

1.3. Немоторные симптомы болезни Паркинсона.

Немоторные проявления продромальной стадии болезни Паркинсона

В. Пёве, Ф. Малкнехт (Werner Poewe, Philipp Mahlknecht)

Отделение неврологии, Университет Инсбрука (Инсбрук, Австрия)

Введение

Диагноз болезни Паркинсона (БП) является клиническим и требует наличия в клинической картине брадикинезии и как минимум одного и следующих двигательных симптомов: тремор, мышечная ригидность или поструральные нарушения [21]. В то же время составной частью фенотипа БП является целый ряд немоторных проявлений (НП), которые могут предшествовать развитию классических двигательных симптомов заболевания [18, 32, 34, 51]. Этот факт согласуется с данными патоморфологических, нейровизуализационных и генетических исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что патологический процесс при БП начинается ещё до появления её типичных двигательных проявлений [8, 11]. Выявление и валидация маркеров, позволяющих осуществлять раннюю диагностику БП на премоторной стадии, являются одними из основных задач исследовательского поиска в настоящее время. В этой статье даётся обзор ряда особенностей премоторной стадии БП, и обсуждается роль НП как потенциальных маркеров этой стадии.

Ранние немоторные симптомы и концепция премоторной стадии БП

Давно известно, что НП являются составной частью клинической картины БП [5, 34] и могут появляться за несколько лет до развития основных двигательных симптомов заболевания [39] (Table). Это явление вместе с гипотезой о том, что патологический процесс при БП прежде, чем достигнуть чёрной субстанции (ЧС), вовлекает экстраингральные структуры, в частности обонятельную систему, нижние отделы ствола головного мозга и периферические отделы вегетативной нервной системы [13, 15], легли в основу концепции премоторной стадии БП.

Гипосмия. Снижение обоняния является одним из наиболее частых немоторных симптомов при БП и наблюдается примерно у 80% пациентов [23, 27]. Несмотря на то, что многие больные отмечают потерю обоняния ещё до появления двигательных расстройств, в настоящее время существует только одно популяционное исследование, целью которого было изучить риск развития БП в будущем на основании оценки функции обоняния [42]. В исследовании HAAS (Honolulu-Asia Aging study – Исследование старения «Гонолулу-Азия») крупная когорта из более чем 2000 людей японского происхождения наблюдалась в течение длительного периода времени на предмет развития у них БП с учётом исходных данных по оценке функции обоняния, которая проводилась с помощью набора Brief Smell Identification Test (B-SIT). После поправки на возраст и иные потенциальные искажающие факторы отношение вероятностей возникновения и невозникновения БП в течение четырёх лет у субъектов со счётом по B-SIT при исходном осмотре, значение которого входило в первый и второй нижние квартили, составляло 5,2 и 3,1 соответственно по сравнению со счётом из двух верхних квартилей.

В то же время за пределами этих четырёх лет гипосмия не ассоциировалась с повышенным риском развития БП. Таким образом, в проспективном когортном исследовании с участием практически здоровых субъектов с идиопатической гипосмией в течение четырёх лет наблюдения у 7% участников клинически развилась БП и ещё у 7% – иные двигательные нарушения [22]. Примечательно, что клинико-патоморфологическое исследование, проведённое в подгруппе из HAAS, выявило связь нарушения обоняния с образованием телец Леви в ЧС [41].

Депрессия. С учётом использования различных определений депрессии последняя может наблюдаться в одной пятой – половине случаев БП. Такая вариабельность этого показателя может объясняться отсутствием пригодных точных диагностических критериев и наложением симптомов БП на проявления депрессии [40]. Известно, что у некоторых пациентов депрессия и тревога появляются за годы или даже десятилетия до развития клинической картины двигательных нарушений, при этом депрессия является основным начальным проявлением заболевания [26, 33]. Крупные исследования, посвящённые изучению связи преморбидной депрессии и БП, выявили отноше-

ние рисков развития / неразвития последних как 1,9 и 2,4, соответственно [29, 48]. По данным систематического обзора литературы, посвящённого депрессии и психическим расстройствам, предшествующим БП, относительный риск в рамках связи этих состояний варьировал от 1,2 до 3,1 [26]. Примечательно, что в одной работе сообщалось о связи между депрессией у субъектов без БП и наличием гиперэхогенности ЧС [53], что согласуется с мнением о возможности выявлять предрасположенность к БП с помощью определения эхо-свойств этого участка головного мозга [7].

Запор. Запор также является частым проявлением БП и встречается у 28–61% пациентов [34]. В исследовании НААС у людей с частотой дефекации менее одного раза в день относительный риск развития БП составлял 2,7 по сравнению с людьми с более частой дефекацией [1]. В другой крупной работе при ретроспективном анализе медицинской документации выявилось, что на предиагностическом этапе (за 20 и более лет до появления двигательных нарушений) запоры чаще встречались у субъектов, которым впоследствии был поставлен диагноз БП, по сравнению с группой контроля; отношение рисков развития / неразвития БП при этом составляло 2,5 [43]. Необходимо отметить, что в рамках исследования НААС при патоморфологическом исследовании образцов головного мозга 245 субъектов была выявлена значительная связь между наличием запора и распространённостью телец Леви в ЧС, которые были выявлены у 24,1 % из тех, у кого отмечалось менее одного акта дефекации в сутки, по сравнению с 6,5% из тех, кто отмечал один и более актов дефекации в сутки [3].

Нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ) относится к парасомниям и клинически характеризуется нарушением поведения во сне вследствие отсутствия физиологической атонии в фазу сна с быстрыми движениями глаз [44]. Распространённость идиопатического НПБДГ в популяции точно не установлена, и часто упоминаемое значение в 0,4% может быть заниженным [20]. Примерно у половины пациентов с БП отмечаются симптомы НПБДГ, такие как вскрикивания, движения рук и ног, падения с кровати во сне; по данным исследований с использованием полисомнографии, чёткие признаки НПБДГ наблюдаются при БП в 25–50 % случаев [14]. НПБДГ всё больше признаётся как предвестник развития нейродегенеративного заболевания, особенно БП. При средней продолжительности латентного периода, превышающего 10 лет, больше чем у половины пациентов с НПБДГ разовьётся нейродегенеративное заболевание [24, 37]. По данным двух недавно проведённых долгосрочных наблюдательных исследований с включением когорт пациентов с идиопатическим НПБДГ, больше 80% таких больных впоследствии получают диагноз того или иного нейродегенеративного заболевания, среди которых в течение среднего латентного периода 12–14 лет наиболее часто диагностируются БП с деменцией или без неё и деменция с тельцами Леви [25, 45]. Более того, по данным нескольких исследований, имеется связь между НПБДГ и иными немоторными нарушениями, часто наблюдаемыми при БП или коррелирующими с риском развития БП в будущем, включая гипосмию [36, 52] и вегетативные нарушения [19, 36].

Стоит отметить, что, несмотря на выявленные взаимосвязи, упомянутые выше НП не обладают достаточной специфичностью для использования при популяционном скрининге с целью выявления субъектов из группы риска по БП. В контексте прогнозирования возможного развития БП чувствительность для таких симптомов, как гипосмия или запор, может достигать 80%, а сами процедуры их выявления просто и недороги. Тем не менее, их специфичность низкая [49]. И наоборот, если специфичность и прогностическая значимость для БП идиопатического НПБДГ очень высокие, то их чувствительность довольно низка [39]. Более того, для заболеваний с низкой распространённостью, таких как БП, положительная прогностическая значимость любого из упомянутых симптомов по определению является небольшой и будет составлять порядка 50% даже для маркеров со специфичностью 99% [49]. По этой причине для того, чтобы обеспечить возможность сужения скринговой популяции людей с риском развития БП, будущие инструменты для скрининга, скорее всего, будут включать в себя несколько оцениваемых параметров, в том числе, возможно, данные нейровизуализации и молекулярные биомаркеры.

Патоморфологические основы НП – данные исследований биопсийных образцов

Точные клиничко-патоморфологические корреляции, лежащие в основе различных НП при БП или на премоторной стадии БП, до сих пор до конца не известны. Вероятно, ортостатическая гипотензия (ОГ) и запор могут быть обусловлены кардиосимпатической и вазомоторной денервацией и патологией нервного аппарата кишечника соответственно. Это подтверждается данными недавно проведённых исследований пункционных биоптатов кожи, слюнных желёз и толстой кишки, свидетельствующих о синуклеинопатии в периферическом отделе вегетативной нервной системы [4, 6, 16, 17, 54]. Патоморфологическое исследование подслизистого слоя толстого кишечника является вполне перспективным в качестве выявления потенциальных биомаркеров БП. В недавно проведённом гистопатологическом исследовании окраска нервных волокон из подслизистого слоя толстой кишки на альфа-синуклеин была положительной в образцах от всех 10 пациентов с БП и ни в одном из группы контроля [46]. То же наблюдалось и на примере трёх пациентов с БП, которым биопсия толстого кишечника была проведена за 2–5 лет до диагностирования БП – во всех трёх случаях окраска на альфа-синуклеин и обнаруживаемую

вместе с ней в перикарионе и нейритах субстанцию Р была положительной [47]. Теме не менее, специфичность таких находок на «доклинической» стадии БП нуждается в уточнении, т.к. результаты ряда исследований убедительно показывают, что альфа-синуклеин является составной частью нормальных нервных волокон и клеток в ганглиях кишечника [12]. В качестве других потенциальных целей для забора биообразцов с целью определения в них альфа-синуклеина могут выступать кожа [31] и слюнные железы [6]. В двух недавно опубликованных работах по пункционной биопсии кожи у пациентов с БП в сравнении со здоровыми добровольцами сообщается о повышенной агрегации фосфорилированного синуклеина и гибели судомоторных и пиломоторных вегетативных волокон в первой группе [16, 17].

Перспективы

Ранняя и точная диагностика БП является частью системы оказания качественной медицинской помощи только в том случае, если это влияет на консультирование пациентов и их родственников, а также помогает в выборе необходимой терапевтической тактики. Более того, этот подход является ещё более важным в контексте разработки болезнь-модифицирующих терапевтических подходов, применение которых может замедлить или остановить прогрессирование клинических проявлений заболевания. Но даже при отсутствии таких возможностей в настоящее время диагностика БП на ранних стадиях позволит выявить целевую популяцию пациентов для участия в клинических исследованиях будущих болезнь-модифицирующих веществ.

Таким образом, на сегодняшний день одной из основных задач является определить маркеры или их комбинацию, выявление которых позволяло бы диагностировать заболевание как можно раньше на премоторной стадии. Скрининговые методики необходимо использовать в составе панели для отбора субъектов из группы риска по БП; такие методики должны быть широко доступны и относительно дешёвы [9]. Так, они могут включать определение возраста, оценку семейного анамнеза, исследование обоняния или скрининг на иные НП, такие как депрессия, запор или НПБДГ [10, 39]. Исследование PARS (Parkinson At-Risk Syndrome – синдром группы риска по БП)

Таблица 1. Немоторные симптомы на доклинической стадии БП.

Немоторные симптомы	Появление до двигательных проявлений БП	Ссылки
Нарушения в чувствительной сфере		
Гипосмия	++	Ross et al. (2008); Ponsen et al. (2004)
Зрительные нарушения	+	Postuma et al. (2011)
Боль	+/-	
Нейропсихические нарушения		
Депрессия	++	Sheeba et al. (2000); Leentjens et al. (2003) Ishihara et al. (2006) for systematic review
Ангедония и апатия	+/-	
Нарушение исполнительных функций лобного типа	+/-	
Деменция	-	
Психоз	-	
Вегетативные нарушения		
Запор	++	Abbott et al. (2001); Savica et al. (2009)
Ортостатическая гипотензия	+/-	
Нарушения в мочеполовой системе	+/-	
Нарушения сна		
Фрагментация сна и инсомния	+/-	
Нарушение поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз	++	Iranzo et al. (2006); Postuma et al. (2009) Iranzo et al. (2013); Schenck et al. (2013)
Периодические движения конечностей во сне / синдром беспокойных ног	+/-	
Избыточная дневная сонливость	+	

++ убедительные результаты нескольких популяционных или когортных исследований;

+ результаты одного популяционного или когортного исследования;

+/- результаты популяционных или когортных исследований не проводилось, однако соответствующий немоторный симптом также часто отмечается на ранних стадиях БП [5, 18, 28].

представляет собой популяционное исследование второй фазы, целью которого являются оценка обонятельной функции на этапе первичного скрининга и проведение ОФЭКТ с радиолигандом к белку-переносчику дофамина (DAT-SPECT) при дальнейшем скрининге для выявления доклинической БП. На первой фазе исследования из более чем 10 000 приглашённых участников путём прохождения теста на обоняние UPSIT и анкетирования по почте с использованием различных опросников, направленных на выявление потенциальных признаков доклинической БП, было отобрано 4999 здоровых субъектов. Из них у 699 была выявлена гипосмия; у этих субъектов значительно чаще отмечались явления НПБДГ, запор, депрессия и тревога, а также ранние признаки нарушений двигательной активности по сравнению с 4330 субъектами с нормальной функцией обоняния [50]. По данным недавно опубликованной работы, гипосмия в сочетании с идиопатическим НПБДГ ассоциирована с развитием БП в течение 5 лет с вероятностью 64% [30].

Необходимы дальнейшие исследования НП и иных потенциальных маркеров риска развития БП с целью разработки скрининговых комплексов, обладающих достаточной прогностической силой.

Перевод с англ. Ю.А. Селиверстова.

Литература

- Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-462.
- Abbott R.D., Ross G.W., White L.R. et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1442-1446.
- Abbott R.D., Ross G.W., Petrovitch H. et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1581-1586.
- Adler C.H., Dugger B.N., Hinni M.L. et al. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82: 858-864.
- Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1641-1649.
- Beach T.G., Adler C.H., Dugger B.N. et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72: 130-136.
- Berg D., Seppi K., Behnke S. et al. Enlarged substantia nigra hyperchogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 932-937.
- Berg D., Poewe W. Can we define «pre-motor» Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2012; 27: 595-596.
- Berg D., Marek K., Ross G.W., Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.* 2012; 27: 656-665.
- Berg D., Godau J., Seppi K. et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2012; 20: 102-108.
- Berg D., Lang A.E., Postuma R. et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 514-524.
- Böttner M., Zorenkov D., Hellwig I. et al. Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system. *Neurobiol. Dis.* 2012; 48: 474-480.
- Braak H., Del T.K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 197-211.
- Comella C.L. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov. Disord.* 2007 (Suppl. 17): 367-373.
- Del T.K., Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 597-607.
- Donadio V., Incensi A., Leta V. et al. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82: 1362-1369.
- Doppler K., Ebert S., Uceyler N. et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol.* 2014; 128: 99-109.
- Erro R., Picillo M., Vitale C. et al. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013; 84: 14-17.
- Frauscher B., Nomura T., Duerr S. et al. Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J. Neurol.* 2012; 259: 1056-1061.
- Gagnon J.F., Postuma R.B., Mazza S. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 424-432.
- Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
- Haehner A., Hummel T., Hummel C. et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 839-842.
- Haehner A., Boesveldt S., Berendse H.W. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 490-494.
- Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 572-577.
- Iranzo A., Tolosa E., Gelpi E. et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 443-453.
- Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 113: 211-220.
- Katzschlager K., Lees A.J. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 417-423.
- Khoo T.K., Yarnall A.J., Duncan G.W. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80: 276-281.
- Leentjens A.F., van den Akker M., Metsemakers J.F. et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov. Disord.* 2003; 18: 414-418.
- Mahlknecht P., Iranzo A., Högl B. et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a synucleinopathy in idiopathic REM-sleep behavior disorder (Submitted).
- Miki Y., Tomiyama M., Ueno T. et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2010; 469: 357-359.
- Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012; 72: 893-901.
- O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A. et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord.* 2008; 23: 101-106.
- Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (Suppl. 1): 14-20.
- Ponsen M.A., Stoffers D., Boonij J. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 173-181.
- Postuma R.B., Lang A.E., Massicotte-Marquez J., Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006; 66: 845-851.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-1300.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in REM behavior disorder. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 811-818.
- Postuma R.B., Aarsland D., Barone P. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 617-626.
- Reijnders J.S., Ehrt U., Weber W.E. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 183-189.
- Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H. et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov. Disord.* 2006; 21: 2062-2067.
- Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 167-173.
- Savica R., Carlin J.M., Grossardt B.R. et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2009; 73: 1752-1758.
- Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G., Mahowald M.W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9: 293-308.
- Schenck C.H., Boeve B.F., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013; 14: 744-748.
- Shannon K.M., Keshavarzian A., Mutlu E. et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 709-715.
- Shannon K.M., Keshavarzian A., Dodiya H.B. et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases. *Mov. Disord.* 2012; 27: 716-719.
- Shiba M., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord.* 2000; 15: 669-677.
- Siderowf A., Lang A.E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov. Disord.* 2012; 27: 608-616.
- Siderowf A., Jennings D., Eberly S. et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov. Disord.* 2012; 27: 406-441.
- Stern M.B., Lang A., Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 54-60.
- Stiasny-Kolster K., Doerr Y., Möller J.C. et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128: 126-137.
- Walter U., Hoepfner J., Prudente-Morrissey L. et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130: 1799-1807.
- Wang N., Gibbons CH, Lafo J, Freeman R. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology* 2013; 81:1604-1610.

Гетерогенность нервно-психических нарушений при болезни Паркинсона

М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Актуальным направлением изучения болезни Паркинсона (БП) с целью разработки эффективных подходов к терапии является уточнение влияния симптомов заболевания на качество жизни пациентов. В ряде исследований показано значимое негативное влияние нервно-психических нарушений (НПН) – эмоциональных, когнитивных, поведенческих расстройств, утомляемости, нарушений сна и бодрствования [1–2, 5, 13, 23–24]. Отмечено дезадаптирующее влияние НПН как на ранних, так и на развернутых, поздних стадиях заболевания [13–14, 35].

Показатели частоты большинства НПН при БП, как минимум, в 1,5–3 превышают средние показатели этих расстройств в аналогичной возрастной популяции [18]. У 77% пациентов диагностируется хотя бы один нейропсихиатрический симптом, а у 46% – сочетания трех и более нарушений [24].

НПН проявляются на всех стадиях БП, однако данные о связи их частоты и тяжести с усилением тяжести и длительности заболевания довольно противоречивы [5]. Депрессия, тревога, повышенная сонливость, утомляемость, нарушения сна могут опережать за несколько лет (в среднем 5–10) двигательные проявления БП и рассматриваются как ранние до-двигательные симптомы заболевания [18, 27].

Несмотря на высокую распространенность и клиническую значимость НПН диагностика этих расстройств в клинической практике недостаточна. Показано, что депрессия, тревога, утомляемость, нарушения сна и повышенная дневная сонливость более чем в 40–50% случаев не диагностируются [29]. Отсутствие своевременной диагностики НПН ограничивает возможности их адекватной терапевтической коррекции. Продолжают обсуждаться наиболее оптимальные критерии диагностики НПН. Принимая во внимание ведущую роли депрессии в низкой самооценке качества жизни при БП [5, 13, 23–24], целесообразно проводить ее диагностику у каждого пациента. Ведущими симптомами депрессии являются снижение настроения и возможности получать удовольствие (ангедония). Среди характерных проявлений депрессии при БП отмечены дисфорические симптомы – раздражительность, пессимизм, повышенная тревожность. В силу частого сочетания при БП депрессии и тревоги (60–75% случаев) обсуждается необходимость включения тревоги в дополнительные критерии диагностики депрессии [33]. В отличие от депрессии иной этиологии, при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия [10]. Отмечена редкая встречаемость маскированных депрессий, без ее ключевых симптомов – снижения настроения или ангедонии [33]. Диагностику депрессии при БП затрудняет «перекрываемость» симптомов депрессии и паркинсонизма, других симптомов заболевания. Общими для БП и депрессии являются снижение памяти, внимания и замедленность мышления, повышенная утомляемость, нарушения аппетита, сна, изменения веса, сексуальная дисфункция.

Наиболее часто используемыми для диагностики депрессии являются критерии DSM-IV (Diagnostical and Statistical Manual Criteria). Наличие депрессивного настроения и/или ангедонии (в течение не менее двух недель) в сочетании с не менее 5 другими симптомами (инсомнией или гиперсомнией, анорексией или гиперфагией, снижением работоспособности, чувством вины, пониженной самооценкой, повышенной утомляемостью, психомоторной заторможенностью, суицидальными мыслями или размышлениями о смерти) позволяет диагностировать большую депрессию, а в сочетании с 2–5 дополнительными симптомами – малую депрессию. Если депрессивное настроение сочетается с двумя другими симптомами и наблюдается в течение большинства дней последних двух лет, диагностируется дистимия.

Рабочей группой по изучению депрессии при БП были проанализированы подходы к ее диагностике. Были даны рекомендации учитывать все потенциальные симптомы депрессии, несмотря на их «перекрываемость» с другими проявлениями. Предложено учитывать при БП субпороговую (субсиндромальную депрессию), определяемую при наличии любых двух симптомов депрессии ежедневно в течение, как минимум, 2 недель. Отмечена необходимость: дифференцировать ангедонию (снижение способности получать удовольствие) от апатии (нарушение мотивации к получению удовольствия); учитывать связь между возникновением депрессии и флуктуациями симптомов (с оценкой ее тяжести в периодах «включения» и «выключения»); получать дополнительную информацию об эмоциональном состоянии пациента от родственников или обслуживающего персонала [22, 34].

В клинической и исследовательской практике для скрининговой диагностики депрессии, определения ее тяжести, оценки динамики на фоне терапии используются рейтинговые количественные шкалы и опросники.

Систематический анализ применяемых для оценки депрессии у пациентов с БП шкал показал, что для скрининговой диагностики депрессии при БП валидизированы шкала оценки депрессии Гамильтона (ШДГ), опросник депрессии Бека (ОДБ), госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД), гериатрическая шкала депрессии (ГШД), шкала депрессии Монтогомери-Асберга (ШДМА). Для оценки тяжести депрессивных симптомов рекомендуется использовать ШДГ, ОДБ, ШДМА [28].

Подходы к диагностике тревоги при БП нуждаются в дальнейшей разработке. Критерии тревоги DSM-IV, включающие диагностику панических атак, агорафобии, социальных фобий, генерализованного тревожного расстройства и др., пока не были валидизированы для применения при БП. В ряде случаев тревожное расстройство у пациентов с БП не соответствует классификационным формам тревоги или отмечается их сочетание. Оценку тревоги при БП затрудняет также ее тесная связь с флуктуациями симптомов. Клинический симптомокомплекс периода «выключения» затрудняет дифференцирование панических атак от сочетания тревоги с вегетативными, когнитивными, сенсорными симптомами на фоне истощения эффекта разовой дозы дофаминергических препаратов [17]. Критический обзор шкал, применяемых для оценки тревоги, показал недостаточную их специфичность для использования при БП и необходимость разработки специализированных методик [17]. Опубликованы результаты валидации новой специализированной шкалы для оценки тревоги при БП [19].

Апатия рассматривается как нарушение мотиваций и характеризуется уплощенностью эмоциональных реакций, сужением круга интересов, ограничением целенаправленного поведения, когнитивной активности [20]. Диагностические критерии апатии, используемые в неврологической практике, были предложены Marjine с соавт. [21] и впоследствии модифицированы Starkstein с соавт. [32]. В 2009 г. эти критерии были дополнены, а затем валидизированы на популяции пациентов с различными нейропсихиатрическими заболеваниями международной группой специалистов [26]. В основе этих критериев лежит диагностика снижения мотивации (в течение периода не менее 4 недель) наряду с наличием, по крайней мере, 2 из 3 характеристик апатии: ограничения целенаправленного поведения, снижения когнитивной активности, эмоциональных реакций (как на позитивные, так и негативные стимулы). Симптомы апатии должны достигать степени клинической значимости с нарушением какого-либо аспекта повседневной активности пациента, не должны объясняться изменениями физического или психического состояния (нарушением зрения, слуха, двигательными расстройствами, действием фармакотерапии и др.) [26].

Результаты диагностики апатии в популяции пациентов с БП, полученные согласно этим критериям, были весьма близки к результатам обследования по валидизированной «Шкале оценки апатии при БП Лилли» (Lilli Apathy Rating Scale, LARS) [30], а также подразделу, посвященному апатии, в многосимптомном нейропсихиатрическом опроснике (NPI) Cummings с соавт. Согласно рекомендациям Ассоциации двигательных расстройств 2008 года, для диагностики апатии при БП предлагается использовать шкалу апатии (Apathy Scale, AS), разработанную Starkstein [32].

Диагностике нарушений сна и сонливости, помимо сбора анамнеза, способствуют специализированные опросники. Для оценки пациентами нарушений сна бодрствования применяется Шкала оценки сна при БП (Parkinson Disease Sleep Scale, PDSS) [8], для оценки повышенной дневной сонливости – шкала сонливости Эпуорта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [16]. Объективизация изменений структуры ночного сна, дневной сонливости, верификация ряда феноменов, связанных со сном (синдрома нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, апноэ во сне, периодических движений ног), характеристик повышенной дневной сонливости осуществляется с помощью полисомнографического (ПСГ) исследования.

Под утомляемостью понимают ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций вследствие симптомов БП [15]. Для количественной оценки утомляемости при БП валидизирована шкала утомляемости при БП (Parkinson Fatigue Scale, PFS-16) [7].

Патофизиология НПН у пациентов с БП многофакторна. Она является результатом взаимодействия структурно-нейрохимических нарушений, лежащих в основе двигательных и недвигательных проявлений, и психологической реакции на заболевание. Участие тех или иных факторов в патофизиологии НПН может варьировать в зависимости от возраста, пола, преморбидных эмоциональных особенностей личности, клинических характеристик и тяжести БП, сопутствующей патологии.

