

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАСИЛЕНКО

Андрей Федорович

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

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант

д-р мед. наук, профессор Ю. С. Шамуров

Челябинск, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Современные представления о полиморфизме болезни Паркинсона (обзор литературы).....	11
1.1. Этиопатогенетическая основа гетерогенности болезни Паркинсона.....	11
1.2. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона	15
1.3. Немоторные синдромы болезни Паркинсона	18
1.4. Высшие психические функции при болезни Паркинсона.....	21
1.5. Особенности вегетативной регуляции сердца при болезни Паркинсона.....	26
1.5.1. Локализация поражения вегетативной нервной системы при болезни Паркинсона.....	26
1.5.2. Кардиоваскулярная дисфункция при болезни Паркинсона	27
1.5.3. Влияние медикаментозного лечения болезни Паркинсона на сердечно-сосудистую систему	29
1.5.4. Сцинтиграфия сердца при болезни Паркинсона	30
1.5.5. Вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона.....	31
1.5.6. Вариабельность сердечного ритма при проведении глубинной стимуляции мозга в области субталамических ядер	32
1.5.7. Возможности использования вариабельности сердечного ритма для премоторной диагностики болезни Паркинсона	33
1.5.8. Сопоставление вегетативной дисфункции сердца с двигательными нарушениями при болезни Паркинсона	34
1.6. Выделение клинических подтипов болезни Паркинсона на основании проведения кластерного анализа.....	35

Глава 2. Общая характеристика собственных наблюдений и методы исследования.....	39
2.1. Организация исследования и общая характеристика обследованных больных	39
2.2. Этические аспекты при проведении исследования	43
2.3. Клинико-неврологические методы.....	43
2.4. Исследование вегетативной регуляции сердца при болезни Паркинсона.....	44
2.5. Исследование высших корковых функций	45
2.6. Транскраниальная сонография	46
2.7. Методы статистики, используемые в исследовании	47
Глава 3. Общая клиническая характеристика, дифференциальная диагностика ...	48
3.1. Дифференциальная диагностика паркинсонизма	48
3.1.1. Паркинсонизм, вызванный другими лекарственными средствами ...	51
3.1.2. Оклюзионная гидроцефалия с паркинсонизмом.....	52
3.1.3. Постгипоксический паркинсонизм с феноменом ортостатического тремора	53
3.1.4. Паркинсонизм, связанный с нейроинфекциями	53
3.1.5. Паранеопластический паркинсонизм	54
3.1.6. Наследственно-дегенеративный паркинсонизм.....	55
3.1.7. Синдромы «паркинсонизм плюс».....	55
3.1.8. Доброкачественный дрожательный паркинсонизм	56
3.2. Редкие двигательные феномены при болезни Паркинсона	57
3.3. Реакция на подсказку при болезни Паркинсона, сходства и различия с парадоксальными движениями.....	58
3.4. Чувствительность к леводопе при болезни Паркинсона.....	61
3.5. «Сверхчувствительность» к леводопе при болезни Паркинсона	62

Глава 4. Вегетативная иннервация сердца при болезни Паркинсона	66
4.1. Вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона	66
4.2. Влияние леводопы/карбидопы на вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона.....	76
4.3. Вариабельность сердечного ритма при глубоинной стимуляции мозга в области субталамических ядер	80
Глава 5. Особенности высших корковых функций при различных типах болезни Паркинсона	86
Глава 6. Клинические подтипы болезни Паркинсона: кластерный анализ	106
6.1. Использование шкалы MDS-UPDRS в диагностике немоторных проявлений болезни Паркинсона.....	106
6.2. Кластерный анализ подтипов болезни Паркинсона	112
Глава 7. Возможности улучшения клинической диагностики болезни Паркинсона.....	121
7.1. Возможности улучшения выявления болезни Паркинсона в деятельности врача общей практики.....	121
7.2. Транскраниальная сонография черной субстанции при различных типах болезни Паркинсона	128
Клинические подтипы болезни Паркинсона: сопоставление моторных и немоторных синдромов с использованием кластерного анализа (заключение).....	136
Выводы	154
Практические рекомендации	157
Список сокращений и условных обозначений	158
Список литературы	160
Приложение 1. Шкала MDS-UPDRS.....	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности. Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, которое, помимо классических двигательных нарушений, манифестирует комплексом других проявлений, включая вегетативные и когнитивные синдромы [31, 66, 162]. Некоторые из этих синдромов связаны с дофаминергической системой, некоторые с другими медиаторами, что отражает более широкое распространение патологического процесса. Н. Braak et al. (2003) предложили следующую схему развития стадий БП: патологический процесс начинается с обонятельных ядер и дорзального двигательного ядра блуждающего нерва и периферических структур вегетативной нервной системы, а в дальнейшем охватывает лимбическую систему и неокортекс [109]. Морфологическим субстратом болезни является синуклеинопатия в специфических нейрональных образованиях [212]. Однако данная теория не объясняет всего многообразия течения БП.

