

1.4. Немоторные проявления

Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона

М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Москва)

Мультисистемность патологического процесса при болезни Паркинсона (БП) с дисфункцией не только дофаминергической, но и других медиаторных систем, обуславливает широкий спектр не двигательных проявлений заболевания (нервно-психических, сенсорных, вегетативных). Клиническое разнообразие, высокая частота, значимое влияние на качество жизни пациентов и их близких выделяют нервно-психические нарушения (НПН) среди спектра всех не двигательных симптомов БП [1-2, 6-8, 12, 17, 20, 22].

Под НПН понимают нарушения со стороны психической сферы, имеющие в основе структурные и/или нейрохимические изменения головного мозга. К таким расстройствам у пациентов с БП можно отнести эмоционально-аффективные, когнитивные, поведенческие, психотические расстройства, нарушения сна и бодрствования.

Патофизиология НПН является мультифакториальной. Наряду с первичными факторами, к которым в первую очередь следует отнести патологический нейродегенеративный процесс, появлению ряда НПН способствуют двигательные, другие не двигательные симптомы БП, психологические, ятрогенные факторы, сопутствующая патология нервной системы [1-2, 5-7].

В связи с многофакторностью патогенеза, недостаточной разработанностью подходов к терапии, вопросы феноменологической самостоятельности НПН, их патофизиологической общности с двигательными проявлениями заболевания, являются актуальными.

Цель исследования: уточнить встречаемость ведущих НПН, оценить их взаимосвязь с другими НПН и двигательными нарушениями у пациентов с БП.

Пациенты и методы

Обследовано 110 пациентов с диагнозом БП без деменции. Средний возраст составил $63,2 \pm 4,6$ лет, средняя длительность БП – $5,8 \pm 3,2$ лет, стадия – $2,4 \pm 0,6$ (по Хен–Яру). Использованы следующие методы: Унифицированная шкала оценки БП (УШОБП), оценка стадии БП по Хен–Яру, опросник депрессии Бека, шкала оценки сна при болезни Паркинсона (ШСБП), шкала оценки сонливости Эпворта (ШОСЭ), шкала утомляемости при БП (ШУБП), оценка когнитивных функций БП (ШОБП-Ког), шкала оценки апатии при БП [9, 10, 16, 19, 23, 24].

Результаты

Проявления умеренной депрессии были выявлены у 44% больных, критериям большого депрессивного расстройства соответствовали эмоциональные нарушения у 4% пациентов. Низкое качество ночного сна отмечали 66% больных, повышенную дневную сонливость – 64% пациентов.

Выраженная утомляемость, значимо нарушающая повседневную активность, наблюдалась у 67% больных. Легкие и умеренные когнитивные нарушения выявлены у 80% больных. Проявления апатии отмечены у 15% пациентов.

Пациенты с умеренной депрессией отличались от пациентов без депрессивных расстройств меньшей продолжительностью БП, в то время как больные с инсомнией, повышенной дневной сонливостью, апатией, наоборот, достоверно отличались большей длительностью заболевания. Статистически значимой связи НПН с возрастом, стадией БП, тяжестью двигательных симптомов выявлено не было. У пациентов с нарушениями засыпания и выраженной утомляемостью отмечена большая частота депрессивных расстройств. Обнаружена статистически значимая корреляция суммарной оценки утомляемости с показателями оценки сна – количеством пробуждений, ночными сенсорными нарушениями, неприятными сновидениями, болезненными ночными и утренними дис-

тоническими спазмами/крампи. Достоверной связи перманентной дневной сонливости с нарушениями ночного сна не было. Неожиданные засыпания («атаки сна») чаще развивались у пациентов с нарушениями ночного сна и низкой оценкой его качества. Частота внезапных дневных засыпаний статистически значимо коррелировала с суммарным показателем оценки когнитивных и регуляторных (лобных) функций. У больных с клиническими проявлениями синдрома нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (СНПБДГ) отмечалась большая выраженность апатии. Проявления апатии достоверно коррелировали с суммарным показателем оценки когнитивных нарушений.

Обсуждение

Выявлена высокая частота и коморбидность НПН при БП. Обратная зависимость выраженности депрессии от длительности БП, вероятно, объясняется значимостью психологических факторов в развитии депрессивных расстройств на ранних этапах БП, связанных с началом заболевания, установлением диагноза, а также антидепрессивным эффектом дофаминергических препаратов на более развернутых стадиях заболевания. Увеличение частоты большинства НПН по мере возрастания длительности БП косвенно свидетельствуют о зависимости их появления от степени тяжести заболевания. Однако достоверной связи тяжести ведущих НПН со стадией заболевания мы не выявили. Отсутствие связи между проявлениями НПН и показателями двигательных расстройств БП может быть обусловлено большей значимостью недофаминергических патофизиологических механизмов в их формировании. Как известно, существенную роль в патофизиологии депрессии, нарушений сна и бодрствования, когнитивных расстройств, апатии играет дисфункция норадренергической, серотонинергической, ацетилхолинергической нейромедиаторных систем вследствие дегенерации ядер ствола мозга. Кроме того, в основе паркинсонизма и НПН могут лежать общие, но не во всех звеньях параллельные патологические процессы. Предполагается, что одним из «ключевых» факторов возникновения депрессии, ангедонии, апатии, утомляемости при БП является дегенерация дофаминергических проекций, связывающих вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга и ответственных за мотивационно обусловленное поведение и получение удовольствия (миндалины, прилежащего ядра, передней поясной извилины) [11, 18].

Для уточнения дифференцированных подходов к терапии НПН актуально рассмотрение вопросов феноменологической самостоятельности НПН. Так, проявления патологической утомляемости и апатии могут являться симптомами депрессии, либо самостоятельными синдромами заболевания [15]. Выявленная нами позитивная корреляция утомляемости с проявлениями депрессии и нарушениями ночного сна может указывать как на общие патофизиологические механизмы этих расстройств, так и на их коморбидность при БП. Наличие патологической утомляемости у пациентов без депрессивных и диссомнических расстройств может косвенно свидетельствовать о феноменологической самостоятельности данного расстройства [3]. Проявления апатии, согласно нашим данным, у пациентов с БП больше сопряжены с когнитивными расстройствами, чем с депрессивными нарушениями. Представляют интерес полученные данные о корреляции признаков апатии с клиническими проявлениями синдрома



нарушения поведения в фазе быстрых движений глаз (СНПБДГ). Взаимосвязь данного синдрома и апатии, насколько нам известно, не изучалась. В основе апатии при БП, как полагают, лежит нарушение стриарно-лимбико-фронтальных взаимодействий [24]. Со схожими патофизиологическими механизмами — дегенерацией ядер ствола, модулирующих фазу сна с БДГ, дисфункцией связей ствола мозга с лимбической системой (в частности, миндалиной) и лобной корой, связывают также появление СНПБДГ [13].

О вероятной патофизиологической самостоятельности перманентной дневной гиперсомнии у пациентов с БП, в отличие от возрастной популяции, свидетельствуют отсутствие зависимости повышенной дневной сонливости от выраженности нарушений ночного сна. В то же время, неожиданные засыпания, по нашим данным, чаще развивались у пациентов с нарушениями сна и низкой оценкой его качества [4]. Эти несоответствия могут объясняться клинико-патофизиологической гетерогенностью гиперсомнического синдрома при БП. Наши результаты в целом согласуются с данными литературы о связи избыточной сонливости с большей тяжестью когнитивных нарушений [13].

Таким образом, высокая коморбидность НПП у пациентов с БП, вероятно, обусловлена параллельными, а в отдельных звеньях и общими патофизиологическими дофаминергическими и недофаминергическими процессами, что требует дальнейшего уточнения с целью разработки методов эффективной терапии.

Литература

1. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические нарушения при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. *Неврол. журн.* 2010; 3: 4-18.
2. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика* 2009; 2: 3-8.
3. Нодель М.Р. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2009; 9: 23-26.
4. Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2010; 2: 19-25.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Нодель М.Р. Когнитивные и другие нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. В кн.: *Болезни движений: медицинские и социальные аспекты* (под ред. Е.И. Гусева, А.Б.Гехт). М., 2010: 95-97.
6. Яхно Н.Н. Нервно-психические расстройства. Прошлое и настоящее. Российско-французская научно-практическая конференция «Когнитивные и другие нервно-психические нарушения». М.: Изд. Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, 2011: 137-138.
7. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 2175-2186.
8. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 215-216.
9. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 49-55.
10. Chaudhuri K.R., Pal S., Marco Di A. et al. The sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 629-635.
11. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-474.
12. Cole S.A., Woodard J.L., Juncos J.L. et al. Depression and disability in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1996; 8: 20-25.
13. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov. Disord.* 2007; 22 (Suppl.17): 367-373.
14. Dujardin K., Sockeel P., Devos D. et al. Characteristic of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 778-784.
15. Havlicova E., Rosenberger J., Nagyova I. et al. Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 187-192.
16. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
17. Mc Kinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 37-42.
18. Malhi G.S., Berk M. Does dopamine dysfunction drive depression? *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2007; 433: 116-124.
19. Marinus J., Visser M., Verwey N.A. et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurol.* 2003; 61: 1222-1228.
20. Norman S., Troster A.I., Fields J.A. et al. Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 2002; 14: 31-36.
21. Pedersen K.F., Larsen J.P., Alves G. et al. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 295-299.
22. Scaravilli T., Gasparoli E., Rinaldi F. et al. Health related quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 163-169.
23. Shrag A., Barone P., Brown R.G. et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1077-1192.
24. Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J. et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1992; 4: 134-137.

Аффективные расстройства при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова, С.И. Боровикова

*Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования;
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

Одним из самых частых вариантов аффективных расстройств у больных с болезнью Паркинсона (БП) является депрессия. По данным различных авторов частота депрессии в популяции составляет 3-10%, при БП она встречается в среднем у 40-50% больных [6, 7].

Депрессия – это психическое расстройство, оказывающее существенное влияние на социальную адаптацию и качество жизни, характеризующееся патологически сниженным настроением с пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей действительности, торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением побуждений и соматовегетативными нарушениями [2].

Депрессия при БП может носить эндогенный и экзогенный характер. Эндогенная депрессия связана с дефицитом моноаминов, характерных для данного заболевания; экзогенная депрессия связана с реакцией больного на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание, неблагоприятные социально-экономические перспективы, изменения во взаимоотношениях с коллегами и родственниками.

Депрессия при БП связана с нарушениями физиологического метаболизма мозга. Возможно, недостаток выработки дофамина играет роль в нарушении регуляции эмоций. Кроме того, играет роль и нарушение выработки норадреналина и серотонина [4]. При БП обнаруживают дегенерацию дофаминергических, серотонинергических, норадренергических и холинергических нейронов [10]. Потеря нейронов в *locus coeruleus* иногда более значительна, чем в черной субстанции. Дисфункция миндалевидного ядра, медиодорзального таламуса, вентрального стриатума, являющихся частью лимбической системы, также играет определенную роль в возникновении аффективных расстройств при БП [8].

Депрессию при БП объясняют дисфункцией фронтостриарных кругов, причем ключевую роль в ее развитии отводят вовлечению в патологический процесс хвостатого ядра. Кроме того, основное значение в патогенезе депрессии может иметь поражение мезокортиколимбической и серотонинергической систем, модулирующих состояние фронтостриарных кругов и лимбических структур. Полагают, что дисфункция серотонинергической системы ответственна за возникновение у больных БП с депрессией тревоги и агрессии [6].

Частыми признаками депрессии у больных БП служат стойкое угнетение настроения, ангедония, снижение аппетита, изменение веса, быстрая утомляемость, нарушение сна, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, суицидальные мысли, пессимистические мысли о будущем. В то же время, такие характерные для эндогенной депрессии симптомы, как чувство вины, ощущение жизненного краха или самобичевания, встречаются при БП существенно реже.

Депрессия может появиться на любом этапе течения БП, но нередко (в 30%) предшествует первым клиническим двигательным проявлениям (гипокинезии, ригидности, тремора покоя). У большинства больных БП выраженность депрессивной симптоматики бывает легкой или умеренной и соответствует критериям «малой депрессии» или «дистимии». Лишь у 3-8% больных депрессия бывает тяжелой и достигает психотического уровня (1), но и она, как правило, не заканчивается суицидальными попытками.

У больных с моторными флуктуациями встречается интермиттирующая депрессия «off»-периода (периода выключения, сопровождающегося нарастанием двигательных нарушений в период прекращения действия очередной дозы препарата леводопы); в части случаев на фоне моторных флуктуаций отмечаются закономерные смены депрессии и маниакального состояния [9].

Депрессия при БП часто не диагностируется. Это объясняется некоторыми общими чертами, характерными для депрессивного синдрома и БП. Общими симптомами, затрудняющими правильную диагностику, являются: уменьшение психомоторной активности, повышенная утомляемость, снижение аппетита, снижение либидо, гипомимия, гипофония, нарушение внимания, расстройство сна.

Для диагностики депрессии при БП необходимо использование целенаправленного внимательного расспроса и специальных шкал (шкалы депрессии Гамильтона, Бека, Монтгомери–Асберга, Гериатрической шкалы депрессии, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и др.).

Депрессивный симптом при БП может носить ятрогенный характер и быть проявлением побочного эффекта β -адреноблокаторов и бензодиазепинов, часто назначаемых больным БП с целью купирования тремора и тревожного синдрома.

В целом депрессия при БП не зависит от возраста, продолжительности болезни, степени тяжести заболевания. Однако некоторые авторы отмечают, что максимальная частота депрессии отмечается у больных с 1-й стадией по Хен-Яру, затем она снижается на 2-й стадии, вновь повышается на 3-4-й стадии и, наконец, уменьшается у больных с 5-й стадией. Частота депрессии выше при дебюте болезни в более раннем возрасте (до 55 лет) и при акинетико-ригидной форме БП, у больных женского пола, а также при более быстром темпе прогрессирования заболевания [13], при отягощенном семейном анамнезе.

Депрессивный синдром у больных БП ухудшает показатели качества жизни в большей степени, чем выраженность двигательных нарушений. Депрессия ухудшает повседневную активность, уменьшает комплаентность больного, отягощает течение основного заболевания, часто является фактором риска развития деменции при БП. Кроме того, депрессия у больных БП значительно ухудшает качество жизни родственников, живущих вместе с пациентом или ухаживающих за ним [3].

Лечение депрессии при БП прежде всего должно предусматривать адекватную противопаркинсоническую терапию для оптимального контроля основных двигательных нарушений (гипокинезии, ригидности, тремора и поствискулярной нестабильности). Некоторые противопаркинсонические препараты сами по себе обладают антидепрессивным эффектом (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО типа В).

Дофаминергическая дисфункция нигростриарного пути нарушает трансмиссию дофамина и в других областях головного мозга, которые контролируют настроение и поведение. Терапия агонистами ДА-рецепторов может приводить к уменьшению выраженности аффективных расстройств при БП.

Прамипексол – селективный неэрголиновый агонист ДА-рецепторов, оказывает положительное влияние не только на двигательные, но и на нейропсихологические и аффективные нарушения при БП. Результаты экспериментальных исследований выявили антидепрессивные и антиангедонические эффекты прамипексола, которые могут быть связаны со специфическим действием на D2/D3 рецепторы в мезолимбической и префронтальных корковых проекциях. Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование выявило, что прамипексол уменьшает выраженность большой депрессии у больных без болезни Паркинсона в более значительной степени, чем флуоксетин [5]. Значительное количество хорошо организованных двойных слепых рандомизированных плацебо контролируемых исследований выявило, что прамипексол у пациентов БП и депрессией уменьшал нарушения настроения и ангедонию [11].

На фоне применения прамипексола в большинстве случаев не требуется назначения дополнительно какого-либо антидепрессанта, более того, становится возможным отменить назначенные ранее антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина.

Пациентам с депрессией необходимо проводить психотерапию (рациональную и поведенческую).

В случае, если улучшение двигательной активности на фоне адекватной терапии БП не сопровождается уменьшением депрессивного синдрома, больному назначают антидепрессанты. Для лечения депрессии при БП применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, реже – ингибиторы МАО.

Препаратами выбора при БП с наличием депрессивного синдрома являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). СИОЗС по сравнению с другими антидепрессантами значительно реже вызывают нежелательные явления, минимально влияют на соматические функции, не имеют антихолинергических побочных эффектов. Они обладают достаточно быстрым терапевтическим эффектом, простой схемой лечения и титрования дозы, а также незначительно взаимодействуют с противопаркинсоническими препаратами; кроме того, они относительно безопасны при передозировке.

Трициклические антидепрессанты менее предпочтительны при БП, т.к. они обладают побочными холинергическими эффектами – вызывают повышение внутриглазного давления, задержку мочеиспускания, запоры, нарушение аккомодации, артериальную гипотензию и нарушение сердечного ритма. Кроме того, они часто у больных БП вызывают зрительные галлюцинации, дезориентацию, приводят к нарастанию когнитивных расстройств, свойственных этому заболеванию.

Электросудорожная терапия проводится лишь у больных БП с большой депрессией и суицидальными попытками, резистентными к медикаментозной терапии.

Тревога при БП является частым симптомом и наблюдается в среднем в 40% случаев. Тревожные расстройства при БП могут проявляться общей тревожностью, паническими атаками, социофобией, обсессивно-компульсивными расстройствами [12].

Фобии при БП проявляются страхом падений, социальной изоляции, беспомощности; иногда возникает страх появления различных побочных эффектов противопаркинсонической терапии, особенно леводопы.

Панические атаки встречаются у 24% больных БП [48], они проявляются различными пароксизмальными психическими, вегетативными и соматическими симптомами. Наиболее часто наблюдаются приступы тахикардии, тремора, затруднения дыхания, гипервентиляции. Они часто сопровождаются болями в грудной клетке, учащенным мочеиспусканием, гипергидрозом, ощущением дурноты, головокружением. Как правило, панические атаки (в 90% случаев) возникают в период «выключения», когда заканчивается действие противопаркинсонических средств и отмечается нарастание двигательных нарушений [14].

Тревога при БП также связана с нейротрансмиттерными расстройствами (нарушением синтеза норадреналина, серотонина, дофамина, ГАМК). Кроме того, тревога, как и депрессия, может быть реакцией больного на хрони-

ческое неизлечимое заболевание.

Лечение больных БП с проявлениями тревоги прежде всего должно предусматривать оптимизацию противопаркинсонической терапии с уменьшением эпизодов «выключения». В последующем при недостаточном эффекте назначают небольшие дозы коротко действующих бензодиазепинов, например алпразолама 0,5-1 мг три раза в день. Алпразолам обладает анксиолитическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим действием; умеренным антидепрессивным эффектом. При наличии когнитивных нарушений у больных БП доза бензодиазепинов должна быть меньшей, курс лечения не должен превышать шести недель во избежание появления толерантности.

Апатия проявляется снижением эмоциональности, работоспособности, мотивации и интереса к окружающему. Апатия часто ошибочно диагностируется как депрессия при БП, хотя в ряде случаев может с ней сочетаться. Депрессия и апатия проявляются такими общими симптомами, как гипомимия, снижение интереса к увлечениям, социальная изоляция. Предполагают, что при апатии у больных БП нарушается функция лобной коры.

Таким образом, с целью улучшения повседневной активности, качества жизни больных БП и их родственников необходимо проводить адекватную терапию не только двигательных нарушений, но и аффективных расстройств, сопровождающих это заболевание.

На кафедре неврологии РМАПО и Центре экстрапирамидных заболеваний было проведено исследование влияния прамипексола (мирапекса) на степень выраженности депрессивного синдрома и показателя качества жизни больных БП.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находился 121 больной БП (ж=67, м=54) в возрасте от 43 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил $61,4 \pm 10,1$ лет; средняя степень тяжести по Хен–Яру – $2,7 \pm 0,7$ балла; продолжительность заболевания – $8,1 \pm 6,9$ лет.

Всем больным проводилась оценка степени тяжести БП по стандартным шкалам Хен–Яра и UPDRS. Степень выраженности депрессивного синдрома оценивалась по шкале депрессии Гамильтона, показатели качества жизни – по шкале PDQ-39.

Больные БП были разделены на две группы: основную группу (n=59), у представителей которой с помощью шкал был выявлен депрессивный синдром, и группу сравнения (n= 62), у пациентов из которой не было выявлено аффективных нарушений. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности и степени тяжести заболевания, длительности терапии препаратами леводопы.

Депрессивная симптоматика была выявлена у 59 пациентов основной группы (ж=39, м=20). Ухудшение показателей качества жизни (по шкале PDQ-39) у больных БП с депрессивным синдромом составило 23,4% (p<0,05) по сравнению с группой больных без аффективных нарушений.

Всем больным основной группы была проведена коррекция противопаркинсонической терапии, что привело к значительному регрессу двигательных нарушений и уменьшению депрессивных расстройств у 35,5 % пациентов. Основным подходом к коррекции противопаркинсонической терапии в исследовании явилось назначение больным БП прамипексола (n=41) в средней суточной дозе 3,14 мг на протяжении трех месяцев. На фоне терапии прамипексолом отмечалось уменьшение степени выраженности депрессии по шкале Гамильтона: на ранней стадии БП – на 33,3% и на развернутых стадиях заболевания – на 30,1% (p<0,05). Отмечено также и улучшение показателя качества жизни больных на 17,5% по сравнению с исходным уровнем (p<0,05).

Таким образом, депрессия, тревога и апатия являются характерными немоторными проявлениями болезни Паркинсона, влияющими на повседневную активность и качество жизни пациентов и их родственников. Патогенез аффективных нарушений при БП связан с нейромедиаторными расстройствами и психологической реакцией больного на неизлечимое неуклонно прогрессирующее заболевание.

Адекватная коррекция не только двигательных нарушений, но и аффективных расстройств, сопровождающих БП, достоверно улучшает показатели качества жизни больных.

Прамипексол является агонистом дофаминовых рецепторов новой генерации, обладающим выраженным симптоматическим противопаркинсоническим эффектом; он также в высокой степени эффективен для коррекции аффективных нарушений, которые являются наиболее частыми немоторными проявлениями БП. Назначение прамипексола пациентам БП является альтернативой терапии антидепрессантами, которые часто у пожилых больных вызывают побочные эффекты.

Дальнейшее углубленное изучение нейрхимических, патофизиологических и психологических механизмов развития аффективных расстройств улучшит перспективы фармакотерапии болезни Паркинсона.

Литература

1. Голубев В.Л. Депрессия и паркинсонизм. М., 2000.
2. Смулевич А.Б. Клиника и систематика депрессий у соматически больных. Русский мед. журн. 1998; 2: 10-15.
3. Aarsland D., Larsen J.P., Karlsen K. et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1999; 14: 866-874.
4. Brooks D.J., Doder M. Depression in Parkinson's disease. Curr. Opin. Neurol. 2001; 14: 456-470.
5. Corrigan M.N., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. Depress. Anxiety. 2000; 11: 58-65.
6. Cummings J.L. Depression in Parkinson's disease. Am. J. Psychiatry. 1992; 149: 443-454.
7. Dooneief G., Mirabello E., Bell K., et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. Arch. Neurol. 1992; 49: 305-307.
8. Drevets W.C. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. Annu. Rev. Med. 1998; 49: 341-361.

9. Hillen M., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1180-1183.
10. Oertel W.H., Hoglinger G.U., Caraceni T. et al. Depression in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 2001; 86: 373-383.
11. Reichmann H., Brecht H. M., Kraus P.H. et al. Pramipexole in Parkinson disease. Results of a treatment observation. *Nervenarzt.* 2002; 73: 745-750.
12. Richard I.H., Schiffer R.B., Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1996; 8: 383-392.
13. Starkstein S.E., Preziosi T.J., Bolduc P.L. and Robinson R.G. Depression in Parkinson's disease. *J. Nerv. Mental. Dis.* 1990; 178: 27-31.
14. Vazquez A., Jimenez- Jimenez F.J., Garcia-Ruiz P., Garcia-Urra D. "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol. Scand.* 1993; 87: 14-18.

Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви

О.С. Левин, М.А. Аникина

*Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования;
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

Болезнь Паркинсона (БП) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ) относятся к группе нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением и агрегацией в клетках головного мозга белка α -синуклеина. На определенном этапе дегенеративного процесса из агрегатов α -синуклеина образуются внутриклеточные включения — тельца Леви, которые являются патоморфологическим маркером обоих заболеваний. В настоящее время нет единого мнения о том, считать ли БП и ДТЛ двумя разными заболеваниями или частями спектра одного заболевания [1, 3, 5, 7, 13].

Деменция — облигатное проявление ДТЛ, возникающее уже на ранней стадии заболевания, тогда как в классических случаях БП деменция развивается лишь на поздней стадии заболевания и не является облигатным признаком. Это отражает различия в последовательности вовлечения в дегенеративный процесс определенных частей головного мозга. При БП дегенеративный процесс первоначально вовлекает ствол мозга и в дальнейшем распространяется на лимбическую систему и кору. При ДТЛ кора и лимбическая система вовлекаются уже на ранних стадиях заболевания. Таким образом, при наличии различий в начальных стадиях заболеваний, на поздних стадиях клиническая и патоморфологическая картина БП и ДТЛ и, соответственно, подходы к лечению схожи, что дает основание рассматривать их основные клинические проявления совместно [3, 16, 17].

Частота психотических нарушений при БП и ДТЛ

Психотические нарушения (ПН) — одно из частых проявлений БП и ДТЛ, которое редко возникает у пациентов с паркинсонизмом иной природы и в силу этого может рассматриваться как диагностический признак этих заболеваний [17]. В исследованиях с наиболее строгой методологией частота ПН при БП колеблется от 20 до 30%, а при учете так называемых «малых форм» (иллюзий и экстракампильных феноменов) — увеличивается до 40–50%. При длительном многолетнем наблюдении за избранной когортой больных частота ПН достигает 80% [10]. При ДТЛ ПН развиваются раньше, и их частота быстрее достигает примерно того же уровня 80%. В то же время следует подчеркнуть, что ПН не являются облигатным признаком ДТЛ.

Наличие ПН как при БП, так и при ДТЛ служит неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциируясь с быстрым темпом когнитивного снижения, утратой бытовой независимости и перспективой вынужденного помещения пациента в психоневрологический стационар или интернат, более ранним летальным исходом. Появление ПН влечет за собой ограничение возможностей противопаркинсонической терапии, снижение ее эффективности, быстрое ограничение мобильности, что также сопряжено с повышением уровня смертности (независимо от длительности заболевания) [11].

Клиническая феноменология

ПН при ДТЛ и БП образуют широкий спектр, в рамках которого условно можно выделить 6 основных типов ПН: экстракампильные (малые) галлюцинации, истинные галлюцинации различных модальностей (зрительные, слуховые, тактильные, соматические, мультимодальные), иллюзии, бредовые расстройства, нарушения идентификации, делирий [2, 15, 16].

«Малые (экстракампильные) галлюцинации» представлены так называемым фантомными феноменами «присутствия» и «прохождения». Экстракампильные галлюцинации часто являются начальным этапом развития ПН, предвещая появление более выраженных их вариантов.

Зрительные галлюцинации — один из наиболее частых вариантов ПН, которые эволюционируют от мимолетных туманных видений до четких, реалистичных стойких изображений животных, знакомых или незнакомых

людей (часто – умерших родственников). К зрительным галлюцинациям близка так называемая «селективная диплопия», характеризующаяся транзиторным удвоением части поля зрения.

Репертуар галлюцинаций у конкретного пациента относительно стереотипен, но со временем может меняться. Зрительные галлюцинации могут сопровождаться бредом, связанным с ними по содержанию, который таким образом можно рассматривать как их вторичную бредовую интерпретацию.

Слуховые галлюцинации встречаются реже. Они проявляются «внешними» голосами, звоном, шумом, шаркающими шагами, стуком в дверь. Пациент может «слышать» как его окликают по имени, музыку или шепот. «Внутренний голос», директивно отдающий команды пациенту, не характерен. Слуховые галлюцинации чаще всего сопровождают зрительные галлюцинации и соответствуют им по содержанию (например, больной слышит голос привидевшегося человека), но у небольшой части пациентов (примерно 10%) описаны изолированные слуховые галлюцинации.

Галлюцинации иных модальностей. Возможны обонятельные, вкусовые, тактильные, соматические галлюцинации.

Иллюзии являются искажением восприятия реально существующих предметов. Иллюзии нельзя считать начальным этапом развития ПН, они могут появляться как до зрительных галлюцинаций, так и на фоне развернутой полиморфной психотической симптоматики.

Бредовые нарушения. Наиболее часто встречаются бред ревности и супружеской неверности («синдром Отелло»), ущерба, преследования, отношения.

К особой разновидности бредоподобных нарушений относятся синдромы, связанные с нарушением идентификации людей, домашних животных, предметов, окружающей обстановки [9]. Наиболее частым синдромом нарушения идентификации является синдром Капгра, который характеризуется стойкой верой больного в то, что близкого ему человека (обычно супруга) заменили идентично выглядящим двойником [12].

Делирий характеризуется эпизодами острой спутанности сознания, сопровождающейся флуктуирующим нарушением внимания, вегетативной активацией, дезориентацией во времени и пространстве, нарушение интерпретации событий и восприятия внешних стимулов, исчезновением критики, мультимодальными галлюцинациями и бредом.

Факторы риска

К основным факторам риска развития ПН относятся когнитивные нарушения, пожилой возраст, продолжительность заболевания, наличие нарушений сна, депрессии, сенсорной депривации (например, слепоты или глухоты). ПН чаще встречается на поздней стадии БП у больных с акинетико-ригидной формой и тяжелым двигательным дефектом (выраженными аксиальными нарушениями и постуральной неустойчивостью), выраженной вегетативной недостаточностью, часто принимающих комбинацию противопаркинсонических средств. Раннее развитие ПН (в первые годы заболевания – на фоне легких проявлений паркинсонизма и применении малых доз противопаркинсонических средств) свидетельствует в пользу ДТЛ.

У всех больных ДТЛ (по определению) и у большинства больных БП ПН проявляются на фоне выраженного когнитивного снижения, достигающего степени деменции. Некоторые варианты ПН (например, экстракампильные или зрительные галлюцинации) у больных БП могут развиваться на фоне относительно сохранного когнитивного статуса, но и в этом случае они служат предикторами последующего когнитивного снижения. Для развития ПН имеет значение не только общее когнитивное снижение, но и особый нейропсихологический профиль, включающий относительно преимущественное нарушение регуляторных и зрительно-пространственных функций [6, 11, 14].

Провоцирующие факторы

Провоцирующие факторы имеют тесную временную связь с появлением ПН, однако их нельзя назвать причиной ПН, поскольку их психогенное действие проявляется при наличии целого ряда условий, в том числе указанных выше факторов риска, имеющих, в отличие от провоцирующих факторов, более стойкий характер. К основным провоцирующим факторам относятся действие противопаркинсонических и седативных средств, интеркуррентные заболевания (инфекции, цереброваскулярные и соматические заболевания), метаболические нарушения, травмы, оперативные вмешательства, особенно проводимые под общей анестезией, дегидратация, интоксикации и болевые синдромы. Вместе с тем ПН при ДТЛ и, в меньшей степени, при БП с деменцией, могут носить спонтанный характер [2, 10, 16].

Роль противопаркинсонических средств

Способность провоцировать ПН у больных БП и ДТЛ свойственна всем противопаркинсоническим средствам. В течение длительного времени ПН рассматривались как побочное действие противопаркинсонических средств, и их появление считалось признаком их относительной передозировки. В этом, безусловно, имеется значительная доля истины, поскольку развитие ПН особенно часто связано с началом приема какого-либо противопаркинсонического средства или повышением его дозы, а прекращение приема этого средства нередко приводит к регрессу

ПН, хотя бы временному. Тем не менее, ПН были описаны у пациентов с БП до появления леводопы и других современных противопаркинсонических средств. Хотя ПН при БП обычно возникают у больных, принимающих дофаминергические препараты, зависимость между развитием галлюцинаций и дозой этих препаратов выявляется более или менее постоянно лишь на ранней стадии заболевания, но утрачивается при последующем его прогрессировании. На поздней стадии средняя доза леводопы и других противопаркинсонических средств в группах больных, имеющих и не имеющих ПН, существенно не отличается. Тем не менее, иногда ПН связаны с моторными флуктуациями: они могут возникать как в периоде «включения», так и в периоде «выключения» – в частности, в периоде «выключения» описан бред преследования, проходивший с началом действия очередной дозы леводопы, а в состоянии «включения» – бред величия. При ДТЛ связь ПН с противопаркинсонической терапией еще слабее, чем при БП: ПН часто возникают спонтанно или на фоне малых доз дофаминергических средств и длительно сохраняются после отмены «вызвавшего» их препарата [2, 6, 11].

О роли внутренних факторов, связанных с особенностями дегенеративного процесса при БП и ДТЛ, свидетельствует также крайняя редкость ПН (даже на фоне приема больших доз дофаминергических средств) при других заболеваниях, поражающих базальные ганглии и проявляющихся как паркинсонизмом, так и деменцией (например, при кортикобазальной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе, мультисистемной атрофии или цереброваскулярной патологии). Таким образом, специфика дегенеративного процесса, лежащего в основе БП и ДТЛ и связанного с накоплением агрегатов альфа-синуклеина в определенных отделах мозга создает предпосылки к развитию ПН, в то время как противопаркинсонические препараты лишь выявляют сформировавшуюся предрасположенность. С этой точки зрения исследование ПН и их предпосылок имеет важное значение для понимания сути патологического процесса при БП и ДТЛ.

Патогенез

Экзогенная гипотеза опирается на связь большинства случаев ПН с внешним воздействием, в первую очередь с влиянием лекарственных препаратов.

Гипотеза критической локализации поражения исходит из предположения, что ключевым фактором в развитии ПН является локализация нейродегенеративных изменений (например в правой височно-лимбической или лобной областях, а также в структурах зрительного анализатора). Наиболее вероятно, что ПН возникают в результате сочетанного поражения нескольких функциональных систем

Гипотеза нейрохимического дисбаланса исходит из предположений о связи психотических нарушений с дисфункцией основных нейромедиаторных систем головного мозга. О роли относительной гиперактивности дофаминергической системы в развитии ПН свидетельствует их связь с приемом дофаминергических средств, а также возможность их коррекции с помощью нейролептиков, которые реализуют антипсихотическое действие через блокаду дофаминовых рецепторов. Предполагают, что определенный вклад в развитие ПН может вносить денервационная гиперчувствительность в мезокортиколимбической системе, выявляющая при приеме дофаминергических средств. С другой стороны, важной предпосылкой ПН является относительное или абсолютное снижение активности холинергической системы, вызванное дегенерацией базального ядра Мейнерта. Это подтверждается способностью холинолитиков провоцировать развитие психоза. Роль дисфункции серотонинергической системы исследована хуже, но может быть существенной. Возможно, именно блокадой 5-HT_{2A} рецепторов объясняется антипсихотический эффект клозапина. Таким образом, в основе развития ПН при ДТЛ и БПД может лежать дисбаланс трех нейрохимических систем с относительной гиперактивностью дофаминергической и серотонинергической систем (с одной стороны) и абсолютной или относительной гипофункцией холинергической системы с другой стороны. Это положение служит основой для коррекции ПН [2, 11, 14].

Гипногенная гипотеза связывает развитие ПН у больных БП с нарушением регуляции фазы сна с быстрыми движениями глаз, в результате которого она возникает в период бодрствования и потенциально может служить субстратом галлюцинаций («сны наяву»).

Основные подходы к лечению ПН при БП и ДТЛ

К основным мерам по коррекции ПН относятся: устранение провоцирующих факторов, включая изменение схемы противопаркинсонических средств, назначение антипсихотических средств и ингибиторов холинэстеразы.

Устранение провоцирующих факторов включает меры по ликвидации водно-электролитных нарушений, коррекции нарушений зрения, терапии сопутствующих заболеваний, оптимизации противопаркинсонической терапии, отмену других препаратов, способных спровоцировать ПН (средств с холинолитическим действием, анксиолитиков, антигистминных средств). Для исключения мозговой гематомы или инсульта могут потребоваться КТ или МРТ головы.

При коррекции схемы противопаркинсонической терапии нужно иметь в виду, что ПН может спровоцировать любой противопаркинсонический препарат, а также тот факт, что галлюцинаторно-бредовые нарушения чаще возникают у лиц, принимающих комбинацию противопаркинсонических средств. Поэтому из прагматических соображений связывать развитие психоза следует не с каким-то одним из набора назначенных препаратов, даже если он был назначен непосредственно перед развитием ПН, а с эффектом всей комбинации. Исходя из этого, следует

не искать «препарат-виновник», а последовательно удалять препараты, характеризующиеся наиболее низким соотношением противопаркинсонической активности и психотропного потенциала, обычно в следующем порядке: холинолитик — селегилин — амантадин — агонист дофаминовых рецепторов — ингибитор КОМТ. При сохранении ПН в последнюю очередь следует снизить дозу леводопы (но ее полная отмена грозит развитием угрожающей жизни острой декомпенсации БП!).

Антипсихотические средства показаны при необходимости быстрого купирования ПН, а также в том случае, когда необходимое для коррекции ПН снижение дозы леводопы угрожает значительным ограничением двигательной активности. Применение «типичных» нейролептиков и некоторых атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин), эффективно блокирующих D₂-рецепторы, чревато резким усугублением симптомов паркинсонизма вплоть до акинетического криза. Этот же недостаток свойственен арипипразолу и зипразидону [11, 16].

Препаратами выбора для купирования ПН у больных паркинсонизмом остаются клозапин и кветиапин. Клозапин в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения психозов при БП — это единственный препарат, эффективность которого подтверждена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. У больных паркинсонизмом эффективны малые дозы клозапина (6,25–75 мг/сут), которые назначаются однократно на ночь. Главным недостатком клозапина является риск развития лейкопении и агранулоцитоза и еженедельного исследования числа лейкоцитов в крови.

Главным достоинством кветиапина является отсутствие главного недостатка клозапина. Поэтому, несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности при БП, препарат широко применяется в клинической практике как альтернатива клозапину. Эффективная доза кветиапина колеблется от 25 до 200 мг/сут. Блокируя α 1-адренорецепторы, препарат может вызывать усугубление ортостатической гипотензии, которая часто выявляется у пациентов с БПД и ДТЛ.

Ингибиторы холинэстеразы способствуют коррекции ПН за счет усиления активности холинергической системы. В крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXPRESS было показано благоприятное влияние ривастигмина на когнитивный статус, повседневную активность, нейропсихиатрическую симптоматику у больных БП с деменцией. Ретроспективный анализ показал, что максимальная разница с плацебо в терапевтическом эффекте была получена у пациентов, имевших галлюцинации. У этой категории пациентов на фоне применения плацебо отмечалось быстрое когнитивное снижение, что указывает на галлюцинации как на предиктор более агрессивного течения нейродегенеративного процесса [8]. Поэтому назначение одного из ингибиторов холинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил) следует рассматривать как практически облигатный компонент лечения больных со склонностью к ПН. Теоретически возможное (за усиления холинергической активности в стриатуме) ухудшение двигательных функций не отмечено, за исключением некоторого усиления тремора (у 10% пациентов), которое, однако, не требовало корректив в лечении.

В целом, ингибиторы холинэстеразы оказывают более медленное действие на ПН, чем нейролептики, однако в долгосрочной перспективе на фоне их приема потребность в приеме нейролептиков уменьшается, что может улучшать долгосрочный прогноз. Кроме того, применение ингибиторов холинэстеразы перспективно у данной категории больных ввиду возможного благоприятного влияния на риск падений, который достаточно высок у данной категории больных. Вследствие возможного ваготонического действия ингибиторов холинэстеразы на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы сердца необходима осторожность при применении препаратов у пациентов с нарушением сердечного ритма с тенденцией к брадикардии.

Литература

1. Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменция с тельцами Леви. Неврол. журн. 1998; 5: 57-61.
2. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М: Медпресс-информ, 2002: 233-256.
3. Левин О.С. Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения. М., 2006.
4. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Левин О.С., Амосова Н.А., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Сравнительное клинико-нейропсихологическое исследование больных болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви. Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова 2004; 1: 37-42.
6. Левин О.С., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование. Неврол. журн. 2002; 5: 21-28.
7. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви. Неврол. журн. 2004; 1: 4-11.
8. Burn D., Emre M., McKeith I. et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. Mov. Disord. 2006; 21: 1899-1907.
9. Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications. J. Neurol. 2009; 72: 80-87.
10. Fenelon G., Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2010; 289: 12-17.
11. Goetz C., Diederich N., Fenelon G. Psychosis in Parkinson disease. In: K.R. Chaudhuri et al. (eds). Non-motor symptoms of Parkinson's disease. Oxford, 2009: 147-163.
12. Josephs K.A. Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. Arch. Neurol. 2007; 64: 1762-1766.
13. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. et al. Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863-1872.
14. Poewe W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate. Pract. Neurol. 2008; 8: 238-241.
15. Ravina B., Marder K., Fernandez H.H. et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH work group. Mov. Disord. 2007; 8: 1061-1068.
16. Weintraub D., Hurtig H. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 1491-1498.
17. Williams D.R., Warren J.P., Lees A.J. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2008; 79: P652-655.

Импульсивно-компульсивные нарушения при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова, Е.М. Евдокимова

*Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования;
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

Наиболее эффективными в лечении болезни Паркинсона (БП) являются дофаминергические препараты, которые могут вызывать поведенческие расстройства, среди которых часто встречаются импульсивно-компульсивные нарушения (ИКН). Данные о распространённости и частоте ИКН при болезни Паркинсона противоречивы: от 3,5% до 27,3% [23].

Ранний опыт прошлого столетия применения высоких доз леводопы без периферического ингибирования ДОФА-декарбоксилазы при БП выявлял частое появление психоневрологических нарушений, в том числе гипомании, психоза, бессонницы, агрессии, импульсивных поведенческих расстройств и преходящего внезапного чувства интенсивного возбуждения [6]. Кроме того, сообщалось о заметном увеличении либидо. Позже была выявлена связь между развитием гиперсексуальности и началом терапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) и леводопой у больных БП [20]. В 1994 году Friedman впервые выявил связь развития пандинга с лекарственными средствами у больных БП [9].

В 2000 г впервые были описаны случаи дофаминового дизрегуляционного синдрома (ДДС) и игромании у больных БП, принимавших АДР [12, 21].

Распространённость

Общее определение ИКН включает в себя «повторяющиеся действия с/или без побуждения, связанные с негативными последствиями» [22].

При обзоре исследований, проведенных в клиниках двигательных расстройств Италии, Великобритании и США для выявления распространённости ИКН у больных БП, частота встречаемости игромании составила от 3% до 8%, в то время как распространённость игромании среди общей популяции североамериканского населения составляла лишь 1,7% [2, 22, 23]. Исследования, проведенные двумя независимыми группами в Канаде и США, в каждое из которых вошли 250–300 пациентов с БП, выявили, что в каждой группе встречается 6–7% пациентов с наличием критериев ИКН. При этом игромания и гиперсексуальность составляли 2–4%, а шопингомания – 5,8% случаев. Среди пациентов с БП, принимавших АДР, у 13,7% наблюдались ИКН, тогда как при приёме препаратов леводопы распространённость данных расстройств составила всего лишь 0,7% [22, 23]. По данным Evans с соавт. [7], распространённость пандинга при использовании структурированного клинического вопросника составила 14%. Частота компульсивного приёма дофаминергических препаратов, известного как «дофаминовый дизрегуляционный синдром» (ДДС), составляет от 3,4% до 4,0% среди больных БП [12]. Во всех исследованиях различных авторов для выявления ИКН у пациентов с БП использовались различные рейтинговые шкалы и вопросники, а также диагностические критерии.

Факторы риска

Целесообразно выделять 3 группы факторов риска возникновения ИКН: личностные, нозогенные (связанные с заболеванием) и медикаментозные.

К личностным факторам риска можно отнести: особенности поведения; определённые черты характера (импульсивность, поиск новизны ощущений); пол; молодой возраст; холостяцкую жизнь; семейную склонность к злоупотреблению алкоголем; личный анамнез злоупотребления алкоголем; семейную склонность к азартным играм; склонность к депрессиям.

К нозогенным факторам целесообразно отнести ранний дебют заболевания; наличие когнитивных и аффективных нарушений

К медикаментозным факторам относятся приём АДР и высокие дозы дофаминергических препаратов.

Клинический спектр проявлений импульсивно-компульсивных нарушений при БП

В соответствии с четвёртым изданием Руководства по диагностике и статистике психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV), нарушения импульсного контроля характеризуются «неспособностью противостоять импульсу, побуждению или искушению для выполнения действий, вредных для человека или окружающих» [1].

Обсессивно-компульсивные нарушения (ОКН) — синдром навязчивых состояний, который может проявляться обсессиями и компульсиями. Обсессии — стереотипные навязчивые мысли, ощущения, чувства, импульсы к выполнению определенных действий, которые могут казаться больному бессмысленными, но не поддаются его произвольному контролю. Компульсии — стереотипно повторяющиеся действия, которые разрешают внутреннее напряжение, создаваемое обсессиями. Эти влечения возникают вопреки разуму, воле, чувствам; нередко они являются неприемлемыми для больного, противоречат его морально-этическим свойствам. Эти влечения осознаются больным как неправильные и тягостно им переживаются.

Наличие ОКН у больных БП подтверждено рядом исследований [5, 17]. ОКН чаще встречаются на развернутых стадиях БП. Предполагается ведущая роль нарушения функций нейрональных связей, объединяющих переднюю поясную извилину, орбитофронтальную кору, полосатое тело, таламус, миндалевидное тело, мезенцефальные дофаминергические пути и серотонинергические нейроны в возникновении обсессивно-компульсивных нарушений при БП [13].

Хотя ИКН отличаются от ОКН, есть феноменологическое дублирование, возможно, указывающее на общность определенных нейробиологических механизмов [7]. При обоих расстройствах поведение должно быть «чрезмерным», приводить к «значительному ухудшению» в основных сферах жизни и удовлетворять диагностическим критериям.

Клинические проявления ИКН и ОКН при БП разнообразны: игромания; гиперсексуальность; навязчивый шопинг; компульсивное переедание; навязчивый приём медикаментов; пандинг; дофаминовый дизрегуляторный синдром.

Нарушение импульсного контроля (контроля побуждений) и обсессивно-компульсивные расстройства при БП развиваются у 7% больных, получающих дофаминергическую терапию [16]. К ним относят: многократное преувеличение имевшихся ранее пристрастий, привычек, хобби (рыбалка, садоводство); патологическую склонность к азартным играм, видеоиграм; неконтролируемые покупки; гиперсексуальность, компульсивное переедание; бесцельное стереотипное поведение (пандинг). Пандинг проявляется бесцельными манипуляциями с различными объектами (мытьё, натирание, взвешивание), открыванием и закрыванием дверей, снятием и надеванием одежды, перемещением вещей в заданном порядке, сортировкой предметов по определенному признаку, расстановкой предметов по местам [11, 22].

Игромания определяется как стойкое, повторяющееся, неадекватное игровое поведение [1]. Для нее характерны озабоченность азартными играми, трата большого количества денег, безуспешность попыток контролировать влечение к азартным играм, беспокойство или раздражительность при уменьшении времяпровождения за играми, лживость по поводу азартных игр, поиск нелегальных способов заработка, наличие криминальных действий, материальная зависимость от других. Игромания при БП наиболее часто проявляется азартными играми в интернете, игрой в бинго; реже — посещением казино, участием в лотереях, лошадиных или собачьих бегах [10].