Актуальными являются вопросы феноменологической самостоятельности ряда НПН – апатии, утомляемости, тревоги, нарушений сна и бодрствования. С одной стороны, эти расстройства могут рассматриваться как дополнительные критерии депрессии, с другой – выявляются у пациентов с БП и без ключевых признаков депрессии. Неоднозначность имеющихся данных о связи НПН с тяжестью двигательных нарушений, длительностью заболевания позволяет предполагать клинко-патофизиологическую гетерогенность НПН. Таким образом, несомненно, актуально изучение особенностей НПН при БП, патофизиологических механизмов их развития, влияния на качество жизни пациентов на разных стадиях заболевания.

Целью исследования являлось уточнение клинических особенностей нервно-психических нарушений (НПН), их влияния на качество жизни у пациентов на разных стадиях БП.

Пациенты и методы: в исследование включены 188 пациентов (95 мужчин и 93 женщины) с диагнозом БП без деменции. Средний возраст – $63,84 \pm 0,6$ лет; стадия – $2,6 \pm 0,3$, длительность БП – $6,3 \pm 4,1$ лет.

Использованы следующие методы: Унифицированная Шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП) – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), шкала оценки сна при БП (ШСБП) – Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS), шкала сонливости Эпуорта (ШСЭ) – Excessive Sleep Scale (ESS), опросник депрессии Бека (ОДБ) – Beck Depression Inventory (BDI) (в группу депрессии включались пациенты с изменением настроения и/или ангедонией, т.е. при значении пп. 1 и 4 более 0), опросник тревоги Спилбергера (ОТС) – State-Trait Anxiety Inventory (STAI), шкалы утомляемости при БП (ШУБП) – Parkinson Fatigue Scale (PFS-16), шкала оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Cog) – Scales for Outcomes of Parkinsons disease – Cognition (SCOPA-Cog); шкалы оценки апатии Лилли (ШАЛ) – Lilli Apathy Rating Scale (LARS); опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39) – Parkinsons Disease Quality Life (PDQ-39).

Статистическая обработка: оценка значимости межгрупповых различий с помощью t-критерий Стьюдента. Оценка взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционных матриц Пирсона. Для выявления более точных соотношений между и внутри групп переменных применялся метод иерархического кластерного анализа, позволяющий их группировать путем последовательного определения расстояния переменных. Мерой близости выбиралась величина $1 - r$, где r – коэффициент корреляции между значениями признаков по всем больным.

Результаты

Депрессивное расстройство было выявлено у 136 (84%) пациентов. У 46,67% депрессивное расстройство соответствовало минимальной степени, у 42,2% – средней степени тяжести и у 11,1% – тяжелой степени. Повышенная личностная тревога по ОТС отмечена у 96%. У 67% больных отмечалась высокая, а у 29% – пациентов умеренная тревожность. Апатия по показателям ШАЛ выявлена у 25% пациентов; у 8,7% отмечались апатические расстройства легкой степени, у 12% – умеренной и у 4,3% – тяжелой степени. У 80% пациентов с апатией наблюдалась коморбидность с депрессией и, соответственно, в 20% случаях (т.е. в 5% случаев от общей группы обследованных пациентов) апатия встречалась отдельно от депрессии.

Повышенная утомляемость, ограничивающая повседневную активность пациентов, отмечалась у 66% пациентов. Низкая самооценка качества сна отмечена у 38% больных (по 1-му подпункту ШСБП < 5 баллов). Пресомнические нарушения в виде нарушений засыпания (от 3 и более раз в неделю) имелись у 34% пациентов. Фрагментация сна по самооценке пациентов отмечена у 86%. Из них у 55% пациентов отмечалось от 1 до 2 пробуждений, а 31% больных – более 2 пробуждений за ночь. Ранние пробуждения (раньше 5 утра) с частотой от 3 раз в неделю и более наблюдались у 48%. Повышенная дневная сонливость выявлена у 28% пациентов, неожиданные приступы засыпания – у 20% больных.

У 12% пациентов с депрессией, 10% с тревогой, у 14% с нарушениями ночного сна эти нарушения возникли за 1–10 лет до начала двигательных симптомов БП. У пациентов с началом депрессии и инсомнии на додвигательной стадии наблюдалась большая тяжесть этих расстройств на момент обследования. Кроме того, отмечены особенности депрессии с ранним началом в виде большей тревоги, выраженности чувства вины, степени ухудшения эмоционального благополучия по оценке качества жизни.

Обнаружена позитивная статистически значимая корреляция апатии с возрастом начала БП ($n=0,45$, $p<0,05$). Статистически значимой линейной связи частоты и тяжести большинства НПН с длительностью и стадией БП обнаружено не было. Выявлена статистически значимая ($p<0,05$) корреляционная связь между длительностью БП и нарушениями ночного сна – суммарной оценкой ШСБП ($r = -0,20$), самооценкой качества сна ($r = -0,18$), количеством ночных пробуждений ($r = -0,26$); повышенной сонливостью ($r=0,33$). Отмечена статистически значимая ($p<0,001$) корреляционная связь между стадией БП и выраженностью личностной тревоги ($r=0,25$), суммарной оценкой нарушений сна ($r = -0,22$).

У пациентов большей тяжестью депрессии отмечалась меньшая частота и степень тяжести тремора покоя в конечностях, у больных с высоким уровнем тревоги преобладали пациенты со смешанной (ригидно-дрожательной) формой БП.

Оценка связи тяжести НПН с двигательными симптомами БП показала статистически значимую позитивную связь между апатией и суммарным показателем УШОБП «Двигательные функции», проявлениями гипокинезии (гипомимией, нарушениями речи, гипокинезией при выполнении динамических проб, туловищной гипокинезией, нарушениями ходьбы) ($r=0,50$, $p<0,05$); тревогой и туловищной гипокинезией, постуральной неустойчивостью ($r=0,32$ и $0,54$, $p<0,05$). Отмечена позитивная корреляция суммарной оценки сонливости по ШСЭ с рече-

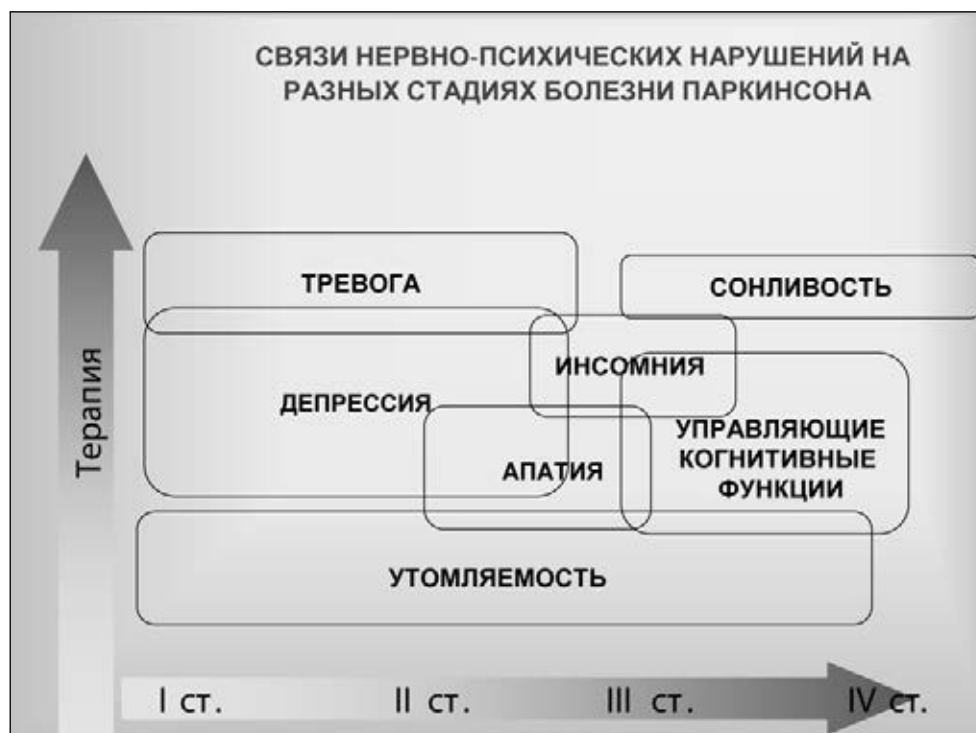


Рисунок 1.

выми расстройствами по УШОБП (гипокинетической дизартрией, $r=0,19$, $p<0,05$), а также приступов засыпания с нарушениями речи, падениями и застываниями ($r = -0,20$, $-0,21$, $-0,19$, $p<0,05$).

Выявлена вариабельность связи НПН на различных стадиях БП (рис.1) Отмечена статистически значимая позитивная связь депрессии, утомляемости и личностной тревоги на 1–3 стадиях БП ($p<0,001$). Обнаружены статистически значимые позитивные связи между депрессией и апатией на 2–3 стадиях БП ($r=0,59$, $p<0,001$), между апатией и управляющими когнитивными функциями ($r=0,52$, $p<0,001$) на 3 стадии. В отличие от имеющейся связи утомляемости с депрессией и тревогой на 1–3 стадиях БП и апатией на 2-й стадии ($r=0,59$, $p<0,001$), на 4-й стадии БП отмечена статистически значимая ($p<0,001$) связь между утомляемостью и показателями управляющих когнитивных функций ($r = -0,64$), нарушениями сна ($r = -0,69$). Тесная связь между депрессией, утомляемостью, тревогой, относительная независимость выраженности НПН от двигательных нарушений были подтверждены также в результате факторного анализа.

В результате применения метода кластерного анализа основные характеристики НПН, двигательных нарушений и качества жизни оказались сгруппированы следующим образом. В одну группу объединились суммарные оценки апатии и возраст начала БП, а также оценки когнитивных нарушений (управляющих функций, суммарный балл) и нарушений сна. Вторая группа признаков объединила показатели депрессии, тревоги, утомляемости, тесно связанные с суммарной оценкой качества жизни БПКЖ-39, а также подгруппу оценок двигательных нарушений и повседневной активности по шкале УШОБП (рис. 2).

Оценка влияния симптомов БП на параметры качества жизни показала статистически значимую позитивную связь суммарного балла БПКЖ-39 с балльными оценками утомляемости, личностной тревоги, депрессии, нарушений ночного сна на 1-3 стадиях БП.

На 3-й стадии БП отмечена статистически значимая связь суммарного балла БПКЖ-39 с показателем управляющих когнитивных функций ШОБП-Ког. Связь выраженности двигательных нарушений и суммарного показателя качества жизни достигла степени статистической значимости лишь на 3-й и 4-й стадиях БП. Так, на 3-й стадии БП отмечена корреляция суммарного балла БПКЖ-39 с выраженностью дискинезий периода «включения», а на 4-й – с показателями УШОБП, разделом «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции», дистонией периода «выключения». Методом регрессионного анализа показана наиболее тесная связь суммарного балла БПКЖ-39 с выраженностью депрессии, утомляемости и нарушений сна. Оценки апатии были значимо связаны с показателями повседневной активности пациентов (степенью нарушений бытовых видов деятельности по шкале УШОБП). Выявлена связь проявлений апатии с поддержанием социальных контактов, эмоциональными, когнитивными составляющими оценки качества жизни. Отмечено преимущественное негативное влияние ги-

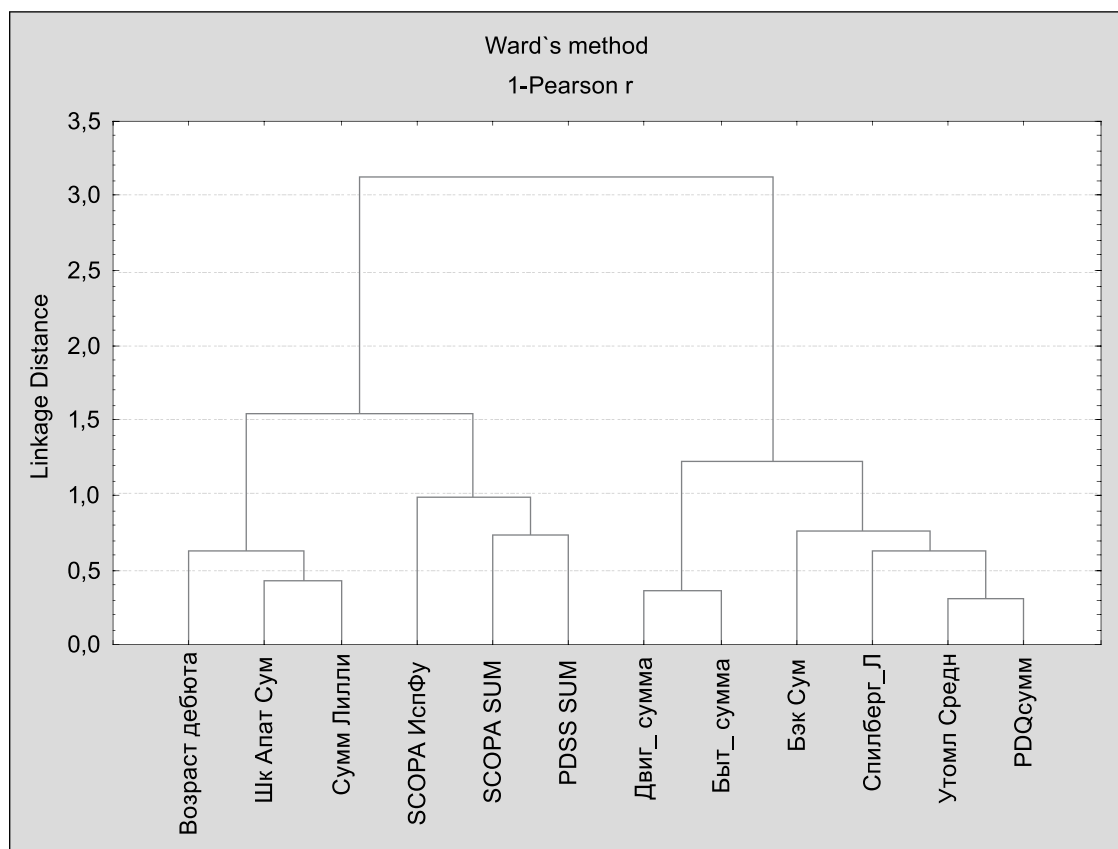


Рисунок 2. Результаты кластерного анализа.

Примечание к рисунку 2: Мера расстояния между группами вычислена в условных единицах и самостоятельно интерпретируемого значения не имеет. Обозначения: Шк. Апат. Сумм. – суммарный балл САШ; Сумм. Лилли – суммарный балл ШАЛ; SCOPA SUM – суммарный балл ШОБП-Ког; SCOPA ИспФу – оценка лобных управляющих функций ШОБП-Ког; PDSS – суммарная оценка ШСБП; Двиг_сумм и Быт_сумм – Оценка разделов «Двигательные функции» и «Бытовые виды деятельности» УШОБП; Утомл. Средн. – средний балл ШУБП-16; PDQ-сумм. – суммарный балл КЖБП-39.

персонии на когнитивные и коммуникативные аспекты качества жизни; воздействие повышенной сонливости на физическое самочувствие («телесный дискомфорт»).

Обсуждение

В результате нашего исследования выявлена высокая частота депрессии, тревоги, нарушений сна и утомляемости. Включение пациентов в подгруппу с депрессией с учетом диагностических критериев депрессивного эпизода – наличия снижения настроения (продолжительностью не менее 2 недель) и/или ангедонии уменьшают вероятность возможной ее гипердиагностики. Примерно у половины пациентов с депрессией отмечалась минимальная степень ее тяжести по ОДБ, что соответствует критериям субпороговой депрессии [25]. Депрессивные расстройства тяжелой степени у наших пациентов отмечались лишь в 11% случаев, что согласуется с данными литературы о частоте тяжелой депрессии у пациентов с БП от 2 до 10% [4].

Настоящее исследование подтверждает точку зрения ряда других исследователей о фрагментации сна как наиболее частом проявлении инсомнии у пациентов с БП [11]. Данные о частоте нарушений засыпания и ранних пробуждений при БП малочисленны, а представления об их связи с заболеванием являются дискуссионными. По нашим данным у трети больных наблюдаются нарушения засыпания и ранние пробуждения, а у большинства пациентов отмечается сочетание пре-, интра- и постсомнических нарушений, что, вероятно, указывает как на общие патофизиологические механизмы этих нарушений, так и на их причинно-следственные связи (например, в отношении возникновения утренней сонливости при низком качестве ночного сна).

Депрессия и инсомния с началом на до-двигательной стадии БП характеризовались большей степенью тяжести, чем те же расстройства, появившиеся на фоне двигательных симптомов заболевания. При этом депрессия отличалась рядом характеристик: большей тревогой, выраженностью чувства вины, степенью ухудшения показателей эмоционального благополучия по оценке качества жизни. По данным литературы депрессия является

одним из факторов риска БП и повышает вероятность развития БП примерно в два-три раза [12, 27]. Наиболее доказательна связь между депрессией и БП при возникновении эмоциональных нарушений в течение пяти лет, предшествующих началу двигательных симптомов заболевания [27]. Однако отмечена большая вероятность начала БП и в случаях депрессии, диагностированной за 10–15 лет до дебюта паркинсонизма [12]. Вопросы этиологии и патофизиологии, лежащей в основе причинно-следственной связи между появлением депрессии и БП, весьма дискуссионны. Возникновение депрессии на до-двигательной стадии БП может объясняться: а) общими патофизиологическими механизмами, лежащими в основе депрессии и последующей манифестации БП; б) дегенеративными изменениями в серотонинергическом дорзальном ядре покрышки и норадренергическом голубом ядрах ствола мозга с нейромедиаторными нарушениями, связанными с БП (депрессия рассматривается как ранний недвигательный симптом заболевания) [6]; в) эндогенным психическим заболеванием. Большая тяжесть эмоционального расстройства, наличие особенностей, схожих с эндогенными депрессиями (чувства вины), полагаем, косвенно указывает на отличия патофизиологии депрессии с началом на до-двигательной стадии БП от других случаев более позднего начала депрессии. Можно предположить преимущественную заинтересованность недофаминергических нейромедиаторных нарушений в развитии данного варианта депрессивного расстройства, обусловленную началом БП с дегенерации ядер ствола или эндогенным процессом.

Отсутствие статистически значимой связи между большинством НПН и двигательными нарушениями заболевания БП свидетельствует об относительной независимости их патофизиологических механизмов. Основой выявленной ассоциации апатии и гипокинезии являются, вероятно, двусторонние нарушения функциональных связей стриатума и дорзолатеральных, медиальных отделов префронтальной коры. У пациентов с гиперсомнией (приступами засыпания) наблюдалась большая тяжесть аксиальных (недофаминергических) симптомов. Нами подтверждена ранее отмеченная связь гиперсомнии с постуральными расстройствами [31]. В основе взаимодействия этих нарушений может лежать дегенерация педункулопонтинного ядра (участвующего в поддержании бодрствования, регуляции постуральной устойчивости), и ацетилхолинергический дефицит.

Показана тесная связь депрессии, утомляемости и тревоги на 1–3 стадиях БП, что может объясняться патофизиологической общностью этих расстройств на ранних и развернутых стадиях заболевания. Вероятно, общими механизмами эмоциональных и поведенческих расстройств при БП являются дегенерация дофаминергических проекций, связывающих вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга, и дофаминергической денервацией структур лимбической системы, ответственных за мотивационно обусловленное поведение и получение удовольствия (миндалины, прилежащего ядра, передней поясной извилины) [9].

Вариабельность связей ряда НПН позволяют предполагать их патофизиологическую гетерогенность и различную степень выраженности на разных стадиях заболевания. В частности, выявлены статистически значимые позитивные корреляции апатии и депрессии на 2-й и 3-й стадиях БП наряду с их отсутствием на 1-й и 4-й стадиях. Данные различия отношений апатии и депрессии на разных стадиях БП могут отражать феноменологическую неоднородность апатии, то есть она рассматривается как составляющая депрессивного расстройства, коморбидный симптом или самостоятельное проявление заболевания. Результаты проведенного кластерного анализа, показавшие принадлежность апатии и депрессии к разным группам признаков, являются более весомыми аргументами в пользу синдромальной автономности апатии. Связи апатии, утомляемости и нарушений управляющих функций, полагаем, свидетельствует об их общих патофизиологических механизмах, обусловленных нарушением функциональных связей базальных ганглиев, латеральной и медиоорбитальной префронтальной коры [3].

Обнаруженная в ходе исследования вариабельность связей НПН с другими проявлениями болезни может быть обусловлена вовлечением в патологический процесс на разных стадиях, с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, отдельных функциональных подсистем многоуровневых нейронных сетей, объединяющих базальные ганглии, структуры лимбической системы и префронтальной коры.

Согласно результатам исследования ведущими факторами, определяющими самооценку качества жизни пациентов на ранних и развернутых этапах БП, являются депрессия, тревога, утомляемость, нарушения сна. Влияние двигательных нарушений БП на параметры качества жизни наиболее значимо на поздних стадиях заболевания. По нашим данным, связь между тяжестью НПН и ухудшением самооценки качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП линейна. Следовательно, НПН даже легкой степени тяжести оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов с БП. Это согласуется с данными недавнего исследования Reiff et. al. о значимом негативном влиянии на качество жизни пациентов «субпороговой или субсиндромальной» депрессии (диагностированной по наличию 9–15 баллов по опроснику Бека) [25].

Таким образом, учитывая ключевое значение НПН в определении качества жизни пациентов с БП, необходимо осуществлять диагностику депрессии, утомляемости, тревоги и инсомнии с последующей оценкой динамики этих расстройств на фоне терапии у каждого пациента при любой степени тяжести расстройств.

Литература

1. О.С.Левин Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей по мат-лам II национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). М., 2011: 99-104.
2. М.Р.Нодель, Н.Н.Яхно. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика 2009; 2: 3-8.
3. М.Р.Нодель, Н.Н.Яхно. Апатия при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2014; 1: 9-15.
4. Althaus A., Becker O.A., Spottke A. et al. Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 626-632.
5. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson disease. *Mov. Disord.* 2009; 9: 68-73.
6. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurology Aging* 2003; 24: 197-210.
7. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 49-55.
8. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73: 629-635.
9. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-474.
10. Eht U., Bronnick K., Leentjens A.F. et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 21: 252-258.
11. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1990; 5: 280-285.
12. Fang F., Xu Q., Park Y. et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health study. *Mov. Disord.* 2010; 9: 1157-1162.
13. Gallagher D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? // *Mov. Dis.* -2011.-Vol.25 (N 15).-P.2493-2500.
14. Hely M.A., Reid W.G.L., Adena M.A., et al. Sydney multicenter study of Parkinson's Disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.* 2005; 20: 190-199.
15. Hilten J.J. van, Hoogland G., Velde E.A. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 874-877.
16. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
17. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L. et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2008; 23: 2015-2025.
18. Leentjens A.F.G. Epidemiology of psychiatric symptoms in Parkinson's disease. In: *Psychiatry in Parkinson's disease* (eds. Embier K.P., Brien J.T., J.P.Taylor). Karger, 2012: 1-12.
19. Leentjens A.F., Dujardin K., Pontone G.M. et al. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): Development and validation of a new anxiety scale. *Mov. Disord.* 2014 (epub ahead of print).
20. Levy R., Dubois B. Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex.* 2006; 16: 916-928.
21. Marin R.S., Biedrzycki R.C., Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. 1991; 38: 143-162.
22. Marsh L., McDonald W.M., Cummings J. et al. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's Disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov. Disord.* 2006; 21: 148-158.
23. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 399-406.
24. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 37-42.
25. Reiff J., Schmidt N., Riebe B. et al. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1741-1744.
26. Robert P., Onyike C.U., Leentjens A.F.G. et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur. Psychiatry* 2009; 24: 98-104.
27. Shen C.C., Tsai S.J., Perng C.L. et al. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology* 2013; 81: 1538-1544.
28. Shrag A., Barone P., Brown R.G. et al. Depression rating scales in Parkinson disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1077-1092.
29. Shulman L.M., Taback R.L., Rabinstein A.A. et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2002; 8: 193-197.
30. Sockeel P., Dujardin K., Devos D. et al. The Lille apathy rating scale (LARS): a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 579-584.
31. Spindler M., Gooneratne N.S., Siderowf A. et al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *J. Parkinson Dis.* 2013; 3: 387-391.
32. Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J. et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1992; 4: 134-139.
33. Starkstein S.E., Merello M., Jorge R. et al. A validity study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 538-546.
34. Starkstein S.E., Dragovic M., Jorge R. et al. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom pattern using latent class analysis. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2239-2245.
35. Qin Z., Zhang L., Fang F.S. et al. Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and nonmotor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 767-771.

Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона

И.В. Литвиненко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Коррекция двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП) сегодня является необходимым, но недостаточным условием успешной социальной и бытовой адаптации пациентов, а также обеспечения качества жизни больных и их родственников. Накопленные знания все более очевидно свидетельствуют о гетерогенности заболевания и требуют от невролога способности прогнозировать те или иные его осложнения. Исходя из прогнозируемых осложнений, врач должен планировать дифференцированную тактику лечения в каждом отдельном случае у конкретного больного.