Поскольку очевидна клиническая гетерогенность БП [53, 164, 288, 298, 302, 341], имеется необходимость разработки клинических подтипов заболевания. В настоящее время принято деление БП на формы в зависимости от двигательного фенотипа и скорости прогрессирования заболевания. Возможной системной ошибкой, присущей этому подходу, является то, что при научном клиническом анализе БП большое значение придается очевидным, хорошо изученным симптомам, в то время как менее очевидные или неожиданные взаимосвязи могут быть упущены. Выделение клинических подтипов БП является важным как для исследований механизмов развития заболевания, так и при разработке стратегии ведения больных [345].

Многочисленные исследования немоторных синдромов при БП, особенно проведенные за последнее десятилетие, внесли существенный вклад в развитие этой проблемы [1, 2, 4, 11, 29, 235, 274]. Но, тем не менее, ни один из немоторных симптомов так и не вошел в критерии диагностики БП. Учитывая тот факт, что

зачастую эти симптомы появляются на несколько лет раньше, чем расстройства движений, представляется возможным использовать их для премоторной диагностики заболевания [96, 293]. Кроме того, немоторные синдромы могут проявляться достаточно грубо, способствовать инвалидизации пациентов, в целом снижая качество жизни, требовать коррекции лечения; дезадаптировать ухаживающих лиц [26, 47, 57, 87, 101, 119, 120]. В отличие от моторных, немоторные симптомы заболевания могут плохо диагностироваться и, следовательно, неадекватно лечиться, поскольку при врачебном осмотре они не бросаются в глаза, а больные о них не сообщают. Не случайно в настоящее время предпринимаются попытки выделения клинических подтипов БП с учетом немоторных синдромов [159, 304, 345]. Можно говорить также и о патоморфозе БП вследствие применения современных методов лечения, которые позволяют продлить жизнь больных на годы. Так, хирургический метод глубинной стимуляции мозга обладает выраженным и длительным эффектом, хотя при отборе больных на операцию необходимо тщательно сопоставлять возможный риск и эффект [56, 310, 335]. В этой связи особый интерес представляет вопрос, насколько изменяется выраженность немоторных симптомов БП при проведении глубинной стимуляции мозга [123].

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

Задачи исследования:

1. Проанализировать этиологические факторы развития паркинсонизма. Описать редкие атипичные формы двигательных расстройств при болезни Паркинсона.
2. Оценить клинические особенности идиопатического паркинсонизма с ранним началом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Болезнь Паркинсона с дебютом до 45 лет характеризуется сходной с поздней формой заболевания сонографической картиной в области черной субстанции, а также наличием аналогичного профиля немоторных проявлений.
2. «Сверхчувствительность» к препаратам леводопы — особая форма болезни Паркинсона, характеризующаяся «псевдолеводопофобией», быстрым развитием осложнений на низкой дозе препарата, выраженной реакцией пациента на звуковую подсказку. Сверхчувствительность возможна во всех возрастных группах, но чаще встречается при болезни Паркинсона с ранним началом.
3. Нарушения вегетативной иннервации сердца при болезни Паркинсона имеют определенную последовательность. В начале выявляется симпатическая

денервация, проявляющаяся дисфункцией синусового узла без признаков хронотропной некомпетентности, впоследствии формируется автономная кардионевропатия. Наиболее быстро показатели ритмокардиограммы изменяются в первые 3 года после дебюта двигательных нарушений.

