

На правах рукописи

Василенко  
Андрей Федорович

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:  
МОТОРНО-НЕМОТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Пермь, 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д-р мед. наук, профессор И. И. Долгушин).

Научный консультант:

**Шамуров Юрий Степанович**, заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

**Левин Олег Семенович**, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра неврологии, заведующий

**Магжанов Рим Валеевич**, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики, заведующий

**Жукова Наталья Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра неврологии и нейрохирургии, профессор

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «            »            2015 года в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России и на сайтах [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru) и [www.psma.ru](http://www.psma.ru)

Автореферат разослан

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мудрова Ольга Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы и степень ее разработанности.** Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, которое, помимо классических двигательных нарушений, манифестирует комплексом других проявлений, включая вегетативные и когнитивные синдромы [Langston J. W., 2006]. Некоторые из этих синдромов связаны с дофаминергической системой, некоторые – с другими медиаторами, что отражает более широкое распространение патологического процесса. H. Braak et al. (2003) предложили такую схему развития стадий БП: патологический процесс начинается с обонятельных ядер и дорзального двигательного ядра блуждающего нерва, а также периферических структур вегетативной нервной системы, а в дальнейшем охватывает лимбическую систему и неокортекс. Морфологическим субстратом болезни является синуклеинопатия в специфических нейрональных образованиях. Однако данная теория не объясняет всего многообразия течения БП.

Поскольку очевидна клиническая гетерогенность БП [Раздорская В. В. и соавт., 2011; Foltynie T. et al., 2002; Reichmann H., Jost W., 2008], требуется разработка клинических подтипов заболевания. В настоящее время принято деление БП на формы в зависимости от двигательного фенотипа и скорости прогрессирования заболевания. Возможной системной ошибкой, присущей такому подходу, является то, что при научном клиническом анализе БП большое значение придается очевидным, хорошо изученным симптомам, в то время как менее очевидные или неожиданные взаимосвязи могут быть упущены. Выделение клинических подтипов БП может быть важным для исследований механизмов развития заболевания, а также при разработке стратегии ведения больных [van Rooden S. M. et al., 2010]. Рабочая группа по изучению БП (MDS Task Force) отметила необходимость разработки новых дефиниций БП, в частности, поставлена задача выделения подтипов БП, для чего рекомендуются исследования с использованием кластерного анализа [Berg D. et al., 2014].

Многочисленные исследования немоторных синдромов при БП, особенно проведенные за последнее десятилетие, внесли существенный вклад в развитие этой проблемы. Но, тем не менее, ни один из немоторных симптомов так и не вошел в критерии диагностики БП. Учитывая тот факт, что зачастую эти симптомы появляются на несколько лет раньше, чем расстройства движений, их, возможно, будут использовать для премоторной диагностики заболевания [Berg D. et al., 2012; Postuma R. B. et al., 2012]. Кроме того, немоторные синдромы могут проявляться достаточно грубо, способствовать инвалидизации пациентов, в целом снижая качество жизни, требовать коррекции лечения; дезадаптировать ухаживающих лиц [Левин О. С., 2008; Нодель М. Р., 2012; Торган Т. И., Байдина Т. В., 2012; Chaudhuri K. R. et al., 2006]. В отличие от моторных немоторные симптомы могут плохо диагностироваться и, следовательно, неадекватно лечиться, поскольку при врачебном осмотре они не бросаются в глаза, а больные о них не сообщают. Не случайно в настоящее время предпринимаются попытки выделения клинических подтипов БП с учетом немоторных синдромов [Erro R. et al., 2013].

Можно говорить также и о патоморфозе БП вследствие применения современных методов лечения, которые позволяют продлить жизнь больных на годы. Так, хирургический метод глубокой стимуляции мозга обладает выраженным и длительным эффектом, хотя при отборе больных на операцию необходимо тщательно сопоставлять возможный риск и эффект [Rughani A. I. et al., 2013]. В этой связи особый интерес представляет вопрос, насколько изменяется выраженность немоторных симптомов БП при проведении глубокой стимуляции мозга [Chou K. L. et al., 2013].

**Цель исследования.** На основе изучения клинических особенностей заболевания, наличия характерных немоторных симптомов и проведения кластерного анализа обосновать выделение клинических подтипов болезни Паркинсона, разработать дифференцированный подход к ведению различных форм заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать этиологические факторы развития паркинсонизма. Описать редкие атипичные формы двигательных расстройств при болезни Паркинсона.

2. Оценить клинические особенности идиопатического паркинсонизма с ранним началом.

3. Оценить особенности вегетативной регуляции сердца и разработать критерии определения стадии нарушения вегетативной сердечной дисрегуляции при болезни Паркинсона.

4. Определить особенности нарушений высшей нервной деятельности при различных подтипах болезни Паркинсона.

5. Изучить непосредственное влияние глубокой стимуляции мозга в области субталамических ядер на двигательные и немоторные проявления болезни Паркинсона.

6. Сопоставить роль двигательных и немоторных проявлений в клинической картине болезни Паркинсона, на основании чего выделить клинические подтипы заболевания.

7. Разработать методы улучшения диагностики паркинсонизма при различных его клинических подтипах. Изучить возможности транскраниальной сонографии в диагностике болезни Паркинсона.

**Научная новизна исследования.** На основании изучения клинических данных впервые предлагается использовать термин «сверхчувствительность к препаратам леводопы», который принципиально отличается от синдрома леводопофобии. Впервые в исследовании проведено разграничение понятий «парадоксальная кинезия» и «реакция на подсказку».

Впервые выполнено проспективное исследование вариабельности сердечного ритма на различных стадиях болезни Паркинсона, что дало возможность выявить определенную последовательность в развитии вегетативной денервации сердца, определить топику дисфункции синусового узла при болезни Паркинсона.

Впервые проведена оценка влияния глубокой стимуляции мозга в области субталамических ядер на немоторные проявления заболевания, доказана невегетативная природа волн очень низкой частоты на ритмокардиограмме при прямой стимуляции подкорковых структур мозга.

На основании анализа нейропсихологического статуса у пациентов с ранним дебютом болезни Паркинсона решена проблема механизмов развития когнитивных нарушений.

Разработана концепция клинического определения подтипов болезни Паркинсона на основании распространенности патологического процесса, а также чувствительности к препаратам леводопы. На основе изучения и сопоставления моторных и немоторных проявлений выделено 4 клинических подтипа болезни Паркинсона и выработан новый дифференцированный подход к ведению пациентов.

**Практическая значимость.** Разработаны рекомендации для врачей общей практики поликлинического звена по улучшению первичной диагностики БП. Представлены особенности диагностики паркинсонизма с ранним началом. На основе полученных данных анализа variability ритма сердца предложены критерии диагностики вегетативных расстройств у пациентов с БП, обоснована необходимость учета наличия дисфункции синусового узла при ведении больных. Проведенное исследование позволит учитывать немоторные проявления БП при рассмотрении рекомендаций по хирургическому лечению и ведению больных с имплантированными нейростимуляторами. Разработка клинических подтипов БП дает возможность индивидуализировать подход к лечению заболевания.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Болезнь Паркинсона с дебютом до 45 лет характеризуется сходной с поздней формой заболевания сонографической картиной в области черной субстанции, а также наличием аналогичного профиля немоторных проявлений.

2. «Сверхчувствительность» к препаратам леводопы – особая форма болезни Паркинсона, характеризующаяся «псевдолеводопофобией», быстрым развитием осложнений на низкой дозе препарата, выраженной реакцией пациента на звуковую подсказку. Сверхчувствительность возможна во всех возрастных группах, но чаще встречается при болезни Паркинсона с ранним началом.

3. Нарушения вегетативной иннервации сердца при болезни Паркинсона имеют определенную последовательность. В начале выявляется симпатическая денервация, проявляющаяся дисфункцией синусового узла без признаков хронотропной некомпетентности, впоследствии формируется автономная кардионевропатия. Наиболее быстро показатели ритмокардиограммы изменяются в первые 3 года после дебюта двигательных нарушений.

4. Выраженность немоторных симптомов болезни Паркинсона в первую очередь зависит от длительности заболевания. Из немоторных симптомов в диагностике идиопатической формы болезни Паркинсона в качестве самостоятельного критерия диагностики может использоваться наличие у пациента запоров.

5. При определении клинического подтипа БП необходимо учитывать как распространенность дегенеративного процесса, так и чувствительность больных к дофаминергической терапии.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены на следующих съездах и конференциях: 1<sup>st</sup> international conference on Hypertension, lipid, diabetes and stroke prevention (Paris, France, 2006); первый

Российско-Чешский медицинский форум (г. Челябинск, 2006); I национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2008); 13<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders (Paris, France, 2009); II межрегиональная конференция «Нейрокардиология. Достижения, перспективы» (Челябинск, 2010); V съезд кардиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2011); республиканская научно-практическая конференция (Пермь, 2011); городская научно-практическая конференция, посвященная 85-летию профессора Р. И. Борисенко (Челябинск, 2011); II национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2011); X Всероссийский съезд неврологов (Нижний Новгород, 2012).

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 31 работа, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования результатов докторских диссертаций (из них 3 в изданиях, включенных в международные базы цитирования).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 368 источников отечественных и иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками и 29 таблицами.

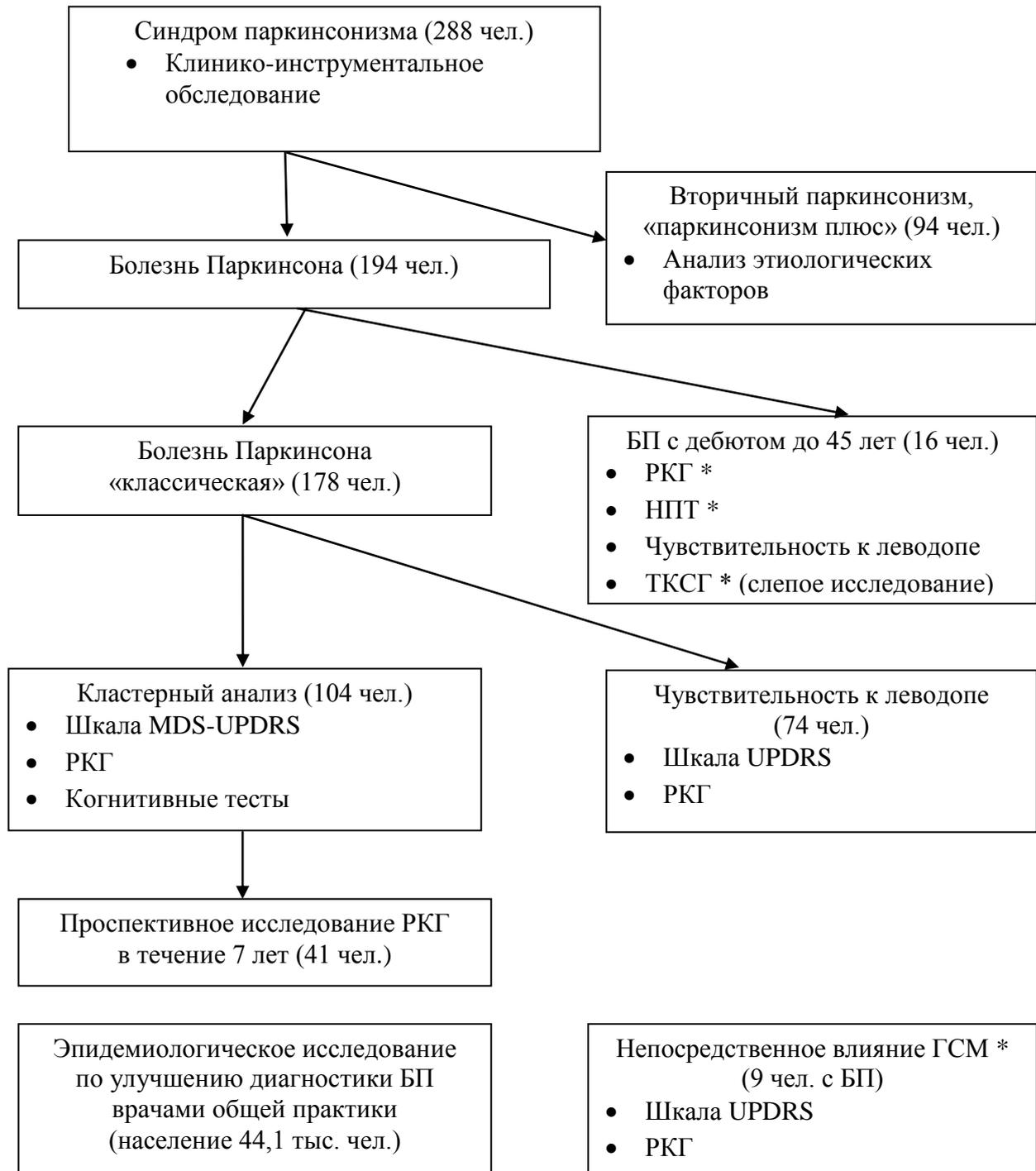
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на кафедре нервных болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе амбулаторных и стационарных неврологических отделений Челябинской областной клинической больницы и клиники университета в 2001–2013 гг.

Клинический материал, послуживший основой настоящей работы, включает результаты обследования 288 человек с синдромом паркинсонизма, из них 194 с БП. Подбор больных осуществлялся на амбулаторном приеме невролога. Группа контроля соответствовала группе исследования по полу и возрасту и составила 120 здоровых лиц. В исследовании приняли участие 9 пациентов с БП, которым было выполнено стереотаксическое вмешательство с имплантацией электродов в субталамические ядра с обеих сторон и использованием нейростимулятора Medtronic Activa PC в Федеральном центре нейрохирургии (г. Тюмень).

Средний возраст пациентов составил  $(65,24 \pm 9,38)$  года. Возраст начала заболевания –  $(59,87 \pm 8,73)$  года, продолжительность –  $(5,37 \pm 3,69)$  года. Диагноз идиопатической БП выставлялся на основании критериев UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria. Дизайн исследования приведен на рис. 1.



\* РКГ – ритмокардиография, НПТ – нейропсихологическое тестирование, ТКСГ – транскраниальная сонография, ГСМ – глубинная стимуляция мозга

Рисунок 1 – Дизайн исследования

При проведении исследования соблюдены этические аспекты. План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) и был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧелГМА Росздрава (протокол № 4 от 10.05.2010 и протокол № 6 от 04.06.2012). От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки моторных и немоторных симптомов БП использовалась унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS), принципиальным отличием которой от предыдущей версии общепринятой шкалы UPDRS является учет немоторных проявлений заболевания, что отражено в первой части. Вторая и третья части шкал хотя и имеют отличия, но они не являются принципиальными.