Для гиперсексуальности характерны сексуальные мысли или поведение чрезмерного или атипичного характера: постоянные сексуальные фантазии; чрезмерный запрос секса от супруга или партнера; беспорядочные половые связи; навязчивая мастурбация, использование порнографии или секса по телефону; сексуальные извращения. Это поведение вызывает стресс у больного [22].

При компульсивном переедании пациенты потребляют пищу в больших количествах, часто — в вечернее и ночное время, что приводит к значительному увеличению веса [19]. Это контрастирует с развернутыми стадиями БП, при которых пациенты теряют вес в результате повышенного расхода энергии при наличии выраженных дискинезий, снижения аппетита, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и депрессии. Для компульсивного переедания характерны повторяющиеся эпизоды поглощения большого количества пищи с потерей контроля, высокая скорость употребления пищи, неприятное чувство насыщения, поедание большого количества пищи при отсутствии чувства голода, ощущение чувства вины и отвращения после еды, прием пищи в одиночестве из-за стыда перед другими по поводу большого количества съеденного [1].

Для шопингомании характерны: неадекватная озабоченность покупками или походами по магазинам; навязчивое влечение совершать в невероятных количествах покупки, не соотносясь с необходимостью и затраченным временем. Это расстройство оказывает существенное влияние на социальную и профессиональную деятельность больных, приводит к существенным финансовым проблемам [18]. Лица с шопингоманией часто описывают нарастающий порыв или тревогу, которые проходят только после завершения покупки [3]. Больные могут остаться в конечном итоге с огромными долгами, а их дома будут переполнены ненужными вещами. Некоторые исследователи считают, что компульсивное воровство в магазинах (клептомания) может быть тесно связано с шопингоманией [14].

Для пандинга характерны одержимость совершения сложных повторяющихся бессмысленных действий с предметами (перебирание, сборка, сортировка, перекладывание), или более сложных, таких как хоббизм (садоводство, живопись), писательство или чрезмерное пользование компьютером [7]. При этом больные понимают непродуктивность этих действий, но не могут им противодействовать. Классические примеры при БП включают коллекционирование или сортировку предметов, сбор или демонтаж бытовой техники, уход за собой, расширенные монологи, прогулки, пение, рисование, игру на музыкальном инструменте, ремонт вещей. Эти действия длительно повторяются, больному от них трудно абстрагироваться (например, они продолжаются в течение ночи), их прерывание вызывает раздражение. Пандинг у большинства больных появляется внезапно и только в период «включения» на фоне максимального эффекта дофаминергических средств [7]. В отличие от обсессивно-компульсивных нарушений при пандинге отсутствуют навязчивые мысли, связанных с поведением больного (когда, например, уборка не выполняется в ответ на боязнь микробов или грязи).

Навязчивый прием медикаментов [12] характеризуется чрезмерным приемом дофаминергических средств во все возрастающих дозах, неадекватных для контроля двигательных симптомов заболевания. При этом пациенты игнорируют возникающие поведенческие расстройства и выраженные лекарственные дискинезии; отмечаются нарушения социальной и профессиональной деятельности. При снижении дозы дофаминергических препаратов появляется синдром отмены (появление тревоги и раздражительности, агрессии, ангедонии, апатии, панических атак и др.).

Компульсивный прием дофаминергических препаратов является важным компонентом дофаминового дизрегуляционного синдрома (ДДС) при БП, для которого со стороны больных БП характерны требования назначения высоких доз АДР и препаратов леводопы. При этом больные часто жалуются на мифическую неэффективность терапии, агравируют симптомы при осмотре, принимают препараты в ночное время, делают большое количество запасов лекарств. В период «включения» у них отмечаются эйфория, гипоманиакальное состояние, они страстно стремятся к приему очередной дозы; в период «выключения» — отмечаются депрессия, психомоторная заторможенность. ДДС обычно развивается как осложнение долгосрочной дофаминергической терапии при БП [12].

Патогенез импульсивно-компульсивных нарушений при БП остается неясным. Исследователи с уверенностью утверждают, что дофаминергические препараты, в частности, АДР, способны вызвать ИКН только у небольшой части пациентов. Изучение патогенеза ИКН при БП проводится по 3 направлениям: 1) обстоятельства, при которых возникают данные поведенческие расстройства; 2) возможные нейробиологические пусковые механизмы; 3) возможные нейрофизиологические и генетические факторы.

Риск развития ИКН при БП увеличивается в 3 раза, когда пациенты принимают АДР. Одним из наиболее интересных результатов, полученных при исследованиях этого феномена, было отсутствие существенной роли величины суточной дозы АДР [23].

В развитии ИКН при БП предполагают роль избыточной стимуляции дофаминовых рецепторов лимбической системы, увеличения чувствительности стриатума, активизации систем мотивации, увеличения синтеза дофамина в стриатуме. У пациентов с БП и ИКН, находящихся на постоянной дофаминергической терапии, в состоянии покоя отмечается увеличение притока крови в орбитофронтальной коре, миндалинах и в бледном шаре, что указывает на относительно гиперактивность этих областей [4].

Дофаминергический дефицит у пациентов с БП наблюдается не только в нигростриарной системе, но и в мезокортиколимбических структурах, влияющих на прилежащее ядро, орбито-фронтальную кору, переднюю поясную кору, миндалины и гиппокамп [15]. Все эти зоны участвуют в модуляции поведения, обучения, мотиваций, принятия решений. При БП мезокортикальные и мезолимбические системы могут претерпевать фармакологические изменения на фоне длительной дофаминергической терапии, что приводит к так называемой «передозировке». Развитие ИКН может быть связано с взаимодействием конкретных фармакологических триггеров с внутренними нейробиологическими факторами.

Основными подходами к терапии ИКН при БП являются: коррекция противопаркинсонической терапии (уменьшение дозы препаратов леводопы и АДР или постепенная отмена АДР); психотерапия; назначение психотропных средств (атипичные нейролептики, препараты лития, антиконвульсанты).

На кафедре неврологии РМАПО и Центре экстрапирамидных заболеваний было проведено исследование, целью которого являлось определение частоты и спектра ИКН у больных БП, получающих дофаминергическую терапию.

Пациенты

Было обследовано 100 больных БП, у 15 из них (м:ж = 9:6) были выявлены проявления ИКН. Средний возраст пациентов составил 64 года, продолжительность заболевания — 12 лет, стадия заболевания (Хен—Яр) — 3,5 балла, продолжительность дофаминергической терапии — 11 лет. Доза препаратов леводопы составила 1 500 мг/сутки; эквивалентная по леводопе доза АДР (прамипексола, пирибедила) — 300 мг/сутки.

Методы исследования

Для оценки степени тяжести БП использовались функциональная шкала Хен—Яра и унифицированная шкала оценки БП (Unified Parkinson's Disease rating Scale, UPDRS).

Для выявления ИКН использовался Вопросник импульсивно-компульсивных расстройств при БП [24].

В результате исследования пандинг был выявлен у 60% больных, навязчивый прием препаратов леводопы — у 46,6%, компульсивное переедание — у 26,7%, гиперсексуальность — у 20%, шопингомания — у 6,7% пациентов. У 6 пациентов из 15 отмечалось сразу несколько клинических вариантов ИКН (например, гиперсексуальность + пандинг, и т.д.).

Пандинг проявлялся повторяющимися бесцельными непродуктивными действиями в виде сортировки одежды, перебирания инструментов, разборкой и сборкой компьютера, бесконечным коллекционированием аквариумных рыбок, сбором стаканчиков из-под йогурта, бесконечным решением кроссвордов. Выявлены несколько случаев графомании и рисования картин на картонных упаковках из-под магазинной тары. Интересно, что характер пандинга был связан с предшествующей профессиональной деятельностью больных.

При навязчивом приеме препаратов максимальная суточная доза леводопы у больных БП составила 2 000 мг. У пациентов появлялись вспышки агрессии при желании получить дополнительные дозы препаратов леводопы, накопительство лекарств в тайне от родственников, ночной прием лекарственных средств. На фоне приема очередной дозы леводопы отмечались прилив сил, улучшение настроения, ускорение мышления, темпа речи, эйфория.

Компульсивное переедание проявлялось постоянным чувством голода, отсутствием насыщения, ночным приемом пищи, ощущением вины после еды.

Гиперсексуальность проявлялась постоянными сексуальными фантазиями, чрезмерным запросом секса от партнера, просмотром фильмов и журналов порнографического характера.

Шопингомания проявлялась бессмысленными покупками и тратой всех денежных средств до копейки, которые были на руках в определенный момент посещения магазина.

Заключение

Таким образом, ятрогенные ИКН при БП нуждаются в более точной диагностике. Для их выявления необходимо использование специальных вопросников и шкал. Основными факторами риска ИКН при БП являются высокие дозы леводопы и терапия препаратами из группы АДР. Лечение ятрогенных ИКН при БП прежде всего предусматривает пересмотр дофаминергической терапии.

Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
2. Avanzi M., Baratti M., Cabrini S. et al. The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioral phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 257-258.
3. Black D.W. A review of compulsive buying disorder. *World Psychiatry* 2007; 6: 14-18.
4. Cilia R., Siri C., Marotta G. et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1604-1611.
5. De Sousa A. Obsessive compulsive symptoms in idiopathic Parkinson's disease. *J. Pakistan Psych. Soc.* 2008; 5: 13.
6. Damasio A.R., Lobo-Antuanez J., Macedo C. Psychiatric aspects in Parkinsonism treated with L-dopa. *J. Neurol. Parkinson's disease* 1971; 34: 502-507.
7. Evans A.H., Katzenschlager R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19: 397-405.
8. Fasano A., Elia A.E., Soleti F. et al. Punding and computer addiction in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1217-1218.
9. Friedman J. Punding on levodopa. *Biol. Psychiatry* 1994; 36: 350-351.
10. Gallagher D.A., O'Sullivan S.S., Evans A.H. et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1757-1763.
11. Giladi N., Weitman N., Schreiber S. et al. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J. Psychopharmacol.* 2007; 21: 501-506.
12. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 423-428.
13. Haber S.N., Brucker J.L. Cognitive and limbic circuits that are affected by deep brain stimulation. *Frontiers Biosci.* 2009; 14: 1823-1834.
14. Holden C. 'Behavioral' addictions: do they exist? *Science* 2001; 294: 980-982.
15. Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 876-880.
16. Lader M. Antiparkinsonian medication and pathological gambling. *CNS Drugs* 2008; 22: 407-416.
17. Mouren P., Poinsot Y., Oppenheim G. et al. Personality of the parkinsonian. Clinical and psychometric approach. *Ann. Medico-Psychol.* 1983; 141: 153-167.
18. McElroy S.L., Keck P.E.Jr., Pope H.G. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 242-248.
19. Nirenberg M.J., Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov. Disord.* 2006; 21: 524-529.
20. Quinn N.P., B. Toone A.E., Lang et al. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br. J. Psychiatry* 1983; 142: 296-298.
21. Seedat S., Kessle S., Niehaus D.J. et al. Pathological gambling behavior: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress. Anxiety* 2000; 11: 185-186.
22. Voon V., Hassan K., Zurovski M., et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1254-1257.
23. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 969-973.
24. Weintraub D., Stewart S., Shea J.A. et al. Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP). *Mov. Disord.* 2009; 24: 1461-1467.

Хронические болевые синдромы при болезни Паркинсона

С.О. Махнев, О.С. Левин

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

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно характеризующееся дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с образованием в них особых внутриклеточных включений (тельца Леви) и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью [1, 5, 6, 20]. Помимо классических двигательных нарушений для БП характерен широкий спектр немоторных проявлений, включающий психические, вегетативные, сенсорные симп-

томы, нарушения сна и бодрствования [2, 24]. Боль — одно из наиболее частых немоторных проявлений БП, частота и клиническая значимость которого в предшествующие годы была явно недооценена. Боль часто игнорируется врачами, ведущими пациента с БП, но именно она нередко бывает основным симптомом, снижающим качество жизни пациента [21].

Частота хронического болевого синдрома при БП

Частота хронической боли у больных с БП, по данным разных авторов, колеблется от 40 до 70% и превышает таковую в общей популяции (от 10 до 40%) [12, 16, 19, 21, 25]. Проведенное нами обследование 130 пациентов с ранней и развернутой стадиями БП выявило хронический болевой синдром в 52% случаев. Несмотря на высокую частоту боли, ее причины, взаимосвязь с самим заболеванием и его основными проявлениями либо сопутствующими заболеваниями, а в силу этого и подходы к коррекции остаются плохо разработанными.

Течение болевого синдрома при БП

Примерно у 10% пациентов боль бывает начальным симптомом БП, предшествующим двигательным нарушениям, при этом она чаще всего возникает на стороне будущих моторных симптомов [24, 27]. В нашем исследовании более чем в трети случаев хронический болевой синдром возник практически одновременно с появлением двигательных нарушений или незадолго до них. А в большинстве случаев хроническая боль возникла при дальнейшем прогрессировании заболевания.

Локализация болевого синдрома

Для локализации боли при БП характерны несколько особенностей. Во-первых, чаще, чем в среднем по популяции встречается боль в конечностях. Причем болевой синдром на ранней стадии БП часто локализуется в проксимальных отделах верхних конечностей — в отличие от симптомов паркинсонизма, которые при БП первоначально наиболее заметны в дистальных отделах конечностей. В дебюте БП особенно часто встречаются боль и болезненность мышц в плечелопаточной области, особенно двуглавой мышцы плеча [18]. Об этом феномене упоминал еще Д. Паркинсон. В проведенном нами исследовании боль в области плеча отмечена у 44% больных, в области предплечья — у 22%, в области кисти — у 16%, в области бедра — у 25% пациентов, в области голени — у 18%, в области стопы — у 15% пациентов.

Во-вторых, боль чаще выявлялась или существенно преобладала на стороне более выраженных моторных проявлений (по нашим данным у 63% пациентов), но у 13% она была более выраженной с противоположной стороны.

В третьих, частота хронической боли в спине и в частности в поясничной области не столь значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции (в нашем исследовании хроническую боль поясничной области отмечали 32,8% пациента), но у пациентов с БП могут отмечаться с повышенной частотой другие варианты аксиальной боли, например, боль в полости рта или промежности (хотя и в популяции лиц с БП их частота в целом не очень велика)

Факторы, влияющие на частоту и выраженность болевого синдрома

По нашим данным, при сравнении больных БП с болевыми проявлениями и группы больных БП, не имевших боли, не выявляется существенного различия по формам заболевания. Хотя между группами больных не было достоверного различия по стадии заболевания, у пациентов с болевым синдромом отмечается более высокая оценка по III части UPDRS, преимущественно за счет гипокинезии и постуральной неустойчивости, однако не было выявлено различия в выраженности тремора и степени ригидности. У пациентов с болевым синдромом средняя доза леводопы была выше ($297,0 \pm 207,8$ мг), чем у пациентов без болевого синдрома ($202,5 \pm 177,3$ мг), что, вероятно, отражает большую тяжесть симптомов паркинсонизма. Частота болевого синдрома была выше у пациентов с более ранним дебютом, но не зависела от длительности заболевания.

Несмотря на то, что в целом по группе зависимости болевого синдрома от общего уровня ригидности не отмечено, у 38% пациентов боль можно было связать с изменением мышечного тонуса (ригидностью и дистонией) — ввиду совпадения их локализации. Такой тип боли чаще выявлялся в конечностях (часто вовлекая их по гемипиту), реже в области шеи.

Связь с моторными флуктуациями

Различий по частоте флуктуаций между группами пациентов с болью и без боли не было, однако интенсивность и длительность боли возрастала с увеличением длительности периода «выключения». Более того, хотя моторные флуктуации выявлялись у 16% пациентов, в 21% случаев (то есть у части больных, не имевших моторных флуктуаций) с помощью специального опросника (суточного дневника оценки боли при болезни Паркинсона) удалось установить зависимость боли от фазы действия препарата леводопы: она возникала или усиливалась в период ослабления эффекта

предшествующей дозы и снижалась на высоте эффекта следующей дозы леводопы. Анализ результатов исследования показывает, что флуктуации не столько влияют на частоту болевого синдрома, сколько являются его «резонатором».

Болевой синдром и порог болевой чувствительности

По нашим данным, у больных с болевым синдромом отмечался более низкий порог болевой чувствительности, оцениваемый с помощью пресс-альгометрии, чем у пациентов без болевого синдрома. Кроме того, порог болевой чувствительности на стороне более выраженных симптомов паркинсонизма был ниже по сравнению с болевым порогом на другой стороне. Обнаруженный факт является весомым подтверждением того, что боль непосредственно связана с основными механизмами развития БП.

Болевой синдром при БП и скелетно-мышечная патология

Примерно у половины больных с болью при клиническом осмотре, рентгенографии или МРТ выявлялась скелетно-мышечная патология, связанная с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника и суставов, однако лишь у 27,9% пациентов ее можно было признать основной причиной хронического болевого синдрома. В подобных случаях при осмотре выявлялись локальная мышечная болезненность, ограничение подвижности, не связанное с ригидностью или дистонией, механический характер боли.

Первичная (центральная) боль при БП

У 19% пациентов с БП наблюдался необычный тип боли, который невозможно было связать ни со скелетно-мышечной патологией, ни с локальными или регионарными изменениями мышечного тонуса, ни с суточными колебаниями эффекта препаратов леводопы, хотя «конгруэнтность» преимущественному распределению основных симптомов паркинсонизма обычно отмечалась и в этом случае. Для данного типа боли были характерны «размытость» локализации, глубокий ноющий характер болевых ощущений, более высокая их интенсивность (средняя оценка по ВАШ составила 7,4 баллов, тогда как оценка боли, связанной с изменением мышечного тонуса, была $5,6 \pm 1,4$ баллов), сочетание с такими субъективными сенсорными жалобами, как онемение или парестезии, наличие своеобразного локализованного компонента акатизии (хотя развернутого синдрома акатизии ни в одном случае не отмечено). Болевой синдром с подобными характеристиками у больных с БП описывался некоторыми авторами как «первичная», или «центральная боль» [8].

Патологические изменения при БП могут локализоваться не только в головном мозге, но и спинном мозге и даже в периферических нервных волокнах. Описаны случаи выявления у больных БП признаков полиневропатии, однако их связь с БП остается сомнительной. В нашем исследовании ни в одном случае локализация боли не соответствовала распределению симптомов, характерному для заболеваний периферической нервной системы (например, полиневропатии) [8].

Хотя у части больных БП болевые ощущения и другие субъективные сенсорные симптомы можно связать с синдромом беспокойных ног, ни у одного из обследованных нами больных состояние не соответствовало критериям синдрома беспокойных ног [7]. В целом, данные о частоте синдрома беспокойных ног при БП противоречивы, что неудивительно, учитывая возможность имитации проявлений этого синдрома при БП.

Боль и состояние когнитивных функций

Хотя между группами больных с БП с болью и без боли не было различий в общем уровне когнитивных функций, оцениваемом с помощью шкалы MMSE, у пациентов с болевым синдромом отмечались более выраженные нарушения при выполнении тестов «рисование часов», «кодирование», тестов на речевую активность и зрительную память. Полученные результаты указывают на то, что у больных с болевым синдромом имеются более выраженные когнитивные нарушения, преимущественно нейродинамического и регуляторного характера. В целом, выявленные нарушения соответствуют уровню умеренного когнитивного расстройства (больные с деменцией в исследовании не включались). Корреляции между интенсивностью боли и показателями выполнения нейропсихологических тестов не отмечено. По-видимому, развитие когнитивной дисфункции может служить одним из маркеров варианта БП, при котором особенно часто развивается хронический болевой синдром. Возможно, это объясняется участием одних и тех же зон мозга (например, имеющих отношение к «медиальной болевой системе») в патогенезе обоих синдромов.

Боль и депрессивная симптоматика

Депрессивная симптоматика отмечена у 72% больных с болевым синдромом и 35% пациентов без болевого синдрома. Средняя оценка по шкале Бека у пациентов с болевым синдромом была выше, чем у пациентов без боли. Более того, выраженность боли коррелировала с выраженностью депрессивной симптоматики, определяемой по шкале Бека. Вместе с тем, болевой синдром у пациентов с выраженными депрессивными симптомами не имел ка-

чественных особенностей. Причинно-следственные взаимоотношения между депрессией и болью, как и при других вариантах хронических болевых синдромов, остаются запутанными.

Клиническая значимость болевых синдромов при БП

Наличие болевого синдрома у больных БП ассоциировалось с более низким качеством жизни, определяемым по шкале EQ-5D, за счет более выраженного ограничения повседневной активности, повышенного уровня тревоги, депрессии и дискомфорта.

Влияние коррекции противопаркинсонической терапии на выраженность болевого синдрома

Коррекция симптомов паркинсонизма и моторных флуктуаций с увеличением суточной дозы и кратность приема леводопы привела к уменьшению боли у трети больных. Положительная реакция на увеличение дозы леводопы отмечена при болевых синдромах, связанных с флуктуациями, локальным или регионарным повышением мышечного тонуса, а также при условно выделенной «центральной» боли.

Типология болевого синдрома при БП

Временная связь болевого синдрома с течением заболевания, его основными моторными и немоторными проявлениями, изменением порога болевой чувствительности, положительная реакция на противопаркинсоническую терапию позволяют заключить, что по крайней мере у большинства больных БП хронический болевой синдром патогенетически связан с самим заболеванием.

На основании проведенного нами исследования выделены 4 основных признака, которые позволяют установить связь болевого синдрома с БП: 1) развитие боли одновременно с дебютом заболевания и/или на фоне нарастания симптомов паркинсонизма, 2) соответствие локализации («конгруэнтность») боли распределению основных моторных проявлений (преобладание боли на стороне более выраженных симптомов паркинсонизма), 3) уменьшение боли при назначении или коррекции противопаркинсонической терапии либо ее связь с моторными флуктуациями, фазами действия препаратов леводопы или дискинезиями, 4) отсутствие других причин, способных объяснить болевой синдром.

Боль, связанную («ассоциированную») с БП, можно констатировать при четкой положительной реакции на противопаркинсоническую терапию, в том числе при связи с колебаниями эффекта препарата леводопы (то есть при наличии 3-го критерия) либо при наличии 1-го, 2-го и 4-го критериев. На основе указанных критериев мы смогли связать болевой синдром с БП у 35,3% больных.

У 36,8% пациентов был выявлен лишь один из критериев связи болевого синдрома с БП (исключая 3-й критерий). В этих случаях может быть констатирована боль, «условно связанная с БП». При этом её причиной могли быть артрозы крупных суставов и дегенеративные изменения позвоночника, но, тем не менее, она несомненно усугублялась в связи с развитием БП и такими её проявлениями, как гипокинезия, ригидность, поздние деформации, патологический двигательный стереотип.

Боль, не связанная с БП, отмечена у 27,9% пациентов. Она характеризовалась отсутствием временной связи с течением заболевания, несоответствием локализации распределению паркинсонических симптомов, отсутствием реакции на противопаркинсонические препараты. Её основной причиной была вертебральная и/или суставная патология.

Анализ клинической феноменологии позволил условно выделить три частых типа болевого синдрома, связанного с БП: 1) боль при моторных флуктуациях; 2) боль вследствие локальных (регионарных) изменений мышечного тонуса (ригидности или дистонии); 3) первичная («центральная») боль.

Безусловно, выделение отдельных типов боли при БП носит условный характер ввиду частого присутствия комбинированных или переходных форм с разным соотношением тех или иных компонентов. Тем не менее, они могут служить ориентирами, структурирующими единый спектр болевых синдромов, выявляемых у больных БП.

Патогенез боли при БП

Причины развития боли при БП остаются недостаточно понятными. Болевой синдром при БП объясняется дисфункцией различных уровней нервной системы: от периферических нервных волокон до коры головного мозга [8]. В эксперименте показано, что базальные ганглии выполняют важную роль в переработке сенсорной информации, и их дисфункция, вызываемая недостаточностью дофаминергической системы, способна приводить к дефициту нисходящих тормозных путей, которые модулируют прохождение импульсации по соматосенсорным болевым путям [8, 11, 25].