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

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

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на следующих съездах и конференциях: 1st international conference on Hypertension, lipid, diabetes and stroke prevention (Paris, France, 2006); первый Российско-Чешский медицинский форум (г. Челябинск, 2006); I национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2008); 13th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders (Paris, France, 2009); II межрегиональная конференция «Нейрокардиология. Достижения, перспективы» (Челябинск, 2010); V съезд кардиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2011); республиканская научно-практическая конференция (Пермь, 2011); городская научно-практическая конференция, посвященная 85-летию профессора Р. И. Борисенко (Челябинск, 2011); II национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2011); X Всероссийский съезд неврологов (Нижний Новгород, 2012).

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

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

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОЛИМОРФИЗМЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Болезнь Паркинсона – распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся относительно избирательной гибелью определенных подтипов нейронов, в особенности формирующих нигростриарный дофаминергический путь [8, 129, 349]. По мнению С. Н. Иллариошкина с соавт. (2007), БП – не единая нозологическая форма, а совокупность самостоятельных (хотя и сходных) нейродегенеративных синдромов, причем эта гетерогенность проявляется на всех уровнях: молекулярном, биохимическом, морфологическом, клиническом [16].

1.1. Этиопатогенетическая основа гетерогенности болезни Паркинсона

Молекулярная гетерогенность БП определяется генетически [63, 287, 294]. Аутосомно-доминантный тип наследования наблюдается при мутации генов SNCA и LRRK2 [285, 368]. Мутация гена LRRK2 может проявляться и в пожилом возрасте, пенетрантность гена у пациентов 80-летнего возраста составляет 30–70 %, в связи с этим мутация выявляется при спорадических формах БП [107, 194]. Больные носители патологического гена LRRK2 не отличаются от пациентов со спорадической формой БП при сопоставлении по шкале UPDRS и тестам когнитивных функций, однако при более детальном исследовании у них выявлены более грубые нарушения походки с постуральной неустойчивостью, частыми падениями [264]. Клинический фенотип БП при наличии мутации генов SNCA и LRRK2 может отличаться злокачественным течением с тяжелыми вегетативными, когнитивными нарушениями, миоклонусом [296].

Известно три гена (PRKN, PINK1, DJ-1), мутации которых приводят к развитию аутосомно-рецессивных форм БП [89, 106, 116, 142, 272]; еще три

(ATP13A2, PLA2G6, FBXO7) вызывают комплексные нейродегенеративные заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма, пирамидными симптомами, когнитивными нарушениями [138, 280, 297]. Пять из них встречаются крайне редко. Лишь патологический ген PRKN (другие обозначения: parkin, PARK2) широко распространен в популяции во всех странах мира и обуславливает около 15 % всех случаев БП с манифестацией в возрасте до 45 лет. Описаны случаи развития БП при наличии гетерозиготного носительства патологического рецессивного гена PRKN, что вызывает затруднения при интерпретации данных и свидетельствует о сложном взаимодействии генов [223]. Аутосомно-рецессивные формы БП характеризуются ранним началом, высокой чувствительностью к леводопе, зачастую доброкачественным течением.

Помимо упомянутых моногенных вариантов БП, в настоящее время выявлено 16 хромосомных локусов, влияющих на вероятность развития БП. Проанализировано более 12 000 случаев БП, в большинстве исследований показано, что наличие определенных аллелей повышает или снижает риск развития БП в 1,1–1,4 раза. Лишь наличие мутации GBA в 1q21 хромосоме повышает риск БП примерно в 5 раз. [202, 283]

По мнению A. B. Singleton et al. (2013), большинство форм БП, а может быть и все, обусловлены генетическим фактором [326]. Более того, семейные случаи БП обусловлены в большинстве случаев не мутацией одного определенного гена, а развиваются вследствие взаимодействия множества патологических генов [199], что подразумевает молекулярную гетерогенность БП. Проявления клинического фенотипа как спорадических, так и семейных форм БП сходны, что свидетельствует о едином звене патогенеза развития БП.

