синдрому паркинсонизма. Приведены современные взгляды на этиопатогенез, клинические проявления, дифференциальный диагноз и критерии диагностики болезни Паркинсона и вторичного паркинсонизма. Изложены основные принципы лечения паркинсонизма.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма, экстрапирамидная система, диагностика, лечение.

О. А. MIALOVYTSKA

О. О. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern views on etiopathogenesis, diagnosis and treatment of Parkinson's disease and secondary parkinsonism

The lecture deals with Parkinson's disease and secondary parkinsonism which constitute an important problem of neurology. The lecture presents modern views on etiopathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis and criteria for diagnosis of Parkinson's disease and syndrome. The main principles of Parkinsonian syndrome are given.

Key words: Parkinson's disease, syndrome of parkinsonism, exstrapyramidal system, diagnosis, treatment.