Деменция диагностируется от 30% до 70% больных идиопатическим паркинсонизмом. Риск развитие деменции при БП в 3–4, а по некоторым данным, и в 6 раз выше, чем в такой же возрастной группе пожилых людей, не страдающих этим заболеванием. Развитие деменции при БП является критическим событием, определяющим снижение ответа на дофаминергическую терапию, появление психозов, резкое сокращение продолжительности жизни пациентов и повышение нагрузки на родственников и ухаживающий персонал [1, 2]. Годовая стоимость лечения больного с деменцией вследствие БП увеличивается в 3,3 раза по сравнению с таким пациентом без деменции [3]. При использовании модели Маркова для прогнозирования сроков наступления смерти у пациентов с БП с деменцией и без было установлено, что развитие деменции сокращает продолжительность жизни у мужчин и женщин примерно на 48% [4]. Риск деменции существенно выше при развитии БП в пожилом возрасте, и наоборот – низкий при дебюте до 45–50 лет. На риск развития деменции оказывает влияние форма заболевания. Так известно, что при дрожательной форме она развивается относительно редко и, наоборот, при акинетико-ригидной существенно чаще.

Традиционно этапы формирования деменции с позиций нейропсихологии предусматривают стадию умеренных нарушений когнитивных функций и затем уже деменцию. Известно, что наличие умеренных когнитивных расстройств является фактором риска их трансформации в деменцию. Однако так происходит далеко не у всех больных. Если ранее полагали, что около 10–15% больных с умеренными когнитивными нарушениями за год переходят в группу больных с деменцией [5], последующие исследования показали, что имеется значительная вариабельность такой трансформации от 1–2% до 28–31% [6, 7]. Но самое интересное, что когнитивный дефицит может не только прогрессировать: около 18–42% больных могут полностью восстановиться до нормальных или почти нормальных показателей нейропсихологических тестов [8].

Возникает совершенно справедливый вопрос, какие факторы или какие клинические симптомы и другие признаки могут указывать на неблагоприятное течение когнитивного дефицита? Что может влиять на его более раннее появление и дальнейшее прогрессирование вплоть до деменции? По всей видимости, мы не можем опираться только на нейропсихологические критерии и, с учетом распространенности нейродегенеративного процесса, следует искать другие, некогнитивные симптомы, которые могли бы выступать в качестве предикторов развития деменции.

Оказалось, что некоторые из таких симптомов являются ранними маркерами повышенного риска развития самой БП. Но при этом их наличие должно учитываться и при оценке прогнозирования заболевания. К ним относятся нарушения поведения в фазу быстрого сна (ФБС) и гипосмия.

Показано, что у пациентов с нарушением поведения в ФБС часто выявлялись другие сопутствующие симптомы – повышенная дневная сонливость, галлюцинации и когнитивные нарушения [9]. Данную взаимосвязь может объяснять общность патогенеза этих нарушений, а именно, вовлечение ацетилхолинергической системы мозга в развитие вышеописанной патологии. В 2012 году Kotagal с коллегами опубликовали результаты исследования, доказывающего связь нарушения поведения в ФБС с наличием холинергической денервации неокортекса, таламических и лимбических структур при БП [10]. Данные были получены на основании проведенного ПЭТ-исследования с использованием [11С] метилпиперидилпропионата ацетилхолинэстеразы ([11С]PMP AChE).

Ранее нами была показана прямая корреляционная связь между степенью выраженности нарушений сна (нарушение поведения в ФБС и повышенная дневная сонливость), выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций в группе больных БП с деменцией [11]. Более того, нами были определены риски развития деменции в зависимости от наличия нарушений сна у пациентов с БП. В результате исследований мы обнару-

жили, что риск деменции у пациентов с БП увеличивается в 12 раз при наличии нарушения поведения в фазу быстрого сна и в 6 раз – при гиперсомнии.

Несмотря на то, что для постановки точного диагноза требуется проведение полисомнографического исследования, тщательно собранный анамнез может быть не менее информативен в диагностике данной патологии. Дифференциальный диагноз должен проводиться с парасомнией, не связанной с фазой быстрого сна, нарушением сознания, обусловленным обструктивным апноэ, а также ночными приступами лобной эпилепсии.

Дисфункция обоняния не имеет линейной зависимости от прогрессирования заболевания. Некоторые исследования показывают ухудшение, другие – отсутствие изменений, третьи – даже улучшение обоняния по мере развития болезни. Такие разные изменения связываются с патологическим функционированием обонятельной нейротрансмиттерной системы при БП. В обонятельной функции задействовано множество нейромедиаторных систем, таких как холинергические, норадренергические, серотонинергические, и дофаминергическая модуляция также играет роль в нарушении распознавания запахов, способности к запоминанию запахов (в исследованиях на животных моделях) и повышении порога восприятия. Преимущественно сообщается о связи между гипосмией и уровнем нигростриатной денервации при БП, хотя неостриатум и не выполняет функций обонятельной системы. Для идентификации запахов необходимо узнавание и называние запаха – условный рефлекс, связанный с активностью гиппокампа (структуры, реализующей высшие когнитивные функции). Нейрохимическая гипотеза нарушения дофаминергической активности может объяснить селективный характер обонятельного дефицита при БП [14].

Помимо нарушения дофаминергической медиаторной системы, в генезе обонятельных нарушений имеет значение изменения холинергической активности в гиппокампе, миндалине и неокортексе. В исследовании Bohnen и др. с помощью обонятельного идентификационного теста университета Пенсильвании (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT) и ПЭТ с [11С]метил-4-пиперидинил пропионатом (маркером церебральной холинергической активности) выявлена положительная связь между активностью холинэстеразы в лимбической системе и уровнем нарушения обоняния. При этом снижение обоняния по шкале UPSIT больше коррелировало с уровнем активности холинэстеразы в лимбической системе, чем с активностью моноаминергической иннервации в стриатуме [12].

Vaba и др. провели исследование, в котором выявили, что наличие гипосмии при БП является фактором риска развития деменции. Уже при первичном обследовании пациенты с нарушенным обонянием имели умеренные когнитивные расстройства. После трех лет когнитивные нарушения (по тесту MMSE и тесту рисования перекрывающихся фигур) пациентов с гипосмией стали более тяжелыми. На всем протяжении исследования когнитивный статус пациентов с гипосмией был хуже, чем у пациентов с нормальным обонянием. В этом исследовании у 10 из 44 пациентов с тяжелой гипосмией через 3 года развилась деменция [13]. В своей работе Stephenson с соавторами (2010) показали связь между выраженностью гипосмии и повышенным риском определенных осложнений БП, а именно когнитивными нарушениями и зрительными галлюцинациями [14]. В последние годы активно исследуется потенциал гипосмии в качестве раннего биомаркера БП. В данной же работе авторы изучили прогностический потенциал ольфакторных нарушений непосредственно для самого течения БП [14]. Для этого с помощью обонятельного идентификационного теста UPSIT были обследованы 100 пациентов с БП. Длительность от начала симптомов БП до тестирования обоняния составила в среднем 3,6 лет. При повторном обследовании спустя $6,8 \pm 4,6$ лет оказалось, что у 37% больных развились зрительные галлюцинации, у 38% – когнитивные нарушения, у 66% – дискинезии, а у 65% появились падения. Сопоставление этих осложнений с данными UPSIT показало, что выраженная гипосмия является прогностически неблагоприятной в отношении развития когнитивных нарушений и зрительных галлюцинаций. При этом гипосмия не является предиктором моторных осложнений БП. Полученные результаты предполагают, что нарушения обоняния отражают, прежде всего, экстраинтратальную патологию, а не стриатонигральную дисфункцию. Это согласуется с поэтапным развитием БП, в котором обонятельные нарушения представляют собой промежуточный этап на пути распространения телец Леви к коре больших полушарий. Кроме того, авторы показали, что гипосмия может быть непосредственным, прогностически важным маркером инвалидирующих нейропсихиатрических осложнений, которые требуют особого подхода в лечении.

Эти данные можно объяснить упомянутыми выше исследованиями, в которых показано снижение при БП холинергической активности лимбической системы, миндалины и гиппокампа.

Следующим важным симптомом являются нарушения ходьбы. К общему паттерну изменения ходьбы при БП (шаркающая походка с укороченным шагом) по мере прогрессирования заболевания присоединяются более сложные расстройства в виде нарушения инициации ходьбы, неустойчивости при поворотах, появления застываний и связанных с ними падений. В соответствии с классификацией Nutt et al. (1993) нарушения ходьбы на поздних стадиях БП можно отнести к расстройствам высшего уровня, интегративным нарушениям двигательного контроля, которые нельзя объяснить синдромами поражения среднего и низшего уровней или их сочетанием. Они связаны с поражением лобных долей и их связей. Это подтверждается наличием ассоциации нарушений

ходьбы на поздних стадиях БП с различной степени выраженности когнитивными расстройствами, достигающими уровня деменции, преимущественно лобного типа. Расстройства процессов контроля ходьбы на поздних стадиях БП можно обозначить как «первичные», поскольку они вызваны нарушением процессов выбора и инициации локомоторных и постуральных программ, а не их реализацией, и не зависят от какой-либо другой неврологической патологии (например, нарушения чувствительности, парезов или повышения мышечного тонуса). Нарушения высшего уровня особенно ярко проявляются в переходных ситуациях при начале ходьбы, поворотах, вставании и т.д., когда одна двигательная программа должна смениться другой и, следовательно, отражают дефект планирования. Нарушение автоматизированной регуляции ходьбы требует значительного напряжения механизмов произвольного контроля, включающих, в том числе и когнитивные функции, прежде всего внимание [15].

Особый интерес представляют данные одного недавно выполненного исследования, в которое были включены 125 больных с БП без деменции и 32 пожилых человека без БП. Больным проводилась клиническая оценка когнитивных функций и скорость ходьбы 8,5 метров в периоде «выключения». Всем участвовавшим в исследовании проводилось изучение состояния активности церебральных дофаминергической и холинергической систем с помощью ПЭТ с [¹¹C]dihydrotetraabenazine (радиоизотопный маркер дофаминергической системы) и [¹¹C]methyl-4-piperidinyl propionate acetylcholinesterase (маркер холинергической системы). Результаты показали, что у 87 пациентов с БП показатели холинергической иннервации были в норме (69,6%). Ковариационный анализ указывал, что скорость ходьбы зависит от степени холинергической иннервации как основной зависимой переменной ($F=6,70$, $p<0,0001$). При этом самая низкая скорость ходьбы выявлена у больных с низкой холинергической иннервацией ($0,97\pm 0,22$ м/с) по сравнению с больными БП без признаков холинергической дегенерации ($1,12\pm 0,20$ м/с) и группой пожилых без БП ($1,17\pm 0,18$ м/с). Важнейшим выводом этого исследования явилось заключение о том, что скорость ходьбы не зависела от степени дофаминергической дегенерации, а напрямую коррелировала со степенью холинергической иннервации [16].

В другом исследовании оценивали темп прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов в зависимости от наличия у них застываний [17]. В течение 2-летнего наблюдения у каждого 3-го пациента с застываниями развилась деменция, при том что у больных без расстройств ходьбы деменция не установлена ни в одном случае за этот же период (коэффициент корреляции Спирмана $0,46$ при $p=0,018$). Причем наиболее быстро прогрессировали нарушения регуляторных когнитивных функций, беглость речи, оцениваемые батареей лобной дисфункции и тестом рисования часов ($p=0,0004$ и $p=0,0008$, соответственно, по тестам по сравнению с больными без застываний). У больных с застываниями установлено снижение плотности церебральных холинергических волокон [18]. Если учесть, что поражение восходящих холинергических проводящих путей в значительной степени способствует когнитивным расстройствам при БП, становится понятным, почему застывания и расстройства ходьбы приводят к развитию деменции.

Таким образом, следует выделить группу симптомов БП, которые могут служить предикторами развития деменции и требуют пересмотра тактики лечения таких больных. К ним относятся:

- нарушения поведения в фазу быстрого сна и повышенная дневная сонливость;
- выраженная гипосмия;
- нарушения ходьбы высшего уровня, застывания, постуральная неустойчивость и другие признаки аксиальных симптомов.

Таким пациентам нельзя назначать препараты, обладающие центральным холинолитическим эффектом, седативные средства, транквилизаторы и другие препараты, способные ухудшать состояние когнитивных функций. Для коррекции нарушения фазы быстрого сна, дневной гиперсомнии, застываний целесообразно использовать центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы [11, 15, 19].

Литература

1. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Перстнев С.В. Коррекция мепантином (акинолом) когнитивных нарушений при болезни Паркинсона, осложненной деменцией. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 1: 51-54.
2. Leroi I., McDonald K., Pantula H., Harbisetar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2012; 25: 208-214.
3. Vossius C., Larsen J.P., Janvin C., Aarsland D. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26: 1541-1544.
4. Buter T.C., van den Hout A., Matthews F.E. et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. Neurology 2008; 70: 1017-1022.
5. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J. Intern. Med. 2004; 256: 183-194.
6. Bruscoli M., Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. Int. Psychogeriatrics 2004; 16: 129-140.
7. Huckans M., Hutson L., Twamley E. et al. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. Neuropsychol. Review 2013; 23: 63-80.
8. Koepsell T.D., Monsell S.E. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. Neurology 2012; 79: 1591-1598.
9. Fenelon G., Mahieux F., Huon R. et al. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. Brain 2000; 123 (Pt 4): 733-745.
10. Kotagal V., Albin R.L., Mueller M.L.T.M. et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. Ann. Neurol. 2012; 71: 560-568.
11. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 9: 37-42.
12. Bohnen N.I., Mller M.L., Kotagal V. et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. Brain 2010; 133 (Pt 6): 1747-1754.
13. Baba T., Kikuchi A., Hirayama K. et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. Brain 2012; 135 (Pt 1): 161-169.
14. Stephenson R., Houghton D., Sundararajan S. et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. Mov. Disord. 2010; 25: 2099-2104.

15. Литвиненко И.В., Халимов Р.Р., Труфанов А.Г. и др. Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона. Успехи геронтол. 2012; 2: 267-274
16. Bohnen N.I., Frey K.A., Studenski S. et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology* 2013; 81: 1611-1616.
17. Amboni M., Barone P., Picillo M. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov. Disord.* 2010; 25: 800-802.
18. Youn J., Cho J.W., Lee W.Y. Diffusion tensor imaging of freezing of gait in patients with white matter changes. *Mov. Disord.* 2012; 27: 760-764.
19. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2007; 12: 21-29.

Депрессия при болезни Паркинсона

З.А. Залялова, Д.М. Хасанова

*Казанский государственный медицинский университет;
Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии
и ботулинотерапии (Казань)*

Депрессия – часто встречающийся и один из наиболее угнетающих «немоторных» синдромов болезни Паркинсона (БП) [3, 6, 18, 21], она наблюдается в 7–70% случаев, по данным разных авторов. Фактическая частота встречаемости депрессии у пациентов с БП неизвестна, что связано с рядом причин.

В рутинной психиатрической практике наиболее широко используют определение и критерии DSM-IV (Таблица 1). Ориентация на критерии DSM-IV [9] обеспечивает высокую надёжность диагностики депрессии как самостоятельного заболевания и осложняется при наличии двигательной заторможенности у пациентов с БП. Согласно DSM-IV все представленные там симптомы депрессии не должны быть связаны с другим медицинским состоянием пациента. Однако многие из критериев депрессии можно отнести к проявлениям БП, как таковой. Например, гипомимия, усталость, диссомния, потеря веса и аппетита, когнитивные нарушения в виде брадифрении, снижения внимания и концентрации, могут быть отнесены к типичным проявлениям БП и объяснены пан-нейротрансмиттерным дисбалансом.

Определенной сложностью является отсутствие единого оценочного инструмента выявления наличия и степени выраженности депрессии при БП. Существует множество шкал, начиная от UPDRS, части I и наиболее часто используемых шкал Гамильтона и Бека, заканчивая специально разрабатываемыми и единично используемыми в разных исследованиях шкалами оценки депрессии при БП, которые не валидизированы в крупных научных исследованиях. Ситуация осложняется и при наличии когнитивного дефицита. Согласно некоторым авторам около 30–40% всех пациентов с БП [23] отвечают критериям деменции. Такой высокий процент вносит дополнительные сложности в диагностику депрессии у данной группы пациентов.

Таким образом, частота встречаемости депрессии при БП, будучи вариабельной, составляет в среднем около 40% [22].

Таблица 1. Критерии депрессии согласно DSM-IV

На протяжении 2 недель должны присутствовать 5 или более из нижеперечисленных девяти симптомов (и эти симптомы должны включать как минимум 1 из двух основных симптомов: депрессивное настроение и/или утрату интересов или удовольствия):
- депрессивное настроение (у детей и подростков может проявляться раздражительностью);
- значительное снижение удовольствия или интереса ко всем или почти всем видам деятельности;
- снижение веса и аппетита (возможно усиление аппетита и увеличение веса); инсомния (возможна гиперсомния);
- психомоторное возбуждение или торможение;
- снижение энергичности и повышенная утомляемость;
- чувство никчемности и сниженная самооценка или неадекватное чувство вины;
- заторможенное мышление или снижение способности концентрации внимания;
- суицидальные тенденции.

Современные популяционные исследования в Европе установили, что частота вновь поставленного диагноза депрессии (первичная заболеваемость) составляет 1,86% в год среди пациентов с БП, в то время как данный показатель в общей популяции в среднем составляет около 0,17% [16]. В обзоре Nilsson также представлены доказательства повышенного риска развития депрессии у пациентов с БП по сравнению с общей популяцией – пациенты с депрессивным расстройством имеют в 2,2 раза больший риск последующей диагностики БП в течение 4–6 лет, чем группа контроля. Ряд последующих исследований подтверждает данную тенденцию [17, 24, 25]. Поэтому Nilsson предлагает использовать депрессию в качестве предиктора возможного развития БП. Этот же автор сравнил частоту встречаемости депрессии у больных с БП, остеоартритом и сахарным диабетом с аналогичным ограничением функции трудоспособности и самообслуживания, и полученные результаты поддержали гипотезу

о превалировании депрессии у пациентов с БП, что может говорить о возможных общих механизмах развития БП и депрессии.

В нашем исследовании предпринята попытка определить с помощью шкалы Гамильтона наличие депрессии у пациентов с ранними нелечеными стадиями БП, оценить ее выраженность, клинические особенности и зависимость от двигательных феноменов и пола.

Было исследовано 50 пациентов с ранними (1 и 2) стадиями БП, из них женщин – 60%, мужчин – 40%; пациенты с ригидной формой БП составили 40%, с дрожательной – 60%. Среди пациентов с дрожательной формой средний возраст составил $63,9 \pm 9,9$ лет, средний возраст дебюта заболевания – $62,8 \pm 10,2$ лет. Среди пациентов с ригидной формой средний возраст – $61,5 \pm 9,7$ лет, средний возраст дебюта заболевания – $61,3 \pm 7,4$ лет.

Оценка двигательных симптомов показала, что средний балл по шкале UPDRS (III) у пациентов с ригидной формой составил $17,0 \pm 13,6$ в то время как средний балл по шкале UPDRS(III) при дрожательной форме оказался $23,5 \pm 10,1$ ($p \geq 0,05$). Таким образом, пациенты с дрожательной формой сопоставимы с пациентами с ригидной формой по возрасту и возрасту дебюта заболевания, но среди пациентов с дрожательной формой преобладают женщины и пациенты с тремором имеют больший балл по шкале UPDRS, что, вероятно, можно объяснить наличием выраженного дрожания в симптоматике заболевания.

Общий балл по шкале Гамильтона у мужчин составил $5,44 \pm 3,7$, а у женщин – $9,28 \pm 5,2$ ($p < 0,05$). Таким образом, в целом, пациенты женского пола имеют депрессию достоверно чаще. Сравнение общего балла по шкале Гамильтона в зависимости от формы заболевания не выявило достоверных различий в группах ($7,2 \pm 5,3$ и $8,2 \pm 4,6$ для дрожательной и ригидной форм, соответственно; $p > 0,1$). Хотя можно заметить, что амплитуда разброса значений у пациентов с дрожательной формой больше. Если рассматривать общий балл по шкале Гамильтона в зависимости от пола и формы заболевания, то различие достоверно лишь в случае с мужчинами, имеющими дрожательную форму БП, у которых среднее значение общего балла составляет $2,63 \pm 1,9$, в отличие от примерно сопоставимых значений среднего общего балла у мужчин с ригидной формой ($8,25 \pm 2,8$), и женщин с ригидной и дрожательной формами ($8,13 \pm 6,2$ и $10,0 \pm 4,7$, соответственно).

Пониженное настроение встречается практически у всех пациентов (в 92,3% случаев) с БП без достоверных различий в зависимости от пола или формы заболеваний. Интересно, что чувство вины встречается исключительно у женщин с дрожательной формой заболевания (в 15,4% случаев) и не встречается у других пациентов с БП. Это выражается в самоупреках и ощущении собственной ненужности. Исключительно у той же категории пациентов (женщин с дрожательной формой БП) выявляются суицидальные тенденции в 6,3% случаев, которые выражаются в желании собственной смерти. Так же достоверно различие в признаке «ранняя бессонница» – встречаемость данного признака у женщин достоверно выше, чем у мужчин (61,9% против 37,5%, соответственно). Средняя бессонница (пробуждения в течение ночи) одинаково часто наблюдаются у всех пациентов с БП, вне зависимости от пола и формы болезни и встречаемость данного признака составляет в среднем 33,3%. Поздняя

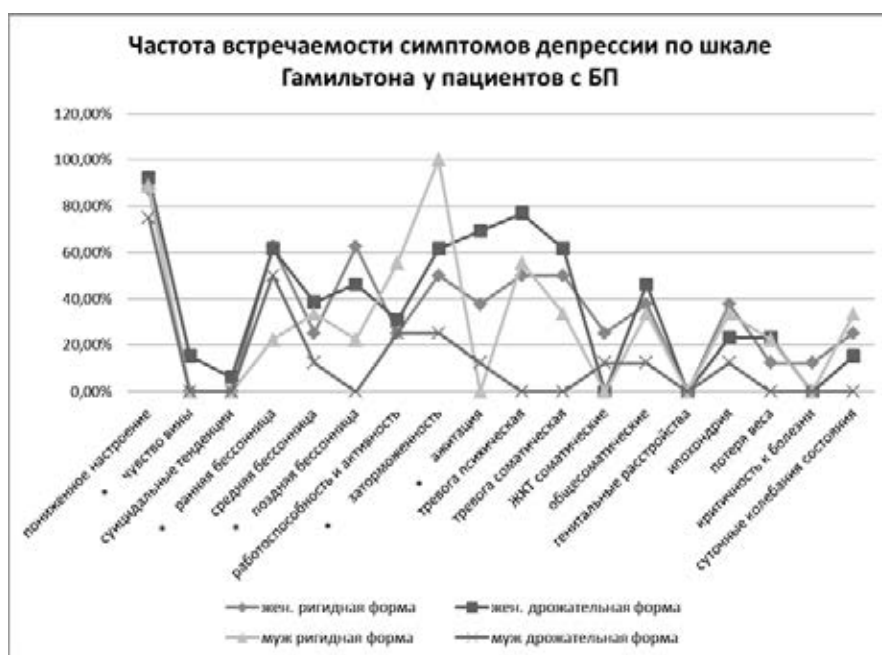


Рисунок 1.

бессонница достоверно чаще наблюдалась у женщин (52,4%, $p < 0,05$) и не наблюдалась у мужчин с дрожательной формой БП. Наличие бессонницы не зависит от формы заболевания. Снижение работоспособности отмечают в среднем 35% пациентов, чуть выше данный показатель у мужчин с ригидной формой заболевания (55,6% случаев), что, возможно, объясняется достоверно более ранним началом заболевания у данной группы пациентов (в среднем 54 года). Заторможенность наблюдается достоверно чаще у пациентов с ригидной формой заболевания, чем при дрожательной форме (81,6% и 47,6% случаев, соответственно), что объясняется особенностями течения различных форм БП. Ажитация в 8 раз чаще наблюдается у женщин, причем данный признак не наблюдается у мужчин с ригидной формой заболевания. Вероятно, это связано с достоверно большим чувством тревожности, возникающей у женщин вне зависимости от формы заболевания (66,7%), чем у мужчин (31,3% случаев). Ипохондрические расстройства одинаково свойственны всем пациентам вне зависимости от формы заболевания и пола пациентов и составляют в среднем 23% случаев (рис.1).

Таким образом, по результатам нашего исследования признаки депрессии наблюдаются у 49% пациентов на ранних стадиях БП. Ее феноменология представлена пониженным настроением, преимущественно ранней и поздней бессонницей, заторможенностью и психической тревогой. Для депрессии у пациентов с БП не характерны чувство вины и суицидальные тенденции, а так же соматическая тревога и такие симптомы большой депрессии, как деперсонализация и дереализация. В целом, достоверно наименьший балл по шкале Гамильтона имеют мужчины с дрожательной формой БП.

Патогенез депрессии при БП изучается. Хотя у пациентов с БП и депрессией отмечено большее нейрональное снижение в дорсальном ядре шва (5-НТ секреция), чем у пациентов с БП без депрессии, и снижается количество 5-Н1АА (метаболит серотонина) в ликворе [14, 15, 19], серотониновая дисфункция в патогномоничных зонах мозга у пациентов с депрессией при БП с помощью ПЭТ/ОФЭКТ не обнаружена [8, 10, 11]. Кроме того, и у пациентов с БП без депрессии также снижается количество 5-Н1АА (метаболит серотонина) в ликворе [12, 27]. Значит, серотонин не является главной причиной депрессии при БП. Предполагается, что в генезе депрессии при БП играют роль катехоламины (норадреналин, дофамин) [5]. Так, например, применение блокаторов обратного захвата норадреналина уменьшает депрессию при БП. Снижение оттока норадреналина и ДА из моста мозга (голубое пятно) в лимбическую систему (амигдалу) подтверждено данными ПЭТ [21].