В этом убеждают продемонстрированная рядом исследователей и подтверждаемая нашими данными связь между болевым синдромом и снижением порога болевой чувствительности, а также отмеченная в ряде работ тенденция к его нормализации под действием дофаминергической терапии [9, 13, 17]. Возможно, что важную роль в развитии болевого синдрома играет нарушение сенсомоторной интеграции [2]. В последние годы у больных БП

выявлено вовлечение периферических сенсорных волокон в дегенеративный процесс, однако клиническая значимость этого остается неясной [23]. Ни в одном из наблюдаемых нами случаев не удалось выявить клинические черты, типичные для периферической невропатической боли (распределение по полиневропатическому типу, наличие аллодинии или гипералгезии и т.д.).

Является ли боль, ассоциированная с БП, невропатической?

Поскольку доказательств непосредственного поражения соматосенсорной системы при БП нет, обозначать боль, связанную с БП, как «невропатическую» в соответствии с современным определением последней, нет оснований [8]. Тем не менее, учитывая возможную роль подкорковых структур в развитии болевого синдрома, боль, связанная с БП, может быть определена как «неврогенная». Некоторые авторы выделяют в отдельный тип боли, связанной с БП, радикулопатию. Но, по нашим наблюдениям, радикулопатия у больных БП четко связана с вертеброгенными факторами и существенно не отличается от таковой у больных, не имеющих БП.

Подходы к лечению болевого синдрома

Подходы к лечению боли у больных с БП зависят от ее предполагаемой причины или причин. По нашему опыту, наличие хронического болевого синдрома всегда следует рассматривать как повод для оценки адекватности противопаркинсонической терапии. Это особенно важно при наличии критериев связи болевого синдрома с БП. При возникновении или усилении болевого синдрома в периоды ослабления действия препаратов леводопы необходима соответствующая коррекция противопаркинсонической терапии, направленная на укорочение периода «выключения» (повышение дозы или кратности приема препарата леводопы, добавление агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора МАО типа В или ингибитора КОМТ). Второй, но не менее важный аспект, связанный с оптимизацией лечения паркинсонизма, заключается в необходимости расширения двигательной активности, с использованием возможностей современной кинезиотерапии, лечебной гимнастики, массажа и т.д.

При выявлении депрессивной симптоматики необходимо ее коррекция (агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты). При так называемой «центральной» боли усиление дофаминергической терапии не всегда приводит к уменьшению болевого синдрома. В подобных случаях наиболее перспективным представляется назначение антидепрессантов (имеющих норадренергический компонент действия), однако их эффективность следует проверить в специальных исследованиях.

Наконец, если боль связана с сопутствующей патологией скелетно-мышечной системы, ее лечение проводится по общим правилам и должно включать комплекс физических методов воздействия, нестероидные противовоспалительные средства, центральные миорелаксанты, мануальную терапию и т.д. Перспективна мультимодальная индивидуализированная терапия, предполагающая воздействие на все возможные источники боли у данного конкретного пациента.

В заключение следует отметить, что боль у больных с БП — частый и гетерогенный феномен, выяснение природы которого позволяет наметить путь к его комплексной и в то же время дифференцированной терапии.

Литература

1. Толубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969.
3. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006.
4. Панасюк А.Ю. Адаптированный вариант методики Д.Векслера. М.: НИИ психиатрии МЗ РФ, 1983.
5. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Яхно Н.Н., Хаташвили И.Т. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз. Русский мед. журн. 2002; 10: 418-425.
7. Allen R.P., Picchetti D., Hening W.A. et al. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003; 4: 101-119.
8. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010; 9: 807-819.
9. Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C., et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. Mov. Disord. 2005; 20: 1557-1563.
10. Brooks R., Rabin R., De Charro F. The measurement and valuation of health status using EQ-5D. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2003.
11. Brown L.L., Schneider J.S., Lidsky T.I. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. Curr. Opin. Neurobiol. 1997; 7: 157-163.
12. Buzas B., Max M.B. Pain in Parkinson disease. Neurology 2004; 62: 2156-2157.
13. Djaldetti R., Shifrin A., Rogowski Z., et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. Neurology 2004; 62: 2171-2175.
14. Fahn S., Elton R.L. Unified rating scale for Parkinson's disease. In: S.Fahn, C.D.Marsden (eds.) Recent developments in Parkinson's disease. New York: Florham Park: 153-163.
15. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental status. J. Psychiat. Res. 1975; 12: 189-196.
16. Ford B. Pain in Parkinson's disease. Clin. Neurosci. 1998; 5: 63-72.
17. Gerdelat-Mas A., Simonetta-Moreau M., Thalamas S. et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 1140-1142.
18. Gordon J. Biceps pain as the presenting symptom of Parkinson disease: effective treatment with L-dopa. Neurology 2004; 23: 67-75.
19. Jacob I. Pain in Parkinson's disease. Curr. Treat. Options Neurol. 2004; 6: 191-200.
20. Jellinger K.A. Pathology of Parkinson's disease. Mol. Chem. Neuropathol. 1991; 14: 153-197.
21. Lee M.A., Walker R.W., Hildreth T.J. et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. J. Pain Symptom Manage 2006; 32: 462-469.
22. Lehfeld H., Erzigkeit H. The SKT—A Short Cognitive Performance Test for Assessing Deficits of Memory and Attention, 1977.
23. Nolano M., Provitera V., Estraneo A. et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. Brain 2008; 131: 1903-1911.
24. Quinn N.P., Koller W.C., Lang A.E., Marsden C.D. Painful Parkinson's disease. Lancet 1986; 1366-1369.
25. Sage J.I. Pain in Parkinson's disease. Curr Treat Options Neurol. 2004; 6: 191-200.
26. Sunderland T., Hill J., Mellow A.M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. J. Am. Geriatr. Soc. 1989; 725-729.
27. Waseem S, Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable. Postgrad. Med. 2001; 110: 33-46.

Вегетативные нарушения при нейродегенеративной патологии пожилого возраста

И.Г. Тишкова, И.С. Преображенская Н.Н. Яхно

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Популяционные исследования конца XX – начала XXI вв. показывают, что структура населения планеты меняется. В ближайшее время в странах Северной Америки и Европы будет неуклонно возрастать количество пожилых людей. Изменение демографии ряда стран нашей планеты является следствием снижения рождаемости, увеличения качества жизни и доходов, а также качества медицинской помощи. Негативными аспектами этой тенденции является рост заболеваний, развивающихся преимущественно в пожилом возрасте – сердечно-сосудистой патологии, нейродегенеративных заболеваний, из них наиболее часто – заболеваний, проявляющихся двигательными и когнитивными нарушениями [14].

Для ряда нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся преимущественно двигательными нарушениями, типично развитие вегетативных расстройств. Следует отметить, что вегетативные нарушения развиваются в пожилом и старческом возрасте и в отсутствие нейродегенеративной патологии. Показано, что с возрастом уменьшается количество как парасимпатических, так и – в большей степени – симпатических нервных окончаний. Вегетативные нарушения пожилого возраста наиболее часто представлены трофическими расстройствами, сухостью кожи, часто – непереносимостью жары, брадикардией и склонностью к снижению артериального давления при ортостатической нагрузке. Наряду с типичным для пожилых и старых людей снижением вегетативной реактивности, клиническая выраженность вегетативных нарушений в данном случае редко достигает степени дезадаптации. Как патологический симптомокомплекс вегетативные расстройства наиболее часто развиваются при паркинсонизме – в рамках болезни Паркинсона (БП), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), мультисистемной атрофии (МСА). Несколько реже они являются клиническим проявлением самостоятельного, но морфологически родственного и входящего в группу болезней диффузных телец Леви заболевания – первичной прогрессирующей вегетативной недостаточности.

Изучение вегетативных расстройств при паркинсонизме началось с оценки их у пациентов с БП. Было показано, что вегетативные расстройства типичны для БП и представлены клинически значимым развернутым симптомокомплексом у 70–80% пациентов. Отдельные же симптомы (снижение моторики кишечника и обстипация, тазовые расстройства) встречаются практически у 100% пациентов с БП [6, 13, 16, 20].

Первоначально считалось, что развитие вегетативных расстройств при БП обусловлено действием антипаркинсонических средств (АПС). Среди «вегетативных» нежелательных эффектов АПС наиболее часто описывались тошнота и рвота, запоры, ортостатическая гипотензия, аритмии, задержки мочеиспускания. Дальнейшие исследования показали, что не только АПС обуславливают развитие вегетативных нарушений. Для БП типичны так называемые идиопатические вегетативные расстройства, развивающиеся параллельно с основными симптомами заболевания.

Вегетативные нарушения часто являются первым проявлением БП и развиваются задолго до двигательной симптоматики. При дальнейшем развитии БП и особенно на стадии двигательной симптоматики вегетативные расстройства могут быть представлены широким спектром симптомов. Разнообразие вегетативных нарушений при БП наиболее вероятно является следствием распространенности нейродегенеративных изменений и сочетанного страдания как стволовых (наиболее часто – голубое пятно и дорзальное ядро блуждающего нерва), так и периферических структур. Ранее предполагалось, что поражение надсегментарных отделов вегетативной нервной системы в результате дегенеративного процесса при БП играет ведущую роль в развитии этих нарушений, однако, проведенные многочисленные исследования показали значительную заинтересованность периферических вегетативных структур [4, 24]. Инструментальные исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с введением 6-(18) F-флюородопамина и скинтиграфия миокарда с 123I-метайодбензилгуанидином подтверждают, что для БП типична дегенерация постганглионарных симпатических волокон [23–25]. В большей степени эти изменения выражены у пациентов с БП, у которых вегетативные нарушения представлены ортостатической гипотензией. В ряде исследований было показано, что такие типичные для БП вегетативные симптомы, как себорея, обстипация и нарушение мочеиспускания могут быть отчасти обусловлены периферической парасимпатической денервацией [4].

Таким образом, вегетативные нарушения при БП протекают по типу сочетанной симпатической и парасимпатической недостаточности, возникающей в результате дегенерации как центральных, так и периферических вегетативных структур. По мере прогрессирования двигательных расстройств нарастают и вегетативные нарушения, однако вегетативная симптоматика при БП никогда не выходит на первый план, в отличие от МСА, при которой наличие вегетативных расстройств является дифференциально-диагностическим признаком. Периферическая ве-

гетативная недостаточность выявляется при МСА уже на ранних стадиях и отмечается практически у всех больных с этой патологией [1, 13]. Механизмы развития вегетативных расстройств при МСА относительно изучены. Показано, что при МСА прежде всего страдают центральные структуры, такие как катехоламинергические и серотонинергические нейроны вентролатеральной области продолговатого мозга, голубого пятна, дорсального ядра блуждающего нерва, ядра одиночного пути и аркуатного ядра [13,15]. Истощение адренергических С1 нейронов рострального вентролатерального отдела продолговатого мозга приводит к антероградной дегенерации периферических симпатических нейронов и развитию ортостатической гипотензии, а дегенерация серотонинергических нейронов шва продолговатого мозга приводит к нарушению терморегуляции и дыхательным расстройствам. В отличие от пациентов с БП, у которых развитие ортостатической гипотензии обусловлено дегенерацией не только центральных вегетативных структур, но и периферических постганглионарных симпатических волокон, у больных МСА постганглионарные волокна остаются интактными, о чем свидетельствуют результаты радиоизотопных исследований (I-MIBG скintiграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -флуородопамином) [26]. Определенную роль в развитии ортостатической гипотензии у больных МСА могут играть и нейроэндокринные факторы, такие как снижение уровня вазопрессина в плазме крови. Секреция вазопрессина находится под возбуждающим контролем катехоламинергических нейронов вентролатерального отдела продолговатого мозга. Было показано, что на наличие и выраженность ортостатической гипотензии также могут оказывать влияние уменьшение секреции предсердного натрийуретического гормона и уровня ренина в крови [13].

Среди заболеваний, проявляющихся симптомом паркинсонизма, по частоте и выраженности вегетативных нарушений ДТЛ занимает промежуточное положение между МСА и БП. Если при МСА преимущественно страдают нейроны вентролатеральной области продолговатого мозга, то, как показали исследования, для ДТЛ характерно диффузное распространение патологического процесса. Тельца Леви обнаруживаются в нейронах симпатических ганглиев, в кардиальных сплетениях, синусовом и синоатриальном узлах. Морфологические исследования показали, что при ДТЛ нейродегенеративный процесс захватывает также ядра блуждающего нерва и ядро Онуфа [14, 15]. В результате гибели нейронов симпатических ганглиев погибают и постганглионарные симпатические волокна, что приводит к деафферентации жизненно важных органов. Радиоизотопные методы, в частности, скintiграфия миокарда с изотопом MIBG подтверждает поражение симпатических постганглионарных кардиальных волокон при этом заболевании [23-25].

Проведенный клинический анализ вегетативных нарушений при ДТЛ показал, что вегетативные нарушения типичны для данного заболевания, в ряде случаев они представлены симптомами прогрессирующей вегетативной недостаточности и, в частности, ортостатической гипотензией [27]. Эти результаты были впоследствии подтверждены рядом других исследований. Было показано, что вегетативные нарушения при ДТЛ отличаются от таковых при БП как качественно, так и количественно [7-10]. Так, у пациентов с БП без деменции вегетативные нарушения проявлялись сочетанием гипергидроза, гиперсаливации, избыточного слезоотделения, себореи, обстипации и учащенного мочеиспускания без недержания мочи. Указанные нарушения сочетались с измененным типом вегетативной реактивности без четкого преобладания симпатической или парасимпатической направленности вегетативных реакций и неизменными ортостатическими реакциями. Для пациентов с БП без деменции было характерно более грубое, чем у пациентов контрольной группы, поражение симпатического и парасимпатического отделов периферической вегетативной нервной системы согласно данным инструментальных исследований; у ряда пациентов отмечалась кардиальная дизавтономия. У пациентов с ДТЛ вегетативные нарушения были представлены снижением массы тела, сухостью кожи и слизистых рта, непереносимостью жары, обстипацией в сочетании с выраженными нарушениями мочеиспускания: никтурией, полиурией, учащенными позывами на мочеиспускание и недержанием мочи. Вегетативные нарушения были выражены достоверно грубее, чем таковые у пациентов контрольной группы, сочетались с извращением вегетативной реактивности с преобладанием парасимпатической направленности реакций. При ДТЛ отмечались выраженные ортостатические реакции, у ряда пациентов достигающие степени ортостатической гипотензии, и клинические признаки кардиальной дизавтономии в виде феномена фиксированного пульса. Инструментальное исследование состояния периферической вегетативной нервной системы при ДТЛ показало выраженное страдание как симпатического, так и парасимпатического отделов.

Анализ взаимосвязи вегетативных нарушений и других клинических проявлений при ДТЛ показал, что выраженность вегетативных расстройств позитивно взаимосвязана с тяжестью деменции. Наличие у пациентов с ДТЛ классического паркинсонизма с выраженной ригидностью и тремором, напротив, было прогностически благоприятным, поскольку выраженность периферической вегетативной недостаточности у таких пациентов была меньше.

В то же время, представленность и выраженность вегетативных нарушений у пациентов с ДТЛ и пациентов с БП и деменцией существенно не различалась [7-10]. Сходные данные были получены позднее и другими исследователями, что позволило обсуждать патоморфологическое, нейрохимическое и патогенетическое сходство некоторых случаев сочетания БП с деменцией и ДТЛ.

Многочисленные исследования позволили предположить, что при ДТЛ отмечается обширное поражение вегетативных структур. В большей степени страдают симпатические периферические волокна, о чем свидетельствует резкое изменение вегетативной реактивности с преобладанием парасимпатических реакций. Значительное поражение симпатических волокон наряду с обязательным поражением парасимпатических кардиальных волокон и развитием кардиальной дизавтономии было неблагоприятно в отношении прогноза и продолжительности жизни пациентов. Так, проведенный корреляционный анализ показал, что летальность при ДТЛ позитивно взаимосвязана

с выраженностью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, степенью кардиальной дисавтономии и выраженностью поражения периферических симпатических структур [7].

По выраженности и структуре вегетативных нарушений пациенты с ДТЛ вне флюктуации в большей степени сопоставимы с больными с БП с деменцией и радикально отличаются от больных БП без деменции [7]. Анализ вегетативной реактивности (на основании исследования глазосердечного, каротидного и солитарного рефлексов) показал, что у пациентов с ДТЛ преобладает парасимпатический тип реакций [8,12], и нередко обнаруживается гиперчувствительность каротидного синуса [4]. Было также выявлено, что у пациентов с ДТЛ развиваются такие симптомы, как брадикардия, фиксированный пульс, нарушение сердечного ритма [25], что свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции сердечной деятельности. Механизм вегетативной дисрегуляции в данном случае до конца не ясен. Японскими учеными при патоморфологическом исследовании больных ДТЛ с наджелудочковой аритмией было показано наличие телец Леви и дегенеративных изменений в нейронах нижнешейного ганглия, из которого получают иннервацию синусовый и атриовентрикулярный узлы, чем, вероятно, и обусловлено нарушение ритма у этих пациентов [25]. Последующие патоморфологические исследования показали, что для ДТЛ характерно образование телец Леви в нейронах боковых рогов спинного мозга и симпатических ганглиях, при этом именно выраженность страдания периферических отделов вегетативной нервной системы отличает ДТЛ от таких нейродегенеративных заболеваний, как БП и МСА.

Изучение variability сердечного ритма в покое и при ортостатической нагрузке с оценкой нервной регуляции сердечной деятельности при ДТЛ и БП показало, что у пациентов с ДТЛ, так же как и при БП, наблюдается снижение variability сердечного ритма и отсутствие нарастания симпатических влияний на сердечный ритм при ортостатической нагрузке (рис. 1). По характеру изменений пациенты с БП сопоставимы с пациентами с ДТЛ, однако выраженность нарушений, выявляемых при оценке ВСР, была больше у пациентов с БП. Максимальное снижение variability сердечного ритма как в покое, так и при вставании отмечалось у пациентов с сочетанием БП и деменции. Указанные нарушения нарастали по мере прогрессирования и в зависимости от длительности заболевания [11, 12].

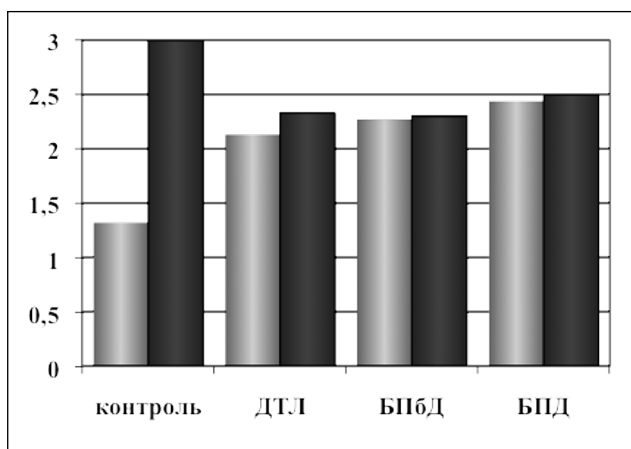


Рисунок 1. Динамика НЧ/ВЧ индекса в ортостатической пробе ($p < 0,05$)

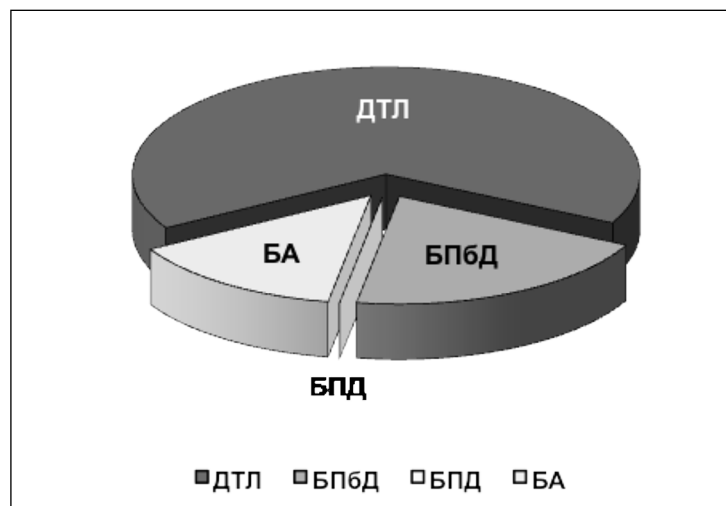


Рисунок 2. Частота возникновения суправентрикулярных экстрасистол при ортостатической нагрузке

Интересен факт, что тяжесть вегетативных расстройств и выраженность ортостатической гипотензии, оцененных клинически, у пациентов с ДТЛ не соответствовала выраженности изменений, наблюдаемых при анализе вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о поражении преимущественно центральных вегетативных структур головного мозга, которые играют немаловажную роль в развитии вегетативных расстройств при данном заболевании.

У 40% пациентов с ДТЛ при ортостатической нагрузке наблюдается нарушение ритма в виде множественных суправентрикулярных экстрасистол, в отличие от пациентов с БП, для которых возникновение суправентрикулярных экстрасистол не было характерно (рис. 2). Подобные изменения были описаны ранее у пациентов с сахарным диабетом и являются одним из признаков «денервированного сердца». Механизм возникновения экстрасистол не совсем ясен. Имеется точка зрения, что экстрасистолы возникают в результате денервации миокарда и повышения чувствительности адренорецепторов к норадреналину, циркулирующему в крови. По мере увеличения длительности заболевания чувствительность рецепторов постепенно снижается. Нельзя исключить также и то, что на развитие суправентрикулярных экстрасистол может оказывать некоторое влияние и патология центральных вегетативных структур.

Оценка параметров системной гемодинамики в состоянии покоя выявляет у пациентов с ДТЛ артериальную гипертензию в горизонтальном положении, причем у трети из них в сочетании с выраженной брадикардией. При проведении активной ортостатической пробы у пациентов с ДТЛ, в отличие от пациентов с БП без деменции не отмечается адекватного нарастания ЧСС. Таким образом, выраженность ортостатической гипотензии и в целом – вегетативной недостаточности у пациентов с ДТЛ наибольшая. Многочисленные исследования показывают, что по спектру вегетативных расстройств пациенты с ДТЛ сопоставимы с пациентами БП. Различия между ДТЛ и БП скорее количественные, чем качественные. Особенностью пациентов с деменцией с тельцами Леви является развитие уже на ранних стадиях грубых вегетативных нарушений, в частности ортостатической гипотензии, которая в 30% случаев сочетается с артериальной гипертензией в горизонтальном положении и фиксированным пульсом. Выраженность вегетативных расстройств при БП нарастает по мере прогрессирования заболевания и зависит от его длительности. Анализ вариабельности сердечного ритма выявил недостаточное нарастание симпатических влияний на сердечный ритм при переходе в вертикальное положение как у пациентов с ДТЛ, так и с БП, более выраженное у последних. Диссоциация между тяжестью ортостатической гипотензии и изменениями, выявляемыми при анализе ВСР у пациентов с ДТЛ, свидетельствует о патогенетической значимости дегенерации, прежде всего, центральных вегетативных структур, в отличие от пациентов с БП, для которых дегенерация симпатических постганглионарных волокон является ведущим в патогенезе вегетативных расстройств (табл. 1) [11, 12].

