



БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА АНДРЕЕВА ВЛАДА 321

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Паркинсона - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся нарушением произвольных движений.

Впервые описано в 1817 году Джеймсом Паркинсоном в книге "Эссе о дрожательном параличе".

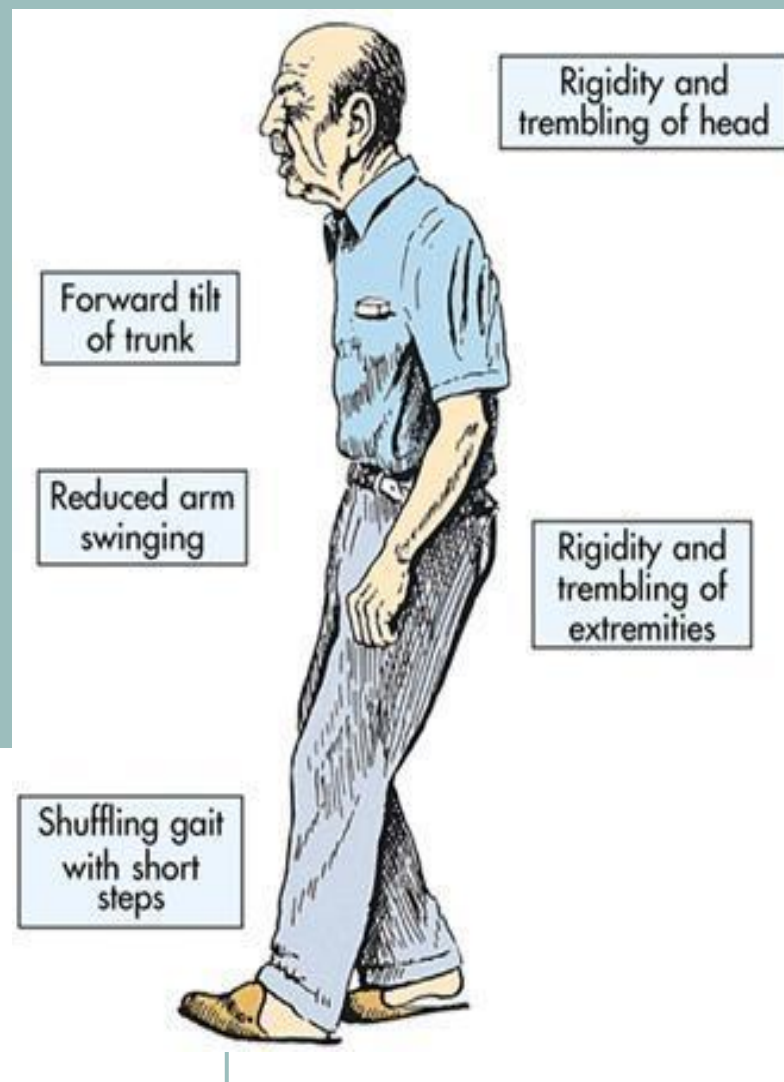
Болезнь Паркинсона или паркинсонизм – заболевание пожилых людей, чаще всего развивается в возрасте 70-80 летрнадцать.

Главные клинические проявления при болезни Паркинсона

Классическая тетрада моторных признаков

- **гипокинезия** (брадикинезия и олигокинезия);
- **мышечная ригидность** (повышение тонуса скелетных мышц по пластическому типу);
- **тремор покоя** (голова, губы, подбородок, конечности);
- **постуральная неустойчивость** (неспособность удерживать равновесие при изменении позы, шаркающая походка и поза просителя).

Немоторные симптомы
(когнитивные нарушения, психотические явления, депрессия, нарушения сна и др.)



ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Средний возраст начала болезни Паркинсона - 55 лет. В то же время у 10% больных заболевание начинается в относительно молодом возрасте, до 40 лет.

Заболеваемость паркинсонизмом не зависит от половой и расовой принадлежности, социального положения и места проживания.

больных оказывается существенно сниженным. При грубых нарушениях глотания пациенты быстро теряют в весе. В случаях длительной обездвиженности смерть больных обусловлена присоединяющимися дыхательными расстройствами и пролежнями.