Биохимические изменения при БП можно разделить на клеточные (механизмы, протекающие внутри погибающих нейронов) и неклеточные (процессы за пределами клетки) [199]. Под клеточными механизмами подразумеваются дегенеративные изменения нейронов, включая оксидативный стресс, агрегацию белка, дефект убиквитин-протеосомного пути и аутофагию. Центральным звеном повреждения нейронов, по-видимому, является патология

митохондрий. Так, большинство известных мутантных генов, вызывающих развитие БП, кодируют белки, связанные с митохондриями: DJ-1, parkin, PINK1. Более того, при спорадической БП выявлено значительное увеличение делеций митохондриальной ДНК [92, 301], что свидетельствует о функциональном дефекте дыхательной цепи в митохондриях дофаминергических нейронов. Интересно, что при наличии врожденной патологии митохондрий клетки черной субстанции (ЧС) могут адаптироваться, приобретенные же в течение жизни митохондриальные нарушения приводят к более тяжелым клиническим проявлениям [299].

Дофаминергические нейроны компактной части ЧС отличаются от других клеток такого типа (например, расположенных в вентральной области покрышки среднего мозга) своеобразным типом кальциевых каналов – L-type Ca(v)1.3 . Пейсмекерная ритмичная активность нейронов зависит от их состояния, и с возрастом влияние L-type Ca(v)1.3 становится более значимым, их блокада позволяет «омолаживать» клетки ЧС [118].

Неклеточные механизмы развития БП заключаются в нарушении межнейрональных взаимодействий и распространении патологического процесса с одной клетки на другую, включая как дофаминергические нейроны, так и популяции клеток других типов. В результате происходит накопление альфа-синуклеина с образованием телец Леви и распространением патологического процесса в соответствии с общепринятой концепцией Н. Braak et al. [109, 193, 265]. На ранних стадиях БП при аутопсии тельца Леви обнаруживаются в ЧС, среднем мозге, подкорковых структурах, лимбической коре, а на поздних стадиях БП включения выявляются по всей новой коре.

Предполагается, что альфа-синуклеин передается с поврежденных нейронов на интактные по механизму, похожему на прионный [277]. Альфа-синуклеин может секретироваться нейронами [328], экзосомы в дальнейшем транспортируют белки от одной клетки к другой [75, 330], происходит их эндоцитоз, и в результате провоцируется переход эндогенного растворимого альфа-синуклеина в патологическую форму [350]. Так, в эксперименте на мышах показано, что внутримозговые инъекции человеческого нерастворимого альфа-

синуклеина приводят к эндогенному процессу агрегации альфа-синуклеина с распространением на соседние зоны мозга и в противоположное полушарие [259]. Посмертные исследования, проведенные в тех случаях, когда осуществлялась трансплантация стволовых фетальных клеток в подкорковые структуры пациентам с БП, показали, что в 2–5 % пересаженных нейронов выявляются тельца Леви [226, 227, 244, 262].

В то же время наличие включений альфа-синуклеина не соотносится с длительностью и тяжестью БП [139, 210, 284]. Неизвестно, действительно ли наличие телец Леви является свидетельством нейродегенерации [263], обсуждается возможность протективной роли альфа-синуклеина в патогенезе БП [276].

Перенос от клетки к клетке альфа-синуклеина хорошо объясняет формирование телец и нейронов Леви, но не дает полного представления о нейродегенерации при БП, в особенности за пределами ЧС. Гибели подвергаются популяции холинергических нейронов переднего мозга и покрышки среднего мозга, серотонинергических – ядер шва, норадренергических – в области голубого пятна и даже пирамидные клетки премоторной зоны медиальной поверхности полушарий мозга [198, 251]. Причем существует корреляционная зависимость между степенью выраженности дегенеративного процесса в области ЧС и холинергических педункулопонтинных ядер. По-видимому, утрата импульсов от холинергических нейронов усиливает потерю клеток ЧС [215]. При БП в области стриатума происходит утрата дендритов так называемыми «средними шипиковыми» нейронами, это в первую очередь связано с недостатком дофамина, а также с глутаматергическими нарушениями [347].

