

АТИПИЧНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

ЛЕКЦИЯ

В лекции освещаются вопросы дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма при других нейродегенеративных заболеваниях. Описаны критерии диагностики и основные клинические черты различных форм атипичного паркинсонизма, представлен обзор современных методов лекарственной и нелекарственной терапии.

Ключевые слова:
болезнь Паркинсона
атипичный паркинсонизм

Современные представления об «атипичном паркинсонизме» имеют свою историю развития. В этой истории можно выделить несколько этапов, и каждый этап содержит свои архетипы атипичного паркинсонизма. Шарко был первым, кто начал отделять типичные проявления болезни Паркинсона (тремор покоя, брадикинезия, ригидность и постуральные нарушения) от похожих симптомов других заболеваний, и ввел такие термины, как *стертые формы* (*formae frustae*) и *атипичная болезнь Паркинсона* (*atypical Parkinson's disease*). Термин «паркинсонизм» родился гораздо позже, после повсеместного распространения эпидемии эпидемического энцефалита, и стало понятно, что паркинсонизм может быть не только идиопатическим (болезнь Паркинсона), но и вторичным. В ранних концепциях XIX в. говорится только о типичной и атипичной болезни Паркинсона и упоминаются такие варианты атипичных форм, как «болезнь Паркинсона без ригидности», «случаи без типичного тремора», «с атипичными позами» (экстензия вместо флексии), «с синдромом, похожим на гемиплегию» (*hemiplegic Parkinson's disease*).

Первый вариант (паркинсонизм без ригидности) в современной литературе не обсуждается, его существование остается дискуссионным. Проблема в том, что на ранних стадиях болезни не всегда удается доказательно отличить полное отсутствие гипертонуса от его минимального повышения. По-видимому, такие формы паркинсонизма выглядят «атипичными» только на ранних стадиях труднодиагностируемой болезни Паркинсона. Что же касается других вышеперечисленных форм «атипичной болезни Паркинсона», то в современных трактовках все они трансформировались из атипичной болезни Паркинсона в синдром паркинсонизма при других, ранее не известных заболеваниях, таких как прогрессирующий супрануклеарный (надъядерный) паралич, кортикобазальная дегенерация, мультисистемная атрофия, болезнь диффузных телец Леви и др. Именно эти формы нейродегенеративных заболеваний принято относить сегодня к вариантам атипичного паркинсонизма, и о них пойдет речь в этой статье.

Параллельно описанию этих новых заболеваний уточнялись и совершенствовались критерии диагностики типичной болезни Паркинсона, которые постепенно принимали ту форму, которая рекомендована сегодня к всеобщему использованию. Эти критерии позволяют сегодня не только диагностировать более или менее надежно болезнь Паркинсона, но и сомневаться в ней, и даже исключать ее полностью, понуждая тем самым врача подозревать другие дегенеративные заболевания и осуществлять дальнейший диагностический поиск.

Какие же клинические признаки могут заставить сразу сомневаться в диагнозе болезни Паркинсона? Согласно рекомендациям Американской академии неврологии к таким симптомам относятся:

- Ранние падения.
- Плохая откликаемость на леводопу.
- Симметричные моторные проявления.
- Отсутствие тремора.
- Ранние признаки периферической вегетативной недостаточности.
- Быстрое прогрессирование.

Термин «паркинсонизм» родился после повсеместного распространения эпидемии эпидемического энцефалита, и стало понятно, что паркинсонизм может быть не только идиопатическим (болезнь Паркинсона), но и вторичным

Дальнейшую детализацию (табл. 1) этих симптомов приводит Ирен Литван (I. Litvan, 2005).

Для адекватного распознавания атипичного паркинсонизма важно не только помнить позитивные и негативные критерии диагностики болезни Паркинсона, чтобы суметь своевременно распознать или, наоборот, исключить ее. Не менее важно знать основные клинические черты, из которых складывается портрет конкретных форм атипичного паркинсонизма.