ЭТИОЛОГИЯ

Происхождение болезни Паркинсона остается до конца не изученным, тем не менее в качестве причины заболевания рассматривается сочетание нескольких факторов:

старение

наследственность

некоторые токсины и вещества.

ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Старение

Тот факт, что некоторые проявления болезни Паркинсона возникают и при нормальном старении, заставляет предполагать, что одной из причин паркинсонизма может быть возрастное снижение активности нейронов мозга.

Наследственность

Уже в течение многих лет обсуждается возможность генетической предрасположенности к болезни Паркинсона и накоплено много информации о наличии мутантных генов, вовлеченных в развитие болезни

Токсины и другие вещества

В 1977 году было описано несколько случаев тяжелого паркинсонизма у молодых наркоманов, принимавших синтетический героин.

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ

Причины болезни Паркинсона включают также:

вирусные инфекции, приводящие к постэнцефалитному паркинсонизму;

атеросклероз сосудов головного мозга;

тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы.

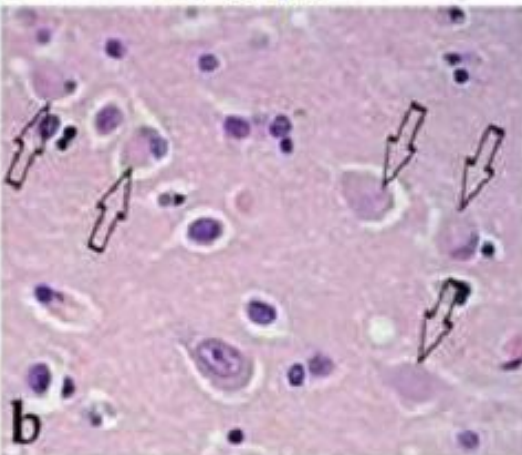
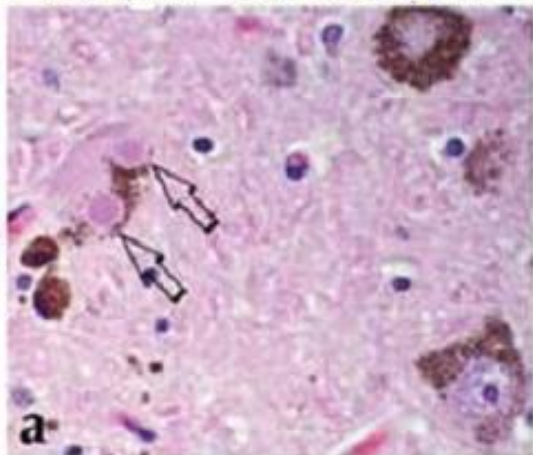
Длительный прием некоторых препаратов, блокирующих освобождение или передачу дофамина (например нейролептиков, средств, содержащих резерпин).

ТЕЛЬЦА ЛЕВИ

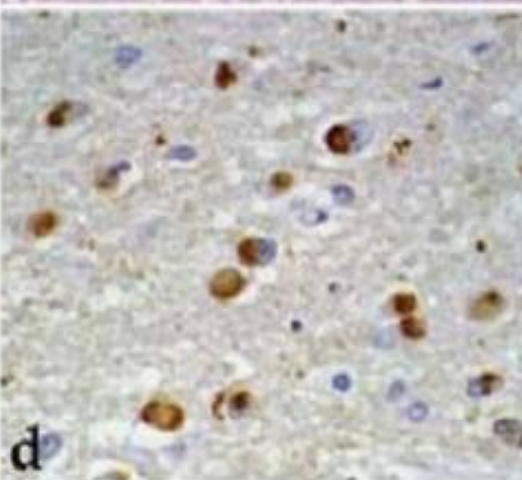
в стволе мозга при БП

в коре

ГЭ



SNCA



Тельца Леви - главная гистопатологическая характеристика БП. Главный компонент - альфа-синуклеин, кроме него в состав телец входит более 10 белков

НО:

Далеко не всегда у пациентов с БП при аутопсии находят тельца Леви;
Тельца Леви находят не только при БП

РЕГУЛЯЦИЯ ДВИЖЕНИЯ И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

В осознанном контроле за произвольными движениями принимает участие кора лобных долей головного мозга, откуда нервные импульсы передаются в конечности. Одним из наиболее важных нейротрансмиттеров в этой области является ацетилхолин.