Вариабельность сердечного ритма (BCP) исследовалась с использованием ритмокардиографии (РКГ) на аппаратно-программном комплексе высокого разрешения КАП-РК-01-«Микор» с дискретизацией электрокардиографических стимулов 1000 Гц и последовательной регистрацией межсистолических R-R интервалов, анализом волновой структуры РКГ методами автокорреляционным временным статистическим и спектральным непараметрическим с быстрым преобразованием Фурье и окнами Хамминга и Парсена. Синхронно с РКГ регистрировалась ЭКГ. В случае наличия у больного выраженного тремора покоя, приводящего к появлению на РКГ наводок, чувствительность аппарата менялась, что позволяло дифференцировать артефакты и R-волны.

РКГ записывалась в состоянии покоя для оценки вегетативного состояния. Кроме этого, проведены 4 пробы: Вальсальвы (Vm), Ашнера (Pa), активная ортостатическая (АОП) и с физической нагрузкой на тредмиле (PWC<sub>120</sub>). Данные пробы позволяют оценить вегетативную реактивность и вегетативное обеспечение, стимулируя преимущественно вагусную либо симпатическую регуляцию. Записи проведены по 300 интервалов в каждой позиции; всего при каждом РКГ-исследовании 1500–1800 интервалов.

Показатели BCP анализировались на основании российских рекомендаций (2002). Оценивались следующие временные показатели РКГ: среднее значение межсистолических интервалов – RR, среднее стандартное отклонение интервалов от среднего статистического значения, отражающее общую BCP, – SDNN. При анализе волновой структуры РКГ выделялись флюктуации BCP очень большого периода (l) > 30–57 с, связанные преимущественно с гуморально-метаболическими влияниями на синусовый узел; среднего периода 10–30 с (m), отражающие состояние симпатической вегетативной нервной системы; короткого периода 2–10 с (s), возникающие вследствие парасимпатических влияний. Вычислялась мощность соответствующих волн  $\sigma_l$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ . В спектральном анализе для оценки соотношения регулирующих факторов в связи с законом «акцентированного антагонизма» выделялись доли частотной плотности диапазонов: l % – очень низкочастотного, m % – низкочастотного и s % – высокочастотного.

9 больным с БП проведено РКГ исследование после стереотаксического вмешательства с имплантацией электродов в субталамические ядра с обеих сторон и использованием нейростимулятора Medtronic Aactiva PC. В послеоперационном периоде осуществлялся первичный подбор программы стимуляции с учетом индивидуальных параметров (контакт, полярность, амплитуда, частота). Запись ритмокардиограммы проведена до, а также после включения нейростимулятора.

Транскраниальная сонография среднего мозга выполнена на ультразвуковом сканере Logic-7 опытным врачом ультразвуковой диагностики. Использовался конвексный датчик с частотой излучения 2,5 МГц. Исследование проводилось билатерально через темпоральные акустические костные окна, в положении исследуемого лежа на спине. Структуры среднего мозга при ультрасонографии визуализировались как относительно гипоэхогенная зона, напоминающая по форме бабочку (butterflyshaped), окруженная базальной цистерной повышенной плотности. Оценивались наличие и размеры зон патологической плотности в проекции черной субстанции. Было обследовано 11 пациентов с идиопатическим паркинсонизмом с ранним началом. Диагноз выставлялся на основании наличия синдрома паркинсонизма, возраста начала заболевания до 45 лет, высокой чувствительности к леводопе, наличия дистоний, сохранности когнитивной сферы. Симптоматический характер паркинсонизма исключался в процессе комплексного обследования больных с использованием магнитно-резонансной томографии.

Группу контроля составили 32 больных шейным остеохондрозом. Группа сравнения включала 9 пациентов, из них 7 – с эссенциальным тремором, 2 – со стрионигральным типом мультисистемной атрофии. Группы контроля и сравнения соответствовали основной по возрасту. Все больные с экстрапирамидными нарушениями (основная группа и группа сравнения) направлялись на обследование с диагнозом «болезнь Паркинсона», таким образом, врач ультразвуковой диагностики проводил обследование «вслепую», без субъективной нацеленности на конкретное заболевание.

При математической обработке материала использовались пакеты статистических программ Statistica 6.0 и Office Excel 2003. Выполнялась проверка на нормальность распределения по критерию согласия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении признаков в выборке проверка гипотезы равенства вариационных рядов проводилась по параметрическому критерию Стьюдента. В случае, если выборка была малого объема, использовался непараметрический U критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции Пирсона и непараметрическим методом Спирмена. Кластерный анализ осуществлялся методом К-средних. Критический уровень значимости различий между группами при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Дифференциальная диагностика паркинсонизма**

В ходе проведения исследования диагноз БП выставлялся на основании международных критериев, что требовало тщательного проведения дифференциального диагноза (таблица 1).

Таблица 1 – Нозология паркинсонизма

Нозология	Код МКБ-10	n	%
Болезнь Паркинсона	G20	194	67,4
в том числе паркинсонизм с ранним началом		16	5,2
Вторичный паркинсонизм		37	12,8
Нейролептический паркинсонизм	G21.0	7	2,4
Вызванный другими лекарственными средствами	G21.1	3	1,0
Вызванный другими внешними факторами	G21.2	4	1,4
Сосудистый паркинсонизм	G21.8	14	4,9
Постэнцефалитический паркинсонизм	G21.3	0	0
Паранеопластический паркинсонизм	G21.8	1	0,3
Обызвествление базальных ганглиев	G23.8	2	0,7
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсонизмом	G22	5	1,7
Окклюзионная гидроцефалия с паркинсонизмом	G22	1	0,3
Синдромы паркинсонизм плюс		23	8,0
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	G23.1	9	3,1
Кортико-базальная дегенерация	G23.8	2	0,7
Мультисистемная атрофия	G90.3	12	4,2
Наследственно-дегенеративные заболевания		5	1,7
Семейные (менделевские) формы паркинсонизма	G20	4	1,4
Паркинсонизм-параплегия	G23.8	1	0,3
Доброкачественный дрожательный паркинсонизм	G20	2	0,7
Болезнь диффузных телец Леви	G31.8	13	4,5
Функциональный паркинсонизм	F44	3	1,0
Экстрапирамидное и двигательное расстройство неуточненное	G25.9	13	4,5
Всего		288	100

Всего обследовано 288 пациентов с синдромом паркинсонизма. Диагноз идиопатической БП выставлен в 194 случаях (67,4 %). Распределение пациентов с БП по клиническим формам было следующим: чаще всего наблюдалась смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) – 124 человека (63,9 %), в остальных случаях преобладал либо дрожательный фенотип заболевания – 31 больной (16,0 %), либо акинетико-ригидный – 39 (20,1 %).

У пациентов с БП выявлена следующая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь – в 54 (27,8 %) случаях, ишемическая болезнь сердца – в 17 (8,8 %), сахарный диабет – в 15 (7,7 %), онкопатология – в 8 (4,1 %). Наличие сосудистых факторов риска при БП не противоречит диагнозу идиопатического заболевания.

В относительно большом количестве случаев (4,5 %) диагноз трактовался как неуточненный: отсутствовала реакция на леводопу, выявлялись патологические стопные рефлексy. У 7 из 13 пациентов речь шла об экстрапирамидной форме эссенциального тремора либо о сочетании БП с другим неврологическим заболеванием.

У 37 больных выявлено другое первичное заболевание, явившееся причиной паркинсонизма. Наиболее частой причиной развития вторичного паркинсонизма стал сосудистый фактор. Нейролептический паркинсонизм диагностирован в 7 случаях. Сложности возникали, когда больные по каким-либо причинам скрывали прием психотропных препаратов. В 2 случаях, несмотря на сведения о применении нейролептиков, динамическое наблюдение за пациентом позволило установить диагноз БП: заболевание прогрессировало, несмотря на отмену антипсихотического средства, отмечалась высокая чувствительность к леводопе, имелись характерные клинические особенности, в частности одностороннее начало и асимметрия в дальнейшем.

В 5 случаях причиной развития паркинсонизма стала нормотензивная гидроцефалия. В одном случае мы наблюдали развитие экстрапирамидных нарушений у больного с окклюзионной гидроцефалией. Из 4 случаев паркинсонизма, вызванного другими внешними факторами, в 3 заболевание развилось вследствие глобальной ишемии мозга и в 1 – после черепно-мозговой травмы. В критериях диагностики БП имеются пункты, позволяющие выявить постэнцефалитический паркинсонизм, однако мы не наблюдали в нашем исследовании подобных случаев. В одном случае мы наблюдали паранеопластический синдром по типу паркинсонизма. Возможность развития четко очерченного синдрома паркинсонизма паранеопластического генеза представляет особый интерес в связи с возможностями эффективного лечения.

При сборе семейного анамнеза выявлено наличие родственника с БП в 11 из 194 случаев (5,7 %). Мы выявили также 3 семьи, в которых определялся менделевский тип наследования, в двух случаях – аутосомно-рецессивный и в одном – аутосомно-доминантный.

В 23 случаях (8,0 %) нами был диагностирован синдром «паркинсонизм плюс». Чаще всего наблюдались экстрапирамидная форма мультисистемной атрофии – 12 пациентов и прогрессирующий надъядерный паралич – 9 человек. Самым редким заболеванием из этой группы была кортико-базальная дегенерация – 2 больных. В 2006 г. была выделена новая форма паркинсонизма с доброкачественным течением и преимущественно дрожательным фенотипом. Мы наблюдали 2 пациенток с такой нозологической формой.

### **Редкие двигательные феномены при БП**

В некоторых случаях при БП могут наблюдаться необычные феномены расстройств движений. Патогенез их зачастую остается неясным, возникают сложности в дифференциальной диагностике с функциональными расстройствами.

Мы наблюдали 3 случая камптокормии, при которой в вертикальном положении происходит насильственный наклон туловища вперед за счет повышения тонуса мышц передней брюшной стенки, а в положении лежа феномен исчезает. Мы не смогли подтвердить возможную роль приема агонистов дофаминовых рецепторов (АДР): в одном случае пациентка получала в качестве лечения только препараты леводопы, в двух других снижение дозы АДР не уменьшило проявление камптокормии.

Другим двигательным феноменом при БП был симптом «часов с автоматическим заводом», позволяющий своевременно выявлять субклиническую ахейрокинезию и диагностировать гипокинезию в дебюте заболевания. Кроме того, данный феномен может быть полезен при разработке устройств для объективизации двигательных нарушений БП.

При анализе двигательных синдромов БП особый интерес вызвала возможность некоторых больных активно двигаться в ответ на незначительные внешние стимулы. В проведенном исследовании проанализированы сходства и отличия между парадоксальными кинезиями (ПК), описанными впервые А. Souques (1921), и реакцией на внешнюю подсказку (cueing). ПК при БП характеризуется следующими особенностями: это уникальный эпизод, обычно наблюдающийся в ситуации, угрожающей жизни. ПК возникает на зрительные стимулы. Реакция на зрительные и звуковые подсказки может в некоторых случаях напоминать по внешним проявлениям ПК, особенно если эмоциональная окраска стимула имеет для больного существенное значение. Реакция на подсказку, в отличие от ПК, встречается достаточно часто, стимул, необходимый для ее возникновения, может быть незначительным, важен его ритм.

### **Чувствительность к леводопе при БП**

Для оценки чувствительности к леводопе мы обследовали пациентов с БП, проходивших стационарное лечение. За время госпитализации 37 больным проводилось дважды тестирование по третьей части шкалы MDS-UPDRS: в момент минимального действия препарата утром после сна и на пике дозы через 1 час после приема леводопы/карбидопы (250/25 мг). В группу исследования вошли 10 пациентов, отрицавших эффект леводопы. Больные не получали пролонгированные препараты леводопы и АДР длительного действия. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика двигательных нарушений при БП на фоне приема препарата леводопы

Процент изменения по третьей части шкалы MDS-UPDRS	n (%)
1–15	3 (8,1)
16–30	6 (16,2)
31–45	13 (35,1)
46–60	9 (24,3)
> 60	6 (16,2)

В настоящее время не существует стандартизированного подхода к оценке эффективности действия леводопы при БП. Это связано с неприемлемостью проведения «лекарственных каникул» с отменой препаратов на длительное время, неоднозначным отношением к острой фармакологической пробе с леводопой. Эффект длительного лечения дофаминергическими средствами корректно оценивать у не леченных до того больных. Для соблюдения этических принципов мы не нарушали схему лечения. В то же время субъективная оценка эффективности лечения препаратами леводопы не всегда совпадает с объективными данными.

При оценке чувствительности к леводопе при БП была выявлена группа больных со своеобразным синдромом. Несмотря на значительный положительный эффект от препарата на двигательные функции, больные были негативно настроены к лечению. Обычно это было связано с тем, что пациенты отмечали в первые минуты после его приема неприятные ощущения в голове по типу тумана, головокружения, невозможности сосредоточиться. Поскольку под леводопофобией принято понимать иррациональное убеждение в особой вредности или токсичности препаратов леводопы, которых, по мнению пациента или врача, следует как можно дольше избегать, в данном случае речь идет о другом феномене. Обоснованием отказа являются побочные дофаминергические симптомы: беспокойство, агитация, импульсивно-компульсивные нарушения с последующим ощущением подавленности, слабости, апатии.

Выявлено 6 пациентов (3,1 %) со «сверхчувствительностью» к леводопе. Медиана возраста появления симптомов БП составила 41,5 (36; 51) года, лишь в одном случае заболевание развилось после 60 лет.

В крупномасштабных исследованиях показано, что появление дискинезий при приеме леводопы в первую очередь зависит от дозы препарата. Поэтому еще одним важным свидетельством гиперчувствительности дофаминовых рецепторов является появление дискинезий чаще хореического характера на дозе леводопы менее 250 мг/сут.

Критерии «сверхчувствительности» к леводопе:

- высокая чувствительность к леводопе по шкале UPDRS или по другим шкалам,
- чувствительность к очень низким дозам леводопы (до 125 мг),
- реакция на звуковые и зрительные подсказки, эмоциональные факторы по типу нормализации движений, свидетельствующая о том, что даже единичные выбросы квантов дофамина способны оказать значительный эффект, и подтверждающая наличие денервационной гиперчувствительности рецепторов постсинаптической мембраны,
- неприятные ощущения по типу тумана в голове, общей слабости, сонливости, заторможенности мышления, невозможности сосредоточиться, возникающие в первые часы после приема леводопы до появления положительного эффекта,
- негативный настрой к приему препаратов леводопы, «псевдолеводопофобия»,
- появление лекарственных дискинезий на очень низкой дозе леводопы.

В настоящее время имеется две теории, объясняющих развитие лекарственных дискинезий: пресинаптическая и постсинаптическая [Bageeta V. et al., 2010; Mosharov E. et al., 2015]. Нарушения обратного захвата дофамина, недостаточность белка транспортера дофамина возможны только при хронической передозировке леводопы. Поэтому наиболее полно объясняет наблюдаемые симптомы феномен гиперчувствительности рецепторов постсинаптической мембраны.