Поражение центральных и периферических вегетативных структур с преимущественным страданием симпатического звена обуславливает нарушение биологической адаптации пациентов с ДТЛ, и, возможно способствуют развитию флюктуаций. Исследования показывают, что качественной динамики вегетативных расстройств во время флюктуации не происходит. Однако во время флюктуации у пациентов с ДТЛ резко нарастает парасимпатическая направленность вегетативных реакций и выраженность ортостатической гипотензии, становятся более значимыми клинические и инструментальные признаки кардиальной дисавтономии. Возможно, гемодинамические нарушения вследствие ортостатической гипотензии, тяжесть которой нарастает во время флюктуации, могут приводить к развитию церебральной ишемии, что, в свою очередь, может быть основанием для дальнейшего прогрессирова-

Таблица 1. Механизм развития ортостатической гипотензии и гемодинамических расстройств при ДТЛ и БП.

Клинические группы¶	Деменция с тельцами Леви	Болезнь Паркинсона с деменцией	Болезнь Паркинсона без деменции
Параметры			
Ортостатическая гипотензия	Раннее развитие, в 30% сочетании с артериальной гипертензией и фиксированным пульсом	Нарастание по мере прогрессирования заболевания	Нарастание по мере прогрессирования заболевания
Вариабельность сердечного ритма	Недостаток симпатических влияний на сердечный ритм	Значительное снижение вариабельности сердечного ритма. Недостаток симпатических влияний на сердечный ритм	Значительное снижение вариабельности сердечного ритма. Недостаток симпатических влияний на сердечный ритм
Уровень поражения	Грубое страдание вегетативных структур на центральном и периферическом уровне	Преимущественное поражение симпатических постганглионарных волокон	Преимущественное поражение симпатических постганглионарных волокон
Гемодинамические расстройства	Гемодинамические расстройства как следствие вегетативных нарушений являются фактором прогрессирования когнитивных расстройств и заболевания в целом		Незначительные, нарастают по мере увеличения выраженности вегетативных расстройств и прогрессирования заболевания

ния нейродегенеративного процесса, в том числе и надсегментарных вегетативных структур. Результатом данных изменений является формирование «порочного круга»: нарастание выраженности вегетативных симптомов влечет за собой последующее усугубление центральных гемодинамических расстройств. Таким образом, вегетативные нарушения при ДТЛ могут лежать в основе развития флюктуаций и оказывать влияние на течение и прогрессию данного заболевания [7].

Корреляционный анализ позволил также выявить некоторые закономерности развития вегетативных расстройств. Было получено, что параметры variability сердечного ритма негативно взаимосвязаны с такими вегетативными нарушениями, как снижение массы тела, сухость кожи и тазовые расстройства. Особенно это касается сухости кожи. Нарастание выраженности этого симптома взаимосвязано с появлением или нарастанием выраженности ортостатической гипотензии, дальнейшим снижением variability сердечного ритма и мощности спектра ВЧ волн. Нарастание выраженности ортостатической гипотензии взаимосвязано с нарастанием выраженности тазовых нарушений, а именно запоров и недержания мочи. Таким образом, указанные вегетативно-трофические нарушения можно считать неблагоприятным клиническим симптомокомплексом, косвенно свидетельствующим о снижении variability сердечного ритма и возможности развития в дальнейшем гемодинамических расстройств. Было показано, что повседневная активность снижается по мере нарастания выраженности вегетативных расстройств. Таким образом, активность пациента и качество его жизни зависят не только от выраженности двигательных, но вегетативных расстройств.

Литература

1. Артемьев Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы. В кн.: Болезни нервной системы: Руководство для врачей. – Т.2 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001: 75-106.
2. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. – Т.1 / Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2007: 192-245
3. Коршунов А.М. Синдром брадикардии – блока проведения – ортостатической гипотонии у больных паркинсонизмом при приеме дофаминовых агонистов. Неврол. журн. 1998; 6: 36-39.
4. Коршунов А.М. Исследование вегетативных расстройств при болезни Паркинсона с помощью симпатических кожных ответов. Дис. ... канд. мед. наук. Марбург, 1993.
5. Коршунов А.М. Особенности течения и эффективность лечения болезни Паркинсона. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
6. Коршунов А.М., Артемьев Д.В., Брауне Г.-И. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона. В кн.: Достижения в нейрогерiatrics. Сборник научных трудов. М., 1995. Ч.2: 176-188.
7. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005.
8. Преображенская И.С., Струченко А.А. Вегетативные расстройства при деменции с тельцами Леви Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 2: 24-28.
9. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Лечение нейродегенеративных деменций. Консилиум 2004; 12: 935-943.
10. Струченко А.А. Двигательные и вегетативные нарушения при деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
11. Тишкова И.Г. Вегетативная регуляция сердца при деменции с тельцами Леви. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
12. Тишкова И.Г., Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви и вегетативная регуляция сердечной деятельности. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2010; 2: 15-22.
13. Хатиашвили И.Т. Сравнительная характеристика двигательных и вегетативных нарушений при прогрессирующем надъядерном параличе, мультисистемной атрофии и болезни Паркинсона. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М., Медпресс-информ, 2010.
15. Яхно Н.Н., Хатиашвили И.Т. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз. Русский мед. журн. 2002; 12-13: 3-7.
16. Adler C.H. Nonmotor complications in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20 (Suppl. 11): 23-29.
17. Allan L.M., Ballard C.G., Allen J., McKeith I. Autonomic dysfunction in dementia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 761-767.
18. Ballard C., Shaw F., McKeith I. et al. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. Neurology 1998; 51: 1760-1762.
19. Bouhaddi M., Vuillier F., Fortrat J.O. et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. Auton. Neurosci. 2004; 116: 30-38.
20. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006; 5: 235-245.
21. Goldstein D.S. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. Clin. Auton. Res. 2006; 16: 46-54.
22. Goldstein D.S. Cardiovascular aspects of Parkinson's disease. J. Neural Transm. Suppl. 2006; 70: 339-342.
23. Goldstein D.S., Holmes CS., Dendi R. et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. Neurology 2002; 58: 1247-1255.
24. Kashiwara K., Ohno M., Kawada S. et al. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J. Nucl. Med. 2006; 47: 1099-1101.
25. Nakajima K., Yoshita M., Matsuo S. Iodine-123-MIBG sympathetic imaging in Lewy-body disease and related movement disorders. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008; 52: 378-387.
26. Oka H., Mochio S., Yoshioka M. et al. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Acta Neurol. Scand. 2006; 113: 221-227.
27. Thaisethawatkul P., Boeve B.F., Bannaroch E.E. et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. Neurology 2004; 62: 1804-1809.
28. Tiple D.N., Golgstein D.S. Cardiac and extracardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension and in pure autonomic failure. J. Nucl. Med. 2005; 46: 1775-1781.

Нарушения сна при болезни Паркинсона: патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции

И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова

*Кафедра и клиника нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова
(Санкт-Петербург)*

Классическими признаками болезни Паркинсона (БП) являются двигательные нарушения, такие как гипокинезия, ригидность, тремор, постуральные расстройства. Однако в последнее время все более отчетливо осознается, что клиническая картина БП не ограничивается только двигательными расстройствами. Успехи симптоматической противопаркинсонической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным для врачей тот факт, что по мере прогрессирования БП внимание привлекают так называемые немоторные симптомы. К ним относятся когнитивные нарушения, нарушения сна, галлюцинации, депрессия, утомляемость, запоры и целый ряд других.

Нарушения сна обнаруживаются у 80-90% пациентов с БП и затрагивают весь цикл «сон-бодрствование» [19]. Они могут быть представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью (ПДС), нарушением поведения в фазу быстрого сна (ФБС).

Инсомния при БП встречается в 60-98% случаев [14] и представлена нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хен-Яра [35]. Причинами вторичной инсомнии могут быть ночная скованность, тремор, дискинезия, синдром беспокойных ног. В этих случаях необходима коррекция дофаминергической терапии.

Гиперсомния представлена повышенной дневной сонливостью, которая встречается у 15-50% пациентов с БП [21]. У некоторых больных развиваются приступы внезапных засыпаний, подобных нарколепсии (быстрое засыпание в дневное время и наступление быстрой фазы сна) [10]. Существуют единичные данные о связи дневной сонливости с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинаций при БП [15, 52].

Патогенез повышенной дневной сонливости при БП до конца не изучен. Рассматривается вопрос о нарушении цикличности уровня ацетилхолина как одного из возможных механизмов развития данного расстройства. В обеспечение цикличности сон-бодрствование участвуют несколько групп нейронов, расположенных в стволе мозга. Во время бодрствования доминантна аминергическая система (норадреналин и серотонин), однако гистаминергическая и холинергическая система также находятся в активном состоянии. Уровень ацетилхолина в мозге поддерживен циркадными колебаниями. При максимальных концентрациях в период пробуждения и бодрствования он существенно снижается в период медленного сна. Эксперименты на животных показали, что пик высвобождения ацетилхолина из первичных соматосенсорных корковых полей коррелирует с максимальными уровнями поведенческой активности [17]. Эксперименты на кошках также продемонстрировали, что в коре и гиппокампе продукция ацетилхолина увеличивается во время бодрствования и быстрого сна по сравнению с медленным. Можно предположить, что у больных БП, осложненной дневной сонливостью, происходит снижение концентрации ацетилхолина.

Особый интерес среди всех видов расстройств сна при БП привлекает нарушение поведения, связанное с фазой быстрого сна – парасомния, которая впервые была описана у кошек [27]. Позже, в 1986 году, Schenck с соавторами описали данный синдром у человека [40].

Нейрофармакология нарушения поведения в ФБС была изучена в исследованиях на животных с помощью функциональных методов нейровизуализации, оценивающих серотонин, норадреналин, гипокретин, ацетилхолин и дофамин. Обобщив результаты проведенных исследований, Воеве и соавторы в 2007 году предположили, что существует 2 группы нейронов, ответственных за контроль ФБС у человека: генерирующие ФБС (REM-on) и блокирующие ФБС (REM-off) [12]. К REM-on нейронам относятся в том числе холинергические педункулопонтинные и латеродорзальные ядра покрышки, снижение активности которых может приводить к нарушению генерации ФБС. Это предположение подтверждается работой Albin с соавторами, в которой они с помощью ПЭТ обнаружили снижение активности педункулопонтинных ядер у больных нарушением поведения в ФБС [5].

Долгое время нарушение поведения в ФБС диагностировалось только на основании клинических проявлений, но в 2005 году Американская академия медицины сна рекомендовала полисомнографическое исследование для постановки данного диагноза. Критериями диагностики данного нарушения по Международной Классификации

Расстройств Сна (ICSD)-2) [9] являются:

- 1) наличие ФБС без атонии, определяемое как длительное или периодическое повышение тонуса, регистрируемое на ЭМГ-отведениях с подбородка или повышение фазической мышечной активности на ЭМГ-отведениях с ног;
- 2) наличие хотя бы одного из таких признаков, как а) поведение, которое привело или могло бы привести к травматизму во время сна в анамнезе; б) нарушение ФБС, зафиксированное при помощи полисомнографии;;
- 3) отсутствие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ;
- 4) данные нарушения не могут быть объяснены ни одним другим нарушением сна, неврологическим или соматическим заболеванием, психическим расстройством, приемом препаратов

Нарушение поведения в ФБС чаще встречается у мужчин в возрасте 50–65 лет, при этом проявлениями данной патологии являются: вокализация, крик, ругань во сне; двигательная активность варьирует от отдельных толчков до сложных движений с травматизмом пациента или сиделки; содержание сновидения часто представлено преследованием или нападением животных или людей и поведение больного отражает переживаемое сновидение [11]. Данные нарушения поведения имеют тенденцию к проявлению в последнюю половину периода сна.

Принято подразделять нарушения поведения в ФБС по происхождению на идиопатическое и вторичное, однако до конца неизвестно, существует ли на самом деле идиопатическая форма нарушения поведения в ФБС или это криптогенный вариант данной патологии. Так, при аутопсии пациентов с предполагаемой идиопатической формой нарушения поведения в ФБС были обнаружены тельца Леви [5, 47]. Против идиопатической формы данного нарушения свидетельствует еще и тот факт, что у 38–65% обследованных с предположительным нарушением поведения в ФБС в течение 10–29 лет после манифестации развивается синуклеинопатия. Это чаще всего БП, деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия [23, 36, 38, 39]. Нарушение поведения в ФБС может быть связано с приемом некоторых препаратов или их отменой. Существуют работы, в которых приводятся данные о развитии этого синдрома при приеме некоторых антидепрессантов (пароксетин, флуоксетин, имипрамин, венлафаксин, миртазапин) [34, 35, 41, 42].

На данный момент отсутствуют какие-либо четкие рекомендации по терапии нарушений сна при БП.

Для борьбы с дневной сонливостью предложено множество препаратов с различными механизмами действия, зачастую противоречащих друг другу. В связи с тем, что вышеперечисленные нарушения сна могут встречаться одновременно у одного пациента, необходимо назначение препарата, способного комплексно бороться с данной патологией.

Положительные результаты получены при терапии дневной сонливости у пациентов с БП селективным ингибитором обратного захвата норадреналина атомоксетином [26, 49]. Также отмечена его эффективность в коррекции когнитивных нарушений у данной группы больных. Сведения о влиянии атомоксетина на нарушение поведения в ФБС отсутствуют.

Комиссия Американской академии медицины сна изучила все доступные публикации, посвященные нарушению поведения в ФБС при различной патологии [6], и отметила отсутствие каких-либо рекомендаций по ее терапии.

Одним из препаратов, предложенным для лечения нарушения поведения в ФБС, является клоназепам. Однако его следует с осторожностью назначать у пациентов с деменцией [43], нарушением ходьбы [34] и при синдроме обструктивного сонного апноэ (ОСА) [45]. Также при терапии клоназепамом отмечено развитие повышенной дневной сонливости [51]. Подбор дозы клоназепама должен быть постепенным и осторожным. Эффективность терапии клоназепамом была отмечена у пациентов с синуклеинопатией в нескольких работах [22, 34, 42]. Механизм действия клоназепама при нарушении поведения в ФБС неизвестен. Клоназепам не влияет на патогенез нарушения поведения в ФБС [28], так как избирательно влияет на фазическую двигательную активность, регулирующую ствол головного мозга, но при этом не затрагивает серотонин- и ацетилхолинергические механизмы развития атонии [25, 44]. Клинический эффект клоназепама может быть представлен в порядке снижения влияния на симптомы нарушения поведения в ФБС: резкие движения, громкие вокализации > сложные неэнергичные движения > простые движения конечностью или телом > повышенная ЭМГ-активность во время ФБС.

Следующим препаратом, предложенным для лечения нарушения поведения в ФБС, является мелатонин, причем количество побочных эффектов выгодно отличает его от клоназепама. Имеются работы, в которых сообщается об успешной терапии нарушения поведения в ФБС у пациентов с синуклеинопатией [13, 24], нарушениями памяти [7, 8, 24] и при ОСА [7, 8]. Среди дозозависимых побочных эффектов отмечены следующие: головная боль, утренняя сонливость и галлюцинации [13]. При полисомнографии на фоне лечения мелатонином отмечено снижение числа эпох ФБС без атонии [24, 46], чего не бывает при приеме клоназепама [25].

Имеются данные о нарушении дофаминергической nigrostriatной системы у больных с идиопатической формой нарушения поведения в ФБС, выявленные с помощью ПЭТ [5] и спектроскопии [18]. В связи с этим были предприняты попытки терапии данной патологии агонистами D2/D3 дофаминовых рецепторов. Воздействие дофаминергических средств на структуру сна является дозозависимым (увеличение длительности фаз медленного и быстрого сна и, как следствие, развитие сонливости при терапии низкими дозами; сокращение продолжительности сна при приеме высоких доз препаратов) [3, 16]. Прием агонистов D2/D3 дофаминовых рецепторов может нарушать цикл сон-бодрствование и приводить к развитию инсомнии, усугублению фрагментации сна. Существует множество противоречивых сообщений о влиянии прамипексола на нарушение сна при БП. По результатам отечественных исследований [3, 4], на фоне терапии прамипексолом отмечено достоверное улучшение качества сна

по самооценке пациентов с БП (уменьшение частоты нарушений засыпания, сокращение числа ночных пробуждений). При этом у больных отмечалась умеренная сонливость.

В последнее время особое внимание уделяется группе ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) при терапии нарушений сна у больных БП. Выше нами уже упоминалось о вовлечении ацетилхолина в регуляцию сна. Применение иАХЭ обосновано при гиперсомнии, так как их прием нормализует цикл сон-бодрствование. Действительно, существуют сообщения о положительном влиянии иАХЭ на выраженность нарколепсии [33]. В данном исследовании получены данные о снижении дневной сонливости при терапии донепезилом (оценка проводилась с помощью шкалы оценки дневной сонливости Эпворса). Бесспорным является и тот факт, что нарушение поведения в ФБС возникает при повреждении ФБС-регулирующей холинергической системы [37]. Существует большое количество работ, в которых доказана эффективность иАХЭ при нарушении поведения в ФБС у больных с деменцией с тельцами Леви [20, 29, 30] и болезнью Альцгеймера [20, 29, 31]. Терапия нарушений сна при БП ингибиторами ацетилхолинэстеразы предпочтительнее в связи с полученными положительными результатами по применению галантамина у больных БП, осложненной гиперсомнией и деменцией [1].

Целями данного исследования являлись: оценка связи выраженности дневной сонливости и нарушений поведения в ФБС с выраженностью когнитивных расстройств и галлюцинаций при БП; сопоставление диагностической возможности опросников и полисомнографического исследования при нарушениях сна у пациентов с БП; оценка возможности терапии нарушений поведения в ФБС и повышенной дневной сонливости у больных с БП с помощью галантамина.

Пациенты и методы

Исследование было выполнено на базе клиники и кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга, а также Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург. В исследование были включены 26 пациентов, страдающих БП (11 женщин и 15 мужчин) в возрасте $66,6 \pm 7,8$ лет и длительностью заболевания $5,1 \pm 1,2$ лет (табл. 1). Критериями включения пациентов в исследование были: соответствие диагноза БП критериям Британского банка мозга; III стадия заболевания по шкале Хен-Яра; субъективные жалобы на нарушение сна; способность пациента выполнять нейропсихологические тесты. Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие значимых сердечно-сосудистых заболеваний (нарушения сердечного ритма), бронхообструктивных заболеваний, признаков печеночной и почечной патологии; прием холинолитиков, ингибиторов холинэстеразы, ноотропов; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес. до исследования; наличие выраженной депрессии (>18 баллов по шкале Гамильтона), делирия и нейровизуализационных признаков очагового сосудистого поражения мозга в стратегически важных зонах (таламус, гиппокамп, двусторонние лакуны в бледном шаре), наличие других органических поражений мозга.

Всем пациентам было проведено тестирование по следующим шкалам: краткое исследование психического статуса (MMSE); батарея лобной дисфункции (FAB); шкала оценки качества сна при болезни Паркинсона (Parkinson's disease sleep scale, PDSS); шкала дневной сонливости Эпворса (Epworth Sleepiness Scale, ESS). 17 пациентам из данной группы было проведено комплексное полисомнографическое исследование (ПСГ) с оценкой эффективности сна (TST/TIB \times 100%) (TIB – время в кровати; TST – общее время сна) и латентности наступления сна (LS); также исследовали фазу быстрого сна на предмет наличия нарушения поведения. По результатам обследования пациентам с выявленными нарушениями сна дополнительно к предшествующей терапии назначали галантамин (реминил) по схеме: первые 4 недели – капсулы по 8 мг утром, далее 4 недели – капсулы по 16 мг утром, в дальнейшем до 12-й недели капсулы по 24 мг утром. У двух пациентов наращивание дозы препарата до 24 мг не проводилось в связи с развитием побочных эффектов. Через 12 недель приема галантамина проводили повторное тестирование пациентов по шкалам, а больным, которым проводилось ПСГ исследование до приема препарата, оно выполнялось повторно. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 8.0. Для оценки достоверных различий между группами при повторных осмотрах пациентов в процессе проведения исследования и по сравнению с исходным уровнем применяли дисперсионный анализ повторных измерений с использованием непараметрических критериев (критерий Спирмена, ранговый критерий парных сравнений Уилкоксона W).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($m \pm sd$).

Число больных	26 (11 женщин и 15 мужчин)
Возраст (годы)	$66,6 \pm 7,8$
Длительность заболевания (годы)	$5,1 \pm 1,2$
Средняя суточная доза леводопы (мг)	$520,5 \pm 250,5$

Результаты

Повышенная дневная сонливость (ПДС) была выявлена у 22 пациентов (84,5%). Средние показатели по шкалам составили: ESS $9,5 \pm 4,9$ баллов, 15 пункт PDSS – $4,5 \pm 3,3$ баллов. При этом у данных больных были выявлены когнитивные нарушения (MMSE – $24,0 \pm 3,2$ баллов, FAB – $11,1 \pm 4,4$ баллов) и галлюцинации (7 пункт PDSS – $6,5 \pm 2,9$ баллов). Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между ESS и FAB ($r = -0,44$; $p < 0,05$), ESS и 7 пунктом PDSS ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Результаты оценки дневной сонливости по шкалам соответствовали результатам оценки времени наступления сна, полученным при ПСГ: LS составила в среднем $9,7 \pm 5,1$ минут с быстрым переходом во 2-ю фазу сна. Между ESS и LS выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,62$; $p < 0,05$). Качество ночного сна было снижено у всех пациентов: общая сумма баллов по шкале PDSS составила $76,4 \pm 18,5$ баллов. У 16 (93%) из 17 пациентов, которым было выполнено ПСГ-исследование, выявлены: нарушение структуры сна в виде его фрагментации; снижение качества сна в виде увеличения времени бодрствования в период сна, а следовательно и снижение его эффективности (TST/TIB – $57,3 \pm 12,3\%$, что соответствовало результатам, полученным по шкале PDSS). У 12 (80%) пациентов было выявлено нарушение поведения в ФБС. Степень выраженности когнитивных нарушений у данной группы была достоверно выше: MMSE – $22,3 \pm 4,3$ баллов, FAB – $6,2 \pm 3,1$ баллов ($p < 0,05$).

Через 12 недель приема галантамина при повторном исследовании пациентов отмечалось достоверное снижение выраженности дневной сонливости (улучшение показателей по шкале ESS, $p = 0,0006$), снижение фрагментации сна, улучшение качества сна (улучшение показателей по шкале PDSS, $p = 0,0007$, повышение эффективности сна – TST/TIB, $p = 0,0007$). На фоне проводимой терапии не выявлено нарушений поведения в ФБС. Также было отмечено снижение выраженности галлюцинаций: 7 пункт PDSS ($p = 0,001$) и когнитивных нарушений (по шкалам MMSE и FAB, $p = 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Динамика изменений показателей выраженности когнитивных нарушений, нарушений сна и галлюцинаций на фоне приема галантамина ($m \pm sd$).

Показатели	До лечения	После лечения
MMSE(баллы)	$24,0 \pm 3,2$	$26,1 \pm 4,7^{***}$
FAB (баллы)	$11,1 \pm 4,4$	$14,4 \pm 3,5^{***}$
ESS (баллы)	$9,5 \pm 4,9$	$2,4 \pm 2,0^*$
PDSS (баллы)	$76,4 \pm 18,5$	$99,8 \pm 13,4^{**}$
7PDSS (баллы)	$6,5 \pm 2,9$	$8,8 \pm 1,3^{***}$
15PDSS (баллы)	$4,5 \pm 3,3$	$8,7 \pm 1,2$
TST/TIB (%)	$57,3 \pm 12,3$	$83,0 \pm 11,4^{**}$
LS (мин)	$9,7 \pm 5,1$	$19 \pm 1,4$

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем при $p = 0,0006$ обозначены *, при $p = 0,0007$ – **, при $p = 0,001$ – ***.

