

*Лекция*

**Заболевания  
экстрапирамидной  
системы  
(болезни движения)**

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

# Два основных синдрома экстрапирамидных расстройств

- Гипокинетически-гипертонический (акинетико-ригидный)

*поражение черной субстанции либо медиальной части бледного шара*

- Гиперкинетически-гипотонический

*поражение различных отделов полосатого тела*

**Гипокинетически-  
гипертонический синдром –  
синдром паркинсонизма**

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

# Этиология паркинсонизма

**Идиопатический  
паркинсонизм**  
(болезнь Паркинсона)

**> 70%**

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

Сосудистый  
паркинсонизм

Токсический и лекарствен-  
ный паркинсонизм

Посттравматический паркинсонизм

Постэнцефалитический паркинсонизм

# Эпидемиология болезни Паркинсона

- Распространенность – **150-350** случаев на 100 000 населения, или:

в возрасте 55–64 года – **1%** популяции;

65–74 года – **2%** популяции;

старше 75 лет – **3-4%** популяции.

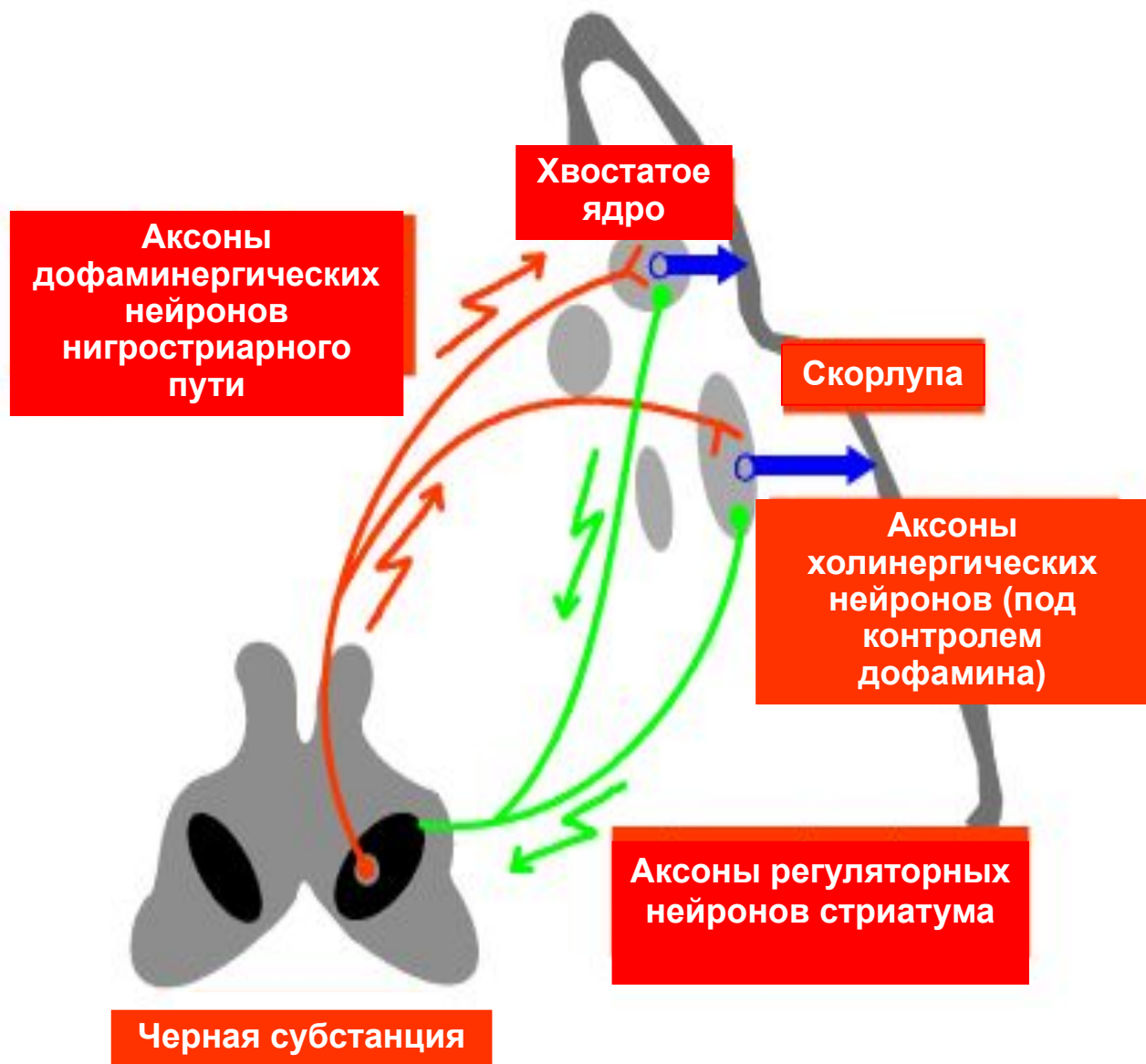
*Итого в РФ – **свыше 200 тысяч** больных.*