Прогрессирующий надъядерный паралич. Эта болезнь (*синдром Ричардсона*) обычно начинается на 5–6-й декаде жизни, имеет типичное прогрессирующее течение и плохо поддается терапии. Клинические проявления характеризуются в основном триадой симптомов: 1) супрануклеарными нарушениями зрения, 2) псевдобульбарным синдромом (главным образом дизартрией),

3) ригидностью аксиальных мышц и дистонией мышц-разгибателей (в основном мышц шеи).

Начало болезни обычно проявляется нарушением баланса тела, неустойчивостью и падениями (обычно на спину) в связи с формированием аксиального (туловищного) акинетико-ригидного синдрома, который не откликается или плохо реагирует на леводопу. Дисбазия обусловлена несколькими факторами: постуральными нарушениями, аксиальной дистонией и нарушениями вертикального, а затем и горизонтального взора. Поначалу функции конечностей, особенно в дистальных отделах, остаются относительно сохранными. Прямая, «горделивая» осанка, иногда – ретроколлиз, со специфическими нарушениями движений глаз, облегчает клинический диагноз. Более всего страдают движения глаз вниз. Отсюда – название «симптом грязного галстука» Редкое мигание (более редкое, чем при болезни Паркинсона, иногда – менее 3 в минуту) производит впечатление необычного выражения лица («лицо аллигатора»). Возможен блефароспазм и апраксия открывания век. Тремор не характерен для этого заболевания или выражен минимально.

Известны варианты болезни с хорошей, но непродолжительной реакцией на леводопу, а также такая форма, которая в наши дни получила название чистой акинезии. Возможно, именно последняя форма прогрессирующего надъядерного паралича в начале XX в. описывалась как атипичная «болезнь Паркинсона без ригидности». Вариабельные когнитивные и поведенческие нарушения обычно сопровождают вышеописанную картину.

Таблица 1. Симптомы, позволяющие предполагать атипичный паркинсонизм

Моторные

- Быстрое прогрессирование
- Ранние падения
- Отсутствие, плохая или нестойкая реакция на леводопу
- Миоклонус
- Пирамидные знаки
- Мозжечковые знаки
- Ранняя дизартрия и/или дисфагия
- Ранняя дистония/контрактуры (не связанные с лечением)

Вегетативные

- Импотенция/фригидность у женщин
- Ранняя ортостатическая гипотензия, не связанная с лечением
- Ранние и/или тяжелые нарушения мочеиспускания

Глазодвигательные

- Отчетливое замедление саккад
- Трудности инициации саккад, взора (окуломоторная апраксия)
- Супрануклеарный паралич взора
- Нистагм

Когнитивные и поведенческие нарушения

- Ранняя и тяжелая деменция
- Зрительные галлюцинации, не вызванные лечением
- Идеомоторная апраксия
- Сенсорное или зрительное игнорирование/корковые нарушения

Таким образом, клинический портрет прогрессирующего надъядерного паралича включает такие наиболее характерные черты, как симметричная акинезия или ригидность, причем больше проксимальная, чем дистальная; анормальная поза, особенно ретроколлиз; плохая откликаемость на леводопу; ранняя дисфагия и дизартрия; раннее нарушение постуральных функций.

Для адекватного распознавания атипичного паркинсонизма важно не только помнить позитивные и негативные критерии диагностики болезни Паркинсона, но и знать основные клинические черты, из которых складывается портрет конкретных форм атипичного паркинсонизма

Множественная системная атрофия (МСА). Ядром клинической картины МСА является комбинация симптомов периферической вегетативной недостаточности (ПВН), паркинсонизма, мозжечковой атаксии и пирамидных знаков в разных соотношениях. Клиническая классификация МСА в последние годы претерпела существенные изменения. Если раньше МСА включала в себя три формы заболевания (стрионигральную дегенерацию, оливодентоцеребеллярную атрофию и синдром Шая – Дрейджера), то в настоящее время в составе МСА выделяют лишь первые две формы, а именно: 1) вариант с преобладанием проявлений паркинсонизма (тип MSA-P) и 2) с доминированием церебеллярной атаксии (тип MSA-C). Что же касается вегетативной недостаточности, то ее проявления считаются вариабельными и присущими обоим вышеуказанным формам. Таким образом, синдром Шая – Дрейджера утратил клиническую самостоятельность и, по сути, «растворился» в двух других формах.