Критическим порогом для появления моторных симптомов БП считается гибель примерно 60 % нейронов компактной части ЧС, что сопровождается 70–85 % дефицитом стриарного дофамина. Однако детальный анализ показал неравномерность дегенерации клеток ЧС на этой стадии заболевания – при акинетико-ригидной форме БП наблюдается гибель нейронов 95 % вентролатеральных отделов ЧС в сочетании с сохранностью клеток других

областей ЧС, что вызывает активацию GABA-ергического тормозящего пути через непрямую петлю [208]. При дрожательной же форме БП происходит в первую очередь утрата нейронов медиальной части и ретрорубральной зоны ЧС.

При клинико-морфологическом сопоставлении выделено 3 типа распространения телец Леви: 1) при БП с ранним началом наблюдается их локализация в соответствии со стадиями по Н. Braak, 2) при грубых когнитивных нарушениях тельца Леви выявляются преимущественно в области новой коры, 3) при БП с развитием в пожилом возрасте и быстрым темпом прогрессирования характерно развитие наиболее тяжелой синуклеинопатии в сочетании с патологией альцгеймеровского типа [189]. Выявлены различия морфологической картины при БП в зависимости от двигательного фенотипа: при акинетико-ригидной форме обнаруживается наибольший индекс телец Леви, отражающий корковую локализацию включений альфа-синуклеина [317].

Таким образом, центральным звеном патогенеза БП является гибель дофаминергических нейронов, в то же время необходимо учитывать, что дегенерация клеток других подтипов (с вовлечением ненейрональных пулов) происходит по совершенно другим механизмам [144, 211, 337].

1.2. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона

Клинический полиморфизм БП настолько выражен, что позволяет говорить о том, что это «множество заболеваний с множеством лиц» [302]. Концепция гетерогенности идиопатической БП была предложена в 2002 году Т. Foltynie et al. [164], критерии клинических подтипов при этом выделялись на основе гипотезы и включали двигательный фенотип, возраст манифестации симптомов и скорость прогрессирования заболевания.

С точки зрения фенотипической гетерогенности БП наиболее изученным является аспект возраста манифестации моторных симптомов. Принято выделять

ювенильный паркинсонизм с дебютом в возрасте до 20 лет, БП молодого возраста – от 21 до 40 лет, БП с ранним началом – до 55 лет.

При БП с ранним началом по сравнению с «классической» формой заболевания отмечается более благоприятное течение: большая средняя продолжительность жизни с момента манифестации моторных симптомов и после появления постуральной неустойчивости, меньшая степень выраженности инвалидизирующих двигательных расстройств. Для данной формы БП также характерно начало с дистонии мышц, превалирование дрожания, раннее развитие леводопа-индуцированных дискинезий и флюктуаций, позднее возникновение когнитивных нарушений, галлюцинаций [177, 228, 229]. По одним данным, при БП с ранним началом наблюдается превалирование дрожательного фенотипа, по другим – преобладает гипокинезия. В отличие от ювенильной формы паркинсонизма, при которой роль генетического фактора доказана достоверно, вклад наследственности в развитие БП с ранним началом остается неясным.

Традиционно клинически на основании двигательного фенотипа выделяются дрожательная и акинетико-ригидная формы БП [102, 154]. Показано, что между этими формами выявляются морфологические отличия: локализация телец Леви в различных отделах головного мозга. Захват 6-[18F] флуоро-L-m-тирозина при позитронно-эмиссионной томографии, позволяющий оценить обмен дофамина, достоверно коррелирует со степенью ригидности и брадикинезии при БП, такая взаимосвязь отсутствует в отношении тремора, что может объяснить больший эффект препаратов леводопы именно в отношении акинезии и тонуса [82].