Обсуждение

Нарушение поведения в ФБС может сочетаться с когнитивными нарушениями или предшествовать их развитию. Vendette с соавторами в 2007 году опубликовали результаты работы, в которой из 34 больных БП без деменции (срок болезни в среднем составлял 5 лет) 18 больных с полисомнографическим подтверждением нарушений поведения в ФБС показали значительное снижение вербальной памяти, зрительно-пространственной и исполнительной функций, по сравнению с 16 больными без нарушения поведения в ФБС [48]. Позднее Marion и соавторы в исследовании, включающем 65 пациентов с БП, осложненной и не осложненной деменцией, подтвердил наличие нарушения поведения в ФБС в 77% случаев БП с деменцией, в то время как у больных без деменции нарушение поведения в ФБС встречалось только в 27% случаев [31]. Кроме того, деменция развивалась у больных с нарушением поведения в ФБС в более раннем возрасте, чем у больных без данного нарушения.

Нами было выявлено, что степень выраженности нарушений сна коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций. Установлена связь наличия нарушений поведения в ФБС с выраженностью

когнитивных расстройств и галлюцинаций. Данный факт может объяснять общность патогенеза этих нарушений, связанную с вовлечением ацетилхолинергической системы мозга. Частая встречаемость нарушений сна у больных с когнитивными нарушениями объясняется концепцией стадийности заболевания по теории Н.Враак. Согласно данной теории, нарушения сна проявляются на второй патоморфологической стадии, при которой могут возникать нарушения в ацетилхолинергических педункулопонтинных ядрах. Данные немоторные проявления могут являться предвестниками наступления третьей патогенетической стадии, которая проявляется двигательными нарушениями. На последующих стадиях развиваются когнитивные нарушения. Данная теория отражает ценность немоторных проявлений и необходимость их диагностики как можно раньше.

Показатели нарушений сна, оцениваемые при помощи шкалы PDSS и ESS, соответствовали данным, полученным при ПСГ, что отражает высокую чувствительность этих шкал в диагностике нарушений сна при БП. Данные шкалы должны использоваться в рутинном обследовании больных с БП в связи с высокой предикторной ценностью нарушений сна в развитии когнитивных расстройств и галлюцинаций.

На фоне применения галантамина наблюдалось значимое снижение выраженности дневной сонливости и нарушения поведения в ФБС, снижение фрагментации сна и улучшение качества сна. Необходимость применения иАХЭ при нарушении поведения в ФБС у больных БП также обусловлена высокой предикторной ценностью данных нарушений в последующем развитии деменции.

Для больных с БП одним из факторов, снижающих качество жизни, является частый прием большого количества препаратов. Назначение галантамина одновременно решает несколько проблем: коррекция когнитивных нарушений, нарушений сна и галлюцинаций.

Литература

1. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2010; 12: 21-29.
2. Литвиненко И.В., Сахаровская А.А., Леонова Е.В. Атомoksetин положительно влияет на внимание, ходьбу и дневную сонливость у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Мат-лы Всероссийской Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической неврологии». СПб., 2009: 32.
3. Нодель М.Р. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов миралексом (прамипексол) на нарушения сна при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2010; 3: 42-47.
4. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Миралекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2008; 2: 32-38.
5. Albin R.L., Koeppe R.A., Chervin R.D. et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 1410-1412.
6. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al. Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 6: 1-10.
7. Anderson K.N., Shneerson J.M. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *J. Clin Sleep Med.* 2009; 5: 235-239.
8. Anderson K.N., Jamieson S., Graham A.J., Shneerson J.M. REM sleep behavior disorder treated with melatonin in a patient with Alzheimer's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 492-495.
9. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
10. Baumann C. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness – a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005; 252: 139-145.
11. Eiseensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155-1160.
12. Boeve B.F., Silber M.H., Saper C.B. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130: 2770-2788.
13. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative disorders: results in 14 patients. *Sleep Med.* 2003; 4: 281-284.
14. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov. Disord.* 2007; 22: (Suppl. 17): 367-373.
15. Compta Y., Santamaria J., Ratti L. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* 2009; 132 (Pt 12): 3308-3317.
16. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-474.
17. Day J., Damsma G., Fibiger H.C. Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 38: 723-729.
18. Eiseensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155-1160.
19. Friedman J.H., Millman R.P. Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *CNS Spectr.* 2008; 3(Suppl. 4): 12-17.
20. Grace J.B., Walker M.P., McKeith I. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 1028-1033.
21. Hobson D. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002; 287: 455-463.
22. Hickey M.G., Demaerschalk B.M., Caselli R.J. et al. "Idiopathic" rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist* 2007; 13: 98-101.
23. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J. et al. Rapid-eye movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 572-577.
24. Kunz D., Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov. Disord.* 1999; 14: 507-511.
25. Lapiere O., Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method. *Neurology* 1992; 42: 1371-1374.
26. Litvinenko I., Ognev D., Sakharovskaya A. Atomoxetine improves sleepiness, attention and gait in advanced Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16 (Suppl.3): 2600.
27. Morrison A.R., Mann G.L., Hendricks J.C. The relationship of excessive exploratory behaviour in wakefulness to paradoxical sleep without atonia. *Sleep* 1981; 4: 247-257.
28. Mahowald M.W., Schenck C.H. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 897-916.
29. Maclean L.E., Collins C.C., Byrne E.J. Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: Effects on cognition, neuropsychiatric symptoms, and sleep. *Int. Psychogeriatr.* 2001; 13: 277-288.
30. Massironi G., Galluzzi S., Frisoni G.B. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int. Psychogeriatr.* 2003; 15: 377-383.
31. Moraes W.A., Poyares D.R., Guilleminault C. et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: A double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006; 29: 199-205.
32. Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J. Neurol.* 2008; 255: 192-196.
33. Niederhofer H. Donepezil in the treatment of narcolepsy. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 15: 71-72.
34. Olson E.J., Boeve B.F., Silber M.H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123: 331-339.
35. Parish J.M. Violent dreaming and antidepressant drugs: or how paroxetine made me dream that I was fighting Saddam Hussein. *J. Clin. Sleep Med.* 2007; 3: 529-531.
36. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-1300.
37. Rye D.B. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997; 20: 757-788.
38. Schenck C.H., Bundlie S.R., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-393.
39. Schenck C.H., Bundlie S.R., Mahowald M.W. REM Behavior Disorder (RBD): Delayed emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 2003; 26 (Suppl.): A316.
40. Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G., Mahowald M.W. Chronic behavioural disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9: 293-308.

41. Schenck C.H., Mahowald M.W., Kim S.W. et al. Prominent eye movements during nrem sleep and rem sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep* 1992; 15: 226-235.
42. Schutte S, Doghramji K. REM behavior disorder seen with Venlafaxine (Effexor). *Sleep Res.* 1996; 25: 364.
43. Schenck C.H., Mahowald M.W. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am. J. Med.* 1996; 100: 333-337.
44. Schenck C.H., Mahowald M.W. A polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Clev. Clin. J. Med.* 1990; 57 (Suppl.): S9-S23.
45. Schulz A., Kraus T., Haack M., Hinze-Selch D., Pollmacher T. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder. *J. Sleep Res.* 1999; 8: 321-322.
46. Takeuchi N., Uchimura N., Hashizume Y. et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2001; 55: 267-269.
47. Uchiyama M., Isse K., Tanaka K. et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995; 45: 709-712.
48. Vendette M., Gagnon J.F., D'Arcy A. et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007; 69: 1843-1849.
49. Weintraub D., Mavandadi S., Mamikonyan E. Atomoxetine for depression and other neuro-psychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 448-455.
50. Winkelmann JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* 2004; 27: 317-321.
51. Wing Y.K., Lam S.P., Li S.X. et al. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 1415-1416.
52. Zahodne L., Fernandez H. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging* 2008; 25: 665-682.

Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание

О.С. Левин

*Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования;
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

В «Эссе о дрожательном параличе» J. Parkinson (1817) блестяще описал двигательные нарушения у наблюдавшихся им пациентов, попутно указав, что «их чувства и интеллект не страдают». Вместе с тем, у больного, которого Паркинсон имел возможность наблюдать длительно, он отметил признаки меланхолии. Таким образом, аффективные нарушения отмечены уже в первом описании заболевания.

Структура и частота аффективных нарушений

Спектр аффективных нарушений при БП широк и включает:

- депрессию;
- апатию;
- тревогу;
- обсессивно-компульсивный синдром;
- аффективную лабильность;
- ангедонию;
- нарушение эмоциональной памяти;
- нарушение распознавания эмоциональных состояний.

Аффективные нарушения (прежде всего депрессия или тревога) могут проявляться уже на ранней стадии, оказывая негативное влияние на качество жизни больных в течение всего заболевания [1, 12].

Депрессия

Депрессия – одно из самых частых нейропсихиатрических проявлений БП. По данным различных исследований частота депрессии у больных БП варьирует в широких пределах от 4% до 76%, в среднем она встречается у 40% пациентов [3, 13].

Симптомы депрессии могут предшествовать моторным проявлениям БП, к тому же их выраженность не коррелирует с тяжестью последних, поэтому угнетенное настроение нельзя считать лишь психологической реакцией на тяжелое инвалидизирующее заболевание, хотя данный фактор может иметь значение, особенно на ранних стадиях заболевания. Основной причиной депрессии при БП, по-видимому, служат нейрохимические изменения, связанные с недостаточностью серотонинергической, норадренергической и дофаминергической (мезолимбической), а, возможно, и холинергической систем [8].

Клинически депрессия при БП проявляется угнетенным настроением, ангедонией (утратой способности получать удовольствие от ранее субъективно приятных событий или действий), чувством вины и жизненного краха, низкой самооценкой, пессимистической оценкой прошлого и будущего, повышенной тревожностью и раздражительностью, быстрой утомляемостью, суицидальными намерениями. В целом, структура симптомов депрессии при БП отличается от проявлений первичной депрессии – в частности, меньшей представленностью печали, чувства вины, самобичевания. Нечасто при БП встречаются и суицидальные попытки. С другой стороны, более выражены когнитивные нарушения и раздражительность [2]. У больных с моторными флуктациями выраженность депрессии может усиливаться в период прекращения действия очередной дозы препарата леводопы, в части случаев на фоне моторных флуктуаций отмечаются закономерные колебания между депрессией и маниакальным состоянием.

По мере прогрессирования заболевания клиническая структура депрессии может претерпевать изменения – в ней все более значимое место занимают симптомы апатии.

Депрессия служит одним из основных факторов снижения качества жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц и может быть причиной кажущейся резистентности к противопаркинсонической терапии. Трудности диагностики депрессии во многом определяются тем, что некоторые двигательные проявления БП напоминают классические проявления депрессии (маскообразное лицо, психомоторная заторможенность, снижение веса, нарушения сна). Эти моторные проявления «маскируют» симптомы депрессии, и она может остаться нераспознанной. В связи с этим клиницисты должны иметь высокую степень настороженности в отношении возможной депрессии у всех пациентов с БП, независимо от стадии и длительности заболевания.

Для скрининга депрессии можно использовать краткую (15-пунктную) версию Гериатрической шкалы депрессии (ГШД-15): если по этой шкале пациент набирает 5 баллов и более, то необходим тщательный клинический

осмотр, в процессе которого диагноз депрессии может быть подтвержден или отвергнут. По данным различных исследований, клинически значимый синдром депрессии по данным психиатрического обследования выявляется лишь у 30–60% пациентов, имеющих высокую оценку по ГШД.

При выявлении депрессии важно определить, не связана ли она с колебаниями эффекта препаратов леводопы в течение дня (флуктуациями): симптомы депрессии нередко возникают в периоде «выключения», и при коррекции флуктуаций могут существенно ослабляться. Важно исключить и другие причины вторичной депрессии (для этого необходимы клинический анализ крови, печеночные тесты, уровень в крови тестостерона и гормонов щитовидной железы, тщательное выяснение лекарственного анамнеза) [7].

Одним из первых шагов в лечении депрессии является изменение противопаркинсонической терапии, которая предполагает коррекцию моторных флуктуаций и назначение агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, пирибедила). Действуя через дофаминовые рецепторы D3-типа, локализованные в лимбической системе, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) способны уменьшать выраженность симптомов депрессии, особенно на ранней стадии заболевания. Норадренергический эффект пирибедила может оказывать дополнительное позитивное влияние на симптомы депрессии. У больных с умеренно выраженной депрессивной симптоматикой антидепрессивный эффект АДР сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Если коррекция противопаркинсонической терапии не привела к достаточному ослаблению симптомов депрессии, показано назначение антидепрессантов.

В целом эффективность антидепрессантов при БП с депрессией ниже, чем у пациентов с первичной депрессией. В контролируемых исследованиях у пациентов с БП доказана эффективность лишь трициклических антидепрессантов. У части больных, преимущественно молодого возраста, с выраженным тремором покоя, слюнотечением, симптомами гиперактивного мочевого пузыря, нарушением сна назначение трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина или кломипрамина) может быть оправдано, однако у больных, нуждающихся в применении антидепрессантов, трициклические препараты могут вызывать неприемлемые побочные эффекты, включая усугубление когнитивных нарушений, провоцирование психотических расстройств, ортостатической гипотензии, дневной сонливости, и могут рассматриваться как препараты второго выбора [3, 13].

В связи с этим более безопасные у пожилых селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), например, сертралин или циталопрам. Дополнительным доводом в пользу этих препаратов могут быть сопутствующие тревожные расстройства. Альтернативой селективным ингибиторам обратного захвата серотонина могут быть также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, венлафаксин) или агонист мелатин (вальдоксан), который способствует восстановлению нормального суточного ритма сон–бодрствование. К препаратам второго выбора могут быть отнесены миансерин и мirtазапин, показанные прежде всего у пациентов с выраженным нарушением сна, а также ингибитор MAO типа А моклобемид, чаще применяемый при наличии более выраженного апатического компонента. У пациентов с БП следует избегать неселективных ингибиторов MAO, так как при одновременном приеме леводопы возникают предпосылки к развитию гипертонических кризов. Следует соблюдать осторожность при комбинации антидепрессантов с ингибитором MAO типа В селегилином в виду угрозы серотонинового синдрома. При применении другого ингибитора MAO В разагилина не рекомендуется использовать два препарата из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин и флуоксамин).

У недементных больных наиболее эффективным методом коррекции депрессивной симптоматики – сочетание антидепрессантов с АДР. У больных с депрессией и деменцией показано дополнительное назначение ингибиторов холинэстеразы, при сопутствующих психотических нарушениях – атипичные нейролептики. Нефармакологическое лечение депрессии при БП включает психотерапию (наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия) и транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС). Эффективность ТМС при депрессии у больных БП предстоит подтвердить в контролируемых исследованиях. В резистентных случаях последним ресурсом остается электросудорожная терапия [3, 13].

Алгоритм лечения депрессии у больных БП представлен в таблице 1.

Тревога

Тревога у больных БП наблюдается в 40% случаев и может возникать в рамках панического синдрома, фобических расстройств, генерализованного тревожного расстройства. Она может отмечаться в структуре симптомов депрессии либо представлять собой самостоятельное расстройство. Как и депрессия, тревожные расстройства могут предшествовать моторным проявлениям БП. Повышенная тревожность – одна из характерных черт так называемой «паркинсонической личности».

У больных с моторными флуктуациями уровень тревожности нередко колеблется в зависимости от фазы действия препарата леводопы. Иногда симптомы тревоги развиваются при относительной передозировке дофаминергических средств [13].

Лечение тревоги включает психотерапевтические мероприятия, применение СИОЗС, короткие курсы бензодиазепинов (например, алпразолама или клоназепама). Следует учитывать, что при применении бензодиазепинов повышается риск падений, могут усугубляться когнитивные, вегетативные нарушения, нарушения сна и даже ограничение подвижности.

Таблица 1. Алгоритм лечения депрессии при болезни Паркинсона.

Шаг 1	Диагностика депрессии с помощью скрининговой шкалы (ГШД15 \geq 5) и клинического исследования. Оценка сопутствующих факторов (тяжесть заболевания, связь с лекарственными флуктуациями, когнитивными нарушениями, особенностями личности и т.д.)
Шаг 2	Оптимизация противопаркинсонической терапии: уменьшение выраженности двигательного дефекта, коррекция флуктуаций, назначение агонистов D2/D3-рецепторов (прамипексол, пирибедил), рациональная психотерапия.
Шаг 3	При сохранении признаков депрессии: СИОЗС (например, сертралин) или СИОЗСН (например, венлафаксин), в том числе в комбинации с АДР. При получении эффекта – длительный прием антидепрессанта не менее 6 мес.
Шаг 4	Через 6 недель: при регрессе симптомов продолжить прием антидепрессанта в избранной дозе, при частичном улучшении – увеличить дозу до максимальной, в отсутствие эффекта – назначить антидепрессант из другой группы (например, трициклический антидепрессант, мirtазапин или моклобемид)
Шаг 5	Через 3 мес при наличии эффекта продолжить прием антидепрессанта, при частичном улучшении – добавить антидепрессант из другой группы или вспомогательные средства (АДР, нормотимик, например, карбамазепин, при деменции – ингибитор холинэстеразы или мемантин, при психозе – атипичный нейролептик)
Шаг 6	Через 6 мес: при наличии стойкого эффекта рассмотреть вопрос о целесообразности пробной отмены антидепрессанта, при частичном улучшении или неэффективности использовать комбинацию 2 антидепрессантов, добавить вспомогательные средства, транскраниальная магнитная стимуляция.
Шаг 7	Рассмотреть вопрос о целесообразности электросудорожной терапии.

Апатия

Апатия – одно из самых частых аффективных расстройств при БП, характеризующееся утратой мотивации, интереса к окружающему, снижением инициативы, эмоциональной тупостью, индифферентностью. Ее частота колеблется от 7 до 70%. Она может возникать в структуре депрессии, но нередко отмечается независимо от нее (не менее чем у 14% больных). Симптомы апатии могут быть выражены уже в дебюте заболевания, однако по мере прогрессирования заболевания они имеют тенденцию к нарастанию. Основными признаками апатии являются:

1. Утрата или ослабление мотивации (со слов больного или наблюдающих его людей).
2. Отсутствие или ослабление спонтанной целенаправленной деятельности (например, отсутствие желания вступать в беседу, общаться с другими людьми, выполнять повседневные дела) или отсутствие реакции внешние стимулы (обращенную речь, попытки вовлечения в социальную активность).
3. Утрата или ослабление целенаправленной когнитивной активности (отсутствие самостоятельных идей, интереса к новостям, событиям в жизни знакомых или близких людей, нововведениям, новым возможностям, касающихся как окружающих, так и самого пациента).
4. Утрата или ослабление эмоциональных реакций как на позитивные, так и на негативные стимулы, в том числе весьма значимые (утрата близкого человека или серьезное заболевание), притупление аффекта, эмоциональное безразличие (со слов пациента или окружающих).
5. Симптомы должны иметь стойкий характер и нарушать социальную адаптацию пациента.

В отличие от депрессии, для апатии как самостоятельного синдрома, не характерны тоскливый и тревожный аффекты. Тем не менее, симптомы депрессии и апатии широко перекрываются, что нередко приводит к ошибочным диагностическим заключениям и неправильной терапии. Так, например, ангедония может наблюдаться как при депрессии, так и при апатии (но вряд ли ее можно рассматривать как самостоятельное расстройство!). Дифференциально-диагностические признаки депрессии и апатии представлены в таблице.

Отмечена корреляция тяжести апатии с повышенной дневной сонливостью, хронической усталостью, выраженностью когнитивной дисфункции, но не с уровнем двигательных нарушений. Предполагают, что в развитии апатии играет роль нарушение дофаминергической иннервации прилежащего ядра. Тем не менее, признаки апатии плохо поддаются лечению дофаминергическими препаратами, что указывает на участие других нейромедиаторных систем, прежде всего норадренергической и холинергической [2].

С нейроанатомической точки зрения эмоциональный компонент апатии может быть связан с дисфункцией орбитофронтальной коры, а ее когнитивный компонент – с дисфункцией дорсолатеральной префронтальной коры. Апатия также связана с дофаминергической денервацией миндалина.

Апатия относительно резистентна к существующим психофармакологическим воздействиям. Некоторую пользу могут принести ингибиторы холинэстеразы (например, галантамин или ривастигмин). При гипоандрогенемии у мужчин возможно применение тестостерона [13].

Таблица 2. Дифференциальная диагностика депрессии и апатии.

	Апатия	Депрессия
Угнетенное настроение (тоска)	-	++
Ангедония	+	++
Снижение интереса к происходящему /безучастность	++	+
Психомоторная заторможенность	+	+
Низкая мотивация/утрата инициативы	++	+
Чувство вины, безнадежности, мысли о смерти	-	+
Критика	-	+
Тревога	-	+
Вегетативные симптомы	-	+
Когнитивные нарушения	++	+
Лечение	Ингибиторы холинэстеразы, дофамино- и норадренормиметики	Антидепрессанты

Поведенческие нарушения как осложнения дофаминергической терапии

На фоне длительной дофаминергической терапии примерно у 10% пациентов с БП развиваются сложные нарушения поведения, которые обозначаются как импульсивно-компульсивные расстройства. Они представлены 3 синдромами: синдромами нарушения импульсного контроля, синдромом дофаминовой дизрегуляции, сложным стереотипным поведением.

Синдромы нарушения импульсного контроля характеризуются патологическим пристрастием к азартным играм (лудиомания), совершению бессмысленных покупок в магазинах (компульсивный шопинг), часто приводящему к значительным финансовым потерям, а также гиперсексуальностью (сексуальной расторможенностью) и булимией. Все эти расстройства поведения объясняются утратой способности подавлять сильные внешние импульсы в связи с нарушением внутреннего контроля.

Синдром дофаминовой дизрегуляции проявляется бесконтрольным (компульсивным) приемом препаратов леводопы и других дофаминергических средств. На пике дозы у таких пациентов возникают особый душевный подъем, эйфория или маниакальные проявления. При этом пациенты принимают следующую дозу леводопы, когда чувствуют малейшую дисфорию, связанную с ослаблением действия предыдущей дозы. В результате суточная доза леводопы оказывается явно избыточной, однако пациенты, нередко испытывающие дискинезии, категорически отказываются снижать дозу и предпринимают все усилия, чтобы достать дополнительное количество препарата. По своим клиническим характеристикам данный синдром приближается к синдрому зависимости от психофармакологических средств. В основе синдрома дофаминовой дизрегуляции лежит дисфункция системы положительного подкрепления, связанная с денервацией прилежащего ядра и развитием денервационной гиперчувствительности его нейронов.

Пандинг является вариантом поведенческих стереотипий, проявляющейся бессмысленной сортировкой или раскладыванием тех или иных предметов в течение длительного времени. Различные формы импульсивно-компульсивных нарушений чаще развиваются у мужчин с ранним дебютом заболевания, страдающих депрессией. На

фоне применения агонистов дофаминовых рецепторов данные расстройства возникают в несколько раз чаще, чем на фоне применения одной леводопы. Данное осложнение является класс-эффектом агонистов дофаминовых рецепторов и не специфично для какого-либо одного препарата из данной группы, тем не менее у отдельных больных замена одного препарата на другой может приводить к регрессу симптомов.

Импульсивно-компульсивные нарушения можно рассматривать как «обратную сторону монеты» по отношению к апатии, поскольку они связаны с избыточной дофаминергической стимуляцией миндалины и тесно связанного с ней прилежащего ядра.

Лечение импульсивно-компульсивных нарушений предполагает объяснение пациенту и его семье сути состояния, установление строгих правил поведения для пациента и его родственников, психологическую поддержку больного, упрощение схемы дофаминергической терапии. Если больной принимает агонист дофаминовых рецепторов, то в зависимости от ситуации его либо следует полностью отменить, либо существенно снизить его дозу, либо заменить на другой агонист. Одновременно могут быть назначены амантадин и атипичный нейролептик, а при наличии сопутствующей депрессии — антидепрессант. Атипичный нейролептик особенно показан при компульсивном поведении, однако описаны случаи, когда пандинг усиливался после назначения кветиапина. С другой стороны, пандинг иногда удаётся уменьшить с помощью кломипрамина или СИОЗС. В некоторых случаях полезна функциональное нейрохирургическое вмешательство (глубокая мозговая стимуляция), позволяющая оптимизировать схему противопаркинсонической терапии [13].