Критерии диагностики МСА в настоящее время выглядят следующим образом:

■ Синдром паркинсонизма или мозжечковая атаксия **плюс:**

■ Как минимум одно из проявлений ПВН (ортостатическая гипотензия, императивные позывы на мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, эректильная дисфункция, хронический запор).

■ Как минимум одно из следующих дополнительных проявлений: симптом Бабинского и гиперрефлексия, стридор, быстро прогрессирующее течение паркинсонизма, плохая откликаемость его на леводопу, дисфагия в первые 5 лет болезни, на МРТ атрофия скорлупы, ствола мозга или мозжечка, гиперметаболизм в указанных областях мозга по данным ПЭТ.

Довольно часто встречается депрессия. Возможны когнитивные нарушения (деменция выявляется примерно в 5%).

Кортико-базальная дегенерация. Спорадическое дегенеративное медленно прогрессирующее заболевание зрелого возраста, проявляющееся асимметричным акинетико-ригидным синдромом, сопровождающимся другими («паркинсонизм плюс») произвольными движениями (мио-

клонус, асимметричная дистония, тремор) и латерализованной корковой дисфункцией (апраксия конечности, синдром чужой руки, корковые сенсорные нарушения в виде астереогноза, расстройств дискриминационного чувства, чувства локализации). При поражении доминантного полушария возможно появление афазии, которая обычно не очень грубо выражена. Пирамидные знаки также встречаются, но обычно умеренно выражены, проявляясь лишь гиперрефлексией той или иной степени выраженности.

Весьма характерны прогрессирующая замедленность движений, гипомимия, ригидность мышц, поза сгибателей, дисбазия, постуральные расстройства и падения, «неловкость» в одной из конечностей (чаще всего в руке), корковый миоклонус. Возможны лобные знаки в виде хватательного рефлекса и паратонии. Когнитивный дефект развивается на более поздних этапах болезни. Его проявления иногда перекрываются с симптомами лобно-височной деменции.

Клинический портрет прогрессирующего надъядерного паралича включает такие наиболее характерные черты, как симметричная акинезия или ригидность, причем больше проксимальная, чем дистальная; анормальная поза, особенно ретроколлиз; плохая откликаемость на леводопу; ранняя дисфагия и дизартрия; раннее нарушение постуральных функций

Макроскопически при кортико-базальной дегенерации выявляется асимметричная атрофия лобной и теменной коры, особенно в области, окружающей роландову и сильвиеву борозду. Не менее характерна депигментация черной субстанции. В далеко зашедших стадиях болезни асимметричная лобно-теменная атрофия подтверждается данными КТ или МРТ. В начальных стадиях болезнь легко спутать с проявлениями болезни Паркинсона. Для правильной диагностики большое значение придается выявлению апраксических расстройств и гиперкинезов на фоне синдрома паркинсонизма. Напомним, что другое название, присвоенное этой болезни, – «прогрессирующая апраксическая ригидность».

Таким образом, в качестве ключевых симптомов-маркеров кортико-базальной дегенерации можно назвать акинетико-ригидный синдром, резистентный к леводопе, асимметричный с характерными «плюс-симптомами», а также латерализованную корковую дисфункцию (феномен «чужой руки», апраксию или нарушения сложных видов чувствительности).

Болезнь диффузных телец Леви. Болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ) считается вторым по частоте встречаемости после болезни Альцгеймера дегенеративным заболеванием, протекающим с деменцией в популяции пожилых людей. По-видимому, есть все основания для того, чтобы говорить о гиподиагностике БДТЛ в нашей популяции. Главным проявлением этого заболевания является прогрессирующая деменция. Ее характерными

чертами считаются флюктуации когнитивных нарушений и повторяющиеся эпизоды зрительных галлюцинаций.