- Заболеваемость – **16-20** случаев на 100 000 населения в год

*В РФ – около **30 тысяч** новых больных в год.*

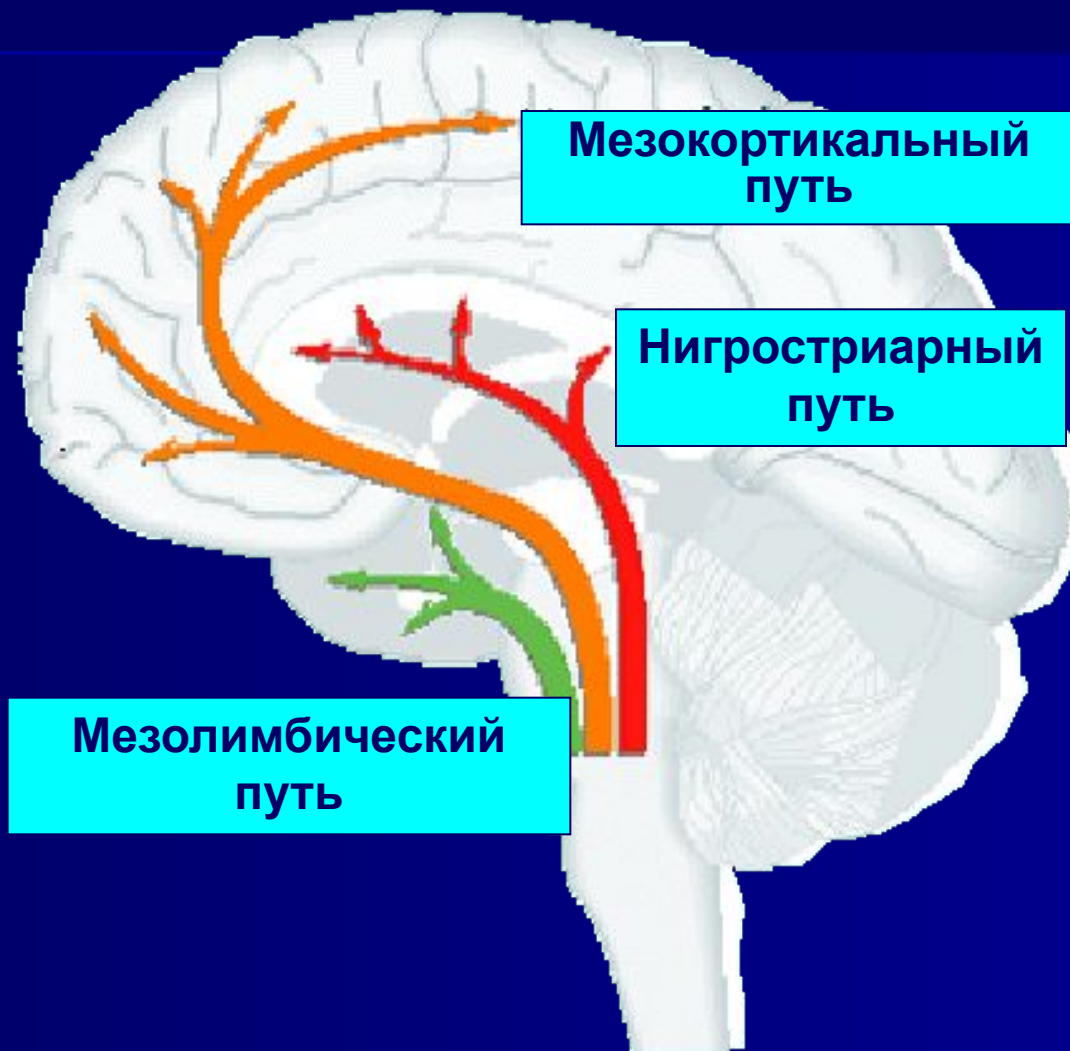
- Не менее **35%** случаев болезни Паркинсона остаются не диагностированными.