Представление о более доброкачественном течении дрожательной формы БП было уточнено в недавно проведенном клинико-морфологическом исследовании: действительно, через 5–8 лет от дебюта заболевания при акинетико-ригидном типе наблюдалась более тяжелая стадия по Hoehn – Yahr, в то же время продолжительность жизни не зависела от моторного фенотипа [317]. Другое проспективное исследование продемонстрировало, что при БП по мере нарастания аксиальных симптомов с нарушением походки и развитием

постуральной неустойчивости дрожательный фенотип уменьшается, что свидетельствует о трансформации одной формы в другую на протяжении заболевания и невозможности проведения между ними четкой грани [76].

Наличие выраженных аксиальных двигательных нарушений при БП взаимосвязано с развитием когнитивных нарушений [152].

В то же время на основании клинико-морфологических сопоставлений выделена новая форма заболевания – доброкачественный дрожательный паркинсонизм, характеризующийся стабильным течением, атипичным асимметричным тремором, отсутствием гипокинезии, низким эффектом леводопы [321]. Доброкачественное течение этой формы паркинсонизма объясняется умеренной степенью дегенерации нейронов ЧС [322].

Анализ развития БП в зависимости от проявлений дебюта заболевания продемонстрировал, что первоначально возникший двигательный симптом обычно сохраняется и в дальнейшем. Наблюдается превалирование либо акинезии, либо тремора, латерализация симптомов на той же стороне. Но дебютный моторный симптом может уйти на второй план [53].

При анализе прогностического влияния клинических проявлений БП на течение заболевания достоверно подтверждается неблагоприятное значение факторов «поздний возраст начала заболевания» и «недрожающий фенотип» [130, 255]. Кроме этого, по мнению В. Post et al. (2011), высокий уровень доказательности в плане неблагоприятного прогноза имеют аксиальные симптомы БП, остальные факторы изучены хуже. По-видимому, симметричность симптомов в дебюте БП, а также наличие в клинической картине таких проявлений заболевания, которые не чувствительны к лечению леводопой, дают возможность прогнозировать более тяжелое течение БП [290]. По мнению большинства авторов, мужской пол является предиктором более тяжелого течения заболевания [330]. Наличие семейного анамнеза не оказывает влияния на течение БП [255].

Некоторые исследования анализируют прогностическую ценность немоторных симптомов при БП. Выявлено, что заболевание быстрее

прогрессирует при наличии «большой» депрессии, когнитивных нарушений. Отмечается важная прогностическая роль недофаминергических симптомов, не чувствительных к лечению препаратами леводопы, их наличие может предопределять развитие инвалидизации в дальнейшем [346].

Для оценки чувствительности к препаратам леводопы при БП предлагается анализировать степень лечебного эффекта, индекс эффективности дозы (соотношение эффект/доза) [33]. Степень лечебного эффекта леводопы при БП колеблется от умеренного до выраженного и не зависит от возраста больных, длительности заболевания, тяжести двигательных нарушений [298]. Индекс эффективности дозы ниже у больных с выраженными аксиальными нарушениями, при наличии когнитивного дефекта. Отсутствие эффекта от применения леводопы в адекватной дозировке при БП заставляет пересмотреть диагноз [206].

Более доброкачественное течение БП с ранним началом связано с медленным прогрессированием в дебюте заболевания; такие тяжелые проявления БП, как падения, зрительные галлюцинации, деменция, развиваются через много лет после появления первого двигательного симптома. Течение же поздних стадий БП сходно в группах с разным возрастом манифестации моторных проявлений, продолжительность жизни после появления падений, зрительных галлюцинаций или деменции одинакова при различных формах БП. Это важно учитывать при планировании глубинной стимуляции мозга (ГСМ), не затягивать назначение хирургического лечения [218].