Помимо психических нарушений, имеются и моторные проявления в виде симметричного синдрома паркинсонизма, возникновение которого не связано с применением нейролептиков.

Описан и ряд других проявлений, которые относятся к подтверждающим признакам болезни диффузных телец Леви: повторные падения и синкопы; транзиторные необъяснимые нарушения сознания; тяжелая ПВН (ортостатическая гипотензия, недержание мочи); повышенная чувствительность к нейролептикам; нарушения поведения, связанные с быстрым сном. Последний синдром встречается примерно у каждого второго с этим заболеванием.

По своему патогенезу основные формы атипичного паркинсонизма («паркинсонизм плюс» синдромы) разделяются на две большие группы *протеинопатий*: таупатии и синуклеинопатии. В основе такого разделения лежит название белка, внутриклеточная агрегация которого наблюдается при этих заболеваниях. В группу *таупатий* включены прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация и лобно-височная деменция с паркинсонизмом, связанная с X-хромосомой. К *синуклеинопатиям* относятся болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви и нейродегенерация с накоплением железа в мозге.

Кроме вышеперечисленных основных форм атипичного паркинсонизма, в эту группу также относят и некоторые другие дегенеративные заболевания, такие как болезнь Гентингтона, болезнь Фара, нейроакантоцитоз, болезнь Сегавы, Альцгеймера болезнь, а также все формы симптоматического (вторичного) паркинсонизма, в т. ч. нормотензивную гидроцефалию. При всех этих заболеваниях проявления паркинсонизма и окружающих его симптомов не отвечают критериям диагностики болезни Паркинсона, что и позволяет осуществлять клинический дифференциальный диагноз. Методы нейровизуализации редко помогают в дифференциальном диагнозе различных форм «паркинсонизма плюс», но достаточно эффективны в распознавании вторичного паркинсонизма.

В качестве ключевых симптомов-маркеров кортико-базальной дегенерации можно назвать акинетико-ригидный синдром, резистентный к леводопе, асимметричный с характерными «плюс-симптомами», а также латерализованную корковую дисфункцию (феномен «чужой руки», апраксию или нарушения сложных видов чувствительности)

В последние годы фенотипический спектр атипичного паркинсонизма значительно расширился. Список заболеваний, которые традиционно считаются причиной вторичного паркинсонизма (лекарственный, токсический,

посттравматический, сосудистый, постэнцефалитический, при объемных процессах, при гидроцефалии, постгипоксический), пополнился сегодня другими *редкими* причинами вторичного паркинсонизма:

- Отставленный паркинсонизм после анафилактического шока.
- Антифосфолипидный синдром.
- Бехчета болезнь.
- Пересадка костного мозга.
- Ожоговая травма.
- Артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL).
- Электротравма.
- Гемипаркинсонизм-гемиатрофия.
- Криоглобулинемия.
- Моя-моя болезнь.
- Рассеянный склероз.
- Паранеопластический синдром.
- Узелковый периартериит.
- Ревматическая полимиалгия.
- Радиационное поражение нервной системы.
- Психогенный паркинсонизм.
- Системная красная волчанка.

Выше мы уже приводили список симптомов, которые должны вызывать у врача сомнения в диагнозе болезни Паркинсона. Их анализ позволяет прийти к выводу, что все формы «паркинсонизма плюс» характеризуются более быстрым течением по сравнению с болезнью Паркинсона, наличием дополнительных симптомов, не свойственных болезни Паркинсона, и худшей откликом на леводопу. Таким образом, все существенные отличия «паркинсонизм плюс» от классической болезни Паркинсона можно сгруппировать в три основные категории:

- Особенности течения: *быстро прогрессирующий паркинсонизм*.
- *Нетипичные* для болезни Паркинсона проявления.
- Плохая или транзиторная реакция на леводопу.