Нарушение распознавания эмоциональных состояний

Проведенное нами исследование и данные других авторов показали, что пациенты с БП часто ошибаются в интерпретации эмоциональных состояний изображенных людей. При этом выявлялась отчетливая тенденция к негативной оценке. Так, выражение безразличия и спокойствия рассматривалось как проявление страдания и скорби, а выражение удовольствия рассматривалось как безразличие. Нарушение узнавания эмоциональных состояний было более выражено у пожилых больных и при наличии более выраженных двигательных и когнитивных расстройств. Уровень узнавания положительных эмоций позитивно коррелировал с выраженностью тревожности, не зависел от выраженности депрессивной симптоматики и наиболее тесно был связан со степенью апатии. С функциональной точки зрения нарушение распознавания эмоциональных состояний также может отражать разобщение когнитивных и аффективных процессов, с нейроанатомической — нарушение связей нижневисочной коры и миндалины. С нейрохимической точки зрения ослабление способности к распознаванию эмоциональных состояний при БП может быть связано с дофаминергической, норадренергической и, возможно, холинергической денервацией лимбических структур.

Аффективные нарушения после стереотаксических оперативных вмешательств на базальных ганглиях

В последнее десятилетие оперативное вмешательство на базальных ганглиях по типу глубокой стимуляции мозга стало одним из наиболее эффективных методов лечения тяжелых флуктуаций и дискинезий, а также резистентного к фармакотерапии тремора. Индивидуально подобранные параметры стимуляции позволяют добиться существенного регресса не только симптомов паркинсонизма, но и некоторых немоторных проявлений заболевания. Хотя в целом влияние глубокой стимуляции мозга на аффективный статус пациента является скорее является позитивным, у некоторой части больных симптомы депрессии, тревоги и апатия усиливаются или появляются заново.

По данным Thobois S. и соавт. (2010) из 63 больных с БП, которым проводилась хроническая стимуляция субталамического ядра, апатия развилась у 34 человек спустя в среднем 4,7 месяцев (у разных больных — от 2 до 7 месяцев), причем в половине случаев она регрессировала к 12-му месяцу. Симптомы депрессии развились лишь у 17 больных, в среднем через 5,7 месяцев, как правило, на фоне ранее появившихся признаков апатии.

Состояние двигательных функций после операции существенно улучшилось, что позволило резко снизить дозу дофаминергической терапии в первые 2 недели после начала стимуляции на 82% (первоначальная доза противопаркинсонических средств в пересчете на леводопный эквивалент составила 1617 мг, через 1 мес после начала стимуляции она снизилась до 288 мг). К концу 12 мес доза повысилась до 440 мг, за счет добавления агонистов дофаминовых рецепторов у трети больных. Различий в дозе дофаминергических средств между пациентами с апатией и без апатии не отмечено.

Апатия чаще развивалась у пациентов, имевших исходно более выраженные немоторные флуктуации и тревогу, что указывает на их связь с мезокортиколимбической денервацией. Этот вывод был подтвержден данными ПЭТ, согласно которым пациенты с послеоперационной апатией, тревогой и депрессией имели исходно более выраженную мезокортиколимбическую денервацию с вторичной дисфункцией префронтальных отделов мозга [17].

Эффективность пирибедила (пронорана) при послеоперационной апатии

Назначение пирибедила (пронорана) 12 пациентам с апатией, развившейся на фоне хронической стимуляции субталамического ядра, привело к статистически достоверному улучшению их аффективного статуса (таблица 3).

Таблица 3. Динамика аффективных нарушений на фоне приема пирибедила у пациентов, находящихся на хронической стимуляции субталамического ядра.

Параметры	T0 (показаны средние значения)	T12 (показаны средние значения)
Доза леводопы	183 мг/сут	225 мг/сут
Доза пирибедила	0	242 мг/сут
UPDRS III	18,9	18,2
Апатия (оценка по шкале Starkstein)	20,9	12,5**
Депрессия (оценка по шкале Бека)	15,8	9,6*
Тревога (оценка по шкале Бека)	11,3	5,6*

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Механизм действия пирибедила может быть связан не только с усилением дофаминергических влияний на лимбические структуры (за счет стимуляции D3-рецепторов), но и с усилением норадренергических влияний на лимбическую систему (за счет блокады пресинаптических альфа2-адренорецепторов).

Немоторный гиподофаминергический синдром

Частое выявление депрессии, апатии и тревоги у пациентов с ранней стадией БП, развитие этих симптомов в периоде «выключения» у пациентов с флуктуациями, нередкое их появление после оперативного вмешательства на фоне резкого снижения дозы дофаминергических средств, а также их регресс на фоне применения дофаминергических препаратов указывают на гиподофаминергическую природу этих расстройств. Апатия, депрессия и тревога тесно связаны с болевыми проявлениями, чувством усталости, дизрегуляторным когнитивным синдромом. Безусловно, каждое из этих проявлений имеет сложный гетерогенный характер и может быть связано с разными механизмами, тем не менее их сочетание может указывать на необходимость усиления дофаминергической терапии. В тех случаях, когда симптомы апатии или депрессии возникают в отсутствие выраженных когнитивных нарушений, одним из препаратов выбора может быть пирибедил (проноран), преимущества которого связаны с возможностью влияния не только на дофаминергическую, но и на норадренергическую системы.

Литература

1. Глозман Ж.М., Левин О.С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н.Штока и др.). М.:Медпресс-информ, 2002: 56-73.
2. Глозман Ж.М., Левин О.С., Лычева Н.А. Нарушение эмоциональной памяти и способности к распознаванию эмоциональных состояний у больных с болезнью Паркинсона. Физиология человека 2003; 6: 55-60.
3. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н.Штока и др.). М.:Медпресс-информ, 2002.
4. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Черлосодном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона. Неврол. журн. 2004; 3: 31-37.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2006; 2: 114-121.
6. Левин О.С. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. М., 2008.
7. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006.
8. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2004; 4: 34-38.
9. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch. Neurol. 2003; 60: 387-392.
10. Aarsland D., Bronnik K., Eht U. et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 36-42.
11. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009; 24: 2175-2186.
12. Ardouin C., Chereau I., Lloca P.M. et al. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviours in Parkinson's disease. Rev. Neurol. 2009; 165: 845-856.
13. Ardouin C., Lhomme E., Thobois S., et al. Piribedil improves apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009; 24 (Suppl. 1): S233.
14. Dubois B. Resultats cognitive de l'etude Parkinson CONTROL. Drugs in Focus 2004; February: 19-22.
15. Pedersen K.D., Alves G., Br nnick K. et al. Apathy in drug-na ve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. J Neurol. 2009; DOI 10.1007/s00415-009-5297-x.
16. Robert P., Onyike C.U., Leentjens A.F.G. et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. Eur. Psychiatry 2009; 24: 98-104.
17. Thobois S., Ardouin C., Lhomme E. et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. Brain 2010; 133: 1111-1127.

Дыхательные нарушения при болезни Паркинсона

С.А. Лихачев, В.В. Ващилин

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск)*

Наряду с типичными признаками паркинсонизма – брадикинезией, ригидностью, тремором, нарушением походки и постуральной неустойчивостью, у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) двигательный дефицит может проявляться и в виде паттерна легочной дисфункции, подобного нервно-мышечному заболеванию [2].

Расстройство процесса дыхания у пациентов с БП приводит к повышенному риску возникновения у них легочных осложнений и обуславливает высокую смертность от легочной инфекции [1, 9, 16]. По мере прогрессирования заболевания нарастающий дефект моторного контроля кашля, расстройство глотания и дыхания могут являться причиной потенциально фатальных респираторных инфекций [3].

Повышенный риск бронхолегочных осложнений рассматривается как следствие патоморфологических нарушений, связанных с дегенерацией нейронов черной субстанции и существенным снижением дофаминергической нейротрансмиссии, приводящих к изменениям параметров вентиляционной функции легких (ВФЛ), а также как осложнение на фоне медикаментозной терапии [17].

Патогенез этих нарушений объясняют как наличием рестриктивных нарушений вследствие ригидности грудной клетки, так и обструкцией дыхательных путей, которые модифицируются на фоне дофаминергической терапии. Легочные нарушения при БП обусловлены одновременным воздействием группы факторов, включающих нарастание брадикинезии и ригидности, скелетно-мышечные ограничения позвоночного столба, вызванные хроническим аномальным положением [13]. Рассматривается ряд патогенетических факторов: первый – ослабление активации центров моторной коры, управляющих работой дыхательной мускулатуры, что нарушает выполнение повторных моторных задач; второй – изменение типа мышечных волокон в составе мышц, участвующих в акте дыхания; третий – митохондриальные нарушения; четвертый – нарушение координации между вдыхательной и выдыхательной мускулатурой во время дыхательного цикла [4–6].

Клинически явные дыхательные нарушения при БП как следствие леводопатерапии описываются крайне редко и могут быть нераспознаваемы в клинической практике [15]. Вместе с тем возникновение двигательных дискинезий на фоне леводопатерапии вызывает затруднения при определении вклада лекарственных осложнений и проявлений заболевания в возникновение дыхательных нарушений.

В настоящее время имеется противоречивая информация о присутствии связи между выраженностью дыхательных нарушений и степенью моторной дисфункции, а также о существовании корреляции характера нарушений дыхания с выраженностью гипокинезии, ригидности, тремора и двигательных дискинезий. В большинстве исследований на ранних стадиях заболевания отмечалось снижение дыхательной выносливости мышц при сохранности силы дыхательной мускулатуры [5, 11, 14]. По мере прогрессирования заболевания выявлялось снижение силы дыхательной мускулатуры, как инспираторной, так и экспираторной [5, 11]. Одновременно при БП может развиваться обструкция верхних дыхательных путей и нарушение вентиляционного контроля – потенциально опасные для жизни состояния [10]. При этом по мере прогрессирования заболевания отмечалось увеличение распространенности дисфункции верхних дыхательных путей, по данным разных авторов от 12% до 24% [8, 11].

Вместе с тем в исследованиях ряда авторов не было выявлено наличие связи между дыхательными нарушениями и ригидностью, гипокинезией и тремором, или обнаруживалась корреляция только части показателей ВФЛ с выраженностью клинических проявлений [11, 13].

Цель исследования. Изучить характер и распространенность дыхательных нарушений у пациентов с БП.

Пациенты и методы

Исследование ВФЛ проведено у 102 больных БП в возрасте от 38 до 74 лет (49 женщин и 53 мужчин). Соотношение женщин и мужчин составило 1:1,08. Средний возраст пациентов – $56,86 \pm 8,68$ лет. Средний возраст дебюта заболевания составил $50,07 \pm 8,88$ лет. Медиана продолжительности болезни составила 6 (1; 31) лет. Контрольную группу составили 25 пациентов без проявлений паркинсонизма соответствующего возраста и гендерного состава.

Диагноз идиопатической БП устанавливался согласно критериям Банка Мозга Общества Болезни Паркинсона Великобритании [7]. Стадия заболевания устанавливалась по модифицированной шкале Хена и Яра, согласно которой имеется 8 градаций: от 0, при которой отсутствуют признаки паркинсонизма, до 5, когда больной прикован к креслу или кровати [12]. С целью количественной оценки выраженности двигательных нарушений использовалась III часть унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП – Unified Parkinson's disease rating scale III. Motor examination [18].

Стадия 1,5 по шкале Хена и Яра была у 8 человек, 2 стадия наблюдалась у 31 пациента, стадия 2,5 была установлена 25 больным, 3 стадия была у 30 человек, 4 стадия – у 8 пациентов.

Исследование ВФЛ проводилось с помощью автоматического многофункционального спирометра «МАС-1». Данный прибор позволяет проводить углубленные исследования ВФЛ человека с определением более 40 различных параметров внешнего дыхания. Измерения основаны на выполнении дыхательных маневров спирометрии, пневмотахометрии, максимальной вентиляции, которые широко известны и стандартизированы. В ходе изучения ВФЛ у обследуемой группы пациентов с помощью спирометра «МАС-1» измерялись и анализировались нижеследующие показатели.

Спирометрия:

ЖЕЛ (VC) – жизненная емкость легких (л);
 РО(вд) (IRV) – резервный объем вдоха (л);
 РО(выд) (ERV) – резервный объем выдоха (л);
 ДО (TV) – дыхательный объем (л);
 МОД (MTV) – минутный объем дыхания (л);
 ЧД (BF) – частота дыхания в минуту.

Пневмотахометрия:

ФЖЕЛ (FVC) – форсированная жизненная емкость легких (л);
 ОФВ1 (FEV1) – объем форсированного выдоха за первую секунду (л);
 ИТ (FEV1/VC) – индекс (тест) Тиффно (%);
 ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1/FVC) – отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ (%);
 ПОСвд (PEF) – предельная объемная скорость выдоха (л/с);
 МОС25 (FEF25) – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ (л/с);
 МОС50 (FEF50) – максимальная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ (л/с);
 МОС75 (FEF75) – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ (л/с);
 СОС25–75 (FEF25–75; ММЕФ) – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ЖЕЛ (л/с);
 ПОСвд (PIF) – предельная объемная скорость вдоха (л/с).

Максимальная произвольная вентиляция:

МВЛ (MVV) – максимальная произвольная вентиляция легких (л/мин);
 ДОм – минутный объем дыхания в режиме максимальной вентиляции (л);
 ЧДм – частота дыхания в режиме максимальной вентиляции в минуту;
 ПСДВ – показатель скорости дыхательной вентиляции.

Анализ изучаемых показателей позволил адекватно оценить ВФЛ: бронхиальную проводимость, эластические свойства легких и респираторную мышечную функцию. Исследование ВФЛ больного проводилось дважды: первый раз утром после 12-часового перерыва в приеме медикаментов, и второй раз – через 1 час после приема препаратов в индивидуально подобранных дозировках.

Базовым программным обеспечением спирометра «МАС-1» является экспертная программа «СпироЭксперт», которая обеспечивает автоматический контроль объективности и достоверности спирометрических исследований, контроль воспроизводимости и качества спирометрических исследований, автоматическое сравнение со стандартами должных величин, с указанием степени и типа нарушений ВФЛ. Проводилась регистрация изменений легочных объемов и показателей потока (объемной скорости движения воздуха) как при спокойном дыхании, так и при выполнении дыхательных маневров. Все полученные данные вычислялись и анализировались в абсолютных величинах и в виде процентного соотношения от должных показателей для данного возраста, пола и антропометрических характеристик (рост, вес).

Результаты и обсуждение

В подгруппе пациентов со стадией 1,5 по Хену и Яру ни в одном случае не было выявлено заметных дыхательных нарушений. У одного пациента обнаружено незначительное снижение ОФВ1/ФЖЕЛ и СОС 25–75, характерное для бронхобструкции, при нормальных показателях ОФВ1 и ИТ.

У пациентов со 2-й стадией БП нарушения дыхания обнаружены в 16% случаев, при этом анализ результатов исследования ВФЛ выявил дыхательную дисфункцию, в большинстве случаев трактованную как обструктивные нарушения дыхания. Так у четырех пациентов выявлены нарушения дыхания по обструктивному типу со снижением ИТ, ОФВ1/ФЖЕЛ и СОС 25–75. Еще у трех пациентов имелось незначительное снижение ОФВ1/ФЖЕЛ или СОС 25–75 при нормальных показателях ОФВ1 и ИТ. Степень выраженности обструкции верхних дыхательных путей во всех случаях была констатирована как легкая. Также среди пациентов этой группы имелся один больной, у которого выявлены умеренные дыхательные нарушения по рестриктивному типу со снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1, при этом ИТ и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ были нормальными.

Дыхательные нарушения обнаружены почти у трети больных БП со стадией 2,5. Интерпретация результатов исследования ВФЛ у пациентов данной подгруппы демонстрировала чаще обструктивный тип нарушения дыхания легкой степени выраженности. Также следует отметить, что при усилении степени выраженности проявлений заболевания отмечалось увеличение числа пациентов, имеющих существенные нарушения рестриктивной функции лег-

ких, обусловленной, вероятно, мышечной ригидностью. Так в данной подгруппе имелся один больной с умеренными нарушениями дыхания по рестриктивному типу со снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1, при этом ИТ и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ были нормальными. У одного пациента выявлены начальные нарушения ВФЛ по смешанному типу со снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ИТ и отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. Начальные проявления обструкции дыхательных путей в виде снижения ИТ, ОФВ1/ФЖЕЛ и СОС 25–75 были обнаружены у пяти пациентов.

Среди пациентов с 3-й стадией по Хену и Яру увеличилась распространенность нарушений дыхания. При этом существенно выросли как рестриктивные, так и обструктивные нарушения ВФЛ. В этой подгруппе было выявлено шесть пациентов с умеренными нарушениями дыхания по смешанному типу со снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ИТ и отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. Еще у четырех больных отмечались умеренные рестриктивные нарушения ВФЛ со снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1, нормальным показателем ОФВ1/ФЖЕЛ. Обструктивные нарушения ВФЛ наблюдались в 12 случаях. Среди них в трех случаях было снижение ОФВ1, ИТ, ОФВ1/ФЖЕЛ и СОС 25–75, а у 9 обследованных наблюдалось снижение ИТ, ОФВ1/ФЖЕЛ и СОС 25–75 при нормальных величинах ОФВ1.

Анализ показателей дыхания в этой подгруппе у лиц с 4-й стадией БП продемонстрировал, что из 8 обследованных только у одного результаты ВФЛ соответствовали должным величинам. У 4 больных наблюдались нарушения дыхания по смешанному типу. В 3 случаях имелись обструктивные нарушения дыхания.

Анализ результатов дыхания пациентов с различными формами БП, с моторными дискинезиями и без них, не выявил достоверных различий между показателями.

Так как группа обследованных состояла из почти равного количества мужчин и женщин и анализ не показал значимых различий между ними, количественные результаты ВФЛ, суммированные по подгруппам, представлены в объединенной форме в таблице.

Таблица. Параметры функции внешнего дыхания у больных БП.

Показатели ВФЛ	Контрольная группа	Стадии заболевания					Суммарно n=102
		1,5 стадия, n=8	2 стадия, n=31	2,5 стадия, n=25	3 стадия, n=30	4 стадия, n=8	
ЖЕЛ (%)	103 (96; 107)	98 (96; 106,8)	95,5* (87; 104)	91** (85; 101,5)	83** (70; 93,5)	79,5** (72,5; 86,5) 91,5** (91,5; 106,5)	91,5** (91,5; 106,5)
ФЖЕЛ (%)	109 (101; 113)	106,5 (103; 110)	104,5 (98; 112)	98* (93,5; 105,)	95** (78; 105,5)	86,5** (83,5; 93,5)	100,5* (91,5; 107,5)
ОФВ1	109 (104; 118)	106,5 (105; 113)	104,5 (99; 114,5)	99,5* (92,5; 108)	87,5** (75; 104,5)	76,5** (66,5; 85,5)	100** (88; 108,5)
ОФВ1/ ФЖЕЛ (%)	86 (81; 87)	83 (81,5; 86,5)	83 (81; 85)	81,5 (78; 85)	81** (77; 83)	72,5** (67,5; 74,5)	82** (78,5; 85)
ИТ (%)	85 (81; 87)	86,5 (80,5; 87)	86,5 (82; 90)	83 (77; 90,5)	84 (79,5; 88,5)	68,5 (67,5; 77,5)	85 (80; 89)
ПОСвдл (%)	116 (98; 130)	98,5 (88; 111,5)	84,5** (77,5; 105)	91 (80; 102,5)	80** (71; 97)	67** (42,5; 80,5)	84** (74; 101)
СОС 25–75 (%)	107 (91; 112)	98 (95; 114)	102 (89; 112,5)	92,5 (77; 112,5)	79,5** (67,5; 93,5)	51,5** (47; 59)	91,5* (77; 109)
МВЛ (%)	109 (102; 117)	106 (102; 112)	109,5 (95; 130)	95* (81,5; 106)	84** (69; 95,5)	78** (71,5; 80,5)	95* (79; 110)
ПСДВ (л/мин)	26,5 (24,5; 30,5)	27,5 (25; 30)	30,5 (26,5; 33,5)	25,5 (21,5; 30,5)	26,5 (22,5; 29,5)	22,5 (20; 28,5)	27,5 (22,5; 31,5)

Как видно из таблицы, в подгруппе с 1,5 стадией по Хену и Яру результаты измерения дыхания не имеют достоверных различий с должными величинами и показателями контрольной группы. Пациенты со 2-й стадией БП имеют снижение ЖЕЛ и ПСДВ, что говорит о появлении у них некоторых рестриктивных ограничений. В подгруппе со стадией 2,5 выявлено достоверное снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и МВЛ, что может быть объяснено прогрессированием аксиальной ригидности и усилением рестриктивных нарушений. У данных пациентов также обнаружено снижение показателя ОФВ1, что указывает на появление обструктивных нарушений. В подгруппе с 3-й стадией тяжести БП, наряду со снижением показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и МВЛ, имеется достоверное снижение уровня ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и СОС 25–75. Данные результаты свидетельствуют о наличии как рестриктивных,

так и обструктивных ограничений дыхания. Нарушения дыхания в подгруппе с 4-й стадией БП имеют смешанный характер и еще большую выраженность.

Таким образом, на начальных стадиях БП не имеется существенных нарушений функции внешнего дыхания. По мере прогрессирования заболевания появляются и нарастают нарушения ВФЛ, связанные как с рестриктивными, так и с обструктивными типами нарушения дыхания.

Литература

1. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
2. Brown L.K. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. Clin. Chest. Med. 1994; 15: 715-727.
3. Defective motor control of coughing in Parkinson's disease / G.A. Fontana et al. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1998; 158: 458-464.
4. Edstrom L. Sulphur and phosphorus content in relation to fibre composition and atrophy of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease / L. Edstrom, W. Gremski, R. Wroblewski. J. Neurol. Sci. 1979; 41: 311-323.
5. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease / P.F. de Bruin et al. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1576-1580.
6. Estenne M. Respiratory muscle involvement in Parkinson's disease / M. Estenne, M. Hubert, A. De Troyer. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1516-1517.
7. Gibb W.R. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease / W.R. Gibb, A.J. Lees. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988; 51: 745-752.
8. Herer B. Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease / B. Herer, I. Arnulf, B. Housset. Chest 2001; 119: 387-393.
9. Hoehn M.M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality / M.M. Hoehn, M.D. Yahr. Neurology 1967; 17: 427-442.
10. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders / W.G. Vincken et al. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 438-442.
11. Maximal expiratory and inspiratory flow-volume curves in Parkinson's disease / J.M. Bogaard et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 139: 610-617.
12. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations / C.G. Goetz et al. Mov. Disord. 2004; 19: 1020-1028.
13. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease / M. Sabat et al. J. Neurol. Sci. 1996; 138: 114-119.
14. Respiratory muscle dysfunction in Parkinson's disease / G.E. Tzelepis et al. Jr. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 138: 266-271.
15. Rice J.E. Disordered respiration as a levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease / J.E. Rice, R. Antic, P.D. Thompson. Mov. Disord. 2002; 17: 524-527.
16. Shill H. Respiratory function in Parkinson's disease / H. Shill, M. Stacy. Clin Neurosci. 1998; 5: 131-135.
17. Shill H. Respiratory complications of Parkinson's disease / H. Shill, M. Stacy. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2002; 23: 261-265.
18. Unified Parkinson's Disease Rating Scale: characteristics and structure / J. Martinez-Martin et al. Mov. Disord. 1994; 9: 76-83.