### **Вариабельность сердечного ритма при БП**

Одним из наиболее объективных методов оценки состояния вегетативной нервной системы является исследование variability сердечного ритма. Наличие тремора покоя при БП может значительно затруднять проведение электрокардиографического исследования, в некоторых случаях артефакты, обусловленные дрожанием, неправильно трактуются как нарушение сердечного ритма. Ритмокардиография позволяет за счет изменения параметра чувствительности записи проводить исследование даже при наличии тяжелого тремора покоя.

Вариабельность сердечного ритма исследована у 147 пациентов БП. Возраст больных составил от 37 до 74 ( $57,5 \pm 11,9$ ) лет. Продолжительность заболевания – от 1 до 15 ( $5,4 \pm 3,7$ ) лет. В исследование вошли 6 человек на первой стадии заболевания (по Hoehn – Yahr), 69 – на второй, 59 – на третьей, 10 – на четвертой, 3 – на пятой.

У 38 пациентов с БП (25,9 %) были выявлены признаки дисфункции синусового узла в виде миграции водителя ритма по предсердиям, которая на стандартной ЭКГ проявляется неправильным ритмом, различными по форме и полярности зубцами Р, неодинаковыми интервалами PQ, а на РКГ дисфункция синусового узла характеризовалась наличием непарасимпатических волн высокой частоты без компенсаторной паузы. В то же время в этих случаях не выявлены

признаки слабости синусового узла: синусовая брадикардия, синоатриальная блокада.

При анализе РКГ при БП в состоянии покоя (таблица 3) не отмечено разницы частоты сердечных сокращений при сопоставлении с группой контроля. Практически по всем остальным показателям, отражающим регуляцию синусового узла, выявлены достоверные отличия в сравнении с группой контроля. Это проявилось в снижении общей вариабельности сердечного ритма (SDNN), частоты дыхательной аритмии (ARA), частоты всех волн ( $\sigma l$ ,  $\sigma m$ ,  $\sigma s$ ). Исключение составил показатель частотных долей быстрых волн в общем спектре ( $m\%$ ). Значительное повышение по отношению к группе контроля доли волн очень низкой частоты ( $l$ ) на фоне достоверного снижения мощности всех волн ( $l$ ,  $m$ ,  $s$ ) свидетельствует о том, что в первую очередь страдает вегетативная (симпатическая и парасимпатическая) иннервация синусового узла при относительной сохранности гуморальных влияний.

Таблица 3 – Показатели РКГ в покое при БП в сравнении со здоровыми лицами

РКГ показатели	БП (n = 147)		Контроль (n = 65)		p
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
R-R, с	0,936	0,240	0,980	0,160	= 0,178
SDNN, с	0,021	0,009	0,051	0,011	= 0,001
ARA, с	0,024	0,015	0,105	0,040	< 0,001
$\sigma l$ , с	0,014	0,011	0,027	0,010	< 0,001
$\sigma m$ , с	0,010	0,005	0,025	0,010	< 0,001
$\sigma s$ , с	0,010	0,007	0,031	0,012	< 0,001
$l$ , %	53,54	16,21	21,99	10,93	< 0,001
$m$ , %	23,21	12,01	18,82	10,80	= 0,012
$s$ , %	23,24	15,92	59,18	17,65	< 0,001

При проведении проб на вегетативную реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (таблица 4) наблюдалось небольшое урежение ЧСС по отношению к состоянию покоя в обеих группах, более выраженное в группе контроля (достоверность различий между группами исследования и контроля 0,08 в пробе Вальсальвы и 0,008 в пробе Ашнера).

Таблица 4 – Показатели ритмокардиограммы в пробах Вальсальвы и Ашнера при БП в сравнении со здоровыми лицами

Показатели РКТ	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	p
Проба Вальсальвы					
	БП (n = 132)		Контроль (n = 65)		
R-R, с	0,961	0,130	0,996	0,142	= 0,081
SDNN, с	0,020	0,011	0,059	0,020	< 0,001
ARA, с	0,022	0,015	0,102	0,040	< 0,001
$\sigma l$ , с	0,015	0,009	0,025	0,013	< 0,001
$\sigma m$ , с	0,009	0,005	0,023	0,009	< 0,001
$\sigma s$ , с	0,011	0,006	0,035	0,018	< 0,001
l, %	47,10	17,30	19,03	12,50	< 0,001
m, %	21,51	11,66	19,91	14,00	= 0,388
s, %	31,39	17,09	61,05	18,17	< 0,001
Проба Ашнера					
	БП (n = 98)		Контроль (n = 65)		
R-R, с	0,945	0,147	1,004	0,150	= 0,008
SDNN, с	0,022	0,011	0,055	0,021	< 0,001
ARA, с	0,025	0,017	0,088	0,038	< 0,001
$\sigma l$ , с	0,016	0,008	0,028	0,012	< 0,001
$\sigma m$ , с	0,010	0,005	0,025	0,009	< 0,001
$\sigma s$ , с	0,011	0,007	0,039	0,017	< 0,001
l, %	45,14	18,52	26,63	10,50	< 0,001
m, %	32,24	12,63	23,37	11,14	= 0,535
s, %	22,61	18,09	49,99	14,99	< 0,001

При стимуляции вагусных влияний при БП, как и в состоянии покоя, отмечено снижение временных показателей РКТ. Анализ волновой структуры РКТ в ответ на парасимпатический стимул показывает, что вегетативная реактивность при БП снижена, наблюдается преобладание волн очень низкой частоты (47 % в пробе Вальсальвы и 45 % в пробе Ашнера). Если мощность s-волн вследствие проб изменилась незначительно:  $(0,010 \pm 0,007)$  с в покое,  $(0,011 \pm 0,006)$  с и  $(0,011 \pm 0,007)$  с при пробах, то их доля в спектре достоверно увеличилась с  $(23,24 \pm 15,92)$  % в покое до  $(31,39 \pm 17,09)$  % ( $p < 0,01$ ) в пробе Вальсальвы

и до  $(32,61 \pm 18,09) \%$  ( $p < 0,01$ ) в пробе Ашнера. Это свидетельствует о том, что парасимпатическая реактивность при БП сохранена, хотя и снижена по сравнению с нормой.

В активной ортостатической пробе (таблица 5) учащение сердечного ритма наблюдалось и при БП, и в контроле, однако в группе исследования в большей степени, достигнув достоверной разницы между группами:  $(0,660 \pm 0,117)$  с – БП,  $(0,796 \pm 0,150)$  с – группа контроля. Это можно объяснить тем, что при БП переход в вертикальное положение требовал от пациентов значительных усилий, особенно на продвинутых стадиях заболевания. Мощность симпатических m-волн увеличилась в обеих группах, что отразилось при проведении спектрального анализа волновой структуры РКГ: при БП их доля возросла с  $(23,21 \pm 12,01) \%$  до  $(30,99 \pm 15,51) \%$  ( $p < 0,05$ ), а в группе контроля – с  $(18,82 \pm 10,80) \%$  до  $(38,67 \pm 15,52) \%$  ( $p < 0,001$ ).

Таблица 5 – Показатели ритмокардиограммы в активной ортостатической пробе и при физической нагрузке при БП в сравнении со здоровыми лицами

Показатели РКГ	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	p
Активная ортостатическая проба					
	БП (n = 130)		Контроль (n = 65)		
R-R, с	0,660	0,117	0,796	0,150	< 0,001
SDNN, с	0,019	0,027	0,041	0,011	< 0,001
ARA, с	0,013	0,009	0,052	0,016	< 0,001
$\sigma l$ , с	0,014	0,021	0,024	0,008	< 0,001
$\sigma m$ , с	0,012	0,016	0,029	0,010	< 0,001
$\sigma s$ , с	0,006	0,003	0,020	0,007	< 0,001
l, %	51,21	17,74	36,01	13,60	< 0,001
m, %	30,99	15,51	38,67	15,52	< 0,001
s, %	17,79	7,72	25,32	15,30	< 0,001
Проба с физической нагрузкой					
	БП (n = 112)		Контроль (n = 65)		
R-R, с	0,720	0,150	0,746	0,170	= 0,277
SDNN, с	0,033	0,013	0,060	0,014	< 0,001
ARA, с	0,027	0,020	0,101	0,027	< 0,001
$\sigma l$ , с	0,015	0,009	0,028	0,011	< 0,001
$\sigma m$ , с	0,016	0,006	0,023	0,009	< 0,001
$\sigma s$ , с	0,011	0,007	0,046	0,012	< 0,001
l, %	48,92	20,40	23,30	11,65	< 0,001
m, %	30,54	13,30	36,41	8,72	< 0,001
s, %	20,53	10,40	40,28	15,33	< 0,001

Проба с физической нагрузкой была выполнена в группе исследования не во всех случаях. Выполнить тест с достижением пульса 120 смогли 98 из 147 пациентов (67,7 %), в первую очередь невозможность выполнения нагрузки была связана с гипокинезией и плохим самочувствием больных. Так, во время теста у больного М. развилось состояние выключения, он замер и смог сойти с велоэргометра только с посторонней помощью. В пробе с физической нагрузкой ЧСС не отличалась в группах исследования и контроля. Доля m-волн также увеличилась в обеих группах. Проба с физической нагрузкой, проведенная в группе пациентов с БП, позволила подтвердить возможность вегетативного обеспечения и сохранность клеток синусового узла, но с практической точки зрения данный тест трудно осуществим у тяжелых больных с БП, а следовательно, не дает возможности проведения стандартизированных исследований.

Таким образом, результаты проб: активной ортостатической, с физической нагрузкой – позволяют говорить о снижении вегетативного обеспечения симпатической регуляции синусового узла при БП. В то же время изменение ЧСС, повышение мощности как парасимпатических, так и симпатических волн при соответствующих пробах свидетельствуют об отсутствии при БП синдрома хронотропной некомпетентности. Следовательно, выявленные нами случаи дисфункции синусового узла объясняются функциональными расстройствами, то есть обусловлены именно нарушением вегетативной иннервации синусового узла, а не дегенерацией его клеток. На основании среднестатистических данных невозможно установить, какой отдел вегетативной нервной системы преимущественно подвержен дегенерации при БП – симпатический или парасимпатический.

У 14 пациентов с БП (9,5 %) зарегистрирована стабилизация сердечного ритма с развитием автономной кардионевропатии. Срок заболевания в этой группе составил от 6 до 15 лет, у 9 больных этой группы диагностирована третья стадия заболевания, у 3 – четвертая, у 2 – пятая.

Для выявления взаимосвязи ВСР с клиническими проявлениями БП был проведен корреляционный анализ интегрального показателя ВСР – SDNN с возрастом пациентов, длительностью, стадией, клинической формой заболевания. Наиболее тесная зависимость выявлена между ВСР и возрастом пациентов ( $k = -0,44$ ,  $p < 0,01$ ). Также выраженность нарушения вегетативной иннервации коррелировала с длительностью заболевания, его стадией.

Оценка динамики РКГ проведена у 41 пациента. Запись РКГ проводилась в течение наблюдения ежегодно, при анализе учитывались наблюдения сроком от 3 до 7 лет. Медиана с квантилями показателя SDNN представлена на рисунке 2. Снижение общей ВСР наблюдалось в максимальной степени в течение 2–3 лет с последующей стабилизацией на низком уровне. В 5 случаях (12,2 %) отмечено увеличение показателя SDNN за 3–5 лет, что свидетельствует о чувствительности метода РКГ, влиянии на его показатели других сопутствующих заболеваний, что необходимо учитывать при анализе РКГ у отдельного пациента.

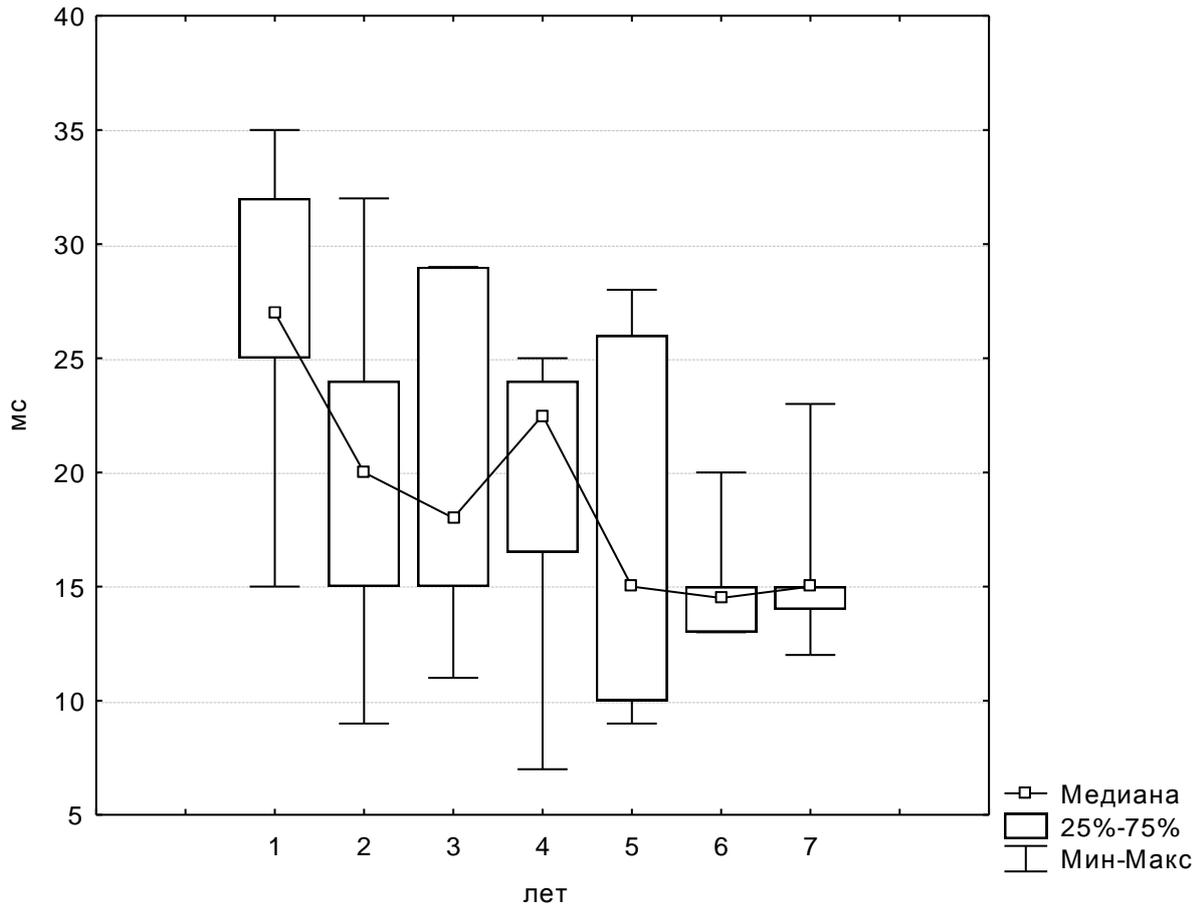


Рисунок 2 – Динамика показателя SDNN при БП

В публикациях, посвященных изучению ВСР при БП, анализируются данные исследования пациентов на 1–3-й стадиях болезни. Это связано со сложностью обследования тяжелых больных на 4–5-й стадии, необходимостью выполнения манипуляций на дому. Запись РКГ выполнена в 10 случаях при 4-й стадии БП, в 3 – на 5-й. Во всех случаях выявлены стабилизация сердечного ритма, тахикардия, снижение мощности симпатических и парасимпатических волн, снижение реакции на пробы.