# Болезнь Паркинсона проявляется, когда :



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

# Болезнь Паркинсона – заболевание всего мозга



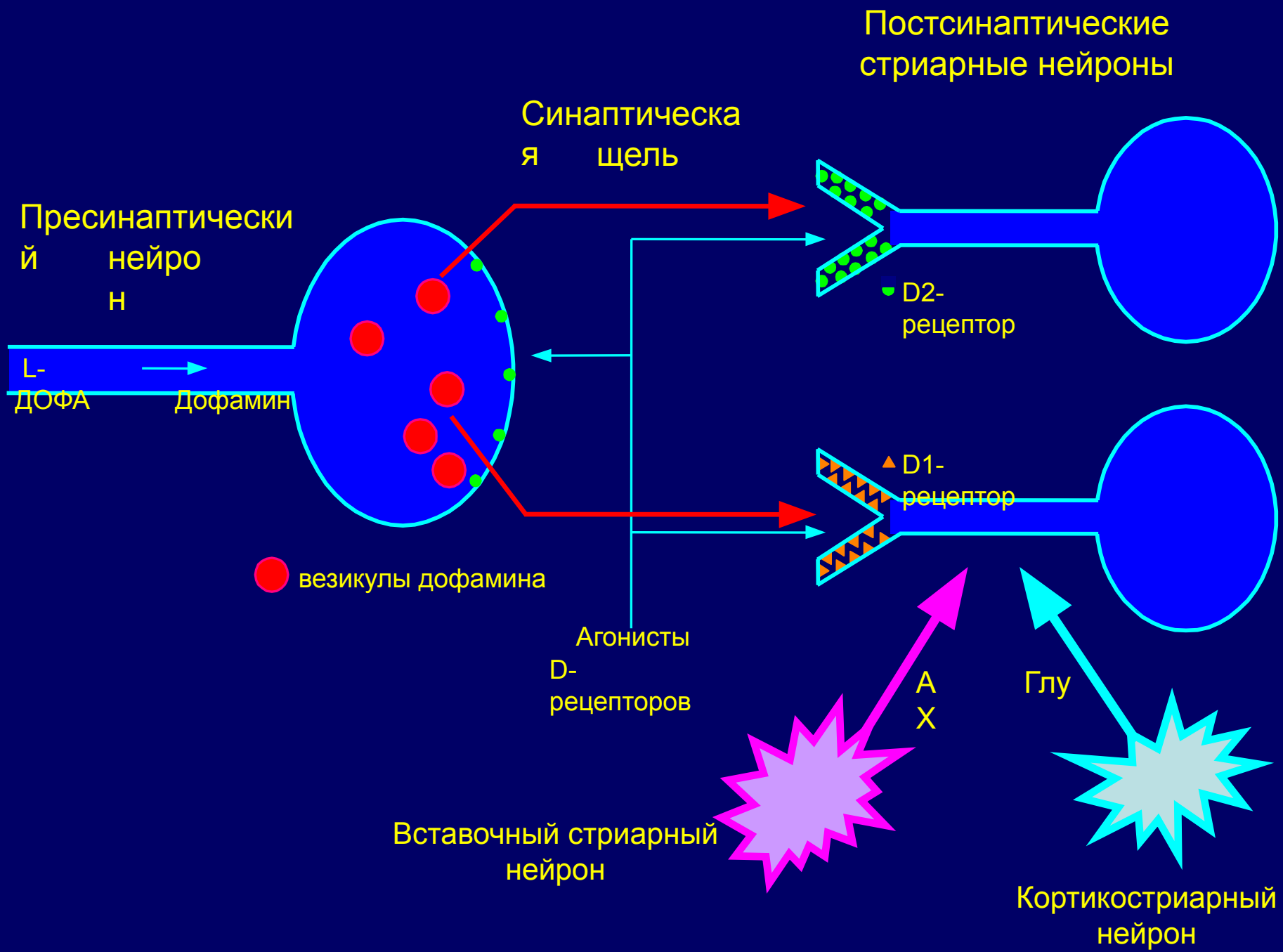