Практическая эффективность лечения депрессии у пациентов с БП остается неизвестной, так как исследования адекватных доз селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или трициклических антидепрессантов (ТЦА) не проводились. Вероятно, это связано с существующим риском ухудшения моторных симптомов, возникновения постуральной гипотензии и седации (ТЦА) при применении этих препаратов или даже возникновения серотонинового синдрома. Представленные в мировой литературе единичные публикации относительно роли антидепрессантов в лечении таких пациентов имеют противоречивые результаты, но в целом указывают на недостаточную их эффективность [26].

Стимуляцией D3-подтипа дофаминовых (ДА) рецепторов лимбической системы объясняют положительное влияние на депрессию некоторых агонистов ДА-рецепторов (прамипексол). Средние терапевтические дозы прамипексола (3 мг в сутки) превосходят по эффективности СИОЗС (флуоксетин) при БП [4]. Добавление прамипексола к лечению антидепрессантами может быть эффективным и хорошо переносится пациентами и с резистентной депрессией в общей популяции [13]. Прамипексол является важным терапевтическим вариантом для резистентных форм биполярной и монополярной депрессии, что требует дальнейшего изучения [20].

Агомелатин — антагонист мелатониновых рецепторов типа МТ1 и МТ2 и серотониновых рецепторов 5-НТ2с. Показано, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет родства к α -, β -адренорецепторам, гистаминовым рецепторам, холинорецепторам и бензодиазепиновым рецепторам. Таким образом, он не оказывает отрицательного влияния на основные симптомы БП. Агомелатин стимулирует высвобождение норадреналина и дофамина (особенно в области префронтальной коры) и уменьшает симптомы депрессии при БП, в том числе тревогу и бессонницу, нормализует десинхронизированные циркадные ритмы [7]. Искусственный аналог мелатонина — мелаксен способствует нормализации циркадного ритма и ночного сна: ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости и разбитости, снижает уровень тревоги. Его хорошая переносимость и эффективность при БП были доказаны рядом исследований [2].

В структуре БП аффективные расстройства играют значимую роль. Большая и малая депрессия, дистимия и ассоциированные с ними апатия, тревога, нарушение цикла сон-бодрствование не только сопутствуют двигательным симптомам, но и задолго опережают их появление, влияют на темп прогрессирования двигательных и когнитивных нарушений, повышают риск развития психотических симптомов [1]. Предполагают различные механизмы развития депрессии у пациентов с разными стадиями БП: экзогенный, как психологическая реакция на инвалидизирующее, неизлечимое и прогрессирующее заболевание, а также эндогенный, вызванный пан-

нейротрансмиттерным дисбалансом вследствие нейродегенеративного заболевания. Это позволяет расширить горизонты понимания патогенеза самой БП.

Литература

1. Залялова З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук–во для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 55-59.
2. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 12: 26-30.
3. Мирецкая А.В., Федорова Н.В., Макаров В.В. Депрессивные расстройства у больных болезнью Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук–во для врачей по материалам I Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М., 2008: 97-99.
4. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 5: 32-38.
5. Andersen J., Aabro E., Gulmann N. et al. Antidepressive treatment in Parkinson's disease: a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with l-dopa. Acta Neurol. Scand. 1980; 62: 210-219.
6. Cummings J.L. Depression and Parkinson's disease: a review. Am. J. Psych. 1992; 149: 443-454.
7. Dalton E.J., Rotondi D., Levitan R.D. et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. J. Psychiatry Neurosci. 2000; 25: 48-52.
8. Doder M., Rabiner E.A., Turjanski N. et al. Imaging serotonin HT1A binding in non depressed and depressed Parkinson's disease patients with 11C-WAY 100635 PET. Neurology 2000; 54 (Suppl. 3): A112.
9. DSM-IV-TR, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text Revision. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
10. Guttman M., Boileau I., Warsh J. et al. Brain serotonin transporter binding in non-depressed patients with Parkinson's disease. Eur. Neurol. 2007; 14: 523-528.
11. Kim S.E., Choi J.Y., Choe Y.S. et al. Serotonin transporters in the midbrain of Parkinson's disease patients: a study with 123I-B-CIT SPECT. J. Nucl. Med. 2003; 44: 870-876.
12. Kostic V.S., Djuric B.M., Covickovic-Sternic N. et al. Depression and Parkinson's disease: possible role of serotonergic mechanisms. J. Neurol. 1987; 234: 94-96.
13. Lattanzi L., Dell'Osso L., Cassano P. et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. Bipolar Disord. 2002; 4: 307-314.
14. Mayeux R. The "serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease. Adv. Neurol. 1990; 53: 163-166.
15. Mayeux R., Williams J.B., Stern Y., Cote L. Depression and Parkinson's disease. Adv. Neurol. 1984; 40: 241-250.
16. Nilsson F.M. Parkinson's disease and affective disorder: The temporal relationship. Open J. Psychiatry 2012; 2: 96-109.
17. Nilsson F.M., Kessing L.V., Bolwig T.G. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: A register study. Acta Psych. Scand. 2001; 104: 380-386.
18. Oertel W.H., Hoglinger G.U., Caraceni T. et al. Depression in Parkinson's disease: an update. In: Advances in Neurology, Vol. 86: Parkinson's Disease (eds. D.Calne, S.Calne). Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001: 373-383.
19. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1991; 50: 743-755.
20. Rektorova I., Rektor I., Bares M. et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. Eur. J. Neurol. 2003; 10: 399-406.
21. Remy P., Doder M., Lees A. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. Brain. 2005; 128: 1314-1322.
22. Rihmer Z. Depression in Parkinson disease. Int. J. Psych. Clin. Pract. 2005; 4: 123-125.
23. Schrag A., Barone P., Brown R.G. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. J. Neurol. Sci. 2007; 248: 151-157.
24. Schuurman A.G., Van Den Akker M., Ensink K.T. et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study. Neurology 2002; 58: 1501-1504.
25. Shiba M., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. Mov. Disord. 2000; 15: 669-677.
26. Weintraub D., Morales K.H., Moberg P.J. et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. Mov. Disord. 2005; 20: 1161-1169.
27. Yamamoto M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. J. Neurol. 2001; 248 (Suppl. 3): 5-11.

Психотические нарушения при болезни Паркинсона

М.А. Аникина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся широким спектром моторных и немоторных симптомов, каждый из которых подчиняется определенной закономерности развития.

Психотические нарушения (ПН) обычно появляются на развернутой и поздней стадиях БП, чаще всего в диапазоне от 4 до 12 лет после дебюта заболевания. Кумулятивная частота ПН достигает 80%. Чаще всего провоцирующим фактором ПН служат противопаркинсонические средства, однако развитие ПН обусловлено не побочным эффектом противопаркинсонической терапии, а особенностями процесса нейродегенерации. Доказательством этому является описание психозов при БП до 1960-х годов, т.е. в «прелеводопную» эру [4].

Помимо того, показано, что факторами риска ПН при БП служат возраст больного, продолжительность и тяжесть заболевания. Клинико-морфологические сопоставления показывают, что ПН более четко связаны с поражением структур лимбической системы, особенно в правом полушарии головного мозга. Развитие ПН связано также с определенным профилем когнитивных нарушений, в котором преобладают зрительно-пространственные и дизрегуляторные расстройства [2].

В последние годы показано, что появление ПН может быть сопряжено с дисфункцией ассоциативных зрительных систем – вентральным и дорсальным зрительными путями. Дорсальный путь (канал «где?») ассоциирован с движением, представлением о локализации объекта, управлением движениями глаз (саккады), использованием визуальной информации для оценки досягаемости объектов и доставания видимых предметов руками. Информация по дорсальному пути направляется в заднюю часть теменной доли коры. Вентральный путь (канал «что?») связан с процессом распознавания формы, представлением об объекте, а также с долговременной памятью. Информация по вентральному пути поступает в вентральную (нижнюю) часть височной доли коры. Нарушение функционирования зрительных путей приводит к искажению восприятия первичной зрительной информации, что может играть роль в формировании ПН [3].

Спектр психотических нарушений при БП включает иллюзии, экстракампильные феномены, зрительные галлюцинации, синдромы нарушения идентификации, бред, делирий. Галлюцинаторные и бредовые синдромы являются одними из самых распространенных ПН при БП. Зрительные галлюцинации превалируют над галлюцинациями других модальностей и чаще всего представлены реалистичными сложными образами известных или неизвестных пациенту людей или животных. Одиночные предметы или геометрические фигуры для больных БП нехарактерны. К галлюцинациям других модальностей, возникающих у больных БП, относятся слуховые, тактильные, вкусовые, обонятельные галлюцинации. В нашем исследовании было отмечено, что у больных БП, в отличие от больных с деменцией с тельцами Леви, крайне редко проявляются синдромы нарушения идентификации [1].

Многие пациенты не предъявляют жалобы на появившиеся у них ПН, что ведет к ошибочной эскалации противопаркинсонической терапии. Сложность выявления психозов – одна из важных диагностических проблем, требующего активного, но тактичного расспроса пациента. Выявление ПН важно с точки зрения коррекции противопаркинсонической терапии. В настоящее время нет объективных методов выявления ПН. В связи с субъективностью выявления и оценки ПН при БП, в процессе комплексного обследования пациента обязательно необходимо учитывать наличие других симптомов заболевания, ассоциированных с психозами. Наличие ряда предикторов может косвенно свидетельствовать о наличии или предрасположенности к возникновению психозов.

Помимо когнитивных нарушений, предикторами ПН могут служить стойкие аффективные нарушения, особенно тревожного круга, расстройства сна. Наиболее стойкие ассоциации были получены между ПН и нарушениями поведения во сне с быстрыми движениями глаз, а также ортостатической гипотензией, левосторонним доминированием двигательных симптомов, апатией, агрессией [2, 3].

Противопаркинсоническая терапия служит провоцирующим фактором развития ПН и ее коррекция с последовательным удалением препаратов с наиболее неблагоприятным соотношением психотогенного потенциала и противопаркинсонического эффекта может привести к устранению ПН без угрозы нарастания симптомов пар-

кинсонизма. Менее известна реакция ПН на антидементные средства. В краткосрочной перспективе ингибиторы холинэстеразы и мемантин могут провоцировать ПН, что требует назначения в качестве корректоров атипичных нейролептиков (малые дозы клозапина или кветиапина), однако на фоне длительного приема антидементных препаратов частота и тяжесть ПН несомненно снижаются, о чем свидетельствуют эмпирические данные и результаты проведенных контролируемых исследований [2].

Основным направлением в коррекции ПН является оптимизация проивопаркинсонической терапии с последовательным снижением дозы или отменой препаратов с наименее благоприятным соотношением психотогенного потенциала и противопаркинсонического эффекта. При появлении ПН последовательно отменяют: холинолитики, амантадин, селегилин, агонисты дофаминовых рецепторов. В последнюю очередь при применении явно завышенной дозы препарата леводопы снижают ее дозу (но никогда не отменяют полностью). В качестве корректоров при необходимости быстро нормализовать психический статус применяют клозапин или кветиапин, в отсутствие экстренности (например психомоторного возбуждения) применяют ингибиторы холинэстеразы или мемантиин, а при наличии депрессии – антидепрессанты (например миансерин).

Отдельное внимание стоит уделить профилю безопасности при применении антидементных препаратов и антипсихотиков при БП. Применение ингибиторов холинэстеразы ограничено синдромом слабости синусового узла и атривентрикулярной блокадой. Органичение к применению мемантина – исходно выраженное психотормное возбуждение в виду дополнительного дофаминергического действия, что требует более осторожного титрования дозы. Осторожность следует соблюдать и при применении атипичных нейролептиков, способных усугубить ортостатическую гипотензию, свойственную пациентам с БП, страдающим ПН. Блокада D2-рецепторов – основной механизм действия антипсихотических препаратов – может резко усугублять симптомы паркинсонизма у пациентов с БП, в связи с этим далеко не все атипичные нейролептики могут применяться для коррекции ПН. Такие препараты как оланзапин или арипипразол противопоказаны при БП. Наиболее безопасно применение клозапина, основной механизм действия которого, по-видимому связан с блокадой серотониновых 5-HT₂-рецепторов.

Появление ПН при БП сопряжено со сложными патогенетическими коллизиями и требует профессионального скрупулезного подхода при коррекции различных симптомов, имеющих зачастую диаметрально противоположную нейрхимическую основу.

Литература

1. Аникина М.А. Клинико-нейропсихологические особенности больных деменцией с тельцами Леви с психотическими нарушениями. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
2. Левин О.С., Аникина М.А., Шиндряева Н.Н., Зимнякова О.С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журн. неврол. и психиатрии им С.С. Корсакова 2011; 111: 82-86.
3. Boeve B.F., Silber M.H., Parisi J.E. et al. Sinucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003; 61: 40-45.
4. Fenelon G., Goetz C.G., Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in prelevodopa era. *Neurology* 2006; 66: 93-98.
5. Merims D., Shabtai H., Korczyn A.D. et al. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2004; 111: 1447-1453.

Импульсивно-компульсивные нарушения при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова, А.В. Никитина

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

Замещающая дофаминергическая терапия, включающая предшественник дофамина – леводопу и агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР), наиболее эффективна в лечении БП, но она может стать причиной развития поведенческих и двигательных расстройств. Побочными эффектами высоких доз дофаминергических средств могут быть не только лекарственные дискинезии, но и поведенческие расстройства в виде нарушения импульсного контроля [20]. Weintraub с соавт. в 2006 году дали следующее определение: *нарушения импульсного контроля* (НИК) – это неспособность управлять импульсом, возбуждением или искушением выполнять действия, которые могут быть вредными для самого пациента или для окружающих.

НИК включают в себя следующие расстройства поведения: компульсивные шопинг и переедание, игроманию, гиперсексуальность, пандинг, дофаминовый дисрегуляционный синдром (ДДС) [7, 17, 21]. *Игромания* – это нецелесообразное, постоянное, неадекватное увлечение азартными играми. Критерии диагностики игромании включены в DSM-IV (1994) [3]. *Гиперсексуальность* при БП представлена широким спектром симптомов, начиная с увеличения сексуального влечения и заканчивая парафилиями (извращения). Voon с соавт. в 2006 году [21] разработал критерии диагностики гиперсексуальности. *Компульсивное переедание*, по данным DSM-IV [3] – неконтролируемое употребление пищи в значительно больших количествах, чем большинство людей могут съесть за тот же промежуток времени при тех же обстоятельствах, без рвоты и злоупотребления слабительными препаратами [3]. *Компульсивный шопинг* проявляется навязчивым, бессмысленным приобретением большого количества вещей, не сообразованным с необходимостью и временем, затрачиваемым на покупки. McElroy с соавт. в 1994 году [10] предложил критерии диагностики компульсивного шопинга. *Пандинг* – это бесцельные повторяющиеся действия, совершаемые с простыми предметами. Для диагностики пандинга используют критерии, предложенные Evans с соавт. в 2004 году [4]. *Дофаминовый дисрегуляционный синдром* – чрезмерный, компульсивный прием дофаминергических препаратов. Giovannoni с соавт. в 2000 году [7] сформулировали диагностические критерии ДДС.

Анатомический субстрат развития НИК при БП до конца не выяснен. Структуры головного мозга, участвующие в процессах медикаментозной и поведенческой зависимости, включают: прилежащие ядра вентрального стриатума, которые играют главную роль в формировании связей между стимулом и вознаграждением; миндалевидное ядро, передающее важные эмоциональные стимулы; орбито-фронтальную кору, которая вместе с миндалевидным ядром и передней поясной извилиной может кодировать ожидания и устанавливать связь между «стимулом и вознаграждением» [12, 15]. Нейрональную основу зависимости составляет дофаминергический мезолимбический путь, который связывает вентральную тегментальную область и прилежащее ядро вентрального стриатума [11]. Предполагается, что нейропластичность в вентральной и дорсальной стриарных системах, вызванная приемом заместительной дофаминергической терапии, при последующих длительных нарушениях передачи сигналов в базальные ганглии лежит в основе поведенческих и двигательных проявлений, возникающих при бесконтрольном приеме медицинских препаратов при БП [13].

Согласно данным зарубежной литературы, мужской пол, наличие импульсивных черт характера, депрессии, отягощенный анамнез по употреблению наркотиков и алкоголя, а также определенные нозогенные факторы (ранний дебют БП, большая продолжительность заболевания, раннее развитие дискинезий, высокая доза замещающей дофаминергической терапии) являются факторами риска развития НИК [7].

Данные о распространенности НИК при БП несколько противоречивы. Вероятнее всего, это связано с использованием различных шкал для выявления НИК, а также различным уровнем доверия пациента к врачу, т.к. часто больные скрывают наличие у них поведенческих расстройств. В целом, по данным различных авторов распространенность НИК колеблется от 7,7% до 35,9% [1, 17, 18].

Целью собственного исследования, проведенного на кафедре неврологии РМАПО и в Центре экстрапирамидных заболеваний, явилось определение клинических особенностей импульсивных нарушений на фоне дофаминергической терапии при БП и оценка их влияния на качество жизни больных и их родственников.

Пациенты и методы исследования

Было обследовано 340 больных БП, среди которых проводился скрининговый опрос с помощью опросника QUIP Short [16] для выявления и определения клинических проявлений НИК. У 60 пациентов с БП были выявлены разнообразные симптомы НИК, эти больные составили основную группу.

Для выявления возможных корреляций с клиническими параметрами заболевания, типом дофаминергической терапии и дозами лекарственных средств была выбрана группа сравнения, в которую вошли 20 больных БП без поведенческих расстройств. Базовые характеристики обеих групп больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические параметры больных БП в исследуемых группах.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол, ж:м	31:29	11:9
Возраст, годы (M±σ)	64,86±9,59	65,45±8,5
Продолжительность БП, годы (M±σ)	10,76±5,66	5,63±4,09*
Длительность дофаминергической терапии, годы (M±σ)	9,64±5,39	5,15±4,15*
Степень заболевания по шкале Хен–Яра (M±σ)	3,39±0,66	3,45±0,51
Степень двигательных расстройств (шкала UPDRS), баллы (M±σ)	75,2±21,3	58,63±19,33*

Примечание: * $p < 0,05$.

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и стадии заболевания, однако продолжительность заболевания и длительность дофаминергической терапии у больных основной группы была выше примерно в два раза. Степень двигательных нарушений по шкале Хен–Яра в сравниваемых группах не отличалась, однако показатели шкалы UPDRS были более высокими в группе больных БП с НИК.

В таблице 2 отражено распределение больных БП по возрасту дебюта заболевания.

Таблица 2. Распределение больных БП по возрасту дебюта заболевания.

Возраст дебюта заболевания, годы	Основная группа, %	Группа сравнения, %
До 40 лет	15 (25)	1 (5)
41–50 лет	22 (36,7)	3 (15)
51–60 лет	12 (20)	4 (20)
61–70 лет	11 (18,3)	10 (50)
Старше 71 лет	–	2 (10)

Следует отметить, что в основной группе преобладали больные с дебютом заболевания до 50 лет (61,7%), в то время как в группе сравнения – больные БП с дебютом заболевания старше 61 года (50%).

Степень тяжести БП определялась с помощью шкалы Хен–Яра в модификации Lindvall [8], степень выраженности основных симптомов БП – с помощью унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП – UPDRS [5]. Выявление и оценка нарушения импульсного контроля проводилось с использованием шкалы импульсивности Плутчика [14], а также полного и скринингового вопросников для выявления импульсивно-компульсивных нарушений при БП (QUIP-Full and Short) [16]. Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 7,0.

Результаты

Клиническая характеристика больных БП с НИК представлена в таблице 3. НИК у больных БП преимущественно (85%) развивались на фоне комбинации леводопы и АДАР. Однако встречались случаи, когда НИК развивались на фоне монотерапии только леводопой или только АДАР (13,3% и 1,6%, соответственно).

На фоне приема прамипексола и пирибедила НИК развивались приблизительно с одинаковой частотой (41,6 и 45% соответственно). Обращает на себя внимание, что у 13,4% НИК развивались у больных, не принимавших АДАР.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных БП с НИК (n=60).

Показатели	Больные БП с НИК, (M±σ)
Пол, м:ж	31:29
Возраст, годы	64,86±9,59
Дебют заболевания, годы	54,48±10,50
Продолжительность заболевания, годы	10,76±5,66
Длительность дофаминергической терапии, годы	9,64±5,39
Стадия по шкале Хен–Яра (баллы)	3,39±0,66
Эквивалентная доза леводопы, мг в сут.	1226,47±734,96
Доза леводопы, мг в сут.	1052,12±743,83
Эквивалентная доза АДАР, мг в сут.	178,2±121,28
Леводопа-индуцированные дискинезии, n (%)	48 (80)
Моторные флюктуации, n (%)	42 (70)
Количество больных, получающих леводопу, %	100
Количество больных, получающих АДАР, %	85

Наряду с импульсивными расстройствами у пациентов БП наблюдались ассоциированные нарушения в виде пандинга (вариант стереотипии) и ДДС. На рисунке 1 отражен спектр различных видов НИК среди пациентов основной группы.

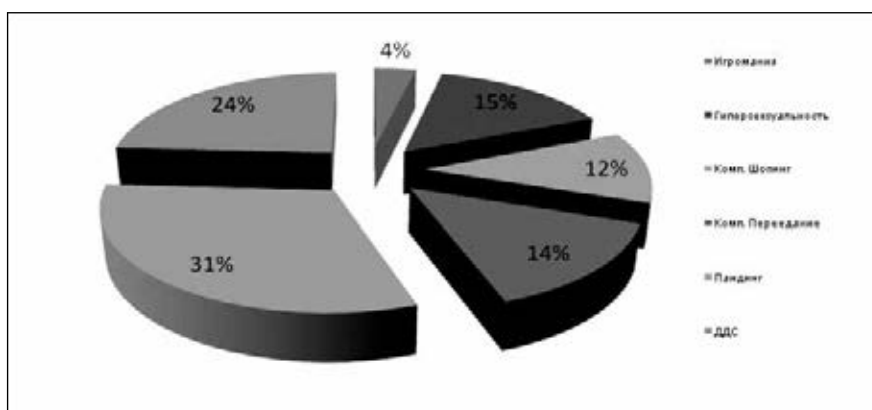


Рисунок 1. Спектр нарушений импульсного контроля у больных основной группы (n=60).

Частота встречаемости НИК среди 340 обследованных больных БП в настоящем исследовании представлена в таблице 4.

Таблица 4. Частота встречаемости различных нарушений импульсного контроля у больных БП (n=340).

Виды НИК	Показатели, n (%)
Общее число больных с НИК	60 (17)
Игромания	4 (1,14)
Компульсивный шопинг	14 (4,11)
Гиперсексуальность	17 (5)
Компульсивное переедание	21 (6,17)
ДДС	27 (7,94)
Пандинг	35 (10,29)

Наиболее часто встречался пандинг и ДДС, реже всего выявлялась игромания. Как правило, у больных БП выявлялась комбинация сразу нескольких НИК (табл. 5).

Таблица 5. Частота комбинаций различных видов нарушения импульсного контроля при БП (n=60).

Комбинации НИК	Показатели, n (%)
2 вида	17 (28,3)
3 вида	9 (15)
4 вида	4 (6,7)
5 видов	3 (5)
Всего	33 (55)

Следует отметить, что более чем у половины исследованных больных отмечалась комбинация нескольких видов НИК.

Отмечались более высокая степень импульсивности и тревожно-депрессивных расстройств, более низкий уровень повседневной активности, высокая степень нагрузки на помощника пациента и низкий уровень качества жизни больных основной группы по сравнению с больными БП контрольной группы ($p<0,05$) (табл.8). У 21 (35%) больного БП с НИК отмечались эпизоды психомоторного возбуждения во сне в виде сложных движений конечностями, взмахов рук, стонов, криков, сноговорения. В контрольной группе нарушения поведения во сне не отмечалось.

Дофаминовый дизрегуляционный синдром

Среди больных БП с НИК ДДС был выявлен у 27 (24%) пациентов. ДДС встречался у больных с большей продолжительностью заболевания, принимающих большие дозы леводопы и АДАР. Были выявлены случаи сочетания ДДС с другими видами нарушения импульсного контроля (63%). В таблице 6 представлена клиническая характеристика больных БП с ДДС и контрольной группы.

Таблица 6. Клиническая характеристика больных БП с дофаминовым дизрегуляционным синдромом и группы сравнения.

Показатели	ДДС, n=27	Контрольная группа, n=20
Пол, м:ж	14:13	11:9
Возраст, годы	65,95±9,63	65,5±8,5
Продолжительность заболевания, годы	12,5±4,38*	5,6±4,08
Длительность дофаминергической терапии, годы	11,44±3,94*	5,15±4,15
Стадия по Хен-Яр, баллы	3,54±0,42	3,45±0,51
Эквивалентная доза леводопы, мг в сут	1691,86±773,09*	545,6±168,6
Доза леводопы, мг в сут	1512,92±791,63*	450,6±123,04
Доза АДАР, мг в сут	178,95±147,49*	95,0±99,9
Моторные флюктуации, n (%)	25 (92,6)	10 (50)
Леводопа-индуцированные дискинезии, n (%)	27 (100)	8 (40)

Примечание: * сравнение статистически значимо $P<0,05$ между группой больных БП с ДДС и группой сравнения.

У 27 (100%) больных БП с ДДС были выявлены дофаминовые дискинезии, у 25 (92,6%) отмечались моторные флюктуации.

Коррекция нарушений импульсного контроля при БП

Все больные БП основной группы с нарушением импульсного контроля (n=60) были разделены на две подгруппы в зависимости от типа коррекции терапии.