1.3. Немоторные синдромы болезни Паркинсона

БП относится к заболеваниям с расстройствами движений и в то же время характеризуется обширным комплексом немоторных проявлений. Помимо дефицита дофамина вследствие дегенерации нейронов ЧС, при БП в патологический процесс вовлечены ядра ствола, обонятельные бугорки, гипоталамус, обширные зоны лимбической системы, новой коры, периферические

отделы вегетативной нервной системы. Как выразились Е. С. Hirsch et al. (2013) [199], «мириады немоторных проявлений» продолжают выявляться при БП [13, 21, 24, 36, 37, 80]. Немоторные симптомы влияют на качество жизни, на тяжелых стадиях БП вносят вклад в утрату самостоятельности. Некоторые немоторные симптомы обусловлены нарушением дофаминергической системы и реагируют на лечение препаратами леводопы, другие связаны с патологией холинергических, серотонинергических, норадренергических нейронов [140, 143].

Сенсорные симптомы и боли, не связанные с костно-суставной патологией и невропатией, наблюдаются у 40–50 % пациентов с БП. Боль может быть связана с ригидностью и неловкостью в плече, в некоторых случаях при неправильном диагнозе выполняются хирургические вмешательства; с другой стороны, их патогенез не всегда объясним. Сенсорные симптомы и боли могут усугубляться при развитии осложнений терапии леводопой, усиливаться в период выключения, являясь проявлением «немоторных флюктуаций» [119].

При использовании специальных тестов у 90 % пациентов с БП выявляется гипосмия, хотя некоторые пациенты активно жалуются на нарушение обоняния [101].

Нарушения сна – наиболее часто встречающиеся немоторные симптомы при БП. К ним относятся трудности засыпания, частые просыпания, ночные крампи и болевая дистония, синдром беспокойных ног, спутанность сознания и галлюцинации в ночное время, дневная сонливость [39, 48].

Нарушение когнитивных функций и вегетативные расстройства при БП проанализированы в разделах 1.4 и 1.5.

Клиническое значение немоторных проявлений БП двойное. Во-первых, с их учетом проводятся многочисленные исследования возможности ранней премоторной диагностики БП [135, 163]. Наличие запоров, гипосмии, нарушение сна в фазу быстрых движений глазных яблок, депрессии относят к синдрому повышенного риска БП. С другой стороны, немоторные симптомы могут быть значимыми для качества жизни, прогрессировать и в значительной степени определять инвалидизацию пациентов. Наиболее сильно влияют на качество

жизни такие немоторные проявления, как нарушение мочеиспускания, запоры, тошнота, депрессия и тревога, расстройство концентрации внимания, снижение памяти, бессонница и дневная сонливость [151]. Немоторные симптомы, возможно, оказывают больше влияния на состояние здоровья пациентов с БП, чем двигательные [197]. Выявление этих симптомов считается обязательным при ведении пациентов с БП.

Поэтому появилась необходимость модификации применявшейся с 1980-х годов единой рейтинговой шкалы БП (UPDRS), позволяющей объективно оценивать двигательные расстройства при БП. Новая шкала, получившая название MDS-UPDRS, была опубликована в 2008 году [174]. Главной особенностью MDS-UPDRS стала возможность оценки основных немоторных проявлений БП: наличия нарушений психики, сна, тревожно-депрессивных, вегетативных расстройств, болей и других сенсорных ощущений, утомляемости, синдрома дофаминовой дисрегуляции. При сопоставлении результатов оценки немоторных симптомов БП с помощью MDS-UPDRS с более сложными шкалами выявлена как минимум средняя степень корреляции [169], что позволяет сделать вывод о том, что шкала MDS-UPDRS высокоэффективна и релевантна для выявления немоторных симптомов БП [233]. Однако в дальнейшем было установлено, что результаты тестирования некорректны в плане выявления синдрома дофаминовой дисрегуляции [176].

Шкала MDS-UPDRS позволила установить, что при БП наблюдается прогрессирование как немоторных, так и двигательных расстройств при 3-летнем наблюдении, причем немоторные проявления нарастают в меньшей степени. При отсутствии динамики за трехлетний период по шкале MDS-UPDRS не наблюдается дефицита дофамина, выявляемого методом сцинтиграфии с дофаминовым транспортером. То есть отсутствие прогрессирования симптомов делает диагноз БП сомнительным.

Более того, недавно выполненное 5-летнее проспективное исследование продемонстрировало, что наличие немоторных проявлений при БП значительно увеличивает риск летального исхода [131].