# Клиническая характеристика болезни Паркинсона

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

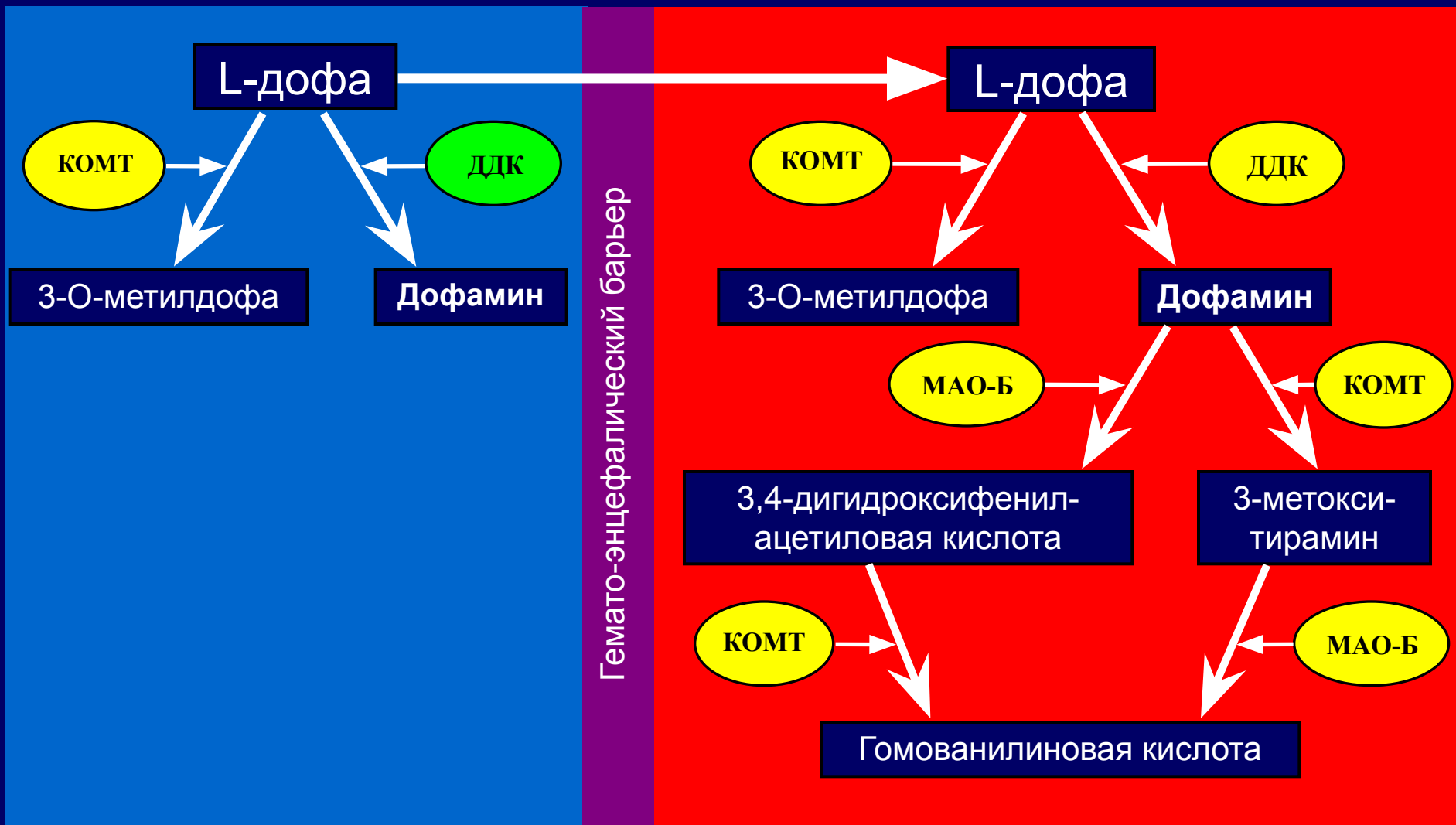
# Немоторные проявления болезни Паркинсона