В *первой подгруппе* (n=50) у всех пациентов проводилась только коррекция дофаминергической терапии: добавление пролонгированных форм леводопы (66%), увеличение кратности приема леводопы (72%), увеличение дозы леводопы (70%), увеличение дозы АДАР (14%), замена АДАР (78%), отмена АДАР (52%). Следует отметить, что практически у всех больных (90%) использовались комбинированные подходы к коррекции терапии, поэтому

общий процент (при сложении всех препаратов) составил более 100. В результате коррекции дофаминергической терапии у больных первой подгруппы полностью регрессировали или значительно уменьшались симптомы НИК.

Во *вторую подгруппу* (n=10) вошли пациенты, у которых, несмотря на коррекцию дофаминергической терапии, сохранялись НИК в виде комбинации нескольких клинических симптомов, а также легкие зрительные галлюцинации. Больным второй подгруппы после недостаточно эффективной коррекции дофаминергической терапии назначался атипичный нейролептик клозапин в дозе $6,9 \pm 2,1$ мг на ночь. Так как эффективность коррекции дофаминергической терапии была различной в двух подгруппах, было проведено их сопоставление по клиническим параметрам заболевания и фармакотерапевтическим характеристикам лечения (табл. 7).

Таблица 7. Клиническая характеристика больных БП с НИК в первой и второй подгруппах.

Показатели	Первая подгруппа (M±σ)	Вторая подгруппа (M±σ)
Пол, м:ж	24:27	7:2
Возраст, годы	64,35±9,86	66,77±8,77
Продолжительность заболевания, годы	10,32±5,95	12,22±4,6
Дебют заболевания, годы	54,5±11,4	54,5±7,7
Длительность дофаминергической терапии, годы	9,23±5,62	11,0±4,53
Стадия по шкале Хен–Яра, баллы	3,38±0,69	3,44±0,53
Шкала UPDRS, баллы	71,36±8,93	90,67±9,46*
Импulsивность, баллы	28,53±7,95	36,0±8,51*

Примечание: * сравнения статистически значимы $p < 0,05$.

Следует отметить, что первая и вторая подгруппы были сопоставимы по большинству параметров. Однако отмечался несколько больший возраст больных и продолжительность БП во второй подгруппе, в которой НИК носили более стойкий характер и сочетались с легкими психотическими симптомами в виде зрительных галлюцинаций; степень двигательных нарушений (шкала UPDRS) и уровень импульсивности были достоверно выше у больных БП с НИК второй подгруппы.

В первой подгруппе больных БП с НИК эквивалентная доза леводопы, дозы леводопы и АДАР были статистически значимо выше, чем во второй подгруппе больных. Это связано с тем, что в первой подгруппе чаще встречались больные с ДДС, которые принимали значительно более высокие дозы леводопы и АДАР, чем больные с другими клиническими видами НИК. Препараты леводопы получали все больные, однако только 70% в первой подгруппе и 90% во второй подгруппе получали АДАР.

Динамика частоты нарушения импульсного контроля у больных БП после их коррекции

После коррекции НИК в двух подгруппах (n=60) отмечался значительный регресс частоты их выявления. Процент улучшения в первой и второй подгруппах составил 84,2% и 77,8%, соответственно.

Следует отметить, что в обеих подгруппах статистически значимо были снижены эквивалентная доза леводопы, дозы леводопы и АДАР. Процент снижения дозы в первой подгруппе составил более 40% от первоначальной величины дозы, получаемой пациентом. Во второй подгруппе эквивалентная доза леводопы была снижена на 9,1%, доза леводопы – на 23,13%, доза АДАР – на 61,15%.

Заключение

Препараты леводопы и АДАР являются наиболее эффективными средствами для контроля моторных расстройств при БП, однако в ряде случаев могут стать причиной развития поведенческих расстройств, таких как нарушение импульсного контроля [20].

Считается, что области головного мозга, отвечающие за получение удовлетворения, в значительной степени контролируются нейротрансммитером дофамином. Изменение уровня дофамина в головном мозге в течение БП и терапия антипаркинсоническими препаратами могут способствовать нарушению функций системы вознаграждения. Появление поведенческих нарушений обусловлено тем, что дегенерация дофаминергической системы при БП неоднородна. Компактная часть черной субстанции наиболее уязвима к процессам дегенерации, которые приводят к моторному дефициту. В то же время, дорсальная область компактной части черной субстанции и вентральная тегментальная область преимущественно остаются сохранными [6]. Однако, т.к. дорсальная область компактной части черной субстанции и вентральная тегментальная область относительно сохранны, неповреж-

денные нейроны могут подвергаться избыточной стимуляции АДАР, в результате чего может возникать патологически высокая стимуляция и дофаминергических рецепторов в лимбической области [2]. Такая чрезмерная стимуляция может приводить к увеличению вероятности развития у больных БП НИК.

В результате выполненной работы у больных БП выявлены различные виды НИК (игромания, гиперсексуальность, компульсивный шопинг и переедание, пандинг и ДДС). У большинства исследованных больных отмечено сочетание нескольких видов НИК. НИК преимущественно развивалось у больных БП с ранним дебютом заболевания, более высокой продолжительностью заболевания и более длительным приемом дофаминергических препаратов, на фоне приема высоких доз дофаминергических препаратов. Также установлено, что наличие у больных БП НИК увеличивает выраженность аффективных нарушений. Наличие поведенческих расстройств у больных БП, особенно пандинга и гиперсексуальности, значительно ухудшают показатели повседневной активности и качества жизни больных и их родственников.

Основным подходом к терапии нарушений импульсного контроля является индивидуальная коррекция дофаминергической терапии. В случае развития ДДС необходимо постепенное снижение суточной дозы леводопы с четким соблюдением временных интервалов между приемом препаратов. Больным с гиперсексуальностью, игроманией, компульсивным шопингом и перееданием необходима замена АДАР на другой агонист, либо уменьшение дозы агониста с последующей постепенной отменой препарата. В случае неэффективности коррекции дофаминергической терапии у больных с поведенческими расстройствами эффективным подходом является добавление у терапии типичного нейролептика клозапина. Для профилактики развития нарушений импульсного контроля у больных БП необходимо контролировать минимально эффективную дозу дофаминергических препаратов с проведением скрининговых опросов при осмотре пациента на каждом визите. Пациентам должна быть разъяснена необходимость соблюдения одинаковых временных интервалов между приемами лекарственных средств (АДАР и леводопы). Больные БП должны быть проинформированы о возможном развитии поведенческих нарушений и необходимости своевременного обращения к врачу.

Литература

1. Callesen M., Weintraub D., Damholdt M., Moller A. Prevalence of impulse control disorders in Danish patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013; 28 (Suppl. 1): 347.
2. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function—implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30: 1-23.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
4. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 393-398.
5. Fahn S., Elton R.L., and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153-163.
6. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301.
7. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 423-428.
8. Hoehn M.M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
9. Lawrence A.J., Blackwell A.D., Barker R.A. et al. Prediction of punding in Parkinson's disease: result from a questionnaire survey. *Mov Disord.* 2007; 22: 2339-2345.
10. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G. et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 242-248.
11. Nestler E.J., Aghajanian G.K. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.
12. Parkinson J.A., Cardinal R.N., Everitt B.J. Limbic cortical—ventral striatal systems underlying appetitive conditioning. *Prog. Brain Res.* 2000; 126: 263-285.
13. Pavese N., Evans A.H., Tai Y.F. et al. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. In Vivo evidence of dopaminergic reward system dysregulation with PET. *Neurology* 2004; 62(Suppl): A431.
14. Plutchik R., Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1989; 13: S23-S34.
15. Potenza M.N., Xian H., Shah K. et al. Shared genetic contributions to pathological gambling and major depression in men. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 1015-1021.
16. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A., et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 1461-1467.
17. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 969-973.
18. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. for the DOMINION Study Group Dopaminergic therapy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross sectional study of over 3000. Paper presented at: The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; 22-26 June 2008; Chicago, IL.
19. Weintraub D., Xie S.X., Stern M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of naltrexone for impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013; 28 (Suppl. 1): 393.
20. Voon V., Fernagut P.O., Wickens J. et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1140-1149.
21. Voon V., Hassan K., Zurovski M. et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67: 1254-1257.

Зрительные нарушения при болезни Паркинсона

О.А. Аленикова, С.А. Лихачев

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

При болезни Паркинсона (БП) особое место занимает зрительная дисфункция, связанная со специфическими изменениями как в периферических, так и центральных отделах зрительной системы, а также с нарушением взаимодействия между ними. Диапазон зрительных нарушений при БП широк. Поскольку заболеванием преимущественно страдают лица старших возрастных групп, возникает резонный вопрос, какие из этих нарушений имеют прямое отношение к БП, а какие связаны с возрастной офтальмологической патологией? Проанализировав результаты собственных исследований и информацию, полученную из зарубежных литературных источников, можно сказать, что при БП имеет место специфическая, связанная с заболеванием зрительная дисфункция, которая отличается от офтальмологической патологии у пациентов пожилого возраста. Очевидно, что некоторые формы визуальной дисфункции при БП являются очень деликатными и могут быть обнаружены только при электрофизиологических или психофизических методах исследования. Большинство зрительных отклонений, связанных с БП, появляются на очень ранних этапах болезни и, по-видимому, также присутствует в преκлинической фазе БП.

Известно, что при дефицитности ретинальной дофаминовой системы возникает затруднение ориентации в сумерках, резко снижается адаптация глаз к темноте и свету, ухудшается цветовая чувствительность; этот же фактор способствует появлению зрительного галлюциноза и иллюзорному восприятию окружающего (особенно в тускло освещенном помещении и в вечернее время). Ряд исследователей указывают на взаимосвязь между зрительной и когнитивной дисфункцией. Кроме того, установлено, что зрительная дисфункция может вносить большой вклад в «традиционно» моторные симптомы БП, такие как застывания, нарушение ходьбы, постуральные нарушения и падения.

Кроме сетчатки дофаминергические нейроны в большом количестве присутствуют и в других структурах, задействованных в зрении (включая зрительную кору головного мозга, латеральное колленчатое тело), но ретинальная дофаминергическая дисфункция, вероятно, вносит самый большой вклад в возникновение зрительных синдромов, связанных с БП.

Сложность и разнородность зрительных нарушений при БП требует всестороннего подхода к их изучению. Чтобы иметь полное представление о зрительной дисфункции, необходимо проводить оценку всех звеньев зрительного анализатора — начиная от сетчатки и кончая высшими корковыми центрами. С этой целью используют электрофизиологические, психофизиологические, нейрофизиологические и визуализационные методы исследования. Электрофизиологические методы исследования позволяют оценить функциональные свойства сетчатки. К ним относят электроретинографию (ЭРГ) и электроокулографию (ЭОГ).

ЭРГ заняла особое место среди функциональных методов исследования. Ее применяют для количественной оценки функционального состояния сетчатки. ЭРГ позволяет отражать самые незначительные биохимические нарушения в сетчатке уже на ранних стадиях заболевания не только при офтальмологической патологии, но и при ряде других заболеваниях и интоксикациях, сопровождающихся метаболическими и медиаторными сдвигами. Существует несколько разновидностей ЭРГ, каждая из которых имеет свою диагностическую ценность. Общая ЭРГ отражает электрическую активность большинства клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение, и величина ее компонентов зависит от количества здоровых функционирующих клеток. Паттерн ЭРГ — ретинальный биопотенциал, который является ответом на паттерн-стимул в виде полосатого или шахматного поля. Регистрация ритмической ЭРГ позволяет оценить функциональное состояние колбочковой системы сетчатки. При этом методе исследования определяется максимально возможная частота мельканий (Гц), которую способны воспроизвести колбочки в виде ритмичного ответа. Общая ЭРГ представляет собой графическое отображение изменения биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение. Каждый компонент ЭРГ генерируется различными структурами сетчатки. В результате чего вырисовываются а- в- и с-волны. Негативная а-волна отображает функцию фоторецепторов. Позитивная в-волна отражает электрическую активность биполяров, клеток Мюллера и амакриновых клеток. Клиническое значение имеет амплитуда этих волн, зависящая от количества соответствующих клеточных элементов сетчатки их функционального состояния.

Помимо абсолютных амплитудных значений а- и в-волн, немаловажным является их соотношение. Известно, что в норме соотношение в/а-волна составляет ≥ 2 , а уменьшение этого показателя может свидетельствовать об ишемическом или дегенеративном поражении сетчатки. По данным нашего обследования у 10 (83,3%) пациентов

основной группы коэффициент b/a был ниже 2 (в среднем $1,86 \pm 0,24$ для всей группы), а в контрольной группе он составил $2,13 \pm 0,29$.

К психофизиологическим методам относится исследование контрастной и цветовой чувствительности глаз. Мы использовали компьютерную программу «Зебра-3». Патология цветного восприятия, особенно в синезеленом спектре, и контрастной чувствительности являются двумя наиболее важными и хорошо объективизируемыми отклонениями в зрительной системе, связанными с БП. Хотя ухудшение этих функций в значительной степени связано с ретиальной дофаминергической дисфункцией, экспериментальными исследованиями было установлена причастность к данным клиническим проявлениям и зрительной коры головного мозга.

Факторы, обуславливающие особенности изменений контрастной и цветовой чувствительности при БП, следующие:

- палочки, воспринимающие синий цвет, наиболее чувствительны к уровню ретиального дофамина;
- в сетчатке имеет место относительная недостаточность «синих» палочек;
- палочки располагаются широко и обособленно – таким образом, что они оказываются задействованными в обслуживании больших рецептивных полей и их взаимодействие происходит посредством связей через значительные расстояния;
- функция палочек, воспринимающих синий цвет, больше всего зависит от модулирующих влияний дофаминергических межсетевидных и амакриновых клеток сетчатки, наиболее уязвимых при БП.

Снижение хроматической и ахроматической контрастной чувствительности наиболее выражены на высоких и промежуточных пространственных частотах.

Проведение компьютерной периметрии наиболее часто выявляло сужение полей зрения преимущественно в верхних сегментах. В основном эти изменения обнаруживались у больных с умеренными и выраженными стадиями БП, причем при использовании кинетической периметрии выявляемые дефекты в верхних областях полей зрения были выражены в большей степени, чем при использовании классической статической периметрии.

Весьма перспективным диагностическим исследованием является метод статической синезелтой периметрии, который проводится так же как и классическая периметрия, но отличается от нее желтым общим фоном вместо белого, на который подаются световые стимулы в виде синих или голубых квадратиков. Считается, что этот метод обладает более высокой чувствительностью в выявлении начальных проявлений глаукомы, оптических невритов, диабетических ретинопатий. Применяется синезелтая периметрия в основном при «чисто офтальмологических» заболеваниях, хотя в последнее время она стала использоваться и в нейроофтальмологии для диагностики неврита зрительного нерва при рассеянном склерозе. Сведений по использованию этого вида периметрии при экстрапирамидных заболеваниях в отечественной и зарубежной литературе нами найдено не было. Учитывая специфические изменения периферических отделов зрительного анализатора при БП, о которых говорилось выше, и высокую чувствительность метода в выявлении ранних нарушений в сетчатке и зрительном нерве, мы использовали синезелтую периметрию для диагностики дефектов полей зрения у наших пациентов. Оказалось, что синезелтая периметрия, в отличие от классической, нередко обнаруживала дефекты полей зрения (в основном в верхних сегментах) уже на ранних стадиях заболевания, а у пациентов с умеренными стадиями БП эти дефекты были более распространенными.

Интересным, на наш взгляд, является факт истончения слоев сетчатки по данным компьютерной когерентной томографии у некоторых больных БП (3-я стадия и выше) и их связь с дефектами полей зрения по данным синезелтой периметрии при отсутствии какой-либо офтальмологической патологии. Истончение слоев сетчатки, которое наблюдается при БП, связано с потерей клеток, больше выраженной в периферических верхних и нижних сегментах вследствие ослабления трофических процессов, которые поддерживаются ретиальным дофамином.

Особенности изменений параметров зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн при БП. Применение нейрофизиологического метода исследования вызванной биоэлектрической активности головного мозга с проведением зрительной стимуляции на предъявление шахматного паттерна (ЗВПШ) позволяет оценить функциональное состояние афферентной зрительной системы при БП. У обследуемых пациентов имеет место разнонаправленный характер изменений временных параметров ранних компонентов зрительных вызванных ответов. Выявленные изменения зрительной афферентации позволили выделить две группы пациентов:

1) с низкими значениями латентных периодов основных компонентов (эти изменения, вероятно, отражают растормаживание афферентного потока к коре вследствие дефицита тормозных процессов);

2) с высокими значениями латентных периодов основных компонентов (отражение выраженности дегенеративного процесса в зрительной системе при БП).

Использование в качестве зрительной стимуляции синих и зеленых клеток (цветовой паттерн) более эффективно выявляет различия по амплитудно-временным параметрам P50, N75, P100 компонентов ответа у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о большей уязвимости кониоцеллюлярного

зрительного канала, который в большей степени, чем другие каналы, подвержен модулирующему влиянию дофамина на периферическом и на центральных уровнях зрительной системы

Полученные данные свидетельствуют о неоднородности дегенеративного процесса при БП, приводящего не только к различным функциональным сдвигам на всех уровнях организации зрительной системы, но также и к сложным взаимоотношениям между морфологическими и функциональными нарушениями, что и определяет особенности клинической картины, специфические изменения в психофизиологических и нейрофизиологических параметрах в каждом отдельном случае.

Нарушение зрительно-пространственного восприятия и изменения сетчатки глаза при болезни Паркинсона

И.В. Литвиненко, П.С. Дынин, Э.В. Бойко, Р.Ф. Гимадулдинов, Г.Е. Исаева
Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург)

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое дегенеративное заболевание нервной системы, характеризующееся неуклонным прогрессирующим уменьшением плотности нейронов в черной субстанции и нарушением нормального функционирования базальных ганглиев, клинически проявляющееся гипокинетическим-гипертоническим синдромом.

БП – наиболее частая нозологическая форма паркинсонизма и является одним из самых распространенных в мире нейродегенеративных заболеваний. По данным ВОЗ к 1990 году в мире насчитывалось более 4 миллионов пациентов, страдающих БП. Основной группой риска при рассмотрении данной патологии являются люди в большей степени старшего (после 50 лет) и пожилого (после 70 лет) возраста (за исключением ювенильной формы заболевания).

При этом этиологические факторы, способствующие развитию БП и дегенерации нигростриарных нейронов, как её патоморфологического эквивалента, несмотря на значительное количество исследований, остаются предметом многочисленных дискуссий. На данный момент нельзя выделить одну причину, приводящую к развитию заболевания. Возможно только говорить о предполагаемых факторах, играющих роль в развитии болезни [4].

Важным фактором также является, как правило, позднее обращение пациентов к специалисту, обусловленное зачастую лишь манифестацией заболевания, определяющейся комбинацией гипокинезии и, как минимум, одного из трех типичных признаков заболевания: тремор покоя, ригидность, постуральная неустойчивость [3].

Вместе с тем, при исследовании факторов развития БП была выявлена так называемая пресимптоматическая (продромальная) стадия течения заболевания или, так называемый «синдром риска болезни Паркинсона» [1].

Таким образом, основной на сегодняшний день проблемой является отсутствие единого алгоритма диагностики на до моторном этапе и, как следствие, поздняя верификация наличия заболевания.

Зрительно-пространственные нарушения являются одним из главных неблагоприятных для жизни пациента немоторных проявлений заболевания. К ним относятся нарушение цветового зрения, мигательного и зрачкового рефлекса, движений глаз, пространственного восприятия, распознавания лиц, возможные зрительные галлюцинации. Среди зрительно-пространственных нарушений самыми частыми по встречаемости являются зрительные галлюцинации (16-37%) [2, 12, 13]. Наряду с другими немоторными проявлениями заболевания, данная проблема уже долгое время привлекает внимание многих исследователей [7, 15, 17].

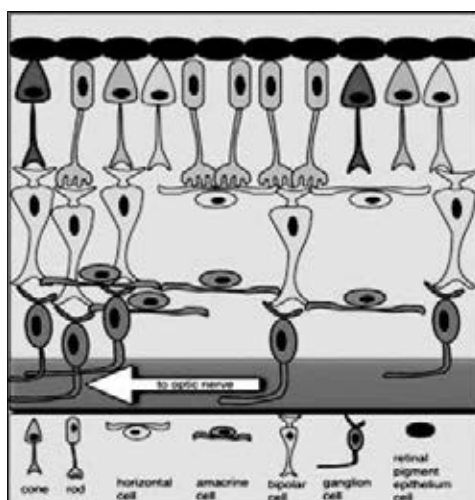


Рисунок 1. Слои сетчатки (по Д.Хьюбел. Глаз, мозг, зрение. М., 1990).

Сетчатка (*tunica interna sensoria bulbi, retina*) – периферическая часть зрительного анализатора. Нейроны сетчатки представляют собой сенсорную часть зрительной системы, воспринимающую световые и цветовые сигналы.

Сетчатка выстилает внутреннюю полость глазного яблока. Функционально выделяют 2 части сетчатки: оптическую (зрительную) и слепую (меньшую), или ресничную, покрывающую ресничное тело и заднюю поверхность радужки до зрачкового края. В срезе сетчатки выделяют три радиально расположенных нейрона: наружный – фоторецепторный, средний – ассоциативный, внутренний – ганглионарный. Между ними располагаются плексиформные слои сетчатки, состоящие из аксонов и дендритов соответствующих фоторецепторов и нейронов второго и третьего порядков, к которым относятся биполярные и ганглиозные клетки. Кроме того, в сетчатке имеются амакриновые и горизонтальные клетки, называемые интернейронами. Всего в сетчатке различают 10 слоёв (рис. 1).

На сегодняшний день большинство известных нейротрансмиттеров, нейромедиаторов, нейропептидов выделено в сетчатке глаза человека. К ним относятся дофамин, глутамат, аспартат, ГАМК, соматостатин, субстанция P и др. Дофаминергические нейроны (DA) были выявлены в человеческой сетчатке в 1982 г. [10]. Они составляют 1,5% клеток внутреннего плексиформного слоя сетчатки.

Основными функциями дофамина в сетчатке глаза, наряду с мелатонином, являются обновление наружных сегментов фоторецепторов, ускорение данного процесса, адаптация сетчатки в темноте и при свете. Импульс от дофаминергических клеток достигает ганглиозных клеток (D1- и D2-рецепторы). Дофаминергические амакриновые клетки являются пресинапсами к ГАМК- и глицинергическим амакриновым клеткам.

Наличие дисбаланса между мелатонином и дофамином часто становится причиной дегенерации сетчатки, клинически проявляющейся, прежде всего, ретинодистрофическим процессом.

Оптическая когерентная томография (ОКТ, рис. 2) – метод неинвазивного исследования кожи, слизистых оболочек, глазных и зубных тканей человека. Преимуществом применения ОКТ в офтальмологии является возможность верификации с помощью данного исследования патологических изменений сетчатки глаза, недоступных офтальмоскопии [14].



Рисунок 2. Аппарат ОКТ

В ряде исследований показано, что толщина сетчатки у больных с БП уменьшается. В частности, методом ОКТ [11] при исследовании группы пациентов с БП выявлено истончение внутреннего слоя сетчатки у пациентов с БП – 88,79 мкм по сравнению с контролем – 103,5 мкм. Также при БП обнаружены глаукомо-подобные изменения сетчатки при периметрии в отсутствие истончения сетчатки [16], что отражает структурно-функциональные изменения сетчатки на протяжении заболевания. На сегодня проведено небольшое число исследований динамики изменений сетчаточного слоя волокна зрительного нерва при нейродегенеративных типах деменции, в т.ч. при БП, отображающее наличие значительного уменьшения сетчаточного слоя волокна зрительного нерва со значительной корреляцией толщины. При этом выраженность изменений в сетчатке может не зависеть напрямую от стадии заболевания [6].

Наряду с тем, что большинство исследований показывает значимую дегенерацию слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с БП [9], в ряде работ не было выявлено четкой взаимосвязи развития заболевания и истончении сетчатки и отличий параметров сетчатки по сравнению с контрольной группой [16]. Также показано, что патологические изменения происходят как в сетчатке глаза, так и на этапе восприятия корковыми ассоциативными полями. При этом наряду с изменением зрительно-пространственного восприятия у пациентов с различ-

ной степенью выраженности заболевания и спектром предъявляемых жалоб было выявлено наличие уже присутствующих изменений в функционировании корковых отделов зрительной системы при БП еще до появления характерных жалоб, домоторных и моторных признаков заболевания [8].

Цели нашего исследования: установить особенности зрительно-пространственных нарушений у пациентов с БП; определить возможную взаимосвязь моторных и немоторных симптомов заболевания в процессе прогрессирования; оценить диагностические возможности определения уровня и степени дегенерации структур (как на уровне сетчатки, так и на уровне вещества головного мозга), участвующих в зрительно-пространственном восприятии у пациентов на премоторной и моторной стадиях заболевания. В связи с тем, что с прогрессированием заболевания отмечается усиление степени нарушения когнитивных функций и усугубление социальной дезадаптации [5], одной из задач нашего исследования является установление связи между нарушениями зрительно-пространственного восприятия и когнитивным снижением у пациентов с БП. Важными являются также разработка алгоритма использования применяемого нами метода диагностики при БП на основании комплексной методики (оптическая когерентная томография, магнитно-резонансная томография, клинико-нейропсихологическое тестирование) и, на основании этого, разработка критериев ранней диагностики БП.