Таким образом, для выявления периферической вегетативной недостаточности и нарушений сердечного ритма при БП целесообразно использовать метод ритмокардиографии. При болезни Паркинсона в 26 % случаев выявлены признаки дисфункции синусового узла; отсутствие синдрома хронотропной некомпетентности при вегетативных пробах свидетельствует о «функциональном» характере таких расстройств. Это подтверждает отсутствие при БП первичного, связанного с синуклеинопатией, поражения в области синусового узла. При оценке реакции РКГ на различные стимулы выявлен патологический тип регулирования, свидетельствующий о нарушении вегетативной регуляции и обеспечения.

## Влияние леводопы/карбидопы на вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона

Большинство больных с БП получают лечение леводопой (86 % в настоящем диссертационном исследовании). До сих пор остается неясным, какое влияние на вегетативную нервную систему оказывает использование препаратов леводопы. В данную часть исследования включено 19 пациентов с БП. С учетом прогрессирующего характера изменений ВСП при БП группа исследования была подобрана достаточно однородной по клиническим критериям: 3-я стадия заболевания, продолжительность от 3 до 5 лет. Учитывая то, что в настоящее время в клинической практике используются только комбинированные препараты леводопы, в исследовании оценивался двухкомпонентный препарат леводопа/карбидопа.

Все больные получали лечение препаратом леводопа/карбидопа до вхождения в исследование. Пролонгированные формы леводопы не использовались. Помимо этого, 5 больных принимали амантадин, 8 – один из агонистов дофаминовых рецепторов. Накануне дня исследования больной принимал противопаркинсонические препараты по привычной для себя схеме, но не позднее 23 часов. На следующий день утром с 7:30 до 8:30 сразу после пробуждения пациента проводилась первая запись РКГ. После этого больной принимал натошак леводопу/карбидопу в дозе 250/25 мг, через час проводилась повторная запись РКГ. Таким образом, задержка в приеме леводопы/карбидопы составила не более 2 часов.

При сопоставлении средних величин РКГ всех обследованных больных не выявлено достоверных различий между данными, полученными до и после приема медикамента. Однако это было связано не с отсутствием эффекта леводопы/карбидопы на ВСП, а с тем, что реакция на прием препарата зависела от исходной РКГ. Поэтому для статистического анализа больные были разделены на 2 группы по критерию общей ВСП – SDNN на исходной (до приема лекарственного средства) РКГ.

Группа с относительно сохранной ВСП ( $SDNN \geq 15$  мс) составила 11 пациентов, в ней были получены следующие результаты (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели ритмокардиограммы до и после приема леводопы/карбидопы в состоянии покоя в группе с сохранной SDNN

Характеристики	БП (n = 11)	БП после приема леводопы (n = 11)	Контроль (n = 22)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
R-R, мс	950 (138)	921 (117)	1023 (160)
SDNN, мс	25 (6) <sup>a</sup>	14 (15)	43 (31)
l, %	35,5 (11,2)	14,4 (6,2) <sup>a, b</sup>	59,2 (17,7)
m, %	23,2 (12,0)	27,6 (18,9)	18,8 (10,8)
s, %	41,3 (15,2)	58,0 (16,2) <sup>a</sup>	22,0 (10,9)

Примечание: а – достоверность различий с группой контроля; b – достоверность различий между группами исследования (до приема леводопы и после приема).

В ответ на прием леводопы/карбидопы отмечено снижение парасимпатических s-волн. Это стало причиной снижения показателя SDNN у 8 больных. Только в трех случаях (27 %) уменьшение вагусного действия сопровождалось повышением мощности симпатических m-волн и увеличением общей variability сердечного ритма SDNN.

В группе больных со снижением SDNN ниже 15 мс ( $n = 8$ ) прием леводопы/карбидопы оказывал на ВСР предсказуемо незначительное влияние, поскольку вегетативная иннервация сердца у таких пациентов резко нарушена. Длительность интервала R-R была ( $0,912 \pm 0,099$ ) с до приема медикамента и ( $0,954 \pm 0,120$ ) с после приема. Спектральный анализ не выявил значимых различий между двумя исследованиями, наблюдалась стабилизация сердечного ритма. В одном случае после приема леводопы/карбидопы на РКГ появились волны, по формальным критериям относящиеся к симпатическим m-волнам, соответственно увеличился показатель SDNN. Но в действительности эти волны отражают дисфункцию синусового узла. В другом случае после приема леводопы/карбидопы у больного развился короткий (17 секунд) эпизод фибрилляции предсердий.

Для оценки вегетативной реактивности принято использовать медикаментозные тесты, в данном исследовании было изучено действие леводопы/карбидопы. После восьмичасового сна концентрация леводопы в крови снижается до минимальной, что проявляется клиническим ухудшением. Мы записали РКГ в этот момент, а также на пике дозы лекарственного средства. Разовое отклонение от привычной для больного схемы приема противопаркинсонических средств не превышало по времени 2 часов, было незначительным и безопасным. Изменение ВСР на прием леводопы/карбидопы зависело от исходной РКГ. В группе пациентов с относительно сохранной ВСР наблюдалась симпатическая реакция: тенденция к повышению ЧСС, снижение мощности волн высокой частоты, в некоторых случаях – повышение низкочастотных волн. Различная реакция может быть объяснена с точки зрения неравномерной дегенерации симпатических и парасимпатических волокон. Случаи снижения мощности парасимпатических волн высокой частоты без повышения адренергических влияний в ответ на прием леводопы/карбидопы объясняются преимущественным повреждением симпатических нервов при БП. В этом случае ВСР снижается. При сохранности симпатических волокон повышается мощность m-волн, общая ВСР также увеличивается.

В случае низкой исходной ВСР влияние приема леводопы/карбидопы на РКГ незначительное, но может проявить имеющуюся дисфункцию синусового узла.

Таким образом, при анализе ВСР при БП необходимо учитывать влияние приема леводопы/карбидопы на РКГ. При относительной сохранности вегетативной иннервации сердца может наблюдаться симпатоподобное действие леводопы/карбидопы, зависящее от сохранности симпатической иннервации сердца. При автономной кардионевропатии на пике дозы препарата может проявиться дисфункция синусового узла.

### **Вариабельность сердечного ритма при глубинной стимуляции мозга в области субталамических ядер**

При исследовании ВСР при БП особый интерес представляли случаи ГСМ-СЯ, поскольку такой подход позволяет проанализировать надсегментарные вегетативные влияния. Тем более что в последние годы появились сообщения о развитии острой почечной недостаточности при проведении ГСМ-СЯ вследствие раздражения гипоталамуса, подтвержденные в эксперименте [Guimaraes J. et al., 2010; Xiang H. B. et al., 2013].

Существует два подхода к оценке ВСР при ГСМ-СЯ: 1 – в послеоперационном периоде можно определить непосредственное действие нейростимулятора, 2 – на отдаленном сроке принято учитывать и действие стимулятора, и патоморфоз заболевания. Нами было выполнено исследование в течение первых 3 месяцев после оперативного лечения.

Больным с БП была проведено стереотаксическое вмешательство с имплантацией электродов в субталамические ядра с обеих сторон и использованием нейростимулятора Medtronic Activa PC. В послеоперационном периоде осуществлялся первичный подбор программы стимуляции с учетом индивидуальных параметров (контакт, полярность, амплитуда, частота). Всем больным проведен анализ ВСР. Запись ритмокардиограммы проведена до, а также после включения нейростимулятора. Режимы программирования использовались стандартные.

Обследовано 9 пациентов с БП. Группу контроля составили 30 здоровых лиц. Характеристика исследованных групп представлена в таблице 7. Во всех случаях после операции было достигнуто значительное улучшение двигательных функций. При записи РКГ возникали технические сложности, поскольку на ЭКГ появлялись дополнительные зубцы, отражающие работу нейростимулятора.

Таблица 7 – Характеристика исследованных групп

Параметры	БП (n = 9)		Контроль (n = 30)	
	Среднее	Отклонение	Среднее	Отклонение
Возраст, лет	58,9	6,8	59,4	5,9
Женщин	5		19	
Мужчин	4			
Длительность БП, лет	8,6	2,4	11	
Стадия БП	3,22	0,4	–	
Срок после операции, сутки	38	52	–	

Общая вариабельность сердечного ритма при БП снижена в сравнении с группой контроля (таблица 8). В состоянии покоя при включении стимуляции общая вариабельность сердечного ритма не изменилась: длительность интервалов (R-R), общая вариабельность (SDNN), частота дыхательной аритмии (ARA) остались практически прежними. Однако волновая структура претерпела значительную динамику: достоверно уменьшилась доля I-волн очень низкой частоты вследствие повышения симпатических либо парасимпатических влияний.

Таблица 8 – Показатели ритмокардиограммы в состоянии покоя

Параметры	БП до стимуляции (n = 9)	БП при стимуляции (n = 9)	Контроль (n = 30)
	Среднее (отклонение)	Среднее (отклонение)	Среднее (отклонение)
R-R, с	0,953 (0,040)	0,921 (0,117)	0,919 (0,160)
SDNN, с	0,025 (0,006) <sup>a</sup>	0,024 (0,015) <sup>a</sup>	0,043 (0,011)
ARA, с	0,022 (0,015)	0,021 (0,017)	0,105 (0,040)
l, %	48,3 (12,2) <sup>a</sup>	24,1 (11,2) <sup>b</sup>	22,0 (10,9)
m, %	20,2 (12,0)	34,8 (18,9)	18,8 (10,8)
s, %	31,5 (11,2)	41,1 (6,2)	59,2 (17,7)
Примечание: а – достоверное различие с группой контроля ( $p < 0,05$ ); b – достоверное различие с исследованием до стимуляции ( $p < 0,05$ ).			

На рисунке 3 представлен пример изменения ритмокардиограммы больного Р. в покое до и после включения нейростимулятора. Показатель SDNN не изменился (0,020 мс и 0,022 мс). Доля I-волн уменьшилась с 43,5 % до 28,5 %, а волн LF – увеличилась с 27,5 % до 46,3 %.

При проведении пробы Вальсальвы достоверное различие между выключением-включением нейростимулятора не получено ни по одному из показателей, в 4 случаях отмечено уменьшение мощности m-волн, а в 2 – увеличение s-волн.

При проведении активной ортостатической пробы при отсутствии стимуляции нагрузка приводила к стабилизации сердечного ритма. При включении же стимулятора на ритмокардиограмме определялась отчетливая волновая структура.

Проба с физической нагрузкой в 2 случаях спровоцировала появление волн, отражающих дисфункцию синусового узла. Эти случаи могут быть отнесены к типу с нарушением преимущественно симпатической иннервации синусового узла. Нам не удалось выявить какую-либо зависимость исследованных показателей ритмокардиограммы от эффективности двигательного восстановления после операции.

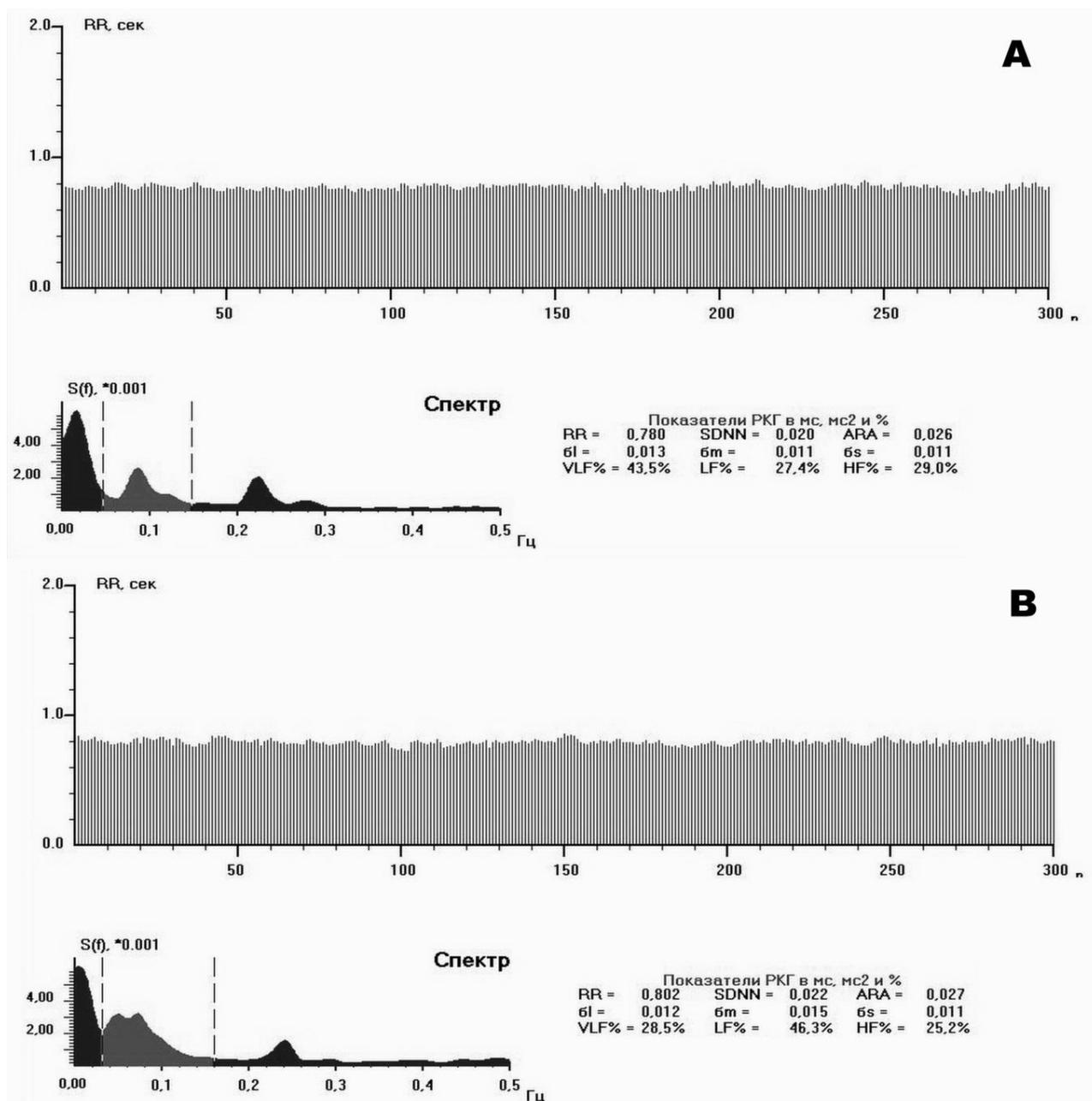


Рисунок 3 – Ритмокардиограмма и ее спектральный анализ больного Р. в покое (А) и после включения нейростимулятора (В) (VLF % соответствует 1 %, LF % – m %, HF % – s %)

Таким образом, результаты нашего исследования дают основание считать, что непосредственное действие нейростимулятора при ГСМ-СЯ увеличивает в волновом спектре долю m- и s-волн (симпатических и парасимпатических), за счет чего уменьшается доля l-волн. Это подтверждает тезис о гуморальном (невегетативном) генезе l-волн, который принято считать спорным. При записи ЭКГ у пациентов с установленным нейростимулятором необходимо делать специальную отметку, позволяющую правильно расценивать дополнительные зубцы. Разноречивые данные предыдущих исследований по влиянию ГСМ-СЯ на ВСР объясняются, на наш взгляд, тем, что место расположения стимулирующего электрода в подкорковых образованиях может определять превалирование либо

эрготропных, либо трофотропных надсегментарных влияний. Глубинная стимуляция субталамических ядер при БП повышает надсегментарные вегетативные влияния, снижая эффект гуморальных воздействий. При этом может увеличиться доля волн как высокой, так и низкой частоты, может проявиться дисфункция синусового узла.