Нарушения акта мочеиспускания у больных болезнью Паркинсона

Е.С. Коршунова¹, А.Б. Гехт², Г.Г. Кривобородов²

¹ *НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ;*

² *Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва)*

Болезнь Паркинсона — это прогрессирующее, длительно протекающее заболевание, которое остается одним из самых частых органических поражений головного мозга [1]. В настоящее время с болезнью Паркинсона сталкиваются не только практикующие неврологи, но и врачи других специальностей. Меняются представления о сути заболевания. Сегодня болезнь Паркинсона рассматривается как распространенное дегенеративное заболевание ЦНС, проявляющееся различными двигательными, психическими, вегетативными и чувствительными нарушениями [2, 3].

Известно, что одним из проявлений болезни Паркинсона является нейрогенная детрузорная гиперактивность как следствие супрасакральной денервации мочевого пузыря [5]. При этом необходимо принимать во внимание, что болезнь Паркинсона отмечается в возрасте старше 50 лет, когда нередко встречаются урологические заболевания и в частности доброкачественная гиперплазия (аденома) предстательной железы. Основными жалобами при аденоме простаты являются urgentные позывы и учащенное мочеиспускание днем и ночью, ослабление струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

Целью нашего исследования было определение тактики ведения больных болезнью Паркинсона как с доброкачественной гиперплазией простаты, так и без нее.

Объектом нашего внимания стали 89 больных болезнью Паркинсона (60 мужчин и 29 женщин). У этих людей были исключены с заболевания (кроме доброкачественной гиперплазии предстательной железы), характер которых мог привести к нарушению акта мочеиспускания. Это хронические цистит и простатит, рак простаты, стрессовое недержание мочи, сахарный диабет. Также, мы исключили больных с сосудистым и токсическим паркинсонизмом.

Средний балл тяжести неврологической симптоматики по Хену и Яру у мужчин составил 2,0, а у женщин — 2,2. Анализ средней продолжительности болезни Паркинсона и времени возникновения симптомов нижних мочевых путей показал, что нарушения акта мочеиспускания появлялись через 3,5 года от ее возникновения.

В зависимости от наличия или отсутствия доброкачественной гиперплазии предстательной железы все 89 больных были разделены на две группы: первая — 43 больных болезнью Паркинсона без доброкачественной гиперпла-

зии простаты и вторая – 46 больных болезнью Паркинсона в сочетании с доброкачественной гиперплазией простаты.

На первом этапе нашей работы всем больным проводили детальное неврологическое обследование, в частности, на основании стандартных шкал UPDRS и Хена–Яра. Тщательный анализ полученных результатов выявил ряд закономерностей.

Во-первых, по нашим данным симптомы нижних мочевых путей встречаются у 69,8% больных болезнью Паркинсона. Во-вторых, в нашем исследовании в первой группе оказались преимущественно больные со средней степенью тяжести болезни Паркинсона (стадии 2, 2,5 и 3) и суммарный балл по шкале UPDRS у этих больных составлял более 40. Такая же ситуация отмечалась и у больных второй группы (с доброкачественной гиперплазией простаты). Основное количество больных было со стадиями 2, 2,5 и 3, суммарный балл по UPDRS более 40. Таким образом, в нашем исследовании не было больных с очень тяжелыми стадиями болезни Паркинсона. В-третьих, согласно данным неврологического обследования и шкалы IPSS (международная шкала оценки простатических симптомов), нарушения акта мочеиспускания выявлены у больных с высоким общим баллом по UPDRS, т.е. при нарастании неврологической симптоматики чаще встречались симптомы нижних мочевых путей, как в первой, так и во второй группе больных.

Кроме того, нам удалось выявить, что вероятность возникновения симптомов нижних мочевых путей в большей степени зависит от третьей части шкалы UPDRS, которая отражает нарушения двигательной активности. Также мы выявили статистическую достоверность и по второй части шкалы UPDRS (повседневная активность), но мы считаем, что они напрямую связаны между собой. Чем больше у человека двигательных нарушений, тем менее он активен. Таким образом, мы считаем, что эта корреляция больше связана с третьей частью. Полученные данные показывают необходимость урологического обследования у всех больных болезнью Паркинсона с высоким баллом третьей части шкалы UPDRS.

По результатам комплексного урологического обследования, включая уродинамическое исследование, из 43 больных 1-й группы нарушения акта мочеиспускания на основании дневника мочеиспусканий были выявлены у 30 (рис. 1).

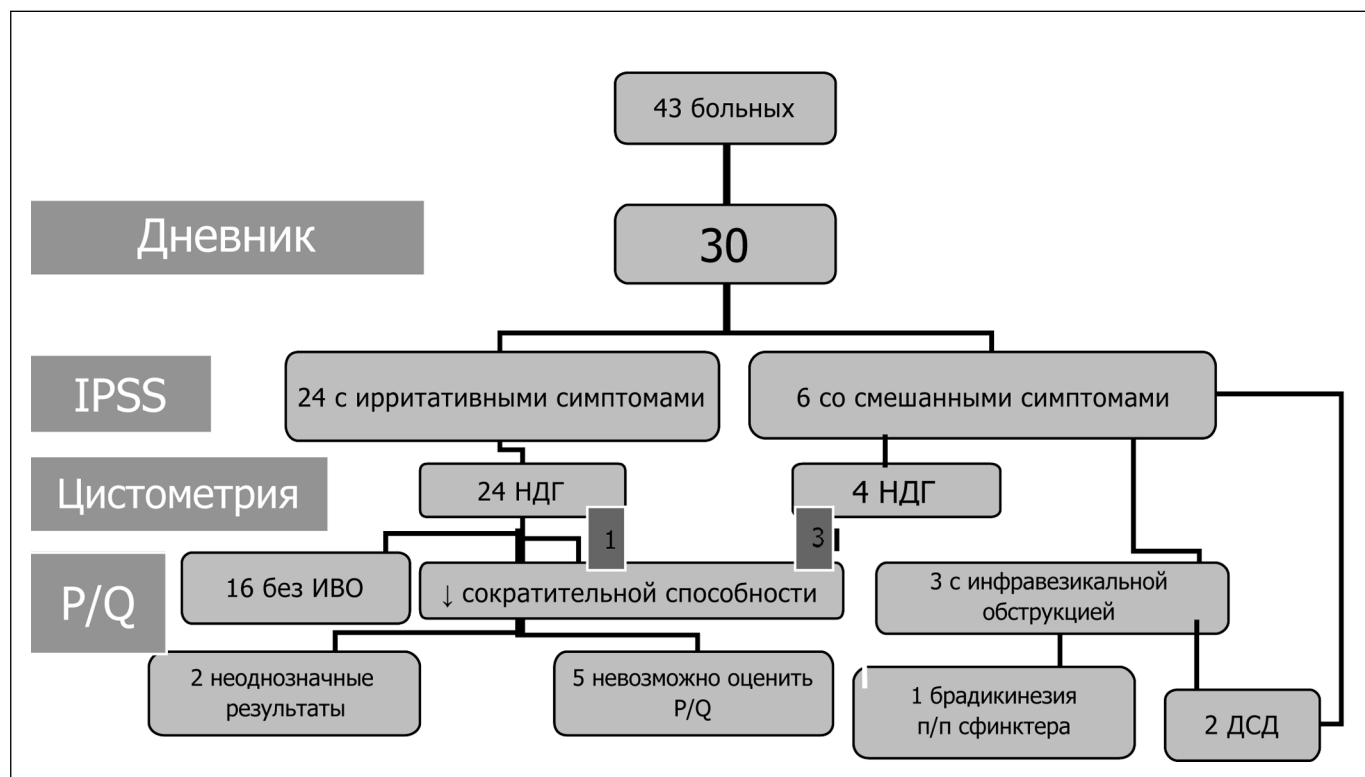


Рисунок 1. Результаты комплексного обследования больных первой группы (без доброкачественной гиперплазии простаты).

Анализ этих больных в соответствии со шкалой IPSS показал, что у 24 выявлены только ирритативные симптомы, а у 6 – в сочетании с обструктивными. По данным цистометрии у всех 24 больных с ирритативными симптомами была выявлена нейрогенная детрузорная гиперактивность, при исследовании давление/поток – у 16 из них отсутствовала инфравезикальная обструкция, у одного – отмечалось снижение сократительной способности детрузора, у 2 – получены неоднозначные результаты и у 5 – было невозможно оценить P/Q вследствие малой цистометриче-

ской емкости. Из 6 больных первой группы со смешанными симптомами нейрогенная детрузорная гиперактивность определялась у 4. У 3 определено снижение сократительной способности детрузора и у 1 – дискоординация поперечно-полосатого сфинктера уретры. У 2 больных выявлена детрузорно-сфинктерная диссинергия. В последующем, больным с детрузорно-сфинктерной диссинергией и дискоординацией поперечно-полосатого сфинктера уретры проведено более тщательное обследование, включающее МРТ позвоночника, соматосенсорные вызванные потенциалы и повторную консультацию невролога. У 2 больных выявлен распространенный остеохондроз и у 1 гемангиома на уровне Th10. Описанные находки, вероятно, явились причиной детрузорно-сфинктерной диссинергии и дискоординации поперечно-полосатого сфинктера уретры. Мы считаем, что детрузорно-сфинктерная диссинергия и дискоординация поперечно-полосатого сфинктера уретры не характерны для болезни Паркинсона и при их обнаружении необходимо дальнейшее обследование для выявления причины.

Из 46 больных второй группы по данным дневника мочеиспусканий ирритативные нарушения выявлены у 32, тогда как по данным шкалы IPSS ирритативные симптомы подтверждены только у 22, а у 10 имели место смешанные. Помимо этого шкала IPSS позволила выявить еще 8 человек с обструктивными симптомами, у которых по данным дневника мочеиспусканий не было нарушений (Рис. 2).

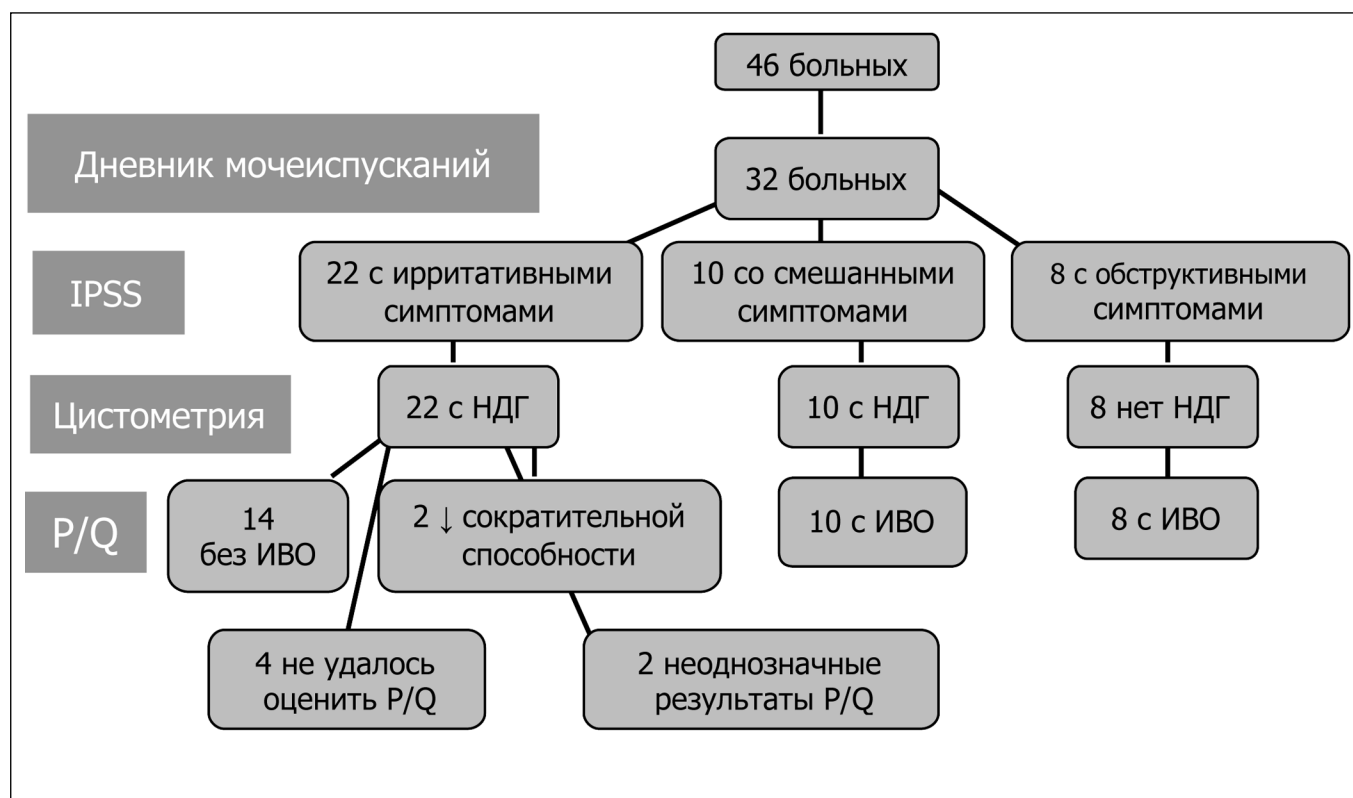


Рисунок 2. Результаты комплексного обследования больных второй группы (с доброкачественной гиперплазии простаты).

В ходе комплексного уродинамического исследования при цистометрии у 32 больных выявлена нейрогенная детрузорная гиперактивность. Среди 22 больных с ирритативными симптомами у 14 отсутствовала инфравезикальная обструкция, у 2 отмечалось снижение сократительной способности детрузора, у 2 получены неоднозначные результаты и у 4 – не удалось оценить P/Q. Из 10 больных со смешанными симптомами у всех выявлено сочетание нейрогенной детрузорной гиперактивности и инфравезикальной обструкции. У 8 больных с изолированными обструктивными симптомами выявлена инфравезикальная обструкция без нейрогенной детрузорной гиперактивности.

Таким образом, данные комплексного уродинамического исследования показывают, что основным инструментом в выявлении симптомов нижних мочевых путей у больных болезнью Паркинсона является шкала IPSS, поскольку она позволяет выявить не только ирритативную, но и обструктивную симптоматику. Из этого мы сделали следующий вывод: у больных болезнью Паркинсона при отсутствии обструктивной симптоматики (по данным шкалы IPSS) нет необходимости выполнять комплексное уродинамическое исследование. С другой стороны, в случае наличия обструктивной симптоматики это исследование необходимо проводить во всех случаях для уточнения причины нарушения опорожнения мочевого пузыря, как у больных с доброкачественной гиперплазией простаты, так и у больных без нее. Обструктивная симптоматика может быть следствием инфравезикальной обструкции при аденоме простаты и при детрузорно-сфинктерной диссинергии или дискинезии поперечно-полосатого сфинктера, а также являться причиной снижения сократительной способности детрузора.

Как следует из нашего опыта, антипаркинсонические препараты не в полной мере устраняют симптомы нижних мочевых путей. Это диктует необходимость проведения симптоматической терапии.

Холинолитики, которые являются основными препаратами для лечения ургентного мочеиспускания, назначали 19 больным болезнью Паркинсона и нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Всем больным последовательно сроком по 12 недель назначали оксибутинин, троспиум, толтеродин и солифенацин.

Толтеродин назначали в дозе 4 мг (2 мг×2 раза) в сутки. Дозу солифенацина подбирали в зависимости от полученного эффекта (5 мг либо 10 мг), троспиум титровали, начиная с 15 мг до 45 мг в сутки при трехкратном приеме. Так же подбирали дозу оксибутинина – начиная с 10 мг до 15 мг в сутки.

Результаты применения всех холинолитиков у больных болезнью Паркинсона оказались сравнимы, но наилучшие результаты получены при применении детрузитола и солифенацина. Это касалось как лечебного эффекта, так и переносимости препарата.

Основываясь на полученных данных, для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности в группе больных болезнью Паркинсона с доброкачественной гиперплазией простаты мы использовали толтеродин и солифенацин. При этом у всех больных холинолитики назначали одновременно с тамсулозином в дозе 0,4 мг 1 раз в сутки. В исследовании приняли участие 16 больных с отсутствием и 5 – с наличием инфравезикальной обструкции по данным номограммы Абрамса–Грифитса.

У всех 16 больных без инфравезикальной обструкции через 12 недель лечения произошло достоверное снижение суммарного балла по шкале IPSS, числа мочеиспусканий, числа ургентных позывов и увеличение среднеэффективного объема мочевого пузыря. Ни у одного больного не отмечено появления остаточной мочи или острой задержки мочеиспускания. Это позволило в данной группе больных использовать антихолинергические препараты в качестве монотерапии без сопутствующего назначения α -блокаторов. Ни у одного из этих больных не произошло статистически значимых изменений Q_{max} и объема остаточной мочи.

Напротив, из 5 больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и инфравезикальной обструкцией у 3 отмечено увеличение объема остаточной мочи, в связи с чем холинолитическую терапию пришлось прекратить. У 2 оставшихся больных через 12 недель лечения снизилось среднее число мочеиспусканий в течение суток, число ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи. Мы считаем, что сочетанное применение холинолитиков и α -блокаторов у больных нейрогенной детрузорной гиперактивностью и болезнью Паркинсона, как в сочетании, так и без доброкачественной гиперплазии простаты, обязательным является мониторинг остаточной мочи. Лечение должно быть прекращено при увеличении объема остаточной мочи или снижении максимальной скорости потока мочи.

Несмотря на то что холинолитики показывают хорошие результаты при лечении детрузорной гиперактивности, ряд больных отказывается от их приема по причине их недостаточной эффективности или вследствие побочных эффектов. Эти обстоятельства побудили нас впервые использовать у больных болезнью Паркинсона альтернативный метод лечения в виде тиббиальной нейромодуляции.

Тиббиальную нейромодуляцию применяли в лечении 20 больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью без доброкачественной гиперплазии простаты. Из них 12 выбрали тиббиальную нейромодуляцию как первый метод лечения и 8 ранее отказались от лечения холинолитиками по причине побочных эффектов (5) или отсутствия эффективности (3) при их применении в сроки более 12 недель. Так же тиббиальную нейромодуляцию использовали у 17 больных болезнью Паркинсона с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и доброкачественной гиперплазией простаты, в том числе у 9 больных с отсутствием инфравезикальной обструкции и у 8 больных с инфравезикальной обструкцией.

Хорошие и удовлетворительные результаты (по визуальной аналоговой шкале) применения тиббиальной нейромодуляции были получены во всех четырех группах больных. Основываясь на данных результатах, мы пришли к выводу, что тиббиальная нейромодуляция может быть с успехом использована в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности вследствие болезни Паркинсона.

Достоверно известно, что одним из проявлений болезни Паркинсона является ортостатическая гипотензия [1, 2, 3]. Поэтому, одной из задач нашего исследования стала оценка безопасности и эффективности α -блокаторов у больных доброкачественной гиперплазией простаты при болезни Паркинсона. α -блокаторы назначали 18 больным с инфравезикальной обструкцией вследствие аденомы простаты, в том числе у 10 больных отмечалась нейрогенная детрузорная гиперактивность в результате болезни Паркинсона. Поочередно, сроком на 12 недель, назначали теразозин и тамсулозин.

При сравнимой эффективности неуроселективных (теразозин) и уроселективных (тамсулозин) α -блокаторов в отношении обструктивных симптомов нижних мочевых путей последние обеспечивают лучший профиль безопасности, что имеет важное значение у больных болезнью Паркинсона. Важно отметить, что у 10 больных с инфравезикальной обструкцией и нейрогенной детрузорной гиперактивностью улучшение среднего балла IPSS отмечено за счет обструктивных, а не ирритативных симптомов нижних мочевых путей. Несмотря на полученные результаты лечения, 14 из 18 больных согласились на продолжение лечения в виде термотерапии.

Известно, что наиболее эффективный метод лечения доброкачественной гиперплазии простаты – оперативный – в виде трансуретральной резекции или открытой аденомэктомии. Но, по мнению ряда авторов, выполнение трансуретральной резекции простаты или открытой аденомэктомии нередко приводит к усилению ирритативной симптоматики и даже полному недержанию мочи, особенно у больных с тяжелой детрузорной гиперактивностью

на фоне болезни Паркинсона [4, 7, 9]. Staskin и соавт. (1988) указывают, что приблизительно у 20% мужчин с болезнью Паркинсона после оперативного лечения по поводу доброкачественной гиперплазии простаты развивается urgentное недержание мочи [9], тогда как в общей популяции больных доброкачественной гиперплазией простаты urgentное недержание мочи после оперативного лечения встречается только у 1% [6]. Имеются сообщения, что недержание мочи после оперативного лечения таких больных может носить как urgentный, так и стрессовый характер. Desi и соавт. (1992) подчеркивают, что урологические проблемы у пациентов с болезнью Паркинсона должны рассматриваться несколько в другом аспекте, нежели у больных без неврологического заболевания [4].

Rushton (1994) предложил для дифференцирования причин нарушения опорожнения мочевого пузыря выполнять видеоуродинамическое исследование. В тех случаях, когда видеоуродинамическое исследование не позволяет определить причину нарушения мочеиспускания, исследователи рекомендуют установку временного уретрального стента в зону простатического отдела уретры. При улучшении параметров мочеиспускания хирург может удалить стент и выполнить трансуретральную резекцию простаты. В противном случае методом выбора является либо медикаментозная терапия, либо аутокатетеризация [8].

Таким образом, из-за опасности развития недержания мочи после операций на простате у больных болезнью Паркинсона особую актуальность имеют малоинвазивные методы лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Трансуретральная микроволновая термотерапия выполнена 16 больным болезнью Паркинсона с доброкачественной гиперплазией простаты. Через три месяца у этих больных снизился средний балл по шкале IPSS; среднее количество остаточной мочи; увеличилось среднее значение максимальной скорости потока мочи. У одного больного была отмечена острая задержка мочеиспускания, которая разрешилась после катетеризации мочевого пузыря.

Четверым больным со средней долей доброкачественной гиперплазии простаты и неудовлетворительным результатом после трансуретральной микроволновой термотерапии выполнена трансуретральная иглоочечная абляция. Через 3 месяца у этих больных снизились средний балл по шкале IPSS и средний объем остаточной мочи, увеличилось среднее значение максимальной скорости потока мочи.

Полученные результаты указывают, что высокоинтенсивная трансуретральная микроволновая термотерапия и трансуретральная иглоочечная абляция могут быть с успехом использованы для лечения симптомов нижних мочевых путей у больных болезнью Паркинсона с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Урологическое обследование показано всем больным со стадией по Хену и Яру более 2 и суммарным баллом по шкале UPDRS более 40. Последнее должно включать, помимо микроскопии и культурального исследования мочи, заполнение анкеты IPSS, дневника мочеиспускания и ультразвукового определения объема остаточной мочи. В случае изолированной ирритативной симптоматики показано лечение холинолитическими препаратами или тибальной нейромодуляцией.

При смешанных или обструктивных симптомах считаем необходимым выполнение комплексного уродинамического исследования, результаты которого позволят аргументированно выбрать дальнейшую тактику лечения. При этом, учитывая хорошую эффективность и отсутствие недержания мочи, считаем оправданным использовать термальные методы лечения инфравезикальной обструкции вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Литература

1. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона. РМЖ 2004; 10: 604-609.
2. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.) Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
3. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М.: МИА, 2004.
4. Desi M., Pelhuche A., Benoit G. Vesico-sphincteric disorders in patients with Parkinson's disease. Prog Urol. 1992; 2: 925-932.
5. Hattori T., Yasuda K., Kita K., Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. Jpn. J. Psychiatry Neurol. 1992; 46: 181-186.
6. Mayo M.E., Ansell I.S. Urodynamic assessment of incontinence after prostatectomy. J. Urol. 1979; 122: 60.
7. Rosser C.J., Hart L., McCullough D.L. Can preoperative urodynamics identify Parkinson patient prone to poor outcome after transurethral resection of the prostate? Inf. Urol. 2000.
8. Rushton D.N. Handbook of neuro-urology. Marcel Dekker, 1994.
9. Staskin D.S., Vardi Y., Siroky M. B. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. J. Urol. 1988; 140: 117-118.