Пациенты и методы

Нами инициировано обследование 80-100 пациентов с БП (на данный момент проведено обследование 50 пациентов с БП), разделенных на 3 группы. Первую группу составляют пациенты с установленным диагнозом БП различной степени тяжести, без когнитивных нарушений. Вторую группу составляют пациенты с установленным диагнозом БП различной степени тяжести, с наличием когнитивных нарушений. Также проводится обследование контрольной группы лиц соответствующего возраста. Критерием исключения из группы исследования является

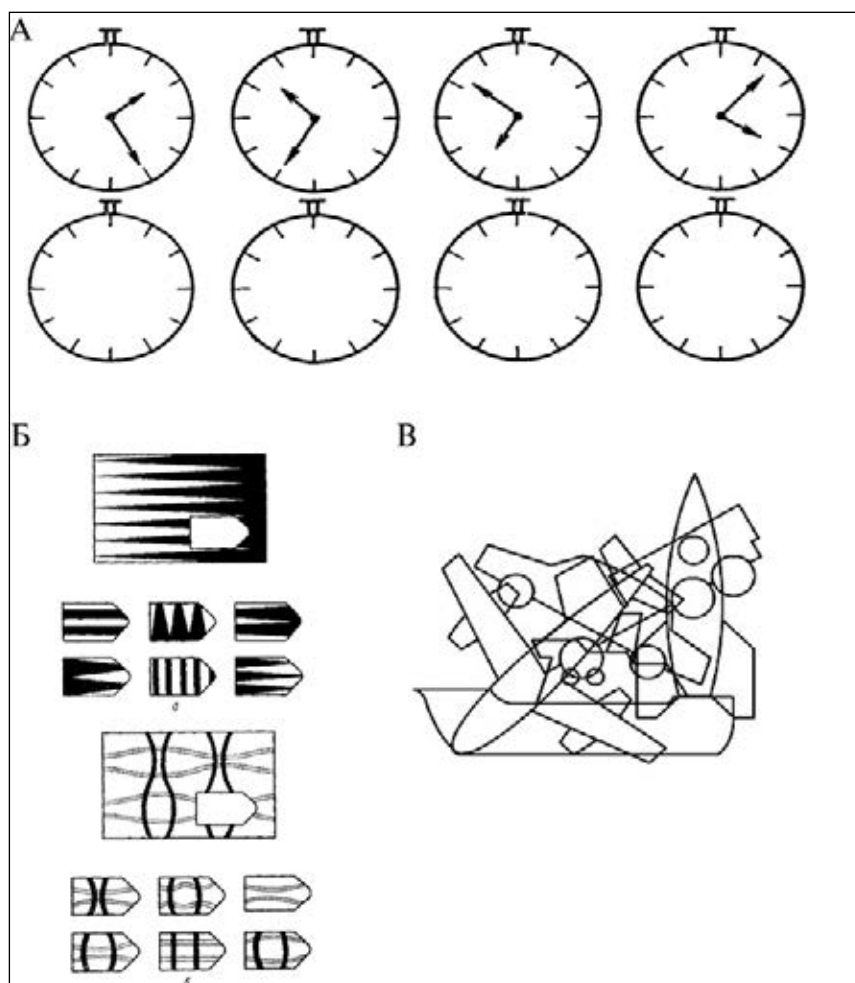


Рисунок 3. А – модифицированный тест рисования часов; Б – тест Равена; В – тест Поппельрейтера (по: А.Р. Лурия. Высшие корковые функции мозга. СПб.: Питер, 2008).

наличие значимой офтальмологической патологии (ретиношизис и т.д.), а также анамнестических данных за поражение структур головного мозга (черепно-мозговая травма, инсульт и т.д.)

Нами применяется следующий алгоритм обследования пациентов: стандартный неврологический и офтальмологический осмотры, набор для проведения комплексных нейропсихологических тестов, включающий шкалу UPDRS, комплекс тестов для определения зрительно-пространственных нарушений, оптический когерентный томограф, магнитно-резонансный томограф. В связи с выделением отдельной группы пациентов с когнитивными нарушениями, для определения возможного когнитивного дефицита нами используются шкалы MMSE, FAB, тест рисования часов.

Важным аспектом проводимой работы видится выявление возможной взаимосвязи между наличием зрительно-пространственных нарушений, выявляемых по результатам клинко-нейропсихологического тестирования, и изменениями толщины сетчатки глаза и изменениями вещества головного мозга. На рисунке 3 представлены примеры тестов, используемых для выявления зрительно-пространственных нарушений.

После проведения клинко-нейропсихологического тестирования каждому пациенту проводится оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки глаза, в том числе с выполнением протоколов RNFL и GCC, с последующим измерением толщины структур сетчатки (рис 4 см. цв. вкладку).

Промежуточные результаты исследования

Представлены результаты обследования группы пациентов с БП со средним возрастом $64,0 \pm 4,2$ лет (55–73 лет), стадией заболевания по Хен и Яру 2,0–3,0 (Hoehn/Yahr rating scale), а также контрольной группы, средний возраст которой составляет $61,0 \pm 4,75$ лет (52–70 лет). При комплексном обследовании нами было выявлено наличие у пациентов с БП истончения внутреннего слоя сетчатки (IRL). В среднем истончение IRL в группе пациентов с БП наблюдалось на $9,43$ нм, что составило $6,15\%$. Значение толщины IRL в группе контроля составило $153,25 (\pm 18,21)$ нм в сравнении с группой БП, где толщина была равна $143,82 (\pm 13,20)$ нм ($p > 0,05$). Также мы исследовали изменение слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) у пациентов с БП в сравнении с группой контроля. Толщина RNFL в контрольной группе составляла $64,25 (8,59)$ нм в сравнении с $50,71 (10,75)$ нм у пациентов с БП ($p < 0,05$). В среднем истончение RNFL в группе пациентов с БП составило $13,55$ нм, что составляет $21,08\%$ в сравнении с группой контроля. Также нами было исследовано соотношение значений RNFL/IRL у пациентов с БП в сравнении с группой контроля. Соотношение $0,42/0,35$ составило $15,9\%$.

На данный момент группа БП с когнитивными нарушениями составляет 12 человек от общего числа обследованных. В данной группе у 8 пациентов было выявлено наличие когнитивного дефицита, выражавшегося в сниженных показателях MMSE ($23-27, \pm 1,4$), у 4 пациентов отмечалось снижение FAB ($14-16, \pm 0,82$). У 6 пациентов получен низкий балл при тесте рисования часов ($4-8$). Наибольшее затруднение при выполнении вызвали тест фигур Поппельрейтера и тест установки стрелок на часах по образцу. Узнавание предметов в данной группе составило $46,8\% (\pm 8,51)$ от общего количества фигур. Результат теста установки стрелок на часах по образцу (оцениваемый аналогично с тестом рисования часов) составил $27,6 (\pm 1,49)$ баллов. Проба Руппа была положительной у 6 пациентов.

Выводы: У пациентов с БП выявляется значимое истончение толщины слоя RNFL и толщины слоя IRL по отношению к IRL сравнению с группой контроля соответствующего возраста. Также мы выявили истончение IRL, однако этот показатель являлся статистически менее значимым. Исследование толщины сетчатки у пациентов с БП с использованием метода ОКТ может помочь в дифференциальной диагностике заболевания и, как следствие, в более раннем начале терапии. При выполнении клинко-нейропсихологического тестирования наиболее чувствительным как для пациентов с БП (в том числе с наличием когнитивных нарушений) оказался модифицированный тест рисования часов и проба Равена, однако статистически достоверной взаимосвязи между изменениями толщины слоев сетчатки, стадией заболевания и выполнением тестирования у обследуемых пациентов не выявлено. Пациенты с БП с наличием когнитивных нарушений показывают значимо худшие показатели при исследовании зрительно-пространственного восприятия. Однако необходимо дифференцировать зрительно-пространственные нарушения, связанные с когнитивным дефицитом, от изменения зрительно-пространственного восприятия, связанного с дегенерацией клеток сетчатки глаза.

Литература

1. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. М., 2011: 41-47.
2. Левин О.С., Аникина М.А., Шиндряева Н.Н., Зимнякова О.С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 6: 82-87.
3. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М: Миклош, 2006.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма. Методические рекомендации. СПб., 2012.
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Шатова А.В., Сологуб О.С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. Вестн. Росс. Военно-мед. акад. 2007; 3: 43-49.
6. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Retinal thickness in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2011; 17: 431-436.
7. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2003; 9: S83-S89.
8. Cardoso E.F. Abnormal visual activation in Parkinson's disease patients. Mov. Disord. 2010; 11: 1590-1596.

9. Feng Y.F. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: A meta-analysis. Available: <http://wwwclinicaltrials.gov/ct2/show/>, 2013.
10. Frederick J.M., Rayborn M.E., Latties A.M. et al. Dopaminergic neurons in the human retina. *J. Comp. Neurol.* 1982; 210: 65-79.
11. Hajeer M.E., March W.F., Lazzaro D.R. et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 27: 737-741.
12. Marsh L. Psychosis in Parkinson's disease. *Primary Psychiatry* 2005; 12: 56-62.
13. Lee A.H., Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov. Disord.* 2012; 27: 858-863.
14. Swanson E.A., Izatt J.A., Hee M.R. et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt. Lett.* 1993; 18: 1864-1866.
15. Shibasaki H., Tsuji S., Kuroiwa Y. Oculomotor abnormalities in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1979; 36: 360-364.
16. Tsironi E.E., Dastiridou A., Katsanos A. et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012; 12: 54.
17. Waterfall M.L., Crowe S.F. Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1995; 17: 759-772.

Вегетативные нарушения в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии

С.Ю. Куртаев, И.В. Литвиненко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Введение

Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона (БП) и синдромах паркинсонизма нередко приносят пациентам больше беспокойства, чем двигательные нарушения, иногда приводя к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов. Наиболее тяжелыми среди них являются ортостатическая недостаточность, нарушения мочеиспускания и запоры. В настоящее время в клиническую практику внедрены современные диагностические приборы, позволяющие получать объективные сведения об уровне и характере вегетативных нарушений [2, 5–7, 10].

БП составляет 80–85% всех случаев паркинсонизма [3, 14], а мультисистемная атрофия (МСА) – 8–10% [15, 17]. Наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика БП и МСА [1, 4, 8], при обоих этих заболеваниях нарушения функций вегетативной нервной системы выражены наиболее ярко по сравнению с другими формами паркинсонизма [6, 9, 13].

Цель исследования

Совершенствование дифференциальной диагностики БП и МСА с использованием современных инструментальных методов оценки характера, уровня и степени выраженности вегетативных нарушений.

Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1996). Все пациенты дали свое согласие на участие в исследовании и отбирались в соответствии с разработанными критериями включения/исключения. В исследовании принимали участие 58 человек с идиопатической БП (35 мужчин и 23 женщины), диагноз которым выставлялся в соответствии с критериями диагностики БП Банка Головного Мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees, 1988). Пациенты с МСА составили группу из 11 человек (7 мужчин и 4 женщины), диагноз которым выставлялся в соответствии с критериями N.Quinn (1996) [16]. Группу контроля составили 24 человека (16 мужчин и 8 женщин), соответствующих по возрасту.

Клиническое обследование. При осмотре всех пациентов с БП и МСА особое внимание уделялось оценке неврологических нарушений, вызываемых этими заболеваниями, а также симптомов и признаков, связанных с вегетативными расстройствами.

Анализ variability сердечного ритма. Запись ЭКГ осуществлялась на приборе «ВНС-спектр», обработка результатов и расчет показателей проводился с помощью программы «Полиспектр 3» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново). Частотный спектр, полученный при анализе кратковременных записей ЭКГ, был разбит на 3 диапазона: очень низкочастотный (VLF) с границами от 0 до 0,04 Гц, низкочастотный (LF) с границами от 0,04 до 0,15 Гц и высокочастотный (HF) с границами от 0,15 до 0,4 Гц. Спектральная мощность в диапазоне VLF свидетельствует о надсегментарных влияниях на сердце, мощности в диапазоне LF – о симпатической и HF – о парасимпатической модуляции сердечного ритма.

Исследование вегетативной реактивности проводилось с помощью ортостатической и клиностатической проб, а также с помощью кардиоваскулярных тестов.

Вызванные кожные вегетативные потенциалы (ВКВП). Состояние надсегментарных и сегментарных симпатических центров вегетативной регуляции, а также периферических судомоторных симпатических волокон оценивалось с помощью ВКВП. Запись ВКВП проводилась на приборе «ВНС-спектр» фирмы Нейрософт (г. Иваново).

Методы статистической обработки. Данные обрабатывались методами вариационной статистики и корреляционного анализа.

Выбор адекватных методик производили с учётом общепринятых правил системного анализа. Заключение о статической значимости давалось при уровне вероятности ошибочного заключения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования установлено, что как минимум один симптом поражения вегетативной нервной системы имелся у всех пациентов с БП. Вместе с тем, лишь в 10% наблюдений эти расстройства достигали средней или тяжелой степени.

При проведении многофакторного корреляционного анализа была отмечена очень высокая зависимость тяжести вегетативных расстройств при БП от общего количества баллов по II и III частям Унифицированной Шкалы Оценки БП (УШОБП) и от стадии заболевания по шкале Хен и Яра ($p < 0,0001$). Также было отмечено, что у пациентов с левосторонним дебютом заболевания вегетативные расстройства встречаются чаще, чем у пациентов с правосторонним дебютом ($p = 0,0001$). Кроме этого обнаружено, что у пациентов, у которых первым симптомом заболевания являлся тремор, вегетативные расстройства встречались реже и были менее тяжелыми. Чаще и тяжелее вегетативные расстройства протекали у пациентов, у которых заболевание дебютировало с ригидности ($p = 0,001$). Появление постуральных нарушений коррелировало с расширением спектра вегетативных расстройств и их утяжелением ($p = 0,0001$). Также обнаружена зависимость частоты и тяжести вегетативных расстройств от формы заболевания (суммой баллов по разделам ригидности и гипокинезии в УШОБП), кроме дрожательной. Зависимости частоты и тяжести вегетативных расстройств при БП от возраста, пола и длительности заболевания не найдено.

Тяжелые инвалидизирующие нарушения вегетативной нервной системы на ранних стадиях БП отмечены не были.

В отличие от БП, для МСА характерны тяжелые вегетативные нарушения уже на ранних этапах заболевания (выраженная ортостатическая гипотензия (часто с потерями сознания), недержание мочи и кала).

Тяжесть вегетативных расстройств при МСА имела высокую прямую зависимость от стадии по Хен и Яру ($p = 0,0002$) и суммы баллов по УШОБП ($p = 0,0004$), а также умеренную прямую зависимость от длительности заболевания ($p = 0,017$).

Значимых различий вегетативных расстройств при БП по сравнению с вегетативными расстройствами при МСА на основании только клинических наблюдений не обнаружено (корреляционный тау-индекс Кендаля равен $0,299$, $p = 0,057$).

Спектральный анализ ритма сердца (САРС). При анализе спектральных показателей регуляции ритма сердца в группе пациентов с БП в состоянии покоя (оценка тонуса ВНС) [12] было обнаружено снижение практически всех показателей по сравнению с контрольной группой.

Снижение показателя общей мощности ТР ($p < 0,05$) свидетельствовало об ухудшении тонических влияний, причем преимущественно за счет снижения мощности высокочастотных колебаний (HF) ($p < 0,01$), характеризующих парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

При анализе спектральных показателей регуляции ритма сердца в группе пациентов с МСА отмечали еще более выраженное снижение тонического влияния вегетативной нервной системы. Общая мощность спектра (ТР) уменьшилась примерно в три раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), причем за счет всех спектров в равной степени. Это говорит о снижении тонического влияния на сердечную регуляцию как симпатического и парасимпатического отделов, так и гуморально-метаболического компонента.

При анализе результатов САРС группы пациентов с БП и группы пациентов с МСА получены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в показателях регуляции сердечного ритма, что свидетельствовало о значительно большем повреждении вегетативных структур, обеспечивающих тоническую регуляцию при МСА, чем при БП.

При выполнении ортостатической пробы пациентам с БП отмечали снижение показателей реактивности ВНС. Так, общая мощность спектра (ТР) достоверно меньше ($p < 0,05$) при БП, причем в большей степени снижалась реактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы ($p < 0,01$) с тенденцией к увеличению вклада спектральных показателей очень низкой частоты (VLF), что говорит о нарушении реактивности вегетативной нервной системы при выполнении ортостатической пробы с переходом регуляции на более низкий, гуморально-метаболический уровень регуляции, который не может обеспечить быстрого реагирования системы.

Реактивность ВНС у пациентов с МСА страдает в еще большей степени, о чем свидетельствует снижение общей мощности спектра (ТР) ($p < 0,05$), также преимущественно за счет низкочастотного спектра (LF).

Сравнивая реакцию на ортостатическую пробу у пациентов с болезнью Паркинсона и у пациентов с МСА выявили, что реактивность вегетативной нервной системы снижена в обоих случаях, однако у пациентов с МСА не происходит компенсации за счет гуморально-метаболического компонента.

При выполнении клиностагической пробы пациентам с БП мы определили, что общая мощность спектра (ТР) была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, причем в большей степени снижалась реактивность

парасимпатического (HF) отдела ВНС ($p < 0,01$) с тенденцией к относительному (абсолютные значения спектра VLF были достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой) увеличению вклада спектральных показателей очень низкой частоты. Это говорит о недостаточности реагирования парасимпатической нервной системы при выполнении нагрузочной пробы с относительной компенсацией за счет гуморально-метаболического (VLF) и симпатического (LF) уровней регуляции.

Анализ показателей вегетативной регуляции сердечного ритма в группе пациентов с МСА выявил еще более значительное снижение общей мощности спектра (TP), не только по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), но и по сравнению с результатами предшествующей ортостатической пробы. Это свидетельствует как о слабости, так и о быстрой истощаемости реактивности ВНС при МСА. Наиболее значимое снижение было выявлено в парасимпатической составляющей (HF) ($p < 0,01$), однако и остальные части спектра страдали в значительной степени. Наблюдался переход на более низкий гуморально-метаболический уровень регуляции, но его влияние снижено настолько, что не способно обеспечить адекватной регуляции сердечного ритма.

Таким образом, полученные данные отражают более выраженный дефект и симпатической, и парасимпатической нервной системы у пациентов с МСА. В отличие от БП, компенсация за счет гуморально-метаболического компонента при МСА представлялась невозможной вследствие низкой его активации, чем можно объяснить более тяжелое течение ортостатической гипотензии у этих больных.

Проведение кардиоваскулярных тестов показало низкую чувствительность пробы Вальсальвы для выявления вегетативных расстройств при этих заболеваниях. Выполнение ортостатической пробы ($K_{15:30}$) и пробы с глубоким медленным дыханием (KR-R) при проведении спектрального анализа ритма сердца подтвердило полученные ранее результаты о нарушении вегетативной регуляции у пациентов с БП и МСА. Реактивность ВНС в обеих группах по сравнению с группой контроля была снижена.

При проведении ортостатической пробы у пациентов с БП и МСА были обнаружены значимые различия изменения систолического артериального давления по сравнению с группой контроля.

Таким образом, изменения, выявленные при проведении кардиоваскулярных проб, указывали на эфферентную симпатическую недостаточность (данные ортостатической пробы) и на эфферентную парасимпатическую недостаточность (данные пробы с глубоким дыханием).

Вызванные кожные вегетативные потенциалы [11]. Ответы на вызванные кожные вегетативные потенциалы отсутствовали у одного пациента с БП. У остальных пациентов с БП, у всех пациентов с МСА и у всех 24 человек из группы контроля ответы были получены и подвергнуты статистической обработке.

Латентные периоды у пациентов с БП в ответ на электрические стимулы с ног были большей длительности, чем в контрольной группе ($p = 0,01$), а амплитудные показатели на руках ($p = 0,027$) и на ногах ($p = 0,006$) в группе пациентов с БП были ниже.

У пациентов с гемипаркинсонизмом ($n = 39$) амплитудные показатели с рук на стороне с более выраженным двигательным дефектом были значительно меньше, чем на противоположной стороне ($p = 0,0012$). Однако амплитудные показатели на стороне с менее выраженным моторным дефектом также имели статистически значимые отличия от контрольной группы ($p = 0,024$).

У пациентов с длительностью заболевания больше 1 года амплитудные показатели были значительно ниже на руках ($p = 0,017$) и на ногах ($p = 0,029$), чем у пациентов с длительностью заболевания более 1 года.

У пациентов с высоким количеством баллов по разделу шкалы УШОБП «Дрожание» (≥ 3), амплитудные показатели были ниже на руках ($p = 0,006$) и на ногах ($p = 0,008$), чем у больных с меньшим количеством баллов по этому же разделу УШОБП. У пациентов с общим количеством баллов по УШОБП больше 30 амплитудные показатели были ниже на руках ($p = 0,039$) и ногах ($p = 0,008$), чем у пациентов с общим количеством баллов меньшим или равным 30.

В группе пациентов с МСА латентные периоды в ответ на электрические стимулы были большей длительности по сравнению как с больными БП (с рук, $p = 0,047$ и с ног, $p = 0,028$), так и по сравнению с контрольной группой. Амплитудные показатели на руках ($p = 0,033$) и на ногах ($p = 0,016$) в группе пациентов с МСА, так же как и в группе пациентов с БП, были снижены по сравнению с контрольной группой, но в еще большей степени.

Зависимости латентных периодов и амплитуд от длительности заболевания, тяжести заболевания по шкале УШОБП и других показателей не обнаружено.

Таким образом, пациенты с БП и МСА имеют статистически значимые различия в показателях, регистрируемых при проведении ВКВП, по сравнению с группой контроля. Нарушения судомоторной реакции у пациентов с гемипаркинсонизмом различны, в зависимости от стороны поражения.

Выводы:

1. Тяжесть вегетативных расстройств при БП прямо пропорциональна выраженности двигательных нарушений и стадии заболевания, выраженности ригидности, гипокинезии и постуральных нарушений, а также выше

при правостороннем дебюте заболевания с гипокинезии или ригидности ($p < 0,01$). При МСА тяжесть вегетативных расстройств находится в прямой зависимости от двигательных нарушений, стадии заболевания ($p < 0,01$) и длительности течения болезни ($p < 0,05$).

2. С помощью спектрального анализа ритма сердца пациентов с БП выявлены тонические и реактивные нарушения симпатического и парасимпатического отделов ВНС с относительной гуморально-метаболической субкомпенсацией. При МСА с наличием тонических и реактивных нарушений симпатического и парасимпатического отделов ВНС компенсация за счет гуморально-метаболического компонента отсутствует.

3. Увеличение латентных периодов и снижение амплитуд, выявленные с помощью изучения ВКВП, были достоверно выше у пациентов с МСА, чем при БП. Это свидетельствует о поражении сегментарных и надсегментарных вегетативных структур по гемитипу при БП и о первичном симметричном вовлечении преимущественно надсегментарных структур при МСА.

4. Комплексная оценка результатов изучения САРС и ВКВП как при БП, так и при МСА свидетельствует о нарушении функций симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы, причем для МСА типично раннее двустороннее надсегментарное поражение вегетативных нервных структур, в то время как для БП на начальных стадиях заболевания характерно поражение сегментарных структур преимущественно по гемитипу, а по мере прогрессирования болезни – двусторонние надсегментарные поражения.

5. В диагностически сложных случаях БП и МСА для их дифференциальной диагностики следует использовать недорогие и простые в использовании инструментальные методы – спектральный анализ ритма сердца (САРС) и вызванные кожные вегетативные потенциалы (ВКВП).

6. Оценка вегетативных нарушений, клиническая и инструментальная, позволяет проводить дифференциальную диагностику БП и МСА на ранних стадиях.

Литература

1. Алимова Е.А., Голубев В.Л. Вегетативные нарушения при паркинсонизме. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 1992; 5: 48-52.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. Вестник аритмол. 2001; 24: 65-87.
3. Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Федорова Н.В. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
4. Голубев В.Д., Алимова Е.А., Шамликашвили Ц.А. и др. Вегетативные нарушения при паркинсонизме. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1989; 10: 35-38.
5. Киртаев С.Ю., Литвиненко И.В. Вегетативные расстройства в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и множественной системной атрофии (синдроме Шая-Дрейджера). В сб.: IV Всерос. науч.-практич. конф., посвященная 300-летию Санкт-Петербурга и 205-летию Военно-медицинской академии «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». СПб., 2003: 213.
6. Киртаев С.Ю., Литвиненко И.В. Вызванные кожные вегетативные потенциалы в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и множественной системной атрофии. Сб.: Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии: Мат-лы конф. СПб., 2003.
7. Котельников С.А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика вегетативных дисфункций при заболеваниях нервной системы. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1996.
8. Литвиненко И.В. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма. Вестник Росс. Военно-медицинской акад. 2003; 1: 47-52.
9. Литвиненко И.В. Паркинсонизм: болезнь и синдромы (современные методы диагностики, дифференцированная терапия, профилактика и коррекция поздних осложнений). Дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2004.
10. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006.
11. Одинак М.М., Семин Г.Ф., Иванов Ю.С., Котельников С.А. Оценка функционального состояния структур вегетативной нервной системы методом вызванных потенциалов. В сб.: Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. СПб, 1995: 542-543.
12. Степура О.Б., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н., Иванова С.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности. Росс. кардиол. журн. 2001; 2: 104-106.
13. Хаташвили И.Т., Яхно Н.Н. Мультисистемная атрофия: особенности двигательных и вегетативных нарушений. Неврол. журн. 2000; 6: 15-20.
14. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства: классификация, терминология, диагностика, лечение: Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2002.
15. Quinn N. Multiple system atrophy. In: C.D.Marsden, S.Fahn (Eds). Movement disorders 3. Cambridge: Butterworth Heinemann, 1994: 553-554.
16. Quinn N. Parkinson's disease. J. Neurosurg. 1996; 85: 528-529.
17. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhaes M. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: An analysis of 100 cases. Brain 1994; 117, Pt. 4: 835-845.

Нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз у пациентов с болезнью Паркинсона

Е.А. Ляшенко¹, М.Г. Полуэктов², О.С. Левин¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Центр экстрапирамидных заболеваний; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Нарушения цикла сон-бодрствование – частое проявление болезни Паркинсона (БП), обнаруживаются у 80–90% пациентов. Они могут быть представлены инсомнией, гиперсомнией или парасомниями. Одним из наиболее распространенных видов парасомний при БП является расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) (от англ.: *REM sleep behavior disorder*, или *RBD*) [2]. РПБДГ проявляется яркими, устрашающими сновидениями, сопровождающимися простыми или сложными моторными феноменами во время фазы сна с БДГ [3]. В норме фаза сна с БДГ обычно составляет 15–25% ночного сна и именно в ней человек видит 80% сновидений. При РПБДГ нарушается механизм генерации мышечной атонии, в результате чего происходит усиление двигательной активности в процессе сновидения.

В общей популяции частота РПБДГ составляет примерно 0,05%. РПБДГ может манифестировать на втором десятилетии жизни, обычно это расстройство возникает в промежутке от 52 до 62 лет, причем мужчины составляют 87% заболевших [3, 4]. Частота эпизодов варьирует от многократных за ночь до единичных эпизодов в течение месяца. По разным источникам, частота РПБДГ у больных с БП варьирует от 18 до 47%.

Проспективный анализ пациентов с «идиопатическим» РПБДГ показывает, что в среднем через 12 лет после появления симптомов примерно у половины наблюдаемых больных развиваются симптомы паркинсонизма или когнитивного расстройства, чаще всего в рамках одной из синуклеинопатий. С поражением каких именно структур связано развитие РПБДГ у человека, остается окончательно неясным. У больных с РПБДГ и паркинсонизмом значительная потеря нейронов была обнаружена и в голубоватом пятне, которое тесно связано с педункулопонтинным ядром и косвенно участвует в контроле фазы сна с БДГ [1].

При патологоанатомических исследованиях пациентов с РПБДГ поражение преимущественно наблюдается в области голубоватого пятна, черной субстанции и ядер шва. Поражение педункулопонтинного ядра и латеродорсального ядра покрышки, по мнению исследователей, лежит в основе РПБДГ и объясняет эффективность ингибиторов холинэстеразы у некоторых больных с РПБДГ.

Обобщив результаты различных исследований, Воеве и соавт. [3] предположили, что существует 2 группы нейронов, ответственных за контроль фазы сна с БДГ: генерирующие эту фазу (REM-on) и блокирующие ее (REM-off). REM-on нейроны входят в состав холинергических педункулопонтинного и латеродорсального ядра покрышки; снижение их активности может приводить к нарушению генерации мышечной атонии и фазы сна с БДГ в целом.

Однако РПБДГ – это не только патология сна, но еще и специфические изменения сновидений. Сны, которые сняты больным с РПБДГ, необычайно реалистичные, красочные, сюжетные, эмоционально наполненные. Со временем содержание снов становится все более устрашающим, больным часто снятся проявления агрессии и нападения, они стараются убежать, защититься, оттолкнуть опасность, и именно в эти моменты могут нанести повреждение себе или партнеру по постели. Этот феномен связывают с активацией дофаминергических структур среднего и переднего мозга.

Клинические проявления РПБДГ характеризуются тремя основными симптомами: вокализация, двигательное беспокойство и специфический характер сновидений (чаще всего устрашающий). Вокализации во сне наблюдаются у многих здоровых людей. Это могут быть ворчание, фразы, смех и напевание. Эти феномены могут наблюдаться в любую из фаз сна. Вокализации при РПБДГ обычно очень громкие и сопровождаются неприятными сновидениями. Это могут быть крик, вой и проклятия; при этом голос и интонации спящего могут сильно отличаться от присущих в норме данному человеку [7].

Двигательное беспокойство в виде периодических подергиваний конечностями также может иметь место и у здоровых людей. Но при РПБДГ движения носят более регулярный и целенаправленный характер. Часто дви-

жение начинается с ритмичного подергивания конечности, а затем переходит в удар, разворот (как будто в попытке защититься), бег, прыжок и т.п. Именно в эти моменты происходит травматизация больного или человека, спящего с ним в одной постели. При попытках разбудить пациента во время такого эпизода, слова и действия партнера влетают в канву сновидения, и реакция на них может приводить к синякам, ушибам, переломам и даже субдуральным гематомам.

Сновидения пациентов, страдающих РПБДГ, чаще всего являются кошмарами, где насекомые, животные или люди угрожают им или их близким, пациенты почти всегда играют в них роль защитника, а не нападающего. Многие пациенты могут пересказать содержание своего сна, если их разбудить в процессе эпизода. И в отличие от обычных снов, которые хранятся в памяти в лучшем случае до полудня, содержание и даже мельчайшие подробности этих снов пациенты могут запоминать на длительное время. В тех случаях, когда пациент страдает деменцией и не может описать свои сны, за него это делает супруг или супруга, потому как поведение пациента во время этих эпизодов всегда отражает их содержание.

Исследования РПБДГ при БП представляют большой научный интерес, так как позволяют выявить и наблюдать продромальную стадию одного из наиболее социально значимых нейродегенеративных заболеваний. Лица с «идиопатическим» РПБДГ находятся в группе очень высокого риска развития одной из синуклеинопатий, что делает их идеальной группой для изучения возможных предикторов и маркеров нейродегенерации, а также испытания нейропротективной терапии [5].

Клиническим особенностям течения БП у больных с расстройством поведения во сне с БДГ посвящено много исследований. У таких больных чаще наблюдается акинетико-ригидная форма заболевания, чем дрожательная, чаще встречаются постуральные расстройства, ортостатическая гипотензия и депрессия. В среднем такие пациенты старше, имеют большую продолжительность заболевания и более продвинутой стадию БП. Эти больные принимают более высокую дозу леводопы, у них чаще наблюдаются моторные флуктуации и чаще встречаются психические нарушения. По данным других исследователей, у больных БП с РПБДГ имеется более выраженное снижение когнитивных функций, сильнее выражена дневная сонливость и чаще наблюдаются галлюцинации. Пациенты с «идиопатическим» РПБДГ имеют более низкий балл по зрительно-пространственным и регуляторным функциям, вниманию, что наблюдается и на ранних стадиях деменции с тельцами Леви. Некоторые авторы рассматривают этот синдром как предиктор развития деменции у пациентов с БП. Одним из объяснений такой закономерности может быть более обширный характер поражения [4].

Поиск оптимального диагностического инструмента для выявления РПБДГ привел исследователей к созданию теста, который содержит только один вопрос. Postuma с соавт. сформулировали вопрос, который позволяет с чувствительностью 93,8% и специфичностью 87,2% определить наличие РПБДГ у пациента. Он звучит так: «Вам когда-нибудь говорили, или вы замечали сами, что совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)? [8].

Препаратами первого выбора в лечении РПБДГ являются бензодиазепины, прежде всего малые дозы (0,25–0,5 мг) клоназепама. Он устраняет эпизоды психомоторного возбуждения, но при этом сохраняется высокий мышечный тонус в фазу сна с БДГ. Это подтверждает теорию о том, что в патогенезе РПБДГ участвуют две системы: генерирующая мышечную атонию и подавляющая двигательную активность. Очевидно, действие клоназепама распространяется только на вторую систему. Однако большое количество побочных эффектов и симптоматический характер действия клоназепама существенно ограничивают его применения у больных с БП. Мелатонин в дозе 3–12 мг может применяться у больных с РПБДГ в качестве монотерапии или в сочетании с клоназепамом.. Однако длительных проспективных исследований для оценки стойкости полученного эффекта не проводилось.

При БП в лечении РПБДГ важную роль играет коррекция противопаркинсонической терапии. Учитывая, что за эмоциональную наполненность сновидений отвечает активация дофаминергических структур среднего и переднего мозга, прием высоких доз препаратов леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов может усиливать реалистичность сновидений и двигательную активность во время эпизода РПБДГ. Имеются сообщения об успешном применении ингибиторов холинэстеразы (донепезил), нейролептиков (кветиапин) [6]. Трициклические антидепрессанты, также как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонана и норадреналина, могут ухудшать течение РПБДГ. Это следует учитывать при назначении антидепрессантов этой группе больных

Литература

1. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствование-сон и болезнь Паркинсона. Нейрохимия 2013; 3: 193-206.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
3. Boeve B., Silber M., Saper C. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 2007; 130: 2770-2788.
4. Boot B.P., Boeve B.F., Roberts R.O. et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. Ann. Neurol. 2012; 71: 49-56.
5. Iranzo A., Molinuevo J., Santamaria J. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol. 2006; 5: 572-577.
6. Massironi G., Galluzzi S., Frisoni G.B. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. Int. Psychogeriatr. 2003; 15: 377-383.
7. Onofj M., Thomas A., D'Andreamatteo G. et al. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. Neurol. Sci. 2002; 23 (Suppl. 2): S91-S94.
8. Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schäfer S. et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. Mov. Disord. 2007; 22: 2386-2393.

Расстройства фазы быстрого сна при болезни Паркинсона – диагностика и способы терапии

И.В. Красаков¹, И.В. Литвиненко²

¹*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова;*

²*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)*

Еще в конце XIX века Ж.-М. Шарко обратил внимание на нарушения сна при болезни Паркинсона (БП). В своих лекциях (1877 г.) он так описывал сон 53-летней женщины с БП: «Ее сон, как правило, короток... Отдельно следует отметить необходимость непрерывной перемены положения тела». О пациенте с развернутой стадией заболевания он писал: «Необходимость перемены положения тела главным образом представлена ночью в постели... Едва проходит полчаса, пятнадцать минут, как ему снова нужно повернуться, и если... это не получается ... он дает волю своим стонам, которые ... свидетельствуют об испытываемом им беспокойстве».

Среди нарушений сна, встречающихся при БП, особое место занимает расстройство фазы быстрого сна (ФБС), которое в норме при полисомнографическом исследовании характеризуется быстрыми движениями глаз, очень низкой амплитудой электромиограммы, отсутствием движений, «пилообразным» тета-ритмом, сочетающимся с нерегулярной электроэнцефалографией. Впервые в 1981 году Morrison при наблюдении за кошками описал расстройство сна, которое характеризовалось утратой атонии и появлением движений в ФБС [1]. Позже, в 1986 году, Schenck с соавторами описали этот синдром и у человека [2]. Данная патология была включена в классификацию расстройств сна под названием «Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD)» и при дословном переводе закрепилась в русифицированной версии международной классификации расстройств сна как «Расстройство поведения в быстром сне». Употребление слова «поведение» в отношении сна все чаще подвергается критике и вероятно требует пересмотра.

Нарушение поведения в ФБС – это потеря в норме присутствующей атонии в период быстрого сна [3]. В результате содержание сновидения пациента проявляется в виде разговоров, криков, толчков, ударов. Интенсивность проявления симптоматики различна: редкие эпизоды разговора во сне могут сменяться двигательной бурей. Распространенность нарушения поведения в ФБС до конца не известна, считается, что данная патология составляет 0,5% от всех расстройств сна.

Долгое время нарушение поведения в ФБС диагностировалось только на основании клинических проявлений, но в 2005 году Американская академия медицины сна рекомендовала полисомнографическое исследование для постановки данного диагноза. Критериями диагностики данного нарушения по Международной Классификации Расстройств Сна (ICSD-2) являются [4]:

1) наличие ФБС без атонии, определяемое как длительное или периодическое повышение тонуса, регистрируемое на ЭМГ-отведениях с подбородка, или повышение фазической мышечной активности на ЭМГ-отведениях с ног;

2) наличие хотя бы одного из следующих признаков – поведение, которое привело или могло бы привести к травматизму во время сна в анамнезе, либо нарушение ФБС, зафиксированное при помощи полисомнографии;

3) отсутствие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ;

4) данные нарушения не могут быть объяснены ни одной другой патологией сна, неврологическим или соматическим заболеванием, психическим расстройством, приемом препаратов.

В норме развитие атонии во время ФБС контролируется ядрами нижней части моста и продолговатого мозга, в частности, областью, окружающей голубоватое пятно. Данные ядра являются генераторами ФБС за счет прямого воздействия на спинальные интернейроны. В 2007 году Воеве и соавторы в результате обобщения проведенных исследований предположили, что существуют две группы нейронов, ответственных за контроль ФБС у человека: генерирующие (REM-on) и блокирующие ФБС (REM-off) [5].

Нарушение поведения в ФБС принято классифицировать на первичное (идиопатическое) и вторичное. Безусловно, основной причиной вторичного нарушения является нейродегенерация, связанная с синуклеинопатией (БП, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви). Так, нарушение поведения в ФБС встречается у 30–50% больных БП [6], при этом у пациентов с мультисистемной атрофией и деменцией с тельцами Леви данная патология встречается в 75% случаев. При аутопсии пациентов с нарушением поведения ФБС на фоне различных нейродегенеративных заболеваний у 94–98% было выявлено наличие синуклеинопатии [7]. В связи с этим нарушение поведения в ФБС является важным диагностическим критерием: например, при наличии данной па-

тологии у пациента с деменцией неясной этиологии можно предполагать наличие деменции с тельцами Леви как наиболее вероятный диагноз [8]. Однако есть сообщения, в которых указывается на наличие данной патологии и при других заболеваниях, таких как прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь острова Гуам, спиноцеребеллярная дегенерация 3 типа, нарколепсия, синдром Гийена Барре и др. [9]. При данных заболеваниях дебют нарушения поведения в ФБС происходит на поздних стадиях.

Нарушение поведения в ФБС может развиваться и вследствие приема лекарственных препаратов, в частности, антидепрессантов. Однако даже вторичное нарушение поведения в ФБС, вызванное приемом определенных антидепрессантов, может быть клиническим признаком латентной синуклеинопатии. В этом случае отмена приема антидепрессантов не приводит к купированию данной патологии. Есть предположения, что прием антидепрессантов приводит к манифестации клинической картины ранее латентной синуклеинопатии [10].

Нарушение поведения в ФБС может быть также предвестником синуклеинопатии. Согласно теории Braak, вовлечение моста и продолговатого мозга происходит на второй стадии нейродегенерации при БП, т.е. еще до повреждения черной субстанции [11]. В связи с этим нарушение поведения в ФБС должно предшествовать развитию двигательных проявлений БП. В действительности у пациентов с идиопатическим нарушением поведения в ФБС может развиться БП, деменция с тельцами Леви или мультисистемная атрофия. Данные выводы подтверждаются проведенными проспективными когортными исследованиями:

1) Schenck и Mahowald доказали взаимосвязь идиопатического нарушения поведения в ФБС и БП. Так, в течение 5 лет исследования у 38% пациентов с идиопатической формой нарушения поведения в ФБС развилась БП, а последующее наблюдение показало увеличение этой частоты до 81% [12];

2) Барселонское исследование 45 пациентов с нарушением поведения в ФБС показало развитие синуклеинопатии у 82% пациентов [13];

3) Монреальское исследование изначально показало преобразование у 40% пациентов за 10 лет наблюдения [14], однако данное исследование было продолжено и процент конверсии на данный момент превышает 70% [10];

4) исследование, проведенное в Гонконге, показало отсутствие преобразования в течение первых двух лет наблюдения и частоту 38% преобразования в течение следующих семи лет (низкий процент, вероятно, связан с жесткими критериями отбора – в исследование не включались пациенты даже с минимальными двигательными расстройствами) [15];

5) популяционное исследование пациентов старше 70 лет с нарушением поведения в ФБС, не подтвержденное полисомнографическим исследованием, показало увеличение риска развития нейродегенеративного заболевания в течение 4-летнего наблюдения в 2,2 раза [16].

Нарушению поведения в ФБС часто сопутствует повышенная дневная сонливость, галлюцинации и когнитивные нарушения [17]. Данную взаимосвязь может объяснять общность патогенеза этих нарушений, а именно, вовлечение ацетилхолинергической системы мозга в развитие вышеописанной патологии. В 2012 году Kotagal с коллегами опубликовали результаты исследования, доказывающего связь нарушения поведения в ФБС с наличием холинергической денервации неокортекса, таламических и лимбических структур при БП [18]. Они были получены на основании проведенного ПЭТ-исследования с использованием [¹¹C]-метилпиперидилпропионата ацетилхолинэстеразы ([¹¹C]PMP AChE).

Ранее нами была показана прямая корреляция между степенью выраженности нарушений сна (нарушение поведения в ФБС и повышенная дневная сонливость), выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций в группе больных БП с деменцией [19]. Более того, нами были определены риски развития деменции в зависимости от наличия нарушений сна у пациентов с БП. В результате исследований мы обнаружили, что риск деменции у пациентов с БП увеличивается в 12 раз при наличии нарушения поведения в фазу быстрого сна и в 6 раз – при гиперсомнии.

Несмотря на то, что для постановки точного диагноза требуется проведение полисомнографического исследования, тщательно собранный анамнез может быть не менее информативен в диагностике данной патологии. Дифференциальный диагноз должен проводиться с парасомнией, не связанной с фазой быстрого сна, нарушением сознания, обусловленным обструктивным апноэ, а также ночными приступами лобной эпилепсии [10].

Критериями дифференциальной диагностики парасомнии, не связанной с фазой быстрого сна, являются:

1) взаимодействие с окружающей обстановкой, окружающими людьми (пациенты с нарушением поведения в ФБС могут лишь случайно схватить окружающие предметы, но не могут сделать это целенаправленно);

2) глаза в основном открыты (во время фазы быстрого сна глаза закрыты);

3) снохождение (пациенты с нарушением поведения в ФБС никогда не ходят во время фазы быстрого сна);

4) постепенное возвращение к нормальному сознанию или постепенное пробуждение (пациенты с нарушением поведения в ФБС просыпаются внезапно).

Для выявления нарушения поведения в ФБС разработано несколько опросников, имеющих высокую специфичность [20, 21]. К примеру, центры исследовательской группы нарушения поведения в ФБС провели коо-

перативное исследование с включением 242 пациентов по оценке опросника, включающего лишь один вопрос: «Вам когда-нибудь рассказывали или Вы сами подозреваете, что содержание Ваших сновидений проявляется в виде движений руками или ногами во время сна (например, удары, махи руками, имитация бега)?» (REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen, RBD1Q). Данный опросник показал чувствительность 94% и специфичность 87% [20]. Подобное содержание имеет и опросник сна Мейо (Mayo Sleep Questionnaire, MSQ), который показал чувствительность 100% и специфичность 95% при оценке на 9 пациентах с нарушением поведения в ФБС и 121 пациенте контрольной группы [22].

Таким образом, при условии правильно собранного анамнеза и при использовании предложенных опросников возможно начать эмпирическую терапию у пациентов с симптоматикой, которой сопутствует нарушение поведения в ФБС (например, при нейродегенерации, связанной с синуклеинопатией).

Тем не менее, средством выбора для диагностики идиопатического нарушения поведения в ФБС является полисомнографическое исследование. Основной целью полисомнографического исследования является констатация потери атонии в фазу быстрого сна; наличие двигательной активности в период фазы быстрого сна помогает постановке диагноза, однако может проявляться не каждую ночь. Кроме того, с помощью полисомнографического исследования возможно провести дифференциальную диагностику состояний, схожих по клинике с нарушением поведения в ФБС. Комбинация наличия положительного анамнеза и потери атонии в период фазы быстрого сна, выявленной при полисомнографическом исследовании (более 20–30% измененных эпох ФБС), позволяет выставить диагноз нарушения поведения в ФБС согласно критериям международной классификации расстройств сна [10].

Купирование умеренно выраженных проявлений нарушения поведения в фазу быстрого сна требуется не всегда, однако в любом случае необходимо обезопасить от травматизма как самого пациента, так и его близких. Терапия нарушения поведения в ФБС требует дифференцированного подхода в зависимости от наличия и выраженности у пациента когнитивных нарушений.

Для терапии нарушения поведения в ФБС у пациентов без выраженных когнитивных нарушений предложено два основных препарата: клоназепам и мелатонин. Клоназепам оказывает более выраженный симптоматический эффект, однако его применение связано с высоким риском развития побочных эффектов, таких как сонливость, падения, снижение концентрации внимания, когнитивные нарушения. В связи с этим, мелатонин является препаратом выбора у пациентов с высоким риском развития данных осложнений.

Ранее нами было проведено сравнительное исследование эффективности терапии нарушений сна мелатонином и клоназепамом у пациентов с БП без деменции [23]. При сравнении показателей полисомнографического исследования на фоне терапии двумя препаратами было выявлено статистически значимое сокращение ФБС у пациентов, получавших клоназепам, в то время как при терапии мелатонином длительность этой фазы увеличивалась по сравнению с исходными значениями. Это показывает, что мелатонин является более физиологичным препаратом по сравнению с клоназепамом при терапии данной патологии.

Отдельного внимания заслуживает вопрос терапии нарушения поведения в ФБС у больных с БП, осложненной деменцией. Нами был показан высокий терапевтический потенциал ингибиторов ацетилхолинэстеразы в коррекции нарушения поведения в ФБС, а также снижения выраженности дневной сонливости как по результатам тестирования, так и по итогам полисомнографического исследования [19, 24].

В генерации ФБС играют важную роль два ядра ствола – латеродорзальное ядро покрышки и педункулопонтинное ядро. Ацетилхолин является главным нейротрансмиттером в данном процессе. Именно под влиянием последнего развивается атония во время ФБС. Так, в одном из исследований было показано, что при введении карбахола, холинергического агониста, у собак развивалась атония [25]. Основываясь на результатах данной работы, Chen и др. в 2011 году провели исследование по оценке встречаемости ФБС без атонии у контрольной группы пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН), не получающими ингибиторы ацетилхолинэстеразы (иАХЭ), и пациентов с болезнью Альцгеймера, находящихся на терапии иАХЭ [26]. Полисомнографическое исследование с отдельной оценкой поверхностной ЭМГ показало, что у пациентов с УКН и пациентов с болезнью Альцгеймера качество сна, а также число ФБС-эпох значительно ниже, чем в группе контроля. При этом у пациентов с УКН данная патология встречалась, как ни удивительно, достоверно чаще ($p < 0,05$). Авторы предполагают, что именно прием иАХЭ у пациентов с болезнью Альцгеймера способствует восстановлению ФБС.

Безусловно, проблема нарушений сна при БП, как и при других нейродегенеративных заболеваниях, до конца не решена и нуждается в дальнейшем изучении. Однако уже сегодня понятно, что расстройства сна при БП требуют пристального внимания практикующих врачей. Предложенные способы диагностики должны внедряться в протоколы обследования больных, и при выявлении патологии необходимо рассматривать вопрос о скорейшей инициации дифференцированной терапии в зависимости от вида выявленных нарушений. В качестве терапии нарушения поведения в ФБС у больных с БП, не осложненной когнитивными нарушениями, может быть предложен мелатонин. Его эффективность сопоставима с клоназепамом, но выгодно отличается от последнего

отсутствием дневной сонливости, негативного влияния на когнитивные функции и увеличением процентного содержания фазы быстрого сна. В свою очередь, способом эффективной терапии гиперсомнии и нарушения поведения в фазу быстрого сна при БП, осложненной деменцией, является назначение иАХЭ.

Литература

- Morrison A.R., Mann G.L., Hendricks J.C. The relationship of excessive exploratory behavior in wakefulness to paradoxical sleep without atonia. *Sleep* 1981; 4: 247-257.
- Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G. et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9: 293-308.
- Schenck C.H., Mahowald M.W. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep* 2002; 25: 120-138.
- Westchester I.L. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Boeve B.F., Silber M.H., Saper C.B. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130: 2770-2788.
- Romenets S.R., Gagnon J.F., Latreille V. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 996-1003.
- Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013; 14: 754-762.
- Ferman T.J., Boeve B.F., Smith G.E. et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875-882.
- Iranzo A., Santamaria J., Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med. Rev.* 2009; 13: 385-401.
- Postuma R.B. Prodromal Parkinson's disease – Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20 (Suppl. 1): S1-4.
- Braak H., Del T.K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1916-1925.
- Schenck C.H., Boeve B.F., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older males initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013; 14: 744-748.
- Iranzo A., Tolosa E., Gelpi E. et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 443-453.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-1300.
- Wing Y.K., Li S.X., Mok V. et al. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 470-472.
- Boeve B.F., Boeve B.F., Roberts R.O. et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 49-56.
- Fenelon G., Mahieux F., Huon R. et al. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123 (Pt 4): 733-745.
- Kotagal V., Albin R.L., Mueller M.L.T.M. et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 560-568.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова* 2011; 9: 37-42.
- Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B. et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Mov. Disord.* 2012; 27: 913-916.
- Li S.X., Wing Y.K., Lam S.P. et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med.* 2010; 11: 43-48.
- Boeve B.F., Molano J.R., Ferman T.J. et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J. Clin. Sleep Med.* 2013; 9: 475-480.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова* 2012; 12: 26-30.
- Литвиненко И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012; 2: 100-105.
- Nishino S., Tafti M., Reid M.S. et al. Muscle atonia is triggered by cholinergic stimulation of the basal forebrain: implication for the pathophysiology of canine narcolepsy. *J. Neurosci.* 1995; 15: 4806-4814.
- Chen P.C., Wu D., Chen C.C. et al. Rapid eye movement sleep atonia in patients with cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* 2011; 305: 34-37.