### **Особенности высших корковых функций при различных типах болезни Паркинсона**

Для детальной оценки высших психических функций при различных подтипах БП: «классической», с ранним началом – использовалась батарея нейропсихологических тестов по А. Р. Лурии. Результаты сопоставлены с группой контроля (соответствовала по возрасту группе с «классической» БП). Изучение сферы праксиса (таблица 9) выявило достоверные различия между обеими группами исследования и контроля за счет нарушения кинетической, кинестетической и пространственной основ движений и действий.

Наибольшую распространенность и выраженность имело нарушение кинетической основы двигательных актов вследствие инертности психических процессов, свидетельствующее о патологических изменениях премоторных отделов коры. Больные обеих групп с БП испытывали трудности в выполнении пробы на реципрокную координацию. Менее распространены при БП проявления расстройств кинестетической основы движений. В меньшей степени при БП выявляются симптомы нарушения пространственной основы движений и действий, программирования, контроля и регуляции в двигательной сфере. Исследование сферы гнозиса выявило при БП менее грубые нарушения по сравнению с праксисом. Частота регуляторных нарушений гностической сферы сопоставима в группах с «классической» БП и контроля, несколько ниже при БП с ранним началом; но их выраженность выше в обеих группах БП, чем в группе контроля. Значительно чаще при БП выявляются зрительные, слуховые и кожно-кинестетические расстройства. Достоверные отличия между группами БП получены в отношении зрительного гнозиса за счет большей распространенности и выраженности при «классической» БП импульсивности в зрительной гностической сфере. Подтипы БП отличаются между собой при оценке нарушений слухового гнозиса в первую очередь за счет наличия при «классической» БП акустической агнозии в 30 % случаев и дефектов акустического внимания в 57 % случаев, что отражает вовлеченность в патологический процесс височных долей мозга. Симптомы кожно-кинестетической агнозии не характерны как для группы контроля, так и в обеих группах с БП.

Расстройства памяти выявлены во всех исследованных группах. Их наличие в группе контроля отражает естественные процессы старения, по своему характеру мнестические нарушения – модально неспецифические. При обоих типах БП выявляются достоверно более грубые нарушения памяти, обнаруженные у 100 % больных. Для большинства пациентов с БП, независимо от клинического подтипа, характерно сочетание различных симптомов мнестических расстройств.

Таблица 9 – Сравнительный анализ нарушений высших корковых функций (в баллах)

Симптомы	Контроль (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Праксис</b>												
Нарушение кинетической основы движений и действий	89	0,44	0,07	100	1,66	0,69	100	1,43	0,47	0,001	0,001	0,212
Нарушение кинестетической основы движений и действий	67	0,33	0,18	78	1,22	0,86	62	1,13	0,31	0,001	0,001	0,686
Нарушение пространственной основы движений и действий	67	0,36	0,24	70	0,69	0,43	75	0,60	0,28	0,003	0,045	0,432
Нарушение программирования, контроля и регуляции в двигательной сфере	50	0,25	0,28	52	0,66	0,74	44	0,83	0,32	0,061	0,001	0,376
<b>Гнозис</b>												
Регуляторные нарушения	50	0,31	0,34	52	0,70	0,74	31	0,63	1,10	0,01	0,001	0,709
Зрительный гнозис	22	0,11	0,18	44	0,89	1,16	19	0,31	0,49	0,001	0,057	0,011
Слуховой гнозис	22	0,11	0,18	70	1,02	0,94	31	0,50	0,67	0,001	0,006	0,044
Кожно-кинестетический гнозис	17	0,08	0,11	30	0,33	0,38	19	0,31	0,49	0,001	0,021	0,864
<b>Память</b>												
Снижение продуктивности заучивания	22	0,11	0,18	78	1,39	1,29	44	0,81	1,1	0,001	0,002	0,109
Повышенная тормозимость следов в условиях интерференции	56	0,33	0,27	74	1,23	1,11	62	1,19	1,6	0,001	0,008	0,910
Флюктуации мнестической деятельности	11	0,06	0,10	52	0,70	0,74	25	0,34	0,42	0,001	0,002	0,069
Инактивность заучивания	6	0,03	0,04	35	0,52	0,87	56	0,81	0,93	0,004	0,001	0,254
Конфабуляции	6	0,03	0,04	48	0,76	1,07	38	0,77	1,01	0,001	0,001	0,974
Контаминация групп стимулов	22	0,11	0,18	78	1,48	1,15	56	1,08	0,80	0,001	0,001	0,199
Трудности удержания последовательности стимулов	22	0,11	0,18	78	1,08	0,61	44	0,90	1,34	0,001	0,004	0,450
Персеверации элементов	6	0,03	0,04	35	0,52	0,87	31	1,00	1,45	0,004	0,001	0,107
Звуковые замены	11	0,06	0,10	30	0,37	0,41	25	0,51	0,93	0,001	0,014	0,392
Суммарная распространенность	89	0,58	0,27	100	1,80	0,90	100	1,81	0,58	0,001	0,001	0,967
<b>Экспрессивная речь</b>												
Нарушение просодики речи	44	0,22	0,24	17	0,09	0,04	25	0,47	0,78	0,001	0,121	0,001
Неразвернутость, бедность речи	11	0,06	0,10	30	0,37	0,41	37	0,47	0,62	0,001	0,002	0,454
Поиск номинаций	17	0,08	0,11	30	0,46	0,70	19	0,31	0,49	0,006	0,021	0,428

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Нарушения грамматического оформления высказывания	17	0,08	0,11	13	0,11	0,09	6	0,03	0,03	0,191	0,084	0,001
Парафазии при назывании и в спонтанной речи	6	0,03	0,04	17	0,09	0,04	19	0,31	0,49	0,001	0,004	0,002
Импрессивная речь												
Замедленность понимания обращенной речи	11	0,06	0,10	35	0,43	0,51	50	0,58	0,50	0,001	0,001	0,304
Нарушение понимания логико-грамматических отношений	17	0,08	0,11	35	0,43	0,51	44	0,82	1,09	0,001	0,001	0,050
Мышление												
Невозможность понять смысл сюжетной картинки	6	0,03	0,04	44	0,85	1,21	44	0,88	1,32	0,001	0,001	0,932
Замедленное понимание с подсказкой	6	0,03	0,04	44	0,93	1,51	44	0,83	1,10	0,001	0,001	0,807
Импульсивность при анализе картинки или рассказа	11	0,06	0,10	22	0,33	0,49	44	0,72	0,80	0,001	0,001	0,020
Невозможность понять смысл рассказа	0	0	0	44	0,85	1,21	19	0,31	0,49	0,001	0,001	0,087
Замедленное понимание с подсказкой	6	0,03	0,04	30	0,41	0,51	25	0,47	0,62	0,001	0,001	0,696
Деавтоматизированность счета	6	0,03	0,04	39	0,56	0,94	56	0,81	0,73	0,001	0,001	0,332
Невозможность составить программу решения задач	6	0,03	0,04	39	0,57	0,78	44	0,88	1,32	0,001	0,002	0,246
Снижение процессов обобщения	6	0,03	0,04	35	0,43	0,51	56	0,75	0,71	0,001	0,001	0,012
Затруднения при нахождении обобщающего понятия	6	0,03	0,04	35	0,48	0,78	38	0,47	0,62	0,003	0,001	0,963
Нейродинамика												
Снижение умственной работоспособности	44	0,22	0,24	44	0,85	1,21	56	0,66	0,42	0,008	0,001	0,541
Флюктуации умственной работоспособности	39	0,19	0,21	48	0,80	1,15	56	0,66	0,42	0,007	0,001	0,636
Истощаемость	11	0,06	0,10	57	0,85	0,94	63	0,62	0,35	0,001	0,001	0,343
Брадикардия	6	0,03	0,04	44	0,76	0,91	25	0,47	0,78	0,001	0,001	0,253
Флюктуации мнестической деятельности	33	0,17	0,19	39	0,43	0,41	38	0,59	0,91	0,002	0,022	0,322
Замедление сгибательных движений правой руки	22	0,11	0,18	74	1,24	1,11	63	0,94	0,99	0,001	0,001	0,336
Замедление сгибательных движений левой руки	17	0,08	0,11	83	1,13	0,62	63	1,43	1,73	0,001	0,001	0,289
Замедленность движений в реципрокной координации	17	0,11	0,24	61	0,96	0,84	75	1,41	1,24	0,001	0,001	0,100
Снижение скорости графической деятельности	22	0,11	0,18	65	1,04	0,84	44	0,59	0,57	0,001	0,001	0,051
Снижение скорости тонких движений правой рукой	39	0,25	0,35	83	1,22	0,86	75	1,09	0,67	0,001	0,001	0,581
Снижение скорости тонких движений левой рукой	50	0,31	0,34	78	1,09	0,61	81	1,31	0,99	0,001	0,001	0,283
Трудности вхождения в задание	6	0,03	0,04	39	0,43	0,41	25	0,38	0,52	0,001	0,001	0,690
Суммарная распространенность	100	0,61	0,21	100	1,76	0,57	100	1,81	0,92	0,001	0,001	0,793

Речевые расстройства при БП имеют легкую степень выраженности. Для обоих типов БП характерно наличие нарушений экспрессивной речи по типу неразвернутости, бедности, поиска номинаций; при тестировании импрессивной стороны речи выявляются замедленность понимания, нарушение понимания логико-грамматических отношений. При «классической» БП возможно наличие афатических расстройств, не выявляющееся в контроле и очень редко встречающееся при БП с ранним началом.

Независимо от подтипа при БП выявляются нарушения мышления умеренной степени выраженности, достоверно отличающие пациентов с БП от группы здоровых лиц. Это связано с дисбалансом между тормозящими и активирующими влияниями подкорковых структур и недостаточной функцией коррекции. Причем в группе больных БП с ранним началом чаще и достоверно в большей степени выявляются импульсивность при анализе картинки или рассказа, импульсивное решение задачи на обобщение.

Закономерно, что при БП выявляются более грубые, чем у здоровых лиц, нарушения нейродинамики. Особенно это касается симптомов нарушения динамики движения и действия. Помимо этого, для БП характерно наличие симптомов истощаемости, брадифрениии, трудности вхождения в задание. В основе этих симптомов лежит повреждение первого функционального блока, нарушение баланса физиологических процессов активации и дезактивации.

### **Использование шкалы MDS-UPDRS в диагностике немоторных проявлений БП**

Для диагностики немоторных проявлений БП была использована шкала MDS-UPDRS. Обследовано 104 пациента, из них мужчин – 58 (55,8 %), женщин – 46 (44,2 %). Средний возраст составил  $(65,16 \pm 9,53)$  года, средняя длительность заболевания –  $(4,84 \pm 3,49)$  года. Среди обследованных пациентов было 52 человека с высшим образованием (50 %), со средним специальным – 52 человека (50 %). По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: 1-я стадия – 13 (12,5 %) человек, 2-я стадия – 55 (52,9 %), 3-я стадия – 26 (25,0 %), 4-я стадия – 10 (9,6 %). Тестирование проводилось в утренние часы, через 2–3 часа после приема противопаркинсонических препаратов. Группу контроля составили 40 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), из них 21 мужчина (52,5 %), 19 женщин (47,5), средний возраст в этой группе –  $(66,24 \pm 6,24)$  года. Общий суммарный балл по шкале MDS-UPDRS в группе БП составил  $(68,08 \pm 29,33)$ , по 1-й части –  $(12,3 \pm 7,81)$ ; по 2-й части –  $(14,46 \pm 6,68)$ ; по 3-й части –  $(37,54 \pm 16,39)$ ; по 4-й части –  $(3,78 \pm 5,34)$ .

Среди немоторных симптомов (таблица 10) наибольшую значимость в исследуемой группе имели сенсорные нарушения – средний балл составил  $(1,65 \pm 1,08)$ ; нарушения сна –  $(1,57 \pm 1,2)$ , запоры –  $(1,16 \pm 1,08)$ , дневная сонливость –  $(1,14 \pm 0,74)$ , галлюцинации и психоз –  $(1,14 \pm 0,58)$ . Наибольший разброс в оценке имели симптомы диссомнии (среднеквадратичное отклонение составило 1,20), нарушений мочеиспусканий (1,11), сенсорных проявлений (1,08), тревоги (1,07), усталости (1,04). Немоторные симптомы несколько чаще

наблюдались у мужчин – общий балл ( $13,50 \pm 6,01$ ), чем у женщин – ( $11,83 \pm 8,40$ ). Достоверные отличия между гендерными группами получены лишь в отношении дневной сонливости: ( $1,45 \pm 0,75$ ) балла у мужчин и ( $1,07 \pm 0,75$ ) – у женщин ( $p = 0,009$ ). У женщин наблюдалась тенденция к большей частоте галлюцинаций и психотических нарушений ( $p = 0,09$ ).