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



# Периферические ткани

# Центральная нервная система



Гемато-энцефалический барьер

# Группы противопаркинсонических препаратов

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

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

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

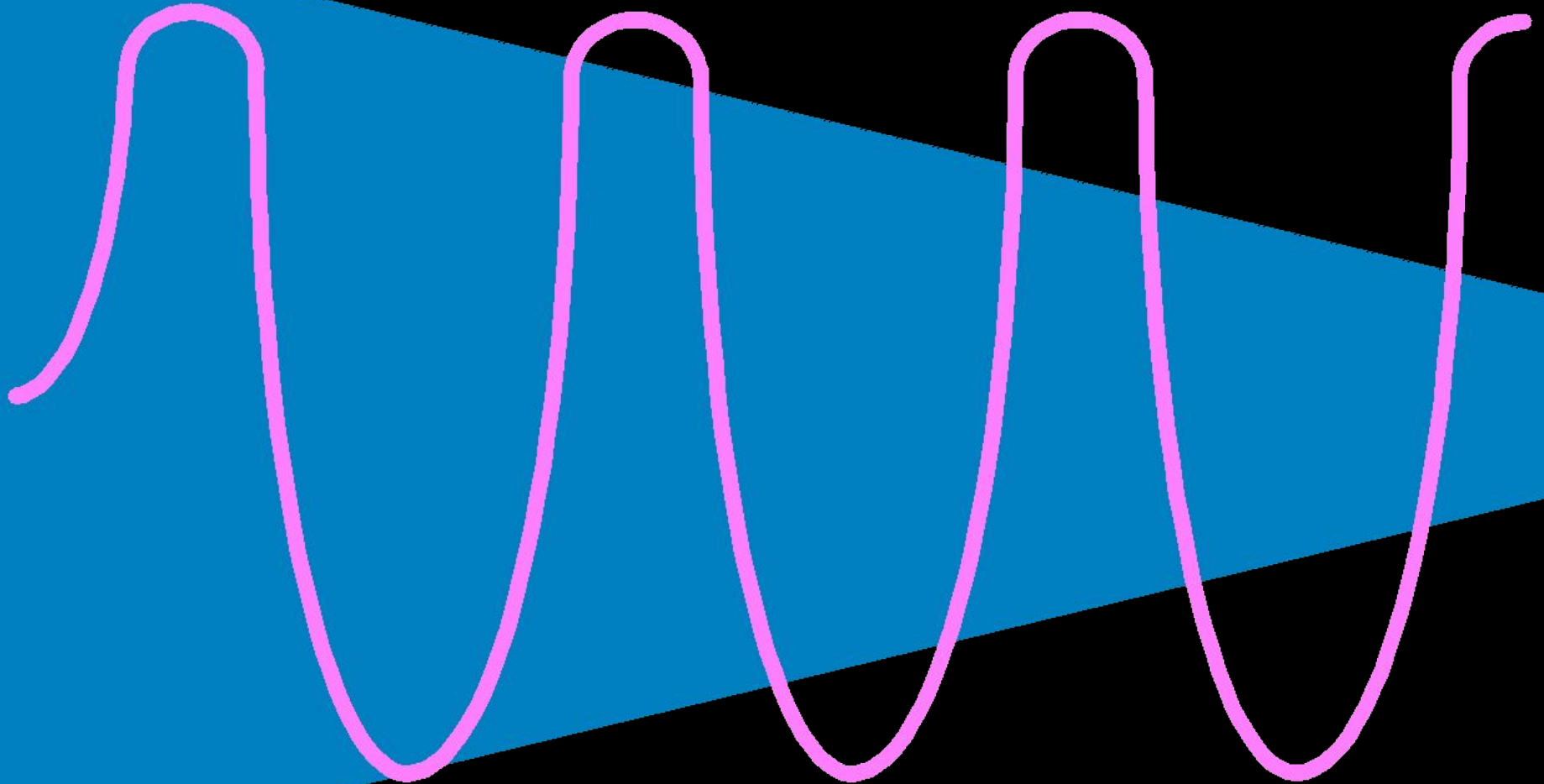


# Двигательные осложнения длительной леводопа-терапии

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



**Дискинезии**



**Акинезия периода  
«выключения»**

# Механизмы двигательных флюктуаций при лечении леводопой

## *Периферическая фармакокинетика :*

- замедненное опорожнение желудка;
- конкуренция аминокислот.

## *Центральная фармакокинетика :*

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

## *Центральная фармакодинамика :*

- повреждение дофаминовых рецепторов и нарушение профиля их чувствительности

# Некоторые общие принципы терапии леводопой

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

# Преимущества использования агонистов ДА-рецепторов при болезни Паркинсона

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

# Недостатки использования агонистов ДА-рецепторов при болезни Паркинсона

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

## **Ингибиторы МАО-Б**

- селегилин,
- разагилин

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

## **Ингибиторы КОМТ**

- энтакапон,
- толкапон

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

## **Амантадины**

- мидантан,
- ПК-мерц

*Умеренный противопар-  
кинсонический эффект.*

## **Центр. холинолитики**

- тригексифенидил
- бипериден
- трипериден и др.

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

# Нейрохирургические методы лечения болезни Паркинсона

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





# Гиперкинетически-гипотонический синдром –

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



Раствормаживание нейронов соподчиненных (низших) систем



Насильственные движения (гиперкинезы)