Метаболические нарушения при болезни Паркинсона

Р.Р. Богданов¹, А.Р. Богданов¹, С.В. Котов¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; ²НИИ питания РАМН (Москва)

Традиционно болезнь Паркинсона (БП) ассоциируется, в первую очередь, с комплексом моторных проявлений в виде сочетания гипокинезии, мышечной ригидности и тремора покоя. Именно двигательные расстройства лежат в основе клинического диагноза [3]. Однако исследования с помощью методов функциональной нейровизуализации показали, что дебют моторных симптомов при БП наблюдается при снижении уровня дофамина в стриатуме на 60–80%, что говорит о гибели более 50–80% дофаминергических нейронов черной субстанции [9, 21]. В результате в фокус внимания специалистов попали так называемые немоторные проявления БП, часть из которых проявляется раньше моторных [1]. Морфологические представления подобной этапности расстройств легли в основу теории стадийности БП, по Н.Ваак [8].

Наряду с изучением возможности ранней диагностики, в условиях снижения эффективности симптоматической терапии по мере прогрессирования заболевания также представляет большой практический интерес изучение возможностей коррекции немоторных проявлений БП в качестве факторов, повышающих качество жизни пациентов. Эти представления лежат в основе так называемого комплексного подхода в ведении пациентов с БП, включающего в себя, наряду с фармакотерапией как основного метода лечения, еще физические, психотерапевтические методы, диетотерапию, социальную и трудовую реабилитацию [1, 2].

В рамках комплексного подхода немаловажное значение имеет изучение метаболических расстройств при БП, а также возможностей их коррекции с помощью разработки диетологических рекомендаций. Так, в последнее время появились работы, которые ассоциируют риск развития БП с особенностями пищевого поведения. В частности, в работе [6] авторы повели анализ пищевого поведения 49,692 мужчин и 81,676 женщин, не имевших на начальном этапе признаков БП. Через 16 лет у 508 человек из обследованной популяции развилась БП. Было выявлена обратная корреляция между диетой, в которой пациенты в достаточном количестве употребляли в пищу овощи, фрукты и рыбу и риском развития БП. В другой работе показано, что избыточное потребление железа и животных жиров в рационе питания увеличивают риск развития БП [20].

С другой стороны, практикующим врачам хорошо известен феномен изменения веса при БП. В ряде публикаций показано, что избыточная масса тела является фактором риска развития этого заболевания. Так, в ряде работ показана зависимость между повышенным индексом массы тела (ИМТ) и риском развития БП [7, 13]. Однако, однозначных данных поясняющих вопрос о том, какой вариант ожирения увеличивает риск развития БП, в настоящее время нет. В частности когортное исследование, проведенное в Финляндии [13], связало риск развития БП с ИМТ, превышающим 23. Бостонское исследование [11] отметило, что риск развития БП увеличивает только ожирение по центральному типу, а не ожирение в целом. Наконец, Гавайское исследование японцев американского происхождения [4] показало, что увеличение толщины кожной складки ассоциируется с повышенным риском развития БП, при этом связи с ИМТ выявлено не было.

По мере прогрессирования заболевания большинство исследований описывают потерю веса при БП [10, 16, 23]. Однако природа снижения веса при этом до конца не понятна. Выделяют множество факторов, которые могут влиять на снижение веса при БП. В частности, к ним относят гипосмию, неполноценное питание, дисфагию, нарушение жевания, моторные проявления заболевания в руках, затрудняющие прием пищи. Среди других факторов также стоит отметить нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, депрессию, нарушение дофаминергических механизмов вознаграждения на уровне лимбической системы головного мозга, такие побочные эффекты дофаминергических средств, как тошнота, а также повышение уровня основного обмена вследствие мышечной ригидности, тремора и дискинезий [5].

Данные по изменению параметров основного обмена при БП достаточно противоречивы и неоднозначны. В одних работах было описано увеличение основного обмена при БП [15, 17]. Однако другие авторы говорят о снижении энерготрат при БП [22]. Одно из последних исследований с применением двойной водной технологии, не выявило отличий в энерготратах между пациентами с БП со стабильным весом и пациентами, у которых отмечалось его снижение [12]. С другой стороны, увеличение веса пациентов с БП на фоне глубокой стимуляции мозга, по мнению ряда авторов, является результатом снижения изначально повышенного основного обмена [19].

По мнению авторов, такой эффект обусловлен в первую очередь коррекцией моторных симптомов заболевания и уменьшения расходования энергии.

Как известно, уровень обмена веществ связан с балансом поступления и расходования энергии. В рамках этих представлений рядом исследователей [22] была выдвинута теория о том, что метаболические нарушения при БП обусловлены сочетанием гипокинезии и нарушения процесса питания. То есть, по мнению авторов, с одной стороны, отмечается уменьшение двигательной активности вследствие гипокинезии и повышения мышечного тонуса, что при обычном пищевом поведении должно приводить к увеличению веса. С другой стороны, потерю веса по мере прогрессирования заболевания объясняли уменьшением поступления питательных веществ, вследствие сложностей в процессе приема пищи. Однако этой теории противоречат данные когортного исследования по усиленному питанию пациентов с БП [10]. Более того, в ряде исследований [15, 17, 18] показаны более высокие показатели основного обмена у нелеченых пациентов и полностью скомпенсированных пациентов с БП по сравнению с контрольной группой здоровых лиц и пациентов с той же степенью ограничения двигательной активности, в частности, при болезнях мотонейрона, приводящих к ограничению движений [18]. Более того, особенно высокие показатели обмена покоя были у пациентов с выраженной мышечной ригидностью в «период моторного выключения».

Дофаминергическая терапия приводит к снижению мышечной ригидности и к уменьшению обмена покоя. По мнению ряда авторов [14], это может быть причиной увеличения веса на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов.

Увеличение веса после нейрохирургических вмешательств, таких как паллидотомия и глубокая стимуляция субталамического ядра, отмечалась в нескольких исследованиях. В частности, на фоне глубокой стимуляции субталамического ядра отмечалось снижение повышенного до операции обмена покоя. Прежний уровень поступления нутриентов, по мнению авторов, и обуславливал увеличение массы тела [19]. При этом авторы связывали увеличение веса с уменьшением дискинезий, однако не получили статистически значимой корреляции между потерей веса и шкалами дискинезий. Однако в другой работе [15] было показано наличие значимой корреляции между толщиной кожной складки и моторными дискинезиями средней и тяжелой степени.

Таким образом, до настоящего времени не существует единых представлений о характере и патогенезе метаболических расстройств при БП.

Нами было проведено комплексное исследование метаболического статуса пациентов с БП. С этой целью проводились анализ фактического питания и метаболометрия с помощью непрямой респираторной калориметрии. Было обследовано 46 пациентов с БП, группу контроля составили 96 практически здоровых добровольца. Пациенты ранее не получали противопаркинсонической терапии, что позволяло исключить возможное фармакогенное влияние на метаболизм. На этапе отбора пациентов в работу критерием исключения было наличие эндокринных нарушений. Индекс массы тела у пациентов с начальными проявлениями заболевания (1–2 стадии по шкале Хен–Яра) относился к избыточной массе тела (27,9–28,5), в то время как у пациентов с 3-й стадией (по Хен–Яру) ИМТ был меньше – $24,0 \pm 1,5$, что отражает известный факт потери массы тела по мере прогрессирования БП [10, 16, 23].

Пищевое поведение пациентов с БП характеризовалось избыточным потреблением общего жира преимущественно за счет насыщенных жирных кислот (на 25–45% от нормальных физиологических потребностей). При этом в спектре потребления жиров наблюдался дефицит полиненасыщенных жирных кислот, особенно группы -3 (дефицит 37–47%). Также отмечался выраженный дефицит потребления пищевых волокон (66–74%). Среди микроэлементов следует отметить избыточное потребление железа, особенно в основной группе (на 46–72%). Наблюдался дефицит потребления витамина А (на 64–83%), витамина В1 (на 6–40%), в меньшей степени – дефицит витамина В2 и ниацина. Полученные данные перекликаются с рядом эпидемиологических исследований, показавших, что повышенное употребление железа и животных жиров ассоциируется с повышенным риском развития БП [20].

Метаболометрический анализ показал, что по мере прогрессирования БП отмечается увеличение удельного основного обмена. В частности, в контрольной группе лиц без БП он составил $16,7 \pm 0,3$ ккал/кг/сут, в то время как при БП уровень основного обмена увеличивался по мере нарастания степени тяжести расстройства, составляя у пациентов с 1-й стадией БП (по Хен–Яру) $18,6 \pm 1,2$ ккал/кг/сут, со 2-й стадии БП – $21,5 \pm 2,0$ ккал/кг/сут, а при выраженных проявлениях на 3-й стадии БП – $25,4 \pm 2,7$ ккал/кг/сут. Повышение параметров основного обмена отмечалось и в ряде других работ [15, 17, 18], которое связывали с увеличением мышечной ригидности.

Как известно, нормальный паттерн обеспечения уровня энергозатрат основного обмена обусловлен преимущественной скоростью окисления углеводов, в меньшей степени жиров, и в последнюю очередь окисляются белки, подобное соотношение мы наблюдали в группе контроля.

Анализ скорости окисления отдельных нутриентов (заявка на изобретение №2013149835) показал, что увеличение по мере прогрессирования заболевания удельного основного обмена обусловлено нарастанием в первую

очередь удельной скорости окисления жиров. В частности, у пациентов с 1-й стадией БП удельная скорость окисления жиров была выше на 50%, чем в группе сравнения, со 2-й стадией БП – превышала значения контрольной группы в 2 раза, у пациентов с 3-й стадией БП наблюдалось трехкратное превалирование скорости окисления жиров над значениями группы сравнения ($p < 0,001$).

Исходя из полученных данных можно предположить, что по мере прогрессирования БП отмечается изменение параметров метаболизма в виде увеличения уровня основного обмена. При этом наблюдается все большее включение в процесс окисления жиров, что в дальнейшем приводит к уменьшению массы тела пациентов с БП. Объяснением этих изменений может служить постепенное прогрессирование заболевания с увеличением гипокинезии, выраженности мышечной ригидности и тремора покоя, что требует постоянного энергетического обеспечения. В итоге это проявляется увеличением уровня основного обмена. Постоянная потребность в энергетических веществах заставляет организм бросать в «энергетическую топку» не только большую часть углеводов, но и все большее количество жиров, что и наблюдается в виде изменения паттерна параметров основного обмена.

Сравнительный анализ удельных показателей фактического питания пациентов и метаболометрии при БП выявил избыточную калорийность питания над энерготратами основного обмена. При этом, на фоне увеличения энерготрат основного обмена по мере прогрессирования заболевания, удельный профицит потребления энергии с пищей превалировал над увеличением удельных энерготрат основного обмена.

Полученные результаты легли в основу разработки индивидуальных диетологических рекомендаций для пациентов с БП:

- 1) редукция калорийности питания за счет снижения количества насыщенных жиров, углеводов (за счет простых углеводов и крахмала) до уровня метаболических потребностей;
- 2) увеличение квоты жиров за счет полиненасыщенных жирных кислот, семейства ω -3-, ω -6- полиненасыщенных жирных кислот (смещение соотношения НЖК/ПНЖК в сторону ПНЖК);
- 3) увеличение квоты пищевых волокон, витамина А, витаминов группы В до уровня метаболических потребностей;
- 4) редукция потребления железа до метаболических потребностей.

Добавление диетотерапии совместно с фармакотерапией агонистом дофаминовых рецепторов ропиниролом (в пролонгированной форме Реквип Модутаб), показало преимущество такой комбинации по сравнению с группой пациентов, получавших только ропинирол. В группе пациентов, получавших фармакотерапию и диетотерапию, отмечалась несколько большая клиническая эффективность в отношении двигательных расстройств и, что особенно важно, наблюдалась большая стабильность клинических результатов в отношении двигательных расстройств в процессе динамического наблюдения на протяжении 24 мес. Также в группе пациентов, получавших диетотерапию и ропинирол, в целом требовался меньший уровень дозы препарата для достижения максимального клинического эффекта, чем группе пациентов, получавших только ропинирол. Среди немоторных нарушений добавление диетотерапии значимо влияло лишь на желудочно-кишечные расстройства – в виде нивелирования клинических эквивалентов гастропареза и констипации, что улучшало качество жизни пациента и наиболее часто мотивировало больных придерживаться разработанных диетологических рекомендаций, постепенно формируя новый стереотип пищевого поведения.

Таким образом, метаболические нарушения имеют важное значение в комплексе немоторных симптомов БП. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение диетологических рекомендаций для ведения пациентов с этой тяжелой, прогрессирующей патологией.

Литература

1. Богданов Р.Р., Мананникова Е.И., Котов С.В., Богданов А.Р. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона. Доктор.Ру 2013; 5 (83): 24-28.
2. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Consilium Med. 2009 (прил. Неврология); 1: 35-40.
3. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
4. Abbott R., Ross G., White L. et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1051-1057.
5. Bachmann C., Trenkwalder C. Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1824-1830.
6. Barclay L., High-Fiber D. Low-Saturated-Fat diet may protect against Parkinson's disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1486-1494.
7. Barichella M., Marczevska A., Vairo A. et al. Is underweightness still a major problem in Parkinson's disease patients? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 543-547.
8. Braak H., Tredici K.D., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 197-211.
9. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2000; 247 (Suppl. 2): II/11-II/18.
10. Chen H., Zhang S., Hernan M. et al. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 676-679.
11. Chen H., Zhang S., Schwarzschild M. et al. Obesity and the risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159: 547-555.
12. Delikanaki-Skaribas E., Trail M., Wong W., Lai E. Daily energy expenditure, physical activity, and weight loss in Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2009; 24: 667-671.
13. Hu G., Jousilahti P., Nissinen A. et al. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1955-1959.
14. Kumru H., Santamaria J., Valldeoriola F. et al. Increase in body weight after pramipexole treatment in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1972-1974.
15. Levi S., Cox M., Lugon M. et al. Increased energy expenditure in Parkinson's disease. *BMJ* 1990; 301: 256-257.
16. Lorefalt B., Ganowiak W., Palhagen S. et al. Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 110: 180-187.
17. Markus H., Cox M., Tomkins A. Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clin. Sci.* 1992; 83: 199-204.
18. Markus H., Tomkins A., Stern G. Increased prevalence of undernutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *J. Neural Transm. Park. Dis. (Dement. Sect.)* 1993; 5: 117-125.
19. Montaurier C., Morio B., Bannier S. et al. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain* 2007; 130: 1808-1818.
20. Powers K., Smith-Weller T., G. M. Franklin et al. Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord.* 2009; 15: 47-52.
21. Rachakonda V., Pan T.H., Le W.D. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res.* 2004; 14: 347-358.
22. Toth M., Fishman P., Pochlman E. Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 88-91.
23. Uc E., Struck L., Rodnitsky R. et al. Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 930-936.

Особенности когнитивных нарушений и дифференциальный диагноз заболеваний с клиникой паркинсонизма

В.В. Захаров

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Актуальной проблемой диагностики и ведения двигательных расстройств остается дифференциальный диагноз между различными нозологическими формами паркинсонизма. Общеизвестно, что не менее 10% пациентов с синдромом паркинсонизма страдают не болезнью Паркинсона, а другими нейродегенеративными заболеваниями с более распространенным поражением подкорковых и корковых церебральных структур и мозжечка (симптоматический паркинсонизм, «паркинсонизм-плюс») [1]. Точная нозологическая диагностика при синдроме паркинсонизма имеет существенное значение для выработки терапевтической стратегии и прогноза. Однако дифференциальный диагноз между различными формами нейродегенеративного паркинсонизма далеко не всегда прост, особенно при манифестации двигательных расстройств. При этом важная для дифференциального диагноза информация может быть получена при качественном анализе когнитивных особенностей и других изменений в психической сфере.

Когнитивные и другие нервно-психические нарушения (эмоциональные, поведенческие) характерны для всех заболеваний с клиникой паркинсонизма. Как известно, нейродегенеративные заболевания с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев (прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Гентингтона) в своё время послужили моделью для описания так называемой «подкорковой деменции» [2, 3]. При этом следует подчеркнуть, что термин «подкорковая» деменции, апеллируя в своем названии к морфологии, является тем не менее сугубо клиническим, описывая феноменологию когнитивных расстройств, а не их фундаментальные основы. На самом деле, в патогенезе «подкорковых» когнитивных нарушений ключевую роль играет нарушения связи между базальными ганглиями и передними отделами головного мозга с развитием вторичной дисфункции лобных долей. Поэтому сам термин «подкорковая» деменция не вполне точен, так как корковая (лобная) дисфункция играет весьма существенную роль в формировании данной разновидности нарушений когнитивных функций. Однако, термин «подкорковая деменция» остается общепризнанным.

Подкорковый тип когнитивных расстройств характеризуется следующими признаками [2, 3]:

- снижением психической активности, мотивации и инициативы, замедлением темпа когнитивных процессов (брадифрения), снижением концентрации внимания, повышенной утомляемостью при умственных нагрузках;
- нарушением управляющих лобных функций (планирование, контроль, произвольное внимание), персеверациями, импульсивностью, снижением критики;
- нарушением памяти в виде недостаточности воспроизведения при относительно сохранном запоминании новой информации;
- нарушением зрительно-пространственных функций в виде зрительной пространственной дизгнозии, конструктивной диспраксии;
- отсутствием типичных «корковых» когнитивных симптомов, таких как амнезия, афазия, апраксия или агнозия.

Обычно «подкорковые когнитивные нарушения» сочетаются с конгруэнтными изменениями в эмоционально-поведенческой сфере. Их качественные особенности во многом зависят от выраженности когнитивных расстройств. Так, при легкой и умеренной недостаточности высших психических функций в эмоционально-поведенческой сфере отмечаются снижение фона настроения (депрессия), реже тревога, повышенная эмоциональная лабильность (быстрая смена настроения, слезливость – так называемое слабодушие). Когда же когнитивные расстройства приобретают значительную выраженность, тревога и депрессии в большинстве случаев сменяются апатией и безразличием.

Описанный выше «подкорковый» тип когнитивных и других нервно-психических расстройств определяется при наиболее частых нейродегенеративных заболеваниях с клиникой паркинсонизма, таких как болезнь Пар-

кинсона, прогрессирующий надъядерный паралич и стриато-нигральная форма множественной системной атрофии. Общность изменений обусловлена общими морфологическим и патофизиологическим субстратом в виде поражения подкорковых базальных ганглиев, нарушением циркуляции возбуждения по замкнутым фронто-стриарным нейрональным «кругам» с развитием вторичной дисфункции лобных долей головного мозга [4, 5]. Однако между указанными заболеваниями имеются некоторые количественные и качественные различия в нервно-психической сфере, выявление которых может существенно помочь в дифференциальном диагнозе.

Так, наиболее выраженные нарушения когнитивных функций уже в дебюте заболевания отмечаются при прогрессирующем надъядерном параличе. Они отмечаются у подавляющего большинства и быстро достигают выраженности деменции. Когнитивные нарушения, наряду с парезом зрения, экстрапирамидными и постуральными расстройствами, составляют важный диагностический критерий этого заболевания, поэтому их отсутствие ставит диагноз под сомнение. Когнитивные нарушения при прогрессирующем надъядерном параличе в целом соответствуют «подкорковому» типу, то есть качественно сходны с нарушениями при болезни Паркинсона и множественной системной атрофии. Однако, по данным многочисленных исследований, при одинаковом возрасте и длительности заболевания пациенты с прогрессирующим надъядерным параличом характеризуются более выраженными расстройствами в количественном отношении, более ранним наступлением деменции. В эмоционально-поведенческой сфере для этого заболевания менее характерны тревога и депрессия и очень часто представлены апатия и безразличие. В качестве другого дифференциально диагностического признака можно рассматривать отсутствие зрительных галлюцинаций. Они весьма характерны для болезни Паркинсона с деменцией, особенно на фоне дофаминергической терапии, и редко наблюдаются при прогрессирующем надъядерном параличе. Предполагается, что отсутствие зрительных галлюцинаций отражает иной патогенез прогрессирующего надъядерного паралича. Как известно, при этом заболевании на морфологическом уровне минимально представлены тельца Леви, которые ассоциированы с развитием иллюзорно-галлюцинаторных расстройств [6, 7].

Болезнь Паркинсона также характеризуется нарушением когнитивных функций в подавляющем большинстве случаев [8]. По некоторым данным, изменения в когнитивной и эмоционально-поведенческой сфере при болезни Паркинсона обычно развиваются ранее двигательных симптомов данного заболевания. На развернутых стадиях заболевания выраженные когнитивные расстройства (деменция) отмечаются в 20–30% случаев, а у остальных пациентов отмечаются лёгкие или умеренные когнитивные расстройства. Однако наблюдения в динамике свидетельствуют, что через 10 лет от установления диагноза, когнитивные расстройства достигают стадии деменции у 80–90% пациентов, поэтому деменция – закономерный клинический этап болезни Паркинсона [9, 10]. Исключения составляют те пациенты, у которых паркинсонизм дебютировал в молодом или среднем возрасте, что объясняется значительными генетическими и морфологическими особенностями болезни Паркинсона с ранним началом, при которой в нейронах головного мозга также могут отсутствовать тельца Леви. В структуре деменции при болезни Паркинсона, наряду с подкорковыми, могут определяться и первично корковые черты [11]. Примечательно, что нейропсихологические сопоставления когнитивных расстройств при деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона с деменцией не выявили существенных качественных различий. Начало специфической дофаминергической терапии болезни Паркинсона сопровождается некоторым улучшением когнитивных функций, которое, однако, носит нестойкий характер [12].

Множественная системная атрофия также характеризуется подкорковым типом когнитивных расстройств, которые, однако, крайне редко достигают выраженности деменции. Поэтому наличие деменции ставит под сомнение данный диагноз. Сравнение пациентов с болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом и множественной системной атрофией с одинаковым возрастом и длительностью заболевания показало, что наиболее выраженные когнитивные нарушения отмечаются при прогрессирующем надъядерном параличе, средние по выраженности – при болезни Паркинсона, а наименьшие – при множественной системной атрофии [6, 7, 13].

Относительная мягкость когнитивных нарушений при множественной системной атрофии резко контрастирует с быстрым прогрессированием двигательных, вегетативных и других неврологических расстройств при этом заболевании. Как известно, при этом заболевании двигательные нарушения прогрессируют очень быстро, мало откликаются на дофаминергическую терапию и рано инвалидизируют пациентов. Диссоциация выраженности двигательных и когнитивных нарушений при множественной системной атрофии объясняется тем, что нейродегенеративные изменения при этом заболевании избирательно поражают нейроны черной субстанции и полосатых тел, которые связаны с «моторным фронто-стриарным кругом», в то время как нейроны «когнитивных кругов» остаются интактными. Как известно, различные «круги» в большей степени проходят через разные отделы полосатых тел: моторные круги – через скорлупу, в то время как когнитивные – через хвостатое ядро.

По нашим данным, несмотря на меньшую выраженность когнитивных расстройств в целом, отдельные когнитивные функции при множественной системной атрофии страдают в большей степени, чем при болезни Паркинсона. Речь идет о скорости реакции на внешние стимулы и концентрации внимания. В терминах А.Р.Лурия,

можно сказать, что множественная системная атрофия характеризуется более выраженной недостаточностью нейродинамики когнитивной деятельности при менее значительных расстройствах регуляции произвольной деятельности [8].

Нередко возникает необходимость дифференциального диагноза заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев и клиникой паркинсонизма и деменцией с тельцами Леви, так как в рамках этого заболевания также может развиваться синдром паркинсонизма. Различия когнитивного статуса между деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона, множественной системной атрофией и прогрессирующим надъядерным параличом носят не только количественный, но и качественный характер. В структуре когнитивных расстройств при этом заболевании в большинстве случаев выявляются признаки первичных амнестических расстройств (гиппокампальный тип нарушений памяти), что сближает феноменологию когнитивных нарушений при деменции с тельцами Леви с болезнью Альцгеймера [14].

Литература

1. Quinn N.P., Marsden C.D. The motor disorder of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 36: 1239-1242.
2. Albert M.L., Feldman R.G., Willis A.L. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974; 37: 121-130.
3. Cummings J.L. Intellectual impairments in Parkinson's disease: clinical, pathological and biochemical correlates. *J. Ger. Psych. Neurol.* 1988; 1: 24-36.
4. Rosvold H.E. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships. *Acta Neurobiol. Exp.* 1972; 32: 49-460.
5. Saint-Cyr J.A., Taylor A.E., Nikolson K. Behaviour and Basal ganglia. In: Behavioral neurology of movement disorders (eds. W.J. Weiner, A.E. Lang). *Adv. Neurol.* 1995; 65: 1-29.
6. Cohen S., Freedman M. Cognitive and behavioral changes in the Parkinson-plus syndromes. In: Behavioral neurology of movement disorders (eds. W.J. Weiner, A.E. Lang). *Adv. Neurol.* 1995; Vol. 65. NY: Raven Press: 139-157.
7. Robbins T.W., James M., Owen A.M. et al. Cognitive deficit in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and multi-system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 79-88.
8. Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2003; 2: 11-16.
9. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: a 8-year prospective study. *Archiv Neurol.* 2003; 60: 387-392.
10. Brown R.G., Marsden C.D. How common is dementia in Parkinson's disease. *Lancet* 1984; 2: 1262-1265.
11. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2006; 11 (Приложение 1): 13-18.
12. Portin R., Rinne U.R. Neuropsychological responses of parkinsonian patients to long term levodopa treatment. In: Parkinson's disease: Neurobehavioral Aspects. Amsterdam; New York, 1980: 271-304.
13. Pillon B., Gouider-Khonja N., Deweer B. et al. Neuropsychological pattern of striatinal degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 2: 174-179.
14. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.