Таблица 10 – Оценка немоторных проявлений БП по первой части шкалы MDS-UPDRS (в баллах)

Показатель	БП (n = 104)			Контроль (n = 40)			Достоверность различий (p)
	%	Среднее	Стандартное отклонение	%	Среднее	Стандартное отклонение	
1.1 когнитивные нарушения	68,9	1,01	0,86	65,0	0,88	0,79	0,41
1.2 галлюцинации и психоз	5,8	0,14	0,54	7,5	0,08	0,17	0,49
1.3 депрессия	67,0	0,94	0,83	62,5	0,98	0,95	0,80
1.4 тревога	47,6	0,83	1,02	65,0	0,98	0,89	0,41
1.5 апатия	52,4	0,70	0,82	62,5	0,75	0,67	0,73
1.6 синдром дофаминовой дисрегуляции	23,3	0,32	0,64	20,0	0,28	0,60	0,73
1.7 нарушения сна	78,6	1,51	1,19	70,0	1,05	0,81	0,03
1.8 дневная сонливость	79,6	1,21	0,76	72,5	1,03	0,77	0,21
1.9 боль и др. сенсорные проявления	81,6	1,14	1,09	67,5	0,95	0,78	0,32
1.10 нарушения мочеиспускания	62,1	1,20	1,06	45,0	0,83	1,06	0,06
1.11 запоры	63,1	1,16	1,08	47,5	0,60	0,71	0,003
1.12 головокружение при вставании	55,3	0,87	0,89	62,5	0,93	0,83	0,32
1.13 усталость	62,1	0,98	0,98	75,0	1,03	0,80	0,77
Суммарный балл	100	12,39	7,30	100	10,12	4,87	0,07

При сопоставлении групп больных в возрасте до 65 лет включительно ( $n = 56$ ) и после 65 лет ( $n = 58$ ) выявлена достоверная разница общего балла 1-й части шкалы MDS-UPDRS: ( $10,22 \pm 6,09$ ) и ( $15,37 \pm 7,51$ ) балла соответственно ( $p < 0,001$ ). В более пожилом возрасте достоверно чаще наблюдались когнитивные нарушения – ( $0,72 \pm 0,77$ ) и ( $1,33 \pm 0,88$ ) балла ( $p < 0,01$ ), боль и другие сенсорные проявления – ( $1,25 \pm 0,95$ ) и ( $1,86 \pm 1,01$ ) ( $p < 0,01$ ), нарушения мочеиспускания – ( $0,84 \pm 0,95$ ) и ( $1,53 \pm 1,17$ ) ( $p < 0,01$ ), запоры – ( $0,88 \pm 0,98$ ) и ( $1,53 \pm 1,04$ ) ( $p < 0,01$ ), головокружение при вставании – ( $0,63 \pm 0,75$ ) и ( $1,13 \pm 0,97$ ) ( $p < 0,01$ ). По остальным пунктам шкалы достоверных различий не получено.

Выраженность немоторных симптомов наиболее сильно зависела от длительности заболевания. Общий балл по 1-й части шкалы MDS-UPDRS составил  $(9,43 \pm 6,33)$  при стаже болезни до 5 лет включительно, тогда как при большей продолжительности заболевания –  $(17,02 \pm 7,03)$  ( $p < 0,001$ ). Достоверные различия получены по всем пунктам шкалы. Закономерно при небольшом стаже БП практически не наблюдался синдром дофаминовой дизрегуляции –  $(0,04 \pm 0,11)$  балла, редко отмечались галлюцинации –  $(0,09 \pm 0,36)$  балла.

При сопоставлении данных, полученных при тестировании пациентов с БП и ДЭ с использованием 1-й части шкалы MDS-UPDRS, выявлено, что различия суммарного балла имели лишь тенденцию к различию ( $p = 0,07$ ). Высокая достоверность различий получена лишь в отношении запоров ( $p = 0,003$ ), чаще встречающихся и более выраженных при БП, чем в контроле. Частота нарушений сна в сравниваемых группах отличалась незначительно (78,6 % при БП и 70,0 % в контроле), однако степень их выраженности была большей при БП. Тенденция различий между группами получена в отношении нарушения мочеиспускания, дневной сонливости, болей и других сенсорных проявлений. По остальным 8 пунктам шкалы группы не отличались между собой.

Особый интерес вызывает то, что больные с ДЭ отмечали у себя наличие синдрома дофаминовой дизрегуляции с такой же частотой, как и пациенты с БП, несмотря на отсутствие дофаминергической терапии. При валидации шкалы MDS-UPDRS был получен удовлетворительный результат в отношении данного пункта, однако в дальнейшем в литературе появилось предупреждение об ошибке статистических данных и о возможности некорректных данных, получаемых при тестировании по пункту 1.6 шкалы [Goetz C. G. et al., 2012]. В этой связи необходимо с осторожностью относиться к возможностям выявления синдрома дофаминовой дизрегуляции на основании шкалы MDS-UPDRS. Наличие достоверных различий по данному пункту шкалы при различной длительности заболевания свидетельствует о возможности выявления синдрома дофаминовой дизрегуляции при БП.

Шкала MDS-UPDRS является скрининговой по своим возможностям выявления немоторных проявлений БП. Отсутствие достоверных различий по большинству пунктов первой части шкалы MDS-UPDRS между группами больных с БП и ДЭ не опровергает ее возможности как метода диагностики немоторных проявлений БП. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что немоторные симптомы, включенные в шкалу MDS-UPDRS, не являются значимыми при постановке диагноза БП, за исключением запоров и нарушений сна, хотя и эти симптомы часто встречаются при ДЭ. Наличие когнитивных нарушений, депрессии, тревоги, апатии, болей, головокружения при ДЭ соответствует диагнозу.

### **Кластерный анализ подтипов БП**

В данный раздел исследования было включено 104 пациента с БП. Все больные удовлетворяли критериям идиопатической БП. Из исследования были

исключены больные с длительностью заболевания менее 1 и более 10 лет, а также подвергшиеся хирургическому лечению (таблица 11).

Таблица 11 – Общая характеристика обследованных больных, М(м)

Возраст, лет	62,4 (9,2)
Длительность заболевания, лет	5,4 (3,7)
Возраст возникновения моторных симптомов, лет	57,1 (6,5)
Доля больных, принимающих леводопу, %	62,4
Доза леводопы, мг	834 (376)
Доля больных, принимающих АДР, %	69,2
Доля больных, принимающих холинолитики, %	11,5
Доля больных, принимающих амантадин, %	56,7
Доля больных, принимающих ингибиторы КОМТ, %	3,8
Доля больных, принимающих ингибиторы MAO, %	5,8

Для выявления немоторных и моторных проявлений БП была использована шкала MDS-UPDRS. Помимо этого, для оценки когнитивных функций применена краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов (ТРЧ). Всем больным выполнена РКГ, в данной части исследования для анализа использован показатель общей вариабельности сердечного ритма – SDNN. Пациенты, принимающие противопаркинсоническое лечение, оценивались во время лучшего состояния, при наличии флюктуаций в период включения. Вычислялся показатель общей эквивалентной дозы леводопы. Из исследования исключены пациенты, которым не удалось оценить более 10 % параметров.

В результате проведения кластерного анализа выделено 4 кластера, в которые вошли 21, 36, 19 и 28 пациентов. При статистической обработке данных выявлено, что при выделении подтипов БП в первую очередь играет роль возраст появления двигательных симптомов: раннее начало в первом и втором кластерах, позднее – в третьем и четвертом.

Первый и второй кластеры характеризуются началом появления двигательных расстройств в относительно раннем возрасте –  $(56,77 \pm 6,43)$  и  $(54,99 \pm 7,11)$  года соответственно (таблица 12). Длительность заболевания составила  $(4,10 \pm 2,02)$  в первом кластере и  $(3,35 \pm 2,39)$  – во втором. Несмотря на сопоставимую продолжительность болезни, первый кластер характеризуется более тяжелыми моторными проявлениями: у этих больных достоверно сильнее выражены ригидность, акинезия, неустойчивость, СДД. Исключение составил лишь показатель выраженности тремора, в отношении которого не получены достоверные различия между первым и вторым кластерами.

Таблица 12 – Двигательные нарушения в кластерах при БП

Показатели	В М (m)							
	1-й кластер (n = 21)	Досто- верные различия	2-й кластер (n = 36)	Досто- верные различия	3-й кластер (n = 19)	Досто- верные различия	4-й кластер (n = 28)	Досто- верные различия
Возраст, лет	60,87 (8,44)	3, 4	57,94 (8,24)	3, 4	70,56 (6,46)	1, 2	72,08 (6,60)	1, 2
Возраст начала, лет	56,77 (6,43)	3, 4	54,59 (7,11)	3, 4	63,34 (5,56)	1, 2	68,77 (5,37)	1, 2
Длительность, лет	4,10 (2,02)	2, 3, 4	3,35 (2,39)	1, 3	5,22 (1,56)	1, 2, 4	3,31 (2,18)	1, 3
Ригидность, баллы MDS-UPDRS	8,30 (2,87)	2, 4	3,59 (2,00)	1, 3	8,47 (2,96)	2, 4	4,62 (2,26)	1, 3
Акинезия, баллы MDS-UPDRS	27,31 (3,71)	2, 4	10,71 (4,57)	1, 3	30,56 (7,67)	2, 4	18,92 (3,77)	1, 3
Тремор, баллы MDS-UPDRS	9,42 (5,54)	–	6,29 (3,92)	3	12,56 (8,59)	2, 4	7,62 (4,52)	3
Устойчивость, баллы MDS-UPDRS	1,13 (0,88)	2, 4	0,12 (0,33)	1, 3, 4	1,24 (1,39)	2	0,77 (0,83)	–
Моторные флюктуации, баллы MDS-UPDRS	1,67 (2,73)	2, 4	0,12 (0,35)	1, 3	1,98 (3,32)	2, 4	0,42 (0,56)	1, 3
СДД*, баллы MDS-UPDRS	0,32 (0,48)	3	0,18 (0,53)	3	1,10 (1,05)	1, 2, 4	0,15 (0,38)	3
Примечание: * СДД – синдром дофаминовой дисрегуляции.								

Третий кластер составили пациенты с развитием БП в возрасте ( $63,34 \pm 5,56$ ) года, длительностью заболевания ( $5,22 \pm 1,56$ ) года. В этой группе больных наблюдаются двигательные расстройства, сопоставимые по тяжести с первым кластером и достоверно более тяжелые, чем во втором и четвертом. Постуральная неустойчивость в этом кластере составила ( $1,24 \pm 1,39$ ) балла, что выше, чем во всех остальных группах, хотя достоверные различия получены только при сопоставлении со вторым кластером. В третьем кластере определялся достоверно наиболее тяжелый синдром дофаминовой дисрегуляции при сопоставлении со всеми другими группами больных.

Пациенты четвертого кластера отличаются наиболее поздним возрастом развития БП – ( $68,77 \pm 5,37$ ), длительность заболевания составила ( $3,31 \pm 2,18$ ) года. Двигательные симптомы в этой группе выражены относительно умеренно, достоверно менее выражены, чем в первом и третьем кластерах. При сравнении со вторым кластером выявлено, что ригидность и тремор в этих группах одинаковой степени, акинезия и неустойчивость более выражены в четвертом кластере, хотя степень различий не достигает уровня достоверных.

Выраженность немоторных нарушений при БП в кластерах представлена в таблице 13. В первом и втором кластерах с развитием БП в более раннем возрасте когнитивные нарушения легкие, аффективные расстройства выражены умеренно. При сопоставлении этих групп между собой выявлено, что в первом кластере достоверно чаще наблюдаются галлюцинации, по остальным показателям данные подтипы не отличаются между собой. Третий кластер характеризуется когнитивными нарушениями в степени легкие-умеренные, при этом подтипе БП выявлены достоверно наиболее высокие показатели, отражающие выраженность депрессии, тревоги и апатии. В четвертом кластере наблюдаются выраженные когнитивные нарушения, при этом аффективные расстройства умеренные.

Таблица 13 – Немоторные нарушения в кластерах при БП

Показатели	ВМ (m)							
	1-й кластер (n = 21)	Досто- верные различия	2-й кластер (n = 36)	Досто- верные различия	3-й кластер (n = 19)	Досто- верные различия	4-й кластер (n = 28)	Досто- верные различия
Когнитивные нарушения, баллы MDS-UPDRS	0,76 (0,67)	4	0,47 (0,51)	3, 4	0,92 (0,86)	2, 4	2,02 (0,87)	1, 2, 3
Галлюцинации и психоз, баллы MDS-UPDRS	0,21 (0,63)	2	0,00 (0,00)	1, 4	0,08 (0,28)	2	0,33 (1,03)	2
КШОПС *, баллы	28,71 (0,27)	4	29,14 (0,12)	4	27,13 (0,59)	4	24, 11 (1,17)	1, 2, 3
ТРЧ **, баллы	8,36 (0,97)	3, 4	8,95 (0,33)	3, 4	7,41 (1,38)	1, 2, 4	6,90 (1,24)	1, 2, 3
Депрессия, баллы MDS-UPDRS	0,78 (0,67)	3	0,71 (0,47)	3	1,89 (0,78)	1, 2, 4	0,85 (0,80)	3
Тревога, баллы MDS-UPDRS	0,73 (1,06)	3	0,41 (0,71)	3, 4	2,03 (1,01)	1, 2, 4	1,03 (0,91)	2, 3
Апатия, баллы MDS-UPDRS	0,61 (0,84)	3	0,35 (0,49)	3, 4	1,47 (1,02)	1, 2, 4	0,69 (0,63)	2, 3
Нарушения сна, баллы MDS-UPDRS	1,12 (0,99)	3	1,02 (0,94)	3	2,13 (1,27)	1, 2, 4	1,38 (1,12)	3
Дневная сонливость, баллы MDS-UPDRS	1,06 (0,82)	3	1,18 (0,81)	3	1,64 (0,71)	1, 2, 4	1,00 (0,82)	3
Боль и другие сенсорные проявления, баллы MDS-UPDRS	1,23 (0,79)	3	1,12 (0,86)	3	2,05 (1,12)	1, 2	1,54 (0,97)	–
Усталость, баллы MDS-UPDRS	1,21 (0,92)	2	0,65 (0,79)	1, 3	1,52 (1,24)	2, 4	0,85 (0,69)	3
Нарушения мочеиспускания, баллы MDS-UPDRS	0,29 (0,67)	2, 3, 4	0,82 (0,88)	1, 4	1,15 (1,21)	1, 4	1,89 (0,93)	1, 2, 3
Запоры, баллы MDS-UPDRS	0,88 (0,88)	4	0,53 (0,80)	3, 4	1,15 (0,99)	2, 4	2,41 (0,53)	1, 2, 3
Головокружение при вставании, баллы MDS-UPDRS	0,64 (0,84)	4	0,53 (0,62)	4	0,62 (0,77)	4	1,68 (0,87)	1, 2, 3
SDNN PKT, ms	32 (12)	2, 3, 4	24 (17)	1, 4	23 (9)	1, 4	11 (5)	1, 2, 3

Примечание: \* – краткая шкала оценки психического статуса; \*\* – тест рисования часов.

Такие НМС, как нарушения сна, сенсорные расстройства, усталость, не связанная с депрессией, наиболее выражены в третьем кластере (различия достоверны по сравнению с другими группами), достоверно отличаясь от других групп. Усталость, не связанная с депрессией, наиболее выражена в первом и третьем кластерах, то есть в группах пациентов с грубыми двигательными расстройствами.