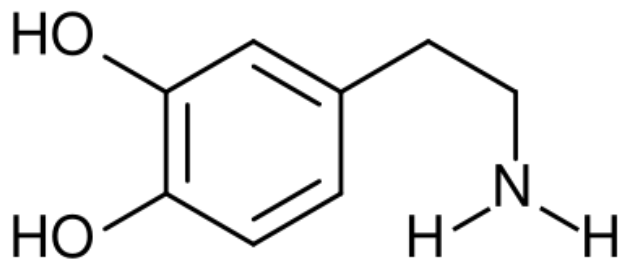
В акте произвольного движения участвует и так называемая пирамидная система, представленная эфферентными нейронами, тела которых располагаются в коре большого мозга, оканчиваются в двигательных ядрах черепных нервов.

Однако важным для целостного процесса движения является контроль не только за произвольными, но и за непроизвольными движениями. Эту функцию выполняет экстрапирамидная система, обеспечивающая плавность движений и возможность прервать начатое действие. Эта система объединяет структуры - базальные ганглии, располагающиеся за пределами продолговатого мозга (отсюда термин "экстрапирамидная система").

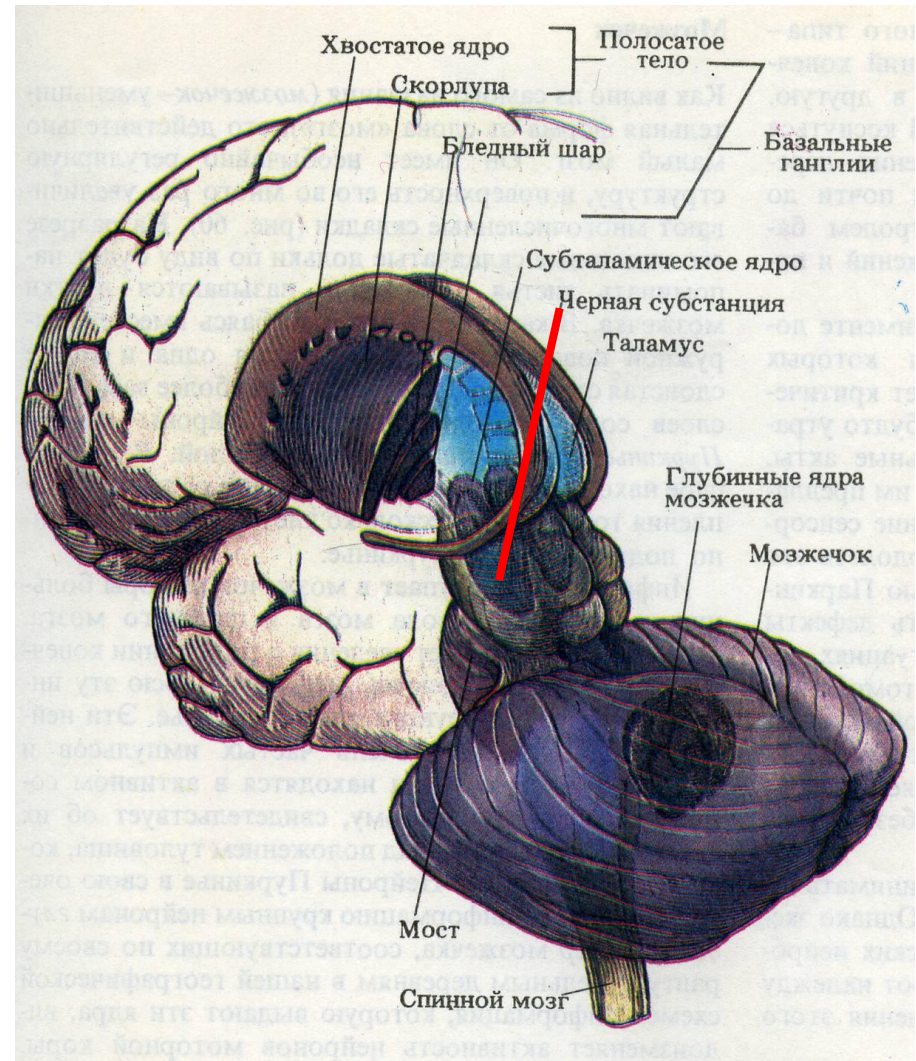
Нейротрансмиттером, обеспечивающий бессознательный контроль за движениями, является дофамин. В основе болезни Паркинсона лежит снижение активности дофаминергических нейронов черной субстанции.

БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ

Базальные ганглии объединяют структуры: хвостатое ядро, скорлупу (вместе - полосатое тело), бледный шар и черную субстанцию. Базальные ганглии получают импульсы от лобной коры, ответственной за контроль произвольных движений, и опосредуют обратный непроизвольный контроль за движениями через премоторную кору и таламус.



дофамин



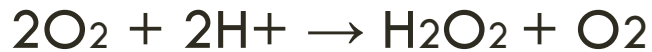
Физиологическими антагонистами дофамина в экстрапирамидной системе являются ацетилхолин и ГАМК

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ДААННЫЕ

Дофамин производится в дофаминергических нейронах, которых в мозге около 7 тысяч. Дофаминергические нейроны (как и многие другие) не воспроизводятся. Однако ни в одном из проведенных исследований не было достоверно показано, что болезнь Паркинсона связана с потерей именно дофаминергических нейронов, зато было продемонстрировано существенное снижение активности дофаминергических нейронов, что часто вызвано снижением активности ферментов, обеспечивающих синтез дофамина.

АНТИОКСИДАНТЫ

Витамин С и витамин Е были использованы для предотвращения деградации активности дофаминергических рецепторов клеток при болезни Паркинсона. Разрушение супероксида осуществляется ферментом супероксиддисмутазой:



Образующая перекись разрушается каталазой

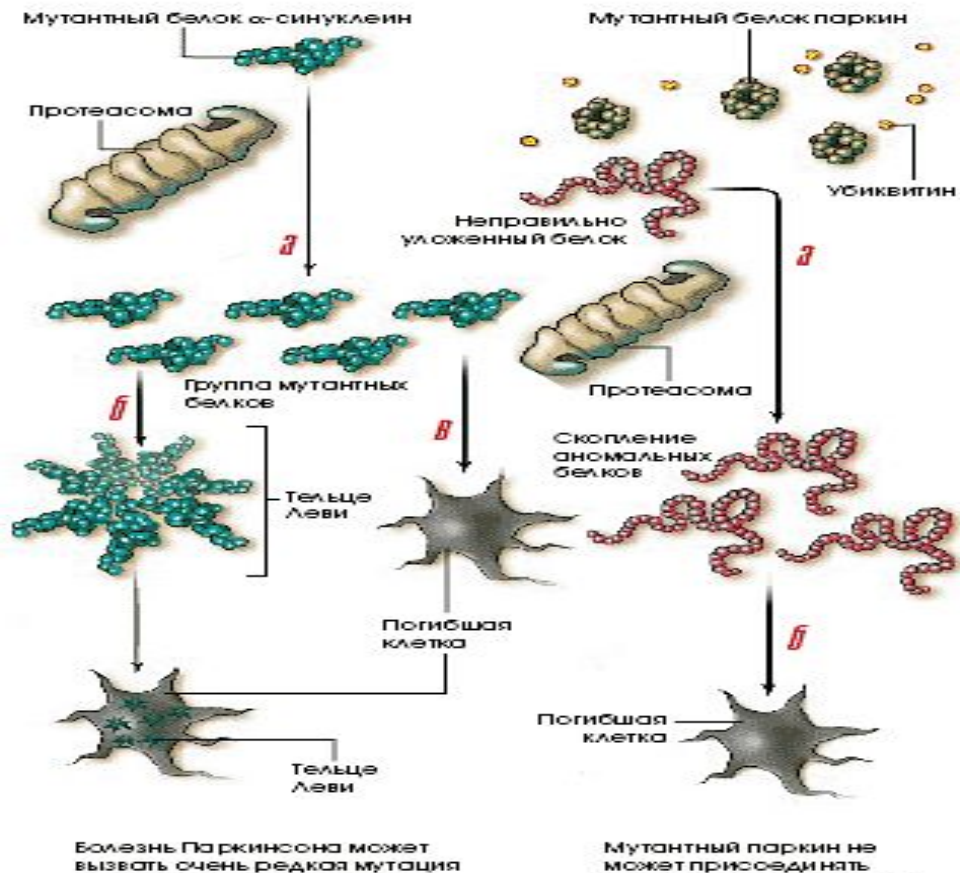


Антиоксиданты витамин С и витамин Е могут замедлить дегенерацию дофаминергических нейронов, но они не устраняют основной проблемы, в результате которой образуется супероксид-анион.

МУТАЦИИ В БЕЛКЕ- ПАРКИНЕ

Показано, что белок паркин является важнейшим звеном системы клеточной защиты и, в частности, непосредственно участвует в деградации α -синуклеина – классического белкового маркера болезни Паркинсона в составе характерных интранейрональных включений (телец Леви)

ПТО ПРОИСХОДИТ С БЕЛКАМИ ПРИ БП



У больных с паркинсонизмом не работает протеосомная система, и неправильно упакованные белки накапливаются в клетке, т.к шапероны не успевают приводить их в норму, а протеосомы – гидролизовать. К такой аномалии приводят мутации в двух генах, кодирующих альфа-синуклеин и паркин

Альфа-синуклеин принимает такую конформацию, при которой протеосома не может его расщепить. Аномальные белки собираются в тельца Леви. Сначала эти кластеры облегчают положение клетки, но затем ухудшают его. Паркин не может присоединить убиквитин к неправильно упакованным белкам, и они не расщепляются протеосомами

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТАРЕНИЕМ И БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Внутри клетки митохондриальные геномы конкурируют друг с другом. Геномы, которые быстрее реплицируются, вытесняют медленно-размножающихся конкурентов. Если у одного генома произошла крупная делеция, то он становится нефункциональным (так как это приводит к производству меньшего количества АТФ), но зато коротким и быстро размножающимся. У такого генома хорошие шансы на победу во внутриклеточной борьбе.

Однако клетка, в которой мутантные митохондриальные геномы достигли высокой концентрации, менее жизнеспособна и медленнее делится по сравнению с клеткой с нормальными митохондриальными геномами, и мутантные геномы элиминируются из организма вместе несущей их клеткой.

Ткани, сильно зависящие от митохондриального метаболизма (мышцы, сердце и нервная система), более чувствительны к накоплению мутантных геномов.

Помимо высокой потребности в энергии нервная ткань характеризуется медленным делением клеток, что приводит к уменьшению уровня отбора митохондриальных геномов, вследствие чего может проявиться патогенный эффект, вызванный **мутантными митохондриальными геномами**.

МУТАЦИИ В БЕЛКАХ, ПРИВОДЯЩИЕ К БП

Известным модификатором возраста начала болезни Паркинсона и ряда других нейродегенеративных заболеваний является генетический полиморфизм аполипопротеина E (apoE) – белка, имеющего отношение к репарации клеточных мембран и мобилизации “строительного” холестерина

в ряде работ было установлено, что наличие аллеля apoE ϵ 4 способствует более раннему началу болезни Паркинсона [2, 47].

В наибольшей степени этот эффект проявляется при гомозиготности по данному варианту apoE (генотип ϵ 4/ ϵ 4): в таких случаях возраст начала болезни составил 35–37 лет.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Средства с антиоксидантным эффектом (альфа-токоферол, тиоктовая кислота, десфероксамин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В;

- агонисты дофаминовых рецепторов;
- ингибиторы транспорта дофамина;
- антагонисты возбуждающих аминокислот (амантадин, будипин, ремацемид, ри-лузол);
- трофические факторы (глиальный нейротрофический фактор, мозговой фактор роста, фибробластный фактор роста);
- противовоспалительные средства (ингибиторы синтетазы азота, иммунофилины, талидомид).