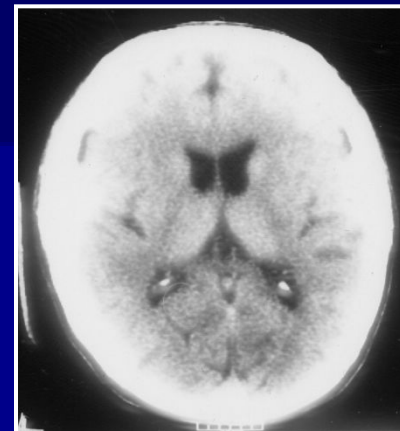
# Болезнь (хорея) Гентингтона

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



# Болезнь (хорея) Гентингтона

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





# Эссенциальный тремор

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



# Лечение эссенциального тремора

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



# Дистония – сборный термин для определения большой группы экстрапирамидных заболеваний

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

# Торсионная дистония (генерализованная форма идиопатической дистонии)

## Дофа-чувствительная

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



Полный регресс симптомов  
на фоне малых доз L-дофа

## Дофа-нечувствительная

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



Отсутствие эффекта L-дофа,  
тяжелая инвалидизация

# Для торсионной дистонии характерно:

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



# Лечение дофа-нечувствительной формы торсионной дистонии

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





## Фокальные формы дофанечувствительной дистонии:

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

## Лечение фокальных форм дистонии:

**ботулинический токсин**

*(ботокс, диспорт и т.д.)*







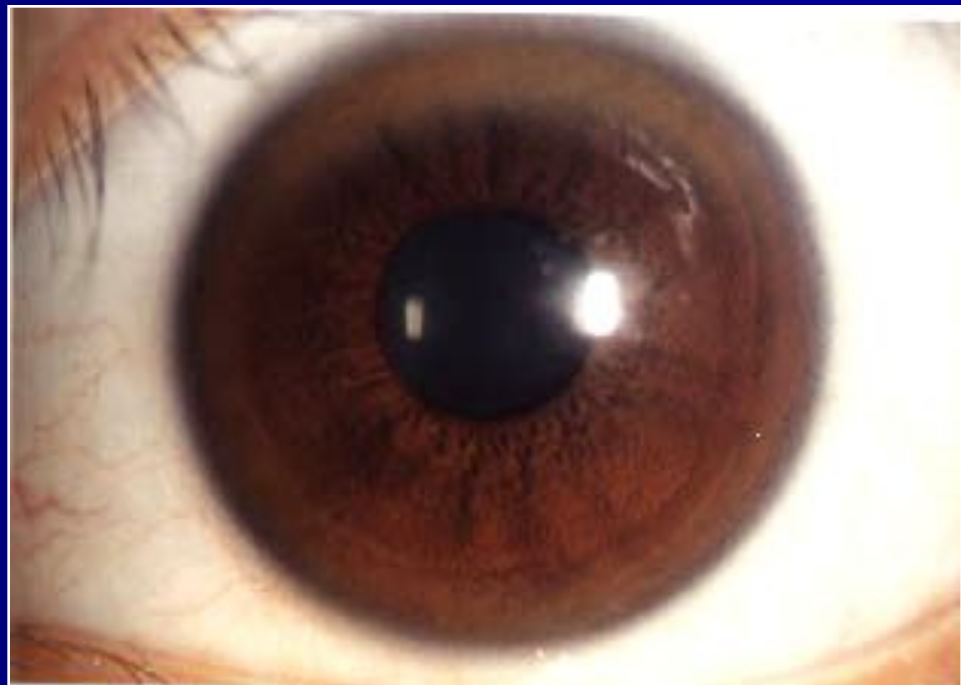
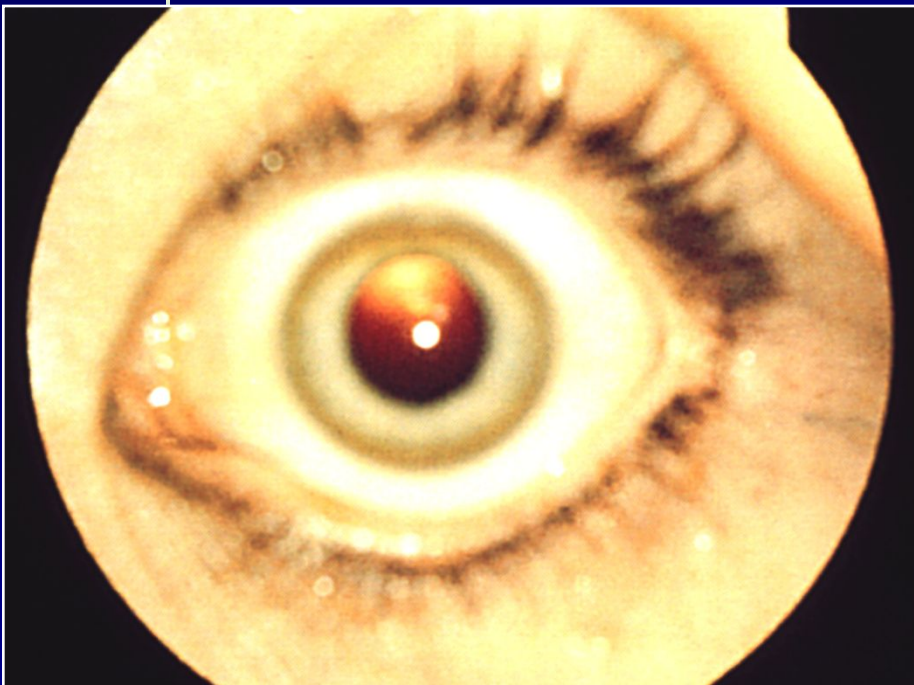
# Гепато-лентикулярная дегенерация (гепато-церебральная дистрофия, болезнь Вильсона–Коновалова)

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

# Диагностика гепатолентикулярной дегенерации

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

# Кольцо Кайзера-Флейшера



# Лечение гепатолентикулярной дегенерации

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