Выраженность вегетативных нарушений в кластерах оценивалась на основании анализа соответствующих пунктов шкалы MDS-UPDRS, а также основного показателя РКГ, отражающего общую вариабельность сердечного ритма. Все оценивавшиеся в исследовании вегетативные проявления НМС наиболее грубо выражены у пациентов четвертого кластера, показатели достоверно отличаются от других групп. У больных первого кластера вегетативная иннервация остается относительно сохранной, о чем свидетельствует показатель SDNN ( $32 \pm 12$ ) мс, приближаясь к данным, полученным в группе контроля. Пациенты второго кластера отличаются достаточно грубыми нарушениями мочеиспускания, снижением ВСП, что, учитывая относительно молодой возраст больных, говорит о нарушении вегетативной иннервации органов, характерном для БП. У больных третьего кластера также выявляются вегетативные расстройства, снижена ВСП, но в данной группе необходимо принимать во внимание влияние на данные показатели возрастного фактора.

Обобщенные данные, характеризующие выраженность моторных и немоторных проявлений БП в кластерах, представлены в таблице 14: (+) означает легкие расстройства, (++) – умеренные, (+++) – выраженные.

Таблица 14 – Выраженность моторных и немоторных симптомов БП в кластерах

	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	4-й кластер
Возраст начала	До 60	До 60	После 60	После 60
Моторные симптомы в целом	+++	++	+++	++
Акинетико-ригидный синдром	+++	+	+++	++
Тремор	++	++	+++	++
Неустойчивость	+++	+	+++	++
Когнитивные нарушения	++	+	++	+++
Аффективные расстройства	++	++	+++	++
Нарушения сна	++	++	+++	++
Боли	+	+	+++	+++
Вегетативные нарушения	+	++	++	+++

Несмотря на методологические сложности, кластерный анализ дает несомненные преимущества в выделении подтипов БП. Так, в исследовании без использования кластерного анализа T. Foltynie et al. подтипы БП выделены

на основании лишь одного показателя, что не позволяет учесть другие характеристики заболевания. Кроме того, понятие «раннее начало» БП, по мнению T. Foltynie et al., подразумевает возраст до 40 лет, в то время как наше исследование с использованием кластерного анализа позволяет говорить о том, что границей выделения подтипов БП является возраст около 60 лет.

Первый кластер характеризуется ранним началом до 60 лет, выраженными двигательными нарушениями, особенно грубым акинетико-ригидным синдромом, постуральной неустойчивостью, СДД. Из НМС при данном подтипе необходимо учитывать наличие когнитивных и аффективных нарушений, расстройств сна. Боли и вегетативные НМС менее характерны.

Второй кластер БП также отличается ранним началом до 60 лет, двигательные синдромы менее выражены, хотя проявления тремора достигают умеренной степени. На фоне легких когнитивных нарушений для больных этой группы характерны умеренные аффективные и вегетативные нарушения.

Третий кластер характеризуется началом заболевания после 60 лет, при этом подтипе БП грубо выражены все моторные и немоторные проявления заболевания.

У пациентов четвертого кластера БП развивается в наиболее позднем возрасте, двигательные симптомы проявляются умеренно, из НМС характерны выраженные когнитивные, болевые, вегетативные синдромы.

Таким образом, кластерный анализ позволяет выделить следующие подтипы БП: 1) с ранним началом и выраженными двигательными нарушениями, 2) с ранним началом, 3) с поздним началом и выраженными двигательными нарушениями, 4) с поздним началом и выраженными немоторными расстройствами.

### **Возможности улучшения клинической диагностики паркинсонизма**

Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране в последние годы, свидетельствуют о том, что около 30–40 % случаев БП остаются недиагностированными. Возможность эффективного лечения идиопатической БП, позволяющего улучшить качество и увеличить продолжительность жизни, заставляет принимать меры для повышения выявляемости БП. Подворовые обходы, позволяющие решить данную проблему, применимы только для научных исследований, в клинической же практике невозможны по организационным причинам. Поэтому в данном исследовании использован другой концептуальный подход – обучение специалистов первичного звена, разработка специализированной анкеты для врачей общей практики. Исследование в районе обслуживания поликлиники клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (44,1 тыс. человек) продемонстрировало, что первоначально, до проведения исследования, заболеваемость паркинсонизмом составляла 118 на 100 тыс. населения, из них идиопатической БП – 84 на 100 тыс. населения, что полностью соотносится с данными другими исследованиями, проведенными в РФ.

Разработанная оригинальная анкета направлена на то, чтобы акцентировать внимание врачей общей практики как на наличии двигательных расстройств, так и на выявлении немоторных проявлений.

Наибольшее значение для выявления синдрома паркинсонизма имело наличие тремора, проявлений гипокинезии, нарушений сна, скованности, болей в позвоночнике и плечевом поясе, неустойчивости, запоров. Врачами общей практики игнорировались такие характерные для паркинсонизма симптомы, как редкие мигания, ахейрокинезия. При опросе и объективном осмотре недооценены следующие немоторные проявления: нарушения обоняния, наличие депрессии. Несмотря на включение указанных пунктов в анкету, без использования специальных дополнительных методов эти симптомы остаются нераспознанными на уровне первичного звена.

В анкете нами было предложено использовать признак паркинсонизма, описанный в научной литературе начала XX века: ложное впечатление выраженных когнитивных нарушений. Исходя из современных представлений о БП, свидетельствующих о широкой распространенности когнитивного дефекта, данный признак считается устаревшим, однако речь в данном случае идет о том, что выраженная гипокинезия может имитировать более грубые, чем на самом деле, расстройства психики, эмоциональной сферы. Наличие этого признака было отмечено врачами общей практики в 31 % случаев, причем именно на основании данного симптома пациенты были направлены к неврологу.

В результате использования анкеты выявляемость случаев паркинсонизма улучшилась, заболеваемость на данном участке составила 129 человек на 100 тыс. населения, из них с идиопатической БП – 95 человек на 100 тыс. населения. На основании концепции клинической гетерогенности БП можно отметить следующие особенности. 1) Ни в одном случае паркинсонизм не был вновь диагностирован у пациентов в молодом возрасте; гиподиагностика БП обусловлена неправильной трактовкой расстройств движений в пожилом возрасте. 2) Из немоторных симптомов для своевременной диагностики БП в общеврачебной практике наибольшее значение имеет наличие у больных запоров.

### **Транскраниальная сонография черной субстанции при различных типах болезни Паркинсона**

Проведено исследование чувствительности и специфичности метода транскраниальной сонографии черной субстанции (ТСЧС) в диагностике различных типов болезни Паркинсона. Обследовано 34 пациента с БП, 11 – с БП с ранним началом, 2 – с доброкачественным дрожательным паркинсонизмом. Группу контроля составили 32 больных шейным остеохондрозом. Группу сравнения включала 14 пациентов, из них 9 – с эссенциальным тремором, 5 – со стрионигральным типом мультисистемной атрофии. Не удалось выполнить исследование 3 пациентам с экстрапирамидными нарушениями из-за отсутствия «ультразвукового окна».

Все больные с экстрапирамидными нарушениями (различные типы БП и группа сравнения) направлялись на обследование с диагнозом «болезнь Паркинсона», таким образом, врач ультразвуковой диагностики проводил

обследование «вслепую», без субъективной нацеленности на конкретное заболевание.

В группе контроля из 32 человек в 30 случаях средний мозг был однородной структуры, без зон повышенной плотности. Гиперэхогенные зоны максимального размера 0,05 и 0,16 см<sup>2</sup> выявлены у двух пациентов, что составило 6,25 % от проведенных обследований. Считается, что патология в области черной субстанции при ультразвуковом исследовании свидетельствует о снижении количества дофаминергических нейронов и изменении их функции, а обследованные лица нуждаются в динамическом наблюдении, поскольку у них повышен риск развития паркинсонизма. Таким образом, доля негативных результатов теста в группе контроля, показатель который отражает специфичность оцениваемого метода, составила 93,8 %.

В группе больных с БП гиперэхогенные зоны в проекции ЧС выявлены в 30 случаях из 34. Медиана размера выявленных зон составила 0,27 (0,24; 0,30) см<sup>2</sup> (рисунок 4). Асимметрия зон наблюдалась у 18 больных. При анализе соответствия локализации клинических и ультразвуковых данных была выявлена тенденция к их зависимости: большие по размеру гиперэхогенные зоны расположены на противоположной стороне от конечностей, в которых симптомы паркинсонизма выражены грубее (тест Вилкоксона,  $p = 0,081$ ). На наличие и размер включений среднего мозга не влияла длительность заболевания (коэффициент Спирмена,  $r = 0,08$ ,  $p = 0,68$ ). Нам не удалось подтвердить зависимость размеров включений среднего мозга от возраста начала заболевания ( $r = -0,11$ ,  $p = 0,16$ ).

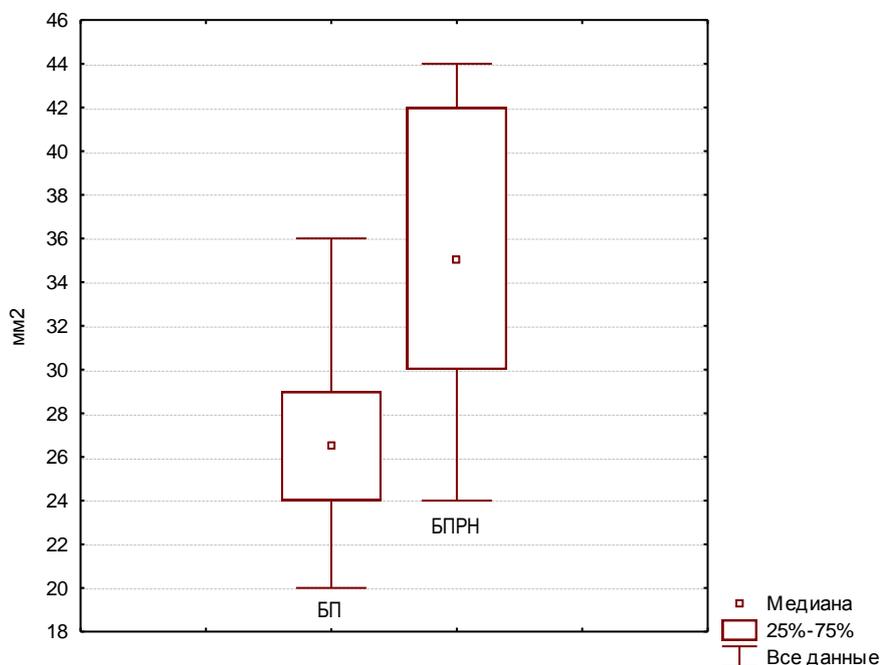


Рисунок 4 – Медиана площади гиперденсных областей ЧС при подтипах БП

Не было выявлено различий между группами с превалированием дрожательного или акинетико-ригидного синдрома, со 2-й и 3-й стадией БП, с наличием и отсутствием выраженных когнитивных нарушений. Доля

позитивных результатов исследования в данной группе пациентов, отражающая чувствительность метода, составила 88,2 %.

У всех 11 больных паркинсонизмом с ранним началом выявлены гиперэхогенные зоны в области ножек мозга. В 7 случаях из 11 размер включений превышал  $0,3 \text{ см}^2$ . Медиана размера выявленных зон составила  $0,35 (0,30; 0,42) \text{ см}^2$ . При паркинсонизме с ранним началом площадь гиперэхогенных зон была достоверно выше, чем при «классической» форме БП (критерий Манна – Уитни,  $p = 0,002$ ). В 6 случаях из 11 наблюдалась асимметрия этих зон. Размеры включений, так же как и в группе с «классической» формой БП, не соотносились с длительностью, тяжестью и клиническими особенностями заболевания. То есть чувствительность метода ТСЧС при паркинсонизме с ранним началом составила 100 %.

В группе сравнения среди больных эссенциальным тремором (9 человек) изменения в области среднего мозга при ультразвуковом исследовании выявлены в одном случае размером  $0,21 \text{ см}^2$ . Гиперэхогенная зона выявлена у двух больных с мультисистемной атрофией, причем размер этой области составил  $0,18 \text{ см}^2$  и  $0,20 \text{ см}^2$ , что немного больше, чем те зоны, которые были выявлены у здоровых людей в группе контроля. Таким образом, доля негативных результатов теста в группе сравнения с экстрапирамидными расстройствами, показатель, который отражает специфичность оцениваемого метода, составила 78,6 %.

Особую клиническую форму представляет идиопатический паркинсонизм с ранним началом, который имеет важные генетические, патогенетические и клинические особенности. Дифференциальная диагностика в этой группе пациентов может представлять значительные сложности, особенно в начале заболевания. Поскольку данная форма заболевания встречается редко, накоплено еще недостаточно сведений о результатах ТСЧС у этих больных. Наши данные показали не только наличие гиперинтенсивных зон ЧС при БП с ранним началом, но и выявили достоверно бóльшие размеры этих областей. Поскольку при данном подтипе БП большую роль играет наследственный фактор, можно предположить наличие генетически детерминированных нарушений обмена железа.

В обоих случаях доброкачественного дрожательного паркинсонизма нами не было выявлено гиперэхогенных зон ЧС, малый объем исследований не позволяет делать корректных выводов о чувствительности метода при данной недавно выделенной форме паркинсонизма.

Транскраниальная сонография черной субстанции является надежным неинвазивным доступным методом диагностики БП. Чувствительность метода при идиопатическом паркинсонизме с ранним началом составила 100 %, специфичность – 94 %, что соответствует данным, полученным при исследовании больных «классической» формой болезни Паркинсона. При диагностике паркинсонизма результат обследования следует трактовать как положительный в случае обнаружения гиперэхогенных зон в области среднего мозга площадью более  $0,2 \text{ см}^2$ . Ультразвуковое исследование позволяет отдифференцировать паркинсонизм с ранним началом от эссенциального тремора, что особенно важно в дебюте заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности подтипов БП зависят от сложного взаимодействия таких факторов, как возраст, чувствительность к леводопе, наличие вегетативных и когнитивных расстройств, что отражает различные механизмы развития заболевания.

В подтипах БП с дебютом до 60 лет основной клинический подход заключается не в откладывании терапии препаратами леводопы, а в учете возможности повышенной чувствительности дофаминовых рецепторов, вплоть до сверхчувствительности, с развитием двигательных осложнений. Следовательно, у пациентов в этом случае необходимо использовать низкие дозы леводопы. Это соответствует и гипотезе передозировки дофамина. Для подтипов с ранним началом не характерно появление грубой постуральной неустойчивости, когнитивных и вегетативных расстройств, следовательно, с учетом возможностей хирургического лечения с использованием нейростимуляции неоправданным является подход с излишним откладыванием сроков терапии леводопой.

При подтипах с поздним дебютом БП чувствительность к леводопе не столь важна, поэтому жесткий контроль за ее дозой не так актуален. В этих группах пациентов принципиальным является наличие немоторных симптомов, причем, помимо оценки когнитивных расстройств, необходимо контролировать стадию нарушений вегетативной иннервации сердца, что также свидетельствует о распространенности дегенеративного процесса.