В диагностике атипичного паркинсонизма трудно переоценить значение его синдромального окружения, т. е. того неврологического контекста, на фоне которого наблюдается паркинсонизм

Известны и другие дополнительные клинические ориентиры для осуществления дифференциального диагноза: *возраст* начала болезни, характер дебюта болезни (*течение*) и *синдромальное окружение* паркинсонизма. Так, паркинсонизм может возникать не только в зрелом и пожилом, но и в детском возрасте, но его этиология в разных возрастах имеет отличия:

- Детский: Вильсона – Коновалова болезнь, Сегавы болезнь, болезни накопления.
- Средний: энцефалит, хорея Гентингтона, метаболические расстройства.

■ Пожилой: болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, прогрессирующий супрануклеарный паралич, атрофические процессы в мозге.

Характер дебюта болезни (течение) также может иметь определенное дифференциально-диагностическое значение:

- Острое начало: постэнцефалитический паркинсонизм, сосудистый паркинсонизм.
- Подострое: постэнцефалитический паркинсонизм, сосудистый.
- Хроническое: дегенеративные заболевания.

Помимо клинической картины, в диагностике атипичного паркинсонизма используют также современные возможности нейровизуализации, транскраниальное ультразвуковое исследование и другие методы

Здесь необходимо отметить, что существует еще одна, особая форма течения паркинсонизма, а именно обратимый (транзиторный) паркинсонизм. Таким течением обладают некоторые постинфекционные и нейролептические формы этого синдрома.

В диагностике атипичного паркинсонизма трудно переоценить значение его синдромального окружения, т. е. того неврологического контекста, на фоне которого наблюдается паркинсонизм. Вместе с паркинсонизмом могут наблюдаться мозжечковая атаксия, пирамидный и другие неврологические синдромы:

- *Мозжечковая атаксия*: оливопонтocerebellарная атрофия (ОПЦА), Шая – Дрейджера синдром.
- *Пирамидные знаки*: ОПЦА, Шая – Дрейджера синдром, сосудистый паркинсонизм постэнцефалитический паркинсонизм (ПЭП), хорея Гентингтона, стрионигральная дегенерация (СНД).
- *Глазодвигательные*: ПЭП, постсинаптический паркинсонизм, ОПЦА.
- *ПВН*: Шая – Дрейджера синдром, СНД, ОПЦА.
- *Окулогирные кризы*: ПЭП, нейролептический паркинсонизм.

В процессе осуществления дифференциального диагноза атипичного паркинсонизма и болезни Паркинсона полезно также обращать особое внимание на выполнение теста тандемной ходьбы. Нарушение баланса тела в виде боковых шагов или неспособности выполнить тест могут служить дополнительнымстораживающим сигналом («красным флагом») возможного атипичного паркинсонизма, особенно в случае выраженного нарушения тандемной ходьбы.

Помимо клинической картины, в диагностике атипичного паркинсонизма используют также современные возможности нейровизуализации, транскраниальное ультразвуковое исследование и другие методы.

Лечение атипичного паркинсонизма зависит от его конкретной формы. При вторичных (симптоматических) вариантах паркинсонизма лечение основного заболевания имеет решающее значение. Сложнее обстоит дело с

лечением заболеваний из группы «паркинсонизм плюс». Как правило, они плохо откликаются на дофаминергические препараты, или лечебный эффект последних не столь выражен и стабилен. Но поскольку часть этих пациентов все же реагирует на антипаркинсонические средства, лечение этих заболеваний традиционно начинают с попыток назначения дофаминергических средств. При этом не обязательно соблюдение традиционных рекомендаций, разработанных для такого лечения при болезни Паркинсона. Например, возможно более раннее назначение дофасодержащих препаратов и – в случае необходимости – в достаточно высоких дозах. Другие антипаркинсонические препараты, такие как агонисты дофаминовых рецепторов и амантадины, еще менее эффективны при атипичном паркинсонизме.

Как и при других дегенеративных заболеваниях, здесь не противопоказаны антагонисты NMDA-рецепторов, метаболические, антиоксидантные, антиапоптозные и ноотропные средства. В целом эффективность этих препаратов в настоящее время оставляет желать лучшего, но перспективы лечения болезни Паркинсона и других дегенеративных заболеваний во многом связывают с созданием более эффективных лекарственных средств, обладающих вышеперечисленными свойствами.

Среди известных клинических симптомов атипичного паркинсонизма важное место занимают разнообразные немоторные проявления, лечение которых, как и при болезни Паркинсона, требует применения традиционно симптоматического лечения.

Так, депрессия чаще всего требует назначения трициклических антидепрессантов (если отсутствуют противопоказания) или ингибиторов обратного захвата серотонина. За рубежом с этой целью при болезни Паркинсона используют также электроконвульсивную терапию, которая обладает также и антипаркинсоническим действием.

Среди известных клинических симптомов атипичного паркинсонизма важное место занимают разнообразные немоторные проявления, лечение которых, как и при болезни Паркинсона, требует применения традиционного симптоматического лечения

Деменция требует немедленной отмены антихолинергических средств. Антихолинэстеразные препараты не противопоказаны такого рода пациентам. Однако их эффективность оставляет желать лучшего.

Уменьшение дизартрии при болезни Паркинсона достигается клоназепамом и логопедическими приемами. Иногда полезна коррекция антипаркинсонической терапии.

Избыточное слюноотечение можно преодолеть холинолитиками (но они менее эффективны), ботулотоксином, перевязкой слюновыделительного протока, пересечении барабанной струны.

Тремор действия, в отличие от паркинсонического тремора покоя, лучше откликается на β -адреноблокаторы, гексамидин и клоназепам.

Запоры рекомендуют преодолевать назначением цизаприда, который стимулирует перистальтику, а также форлакса, который не метаболизируется, безопасен и не имеет побочных эффектов. При усилении запоров возможна временная комбинация нескольких средств (например, препараты сены, вазелиновое масло, форлакс, размягчающие свечи, обильное питье, увеличение объема принимаемой пищи, клизмы и т. д.).

Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием дофасодержащих препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и иногда миорелаксантов.

Синдром беспокойных ног, в зависимости от его генеза, откликается на препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов или клоназепам.

Нарушения поведения, связанные с быстрым сном, поддаются коррекции клоназепамом. Желательна верификация этого синдрома полиграфической регистрацией ночного сна и видеомониторингом.

Профузный гипергидроз может потребовать назначения β -адреноблокаторов, холинолитиков или ботулотоксина.

Кинезиотерапия, психотерапия и другие методы нелекарственной реабилитации способны заметным образом усилить эффективность лекарственного воздействия и внести весомую лепту в улучшение качества жизни этих пациентов

Нарушения сна требуют уточнения их природы, оптимизации антипаркинсонической терапии, обучения пациента правилам гигиены сна, включения в схему лечения дополнительных лекарственных средств.

Симптомы периферической вегетативной недостаточности в зависимости от их типа (ортостатическая гипотензия, пузырьные нарушения, нарушения сексуальных функций и т. д.) пытаются уменьшить с помощью традиционных в таких случаях рекомендаций, широко обсуждаемых в литературе. Так, ортостатическая гипотензия может уменьшиться под влиянием мидодрин, фторсодержащих синтетических кортикостероидов; с осторожностью (в связи с гиперчувствительностью) используют α -адреномиметики. Показаны β -адреноблокаторы, кофеин, богатая солью диета и другие средства. Расстройства мочеиспускания могут иметь разное или смешанное происхождение (аденома простаты, ятрогенные нарушения мочеиспускания, периферическая вегетативная недостаточность). Адекватная терапия возможна лишь при уточнении их природы.

Нельзя забывать также, что кинезиотерапия, психотерапия и другие методы нелекарственной реабилитации способны заметным образом усилить эффективность лекарственного воздействия и внести весомую лепту в улучшение качества жизни этих пациентов.