В результате нами представлена научная концепция болезни Паркинсона в виде модели формирования клинических подтипов этого сложного для диагностики и трудного для лечения заболевания. Тщательно изученная семиотика не только давно известных двигательных феноменов, составляющих ядро клинической картины заболевания, но и многочисленных еще недостаточно изученных немоторных проявлений болезни Паркинсона на всех стадиях ее развития и вариантах течения в различном возрасте пациентов при кластерном анализе позволили выделить 4 клинических подтипа формирования заболевания. В работе представлена подробная клинко-неврологическая аттестация каждого из этих подтипов. Она включает в себя также новые значимые сведения, полученные при использовании редко применяемого при болезни Паркинсона метода исследования – сонографии мозга, позволяющего объективно зарегистрировать первичный морфологический субстрат патологии. Также оценен эффект использования нейрохирургической методики имплантации электродов в нейроны глубоких структур с их последующей нейростимуляцией. Среди разнообразных немоторных проявлений заболевания особое внимание уделено углубленному изучению состояния вегетативной нервной системы, в частности деятельности сердца, высокоинформативным методом ритмокардиографии. Охарактеризованы феномены вегетативных (жизненно важных) реакций у пациентов на прием основных препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона. Таким образом, в результате проведенного исследования получены неизвестные ранее объективные данные, углубляющие знания о природе заболевания, которые должны предопределять в практической и научной

неврологии современный подход к диагностике и дифференциальной диагностике, к лечению и ведению пациентов с болезнью Паркинсона на всех стадиях этого неуклонно прогрессирующего патологического процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушение вегетативной регуляции сердца при болезни Паркинсона, проявляющееся изменением интегративного показателя variability сердечного ритма, связано с возрастом, длительностью и стадией заболевания. Снижение variability сердечного ритма при болезни Паркинсона быстро прогрессирует в первые 3 года, стабилизация общей variability сердечного ритма происходит через 5–7 лет от начала болезни.

2. При болезни Паркинсона в 25 % развивается дисфункция синусового узла вследствие вегетативной денервации сердца. Снижение variability сердечного ритма не сопровождается синдромом хронотропной некомпетентности, что свидетельствует о регуляторном характере дисфункции синусового узла.

3. При анализе variability сердечного ритма при болезни Паркинсона необходимо учитывать влияние приема леводопы/карбидопы на ритмокардиограмму. При относительной сохранности вегетативной иннервации сердца во время приема дофаминергического препарата может наблюдаться симпатоподобное действие. Медикаментозная проба с леводопой/карбидопой выявляет нарушение симпатической иннервации сердца. При автономной кардионевропатии на пике дозы препарата может проявиться дисфункция синусового узла.

4. При непосредственной стимуляции субталамических ядер через установленные внутримозговые электроды на ритмокардиограмме увеличивается мощность волн высокой и низкой частоты, вследствие чего уменьшается доля волн очень низкой частоты, что свидетельствует в пользу того, что I-волны очень низкой частоты не связаны с надсегментарными вегетативными влияниями. Глубинная стимуляция субталамических ядер мозга может вызвать дисфункцию синусового узла. Изменение показателей ритмокардиограммы при включении нейростимулятора не соотносится с клиническим улучшением.

5. Для болезни Паркинсона характерны нейродинамические расстройства высших психических функций; они выражены умеренно и сочетаются с первичными корковыми нарушениями. Различия в состоянии высших психических функций при подтипах болезни Паркинсона с ранним и поздним началом носят преимущественно количественный характер.

6. Немоторные проявления болезни Паркинсона (вегетативные, когнитивные, аффективные нарушения) не могут являться критерием постановки этиологического диагноза. Шкала MDS-UPDRS выявляет основные немоторные проявления болезни Паркинсона, некорректные данные могут быть получены при выявлении синдрома дофаминовой дисрегуляции.

7. При болезни Паркинсона можно выделить особую группу больных со «сверхчувствительностью» к препаратам леводопы, основными критериями которой являются раннее развитие флюктуаций (моторных и немоторных),

лекарственные дискинезии на низкой дозе, что приводит к отказу пациентов от приема препарата, а также наличие реакции на звуковую подсказку.

8. Использование кластерного анализа дает возможность уточнить возраст появления двигательных симптомов, который разграничивает клинические подтипы болезни Паркинсона. Он составляет около 60 лет.

9. По данным исследования можно выделить следующие подтипы болезни Паркинсона: с ранним началом и выраженными двигательными нарушениями, с ранним началом и немоторными нарушениями, с поздним началом и выраженными двигательными нарушениями, с поздним началом и немоторными нарушениями.

10. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона следует рассматривать в качестве ведущего немоторного синдрома, определяющего подтип болезни Паркинсона при раннем и позднем начале болезни. При четвертом подтипе (позднее начало) вегетативные нарушения выражены в большей степени: регистрируется автономная кардионевропатия с критическим значением показателей вариабельности сердечного ритма.

11. Транскраниальная сонография может быть использована в качестве высокочувствительного диагностического метода при всех подтипах идиопатической болезни Паркинсона, включая болезнь Паркинсона с ранним началом. Результат обследования следует трактовать как положительный в случае обнаружения гиперэхогенных зон в области среднего мозга площадью более 0,2 см<sup>2</sup>.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При болезни Паркинсона необходимо дифференцировать парадоксальные движения и реакцию на подсказку. Симптом «часов с автоматическим заводом», реакцию на подсказку следует рассматривать как двигательные симптомы, имеющие существенное клиническое значение в диагностике и дифференциальной диагностике идиопатической болезни Паркинсона.

2. Диагностика болезни Паркинсона для врачей общей практики и амбулаторно-поликлинического звена представляет определенные трудности. Врачам общей практики необходимо иметь настороженность в плане диагностики болезни Паркинсона, особенно среди пациентов пожилого возраста. Предложенная нами для врачей общей практики анкета для выявления типичных клинически значимых признаков болезни Паркинсона облегчает диагностику данного заболевания и повышает эффективность его выявления.

3. К наиболее значимым симптомам, на основании которых можно заподозрить паркинсонизм, следует отнести тремор, нарушение мимики и речи, изменение позы, замедление походки. Впервые описанный нами у пациента с болезнью Паркинсона симптом «часов с автоматическим заводом», характеризующий наличие гипокинезии руки, можно считать одним из патогномоничных признаков заболевания.

4. Транскраниальная сонография черной субстанции может использоваться для диагностики всех подтипов идиопатической болезни Паркинсона.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ**

1. Василенко, А. Ф. Использование транскраниальной сонографии черной субстанции в диагностике идиопатического паркинсонизма с ранним началом / А. Ф. Василенко // Пермский мед. журн. – 2009. – № 6. – С. 71–74.
2. Василенко, А. Ф. Сравнительный анализ нарушений высших психических функций при различных вариантах болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Л. А. Ермакова, М. А. Останина // Уральский мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 104–111.
3. Василенко, А. Ф. Возможности методов нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // В мире научных открытий. – 2011. – № 4. – С. 304–310.
4. Василенко, А. Ф. Активность синусового узла при болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Т. Ф. Миронова // Клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 47–50.
5. Василенко, А. Ф. Распространенность болезни Паркинсона и роль врачей общей практики в своевременной диагностике заболевания / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Л. Ю. Костенкова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2011. – № 1. – С. 5–8.
6. Василенко, А. Ф. Особенности нарушения памяти при болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатии / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Л. А. Ермакова // Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та. – 2011. – № 20 (237). – С. 85–88.
7. Василенко, А. Ф. Сверхчувствительность к леводопе при аутосомно-рецессивном паркинсонизме с ранним началом – опыт применения сталево / А. Ф. Василенко, Л. П. Свиридова // Практическая медицина. – 2012. – № 2 (57). – С. 183–186.
8. Василенко, А. Ф. Липидный обмен при болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 7. – С. 65–67.
9. Василенко, А. Ф. Подходы к диагностике болезни Вильсона – Коновалова / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // В мире научных открытий. – 2013. – № 3. – С. 129–141.
10. Василенко, А. Ф. Парадоксальная кинезия и реакция на подсказку при паркинсонизме: сходства и различия / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, А. В. Садырин, Е. Б. Ковалева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 8. – С. 68–69.
11. Василенко, А. Ф. Вариабельность сердечного ритма при двусторонней глубинной стимуляции субталамических ядер при болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, А. А. Суфианов, Ю. С. Шамуров, И. М. Уточкина, А. С. Орлов, Т. Ф. Тубаева // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2013. – № 5. – URL: [www.science-education.ru/111-10329](http://www.science-education.ru/111-10329).

12. Василенко, А. Ф. Влияние однократного приема леводопы/карбидопы на вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Уральский мед. журн. – 2013. – № 7. – С. 47–51.
13. Василенко, А. Ф. Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Уральский мед. журн. – 2014. – № 3. – 21–25.
14. Василенко, А. Ф. Дифференциальная диагностика паркинсонизма / А. Ф. Василенко, А. В. Садырин, Н. С. Артемова, М. В. Шестакова, В. В. Истомина, И. В. Урясьева // В мире научных открытий. – 2015. – № 2. – С. 67–83.
15. Василенко, А. Ф. Взаимосвязь между дислипидемией, атеросклерозом сонных артерий и когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии / А. Ф. Василенко, Н. С. Артемова, Ю. С. Шамуров // Бюл. сибирской медицины. – 2009. – № 3 (2). – С. 12–15.

#### **Публикации в других изданиях**

16. Vasilenko, A. Disautonomy and cardiovascular impairments in patients with Parkinson disease / A. Vasilenko, Y. Shamurov, T. Mironova // 1<sup>st</sup> international conference on Hypertension, lipid, diabetes and stroke prevention. – Paris, France, 2006. – P. 41.
17. Василенко, А. Ф. Нарушения регуляции пейсмекерной активности синусового узла у больных паркинсонизмом / А. Ф. Василенко, Т. Ф. Миронова // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. – Ярославль, 2006. – С. 129.
18. Василенко, А. Ф. Использование транскраниальной ультрасонографии в диагностике паркинсонизма с ранним началом / А. Ф. Василенко, Т. В. Графова // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 266.
19. Vasilenko, A. Slowly and fast progressing symptoms in Parkinson's disease: a new approach to the early diagnosis and determination of the stage / A. Vasilenko, Y. S. Shamurov // Movement Disorders. – 2009. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 540–541.
20. Vasilenko, A. Dysautonomy in patients with Parkinson's disease / A. Vasilenko // Movement Disorders. – 2009. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 327.
21. Василенко, А. Ф. Возможности улучшения диагностики паркинсонизма в деятельности врача общей практики / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II национального конгресса. – Москва, 2011. – С. 314.
22. Василенко, А. Ф. Клинические подтипы болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II национального конгресса. – Москва, 2011. – С. 315.
23. Василенко, А. Ф. Динамика показателей вариабельности синусового узла при болезни Паркинсона на фоне применения леводопы / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Т. Ф. Миронова, И. М. Уточкина // X Всероссийский съезд

- неврологов с международным участием : материалы съезда. – Нижний Новгород, 2012. – С. 325–326.
24. Ермакова, Л. А. Динамика состояния высших психических функций у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения разной этиологии в левой гемисфере / Л. А. Ермакова, Ю. С. Шамуров, Л. П. Свиридова, А. Ф. Василенко // Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та. — 2009. – № 5 (138). – С. 25–30.
  25. Василенко, А. Ф. Нарушения регуляции пейсмекерной активности синусового узла при болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Т. Ф. Миронова // Полипатии в семейной и клинической медицине : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию ЧелГМА и памяти проф. Сеницына П. Д. – Челябинск, 2009. – С. 39–40.
  26. Василенко, А. Ф. Вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Вестн. Челяб. обл. клин. больницы. – 2010. – № 4 (11). – С. 9–12.
  27. Василенко, А. Ф. Особенности когнитивных нарушений при болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатии / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров, Л. А. Ермакова // Материалы Российской науч.-практ. конф. «Терапевтические проблемы пожилого человека». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 37–41.
  28. Василенко, А. Ф. Клинические подтипы болезни Паркинсона / А. Ф. Василенко, Ю. С. Шамуров // Избранные проблемы клинической неврологии. – Пермь, 2011. – С. 42–43.
  29. Василенко, А. Ф. Нарушения регуляции пейсмекерной активности синусового узла при паркинсонизме / А. Ф. Василенко, Т. Ф. Миронова, Ю. С. Шамуров // Материалы V съезда кардиологов Уральского федерального округа. – Екатеринбург, 2011. – С. 53–54.
  30. Vasilenko, A. Influence of levodopa/carbidopa intake on heart rate variability in patients with Parkinson's disease / A. Vasilenko, Yu. Shamurov // Вестн. Челяб. обл. клин. больницы. – 2012. – № 3 (18). – С. 48–51
  31. Шамуров, Ю. С. Нейропсихологические синдромы при заболеваниях нервной системы / Ю. С. Шамуров, Л. А. Ермакова, М. И. Карпова, А. Ф. Василенко, Л. П. Свиридова. – Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2013. – 142 с.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АДР – агонист дофаминовых рецепторов  
АОП – активная ортостатическая проба  
БП – болезнь Паркинсона  
БПРН – болезнь Паркинсона с ранним началом (дебют до 45 лет)  
ВСП – вариабельность сердечного ритма  
ГСМ – глубинная стимуляция мозга  
ГСМ-СЯ – глубинная стимуляция мозга в области субталамических ядер  
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия  
КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза  
КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса  
МАО – моноаминооксидаза  
НМС – немоторные симптомы  
ПК – парадоксальная кинезия  
РКГ – ритмокардиография/ритмокардиограмма  
СДД – синдром дофаминовой дисрегуляции  
ТРЧ – тест рисования часов  
ТСЧС – транскраниальная сонография черной субстанции  
ЧС – черная субстанция  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография/электрокардиограмма  
АРА – частота дыхательной аритмии  
MDS-UPDRS – универсальная рейтинговая шкала болезни Паркинсона в модификации международного общества Movement Disorders Society  
Ра – проба Ашнера  
PWC<sub>120</sub> – проба с физической нагрузкой до пульса 120 в минуту  
RR – среднее значение межсистолических интервалов  
SDNN – стандартное отклонение интервалов N  
UPDRS – универсальная рейтинговая шкала болезни Паркинсона  
Vm – проба Вальсальвы

На правах рукописи

Василенко  
Андрей Федорович

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:  
МОТОРНО-НЕМОТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Пермь, 2015

Подписано в печать 23.03.2015. Формат 64×84/16. Усл. печ. л. 2,0.  
Бумага для офисной техники, 80 мг/м<sup>2</sup>. Гарнитура Times New Roman.  
Тираж 100 экз. Заказ 556.

Отпечатано в типографии «ТЕТА».  
454092, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 23, тел.: (351) 225-09-18