1.4. Высшие психические функции при болезни Паркинсона

Нарушение когнитивных функций при БП в настоящее время расценивается как важный синдром заболевания [5, 12, 14, 25, 29, 35, 43, 55, 170, 256, 306, 319, 360], распространенность деменции при БП составляет от 24 до 31 % [70]. Наличие деменции при БП снижает качество жизни родственников, ухаживающих за пациентами [68], укорачивает продолжительность жизни больных [239], повышает риск развития у них психоза [156]. Дискуссия о природе когнитивных нарушений при БП, их взаимосвязи с определенными рецепторами продолжается в настоящее время [216, 245, 246, 320]. БП более не рассматривается как модель заболевания базальных ганглиев, как пример исключительной дисфункции стриатума. Гетерогенность БП заключается в многообразии расстройств высшей нервной деятельности, в основе которого лежит поражение разных нейрональных структур и генетический фактор.

Представление о том, что когнитивный дефицит при БП топически обусловлен дегенерацией кортико-стриарных связей [74], подразумевало дефицит в первую очередь лобных исполнительских функций. Многочисленные исследования, проведенные у пациентов на разной стадии БП, продемонстрировали симптомы более обширного поражения коры большого мозга: так, при БП страдают функция планирования, рабочая и отсроченная память, беглость речи, наблюдается дефицит внимания [104, 207, 253].

Можно провести аналогии между нарушением высших психических функций при БП и двигательными расстройствами. Для описания замедленности мышления используется термин «брадифрения», подобный олигобрадикинезии [308]; когнитивная ригидность, акайрия, персеверации соответствуют повышению мышечного тонуса [145, 282]. Выраженность некоторых из этих симптомов может несколько уменьшаться при использовании леводопы, что свидетельствует о роли нарушения дофамина в развитии когнитивных нарушений при БП [234]. Однако корректные исследования когнитивных функций, сопоставляющие результаты тестирования на пике дозы и при отмене леводопы, продемонстрировали,

что лишь некоторые психические функции улучшаются медикаментозно. В частности, это относится к планированию, пространственной и речевой памяти, скорости решения задач [234]. В то же время зрительная память не улучшается после приема леводопы [241]. Это свидетельствует о различном патогенезе когнитивных нарушений при БП с точки зрения медиаторных систем [127, 240].

Кратковременная пространственная память улучшается на фоне назначения дофаминергических препаратов и топически связана с дорсальной зоной стриатума, а способность к обучению, за которую отвечает зона в вентральных отделах стриатума, напротив, ухудшается при назначении леводопы [336]. Улучшение разных когнитивных функций в зависимости от лечения леводопой было предложено выражать в виде U-образной кривой. На основании этого была предложена гипотеза передозировки дофамина, постулирующая, что дофаминергическая терапия при БП, компенсируя недостаток дофамина в одних областях мозга, излишне стимулирует другие зоны, в которых такого дефицита нет [126]. Возможно, теория передозировки дофамином может улучшить понимание патогенеза развития психотических эпизодов при БП [340, 344]. Показано, что при динамическом наблюдении пациентов с БП в течение пяти лет выявлены случаи парадоксального улучшения планирования и выполнения некоторых задач; это объясняется тем, что уровень дофамина вновь становится более оптимальным для определенных структур мозга [361].

Существуют веские доказательства того, что нарушения в дофаминергической системе, включающей стриатум и префронтальную кору, не являются единственным важнейшим фактором развития когнитивных нарушений при БП [306]. До сих пор недостаточно сведений о роли норадреналина, серотонина, ацетилхолина в патогенезе БП [103, 157]. Патологическая биохимическая гетерогенность когнитивных расстройств обуславливает клиническое разнообразие и необходимость различных терапевтических подходов.

Нарушения в норадренергической системе при БП связаны с вовлечением в дегенеративный процесс locus coeruleus. Многообещающие результаты

в отношении улучшения когнитивных функций, в особенности воздействия на исполнительские функции и импульсивность, получены при использовании ингибитора пресинаптических переносчиков норадреналина атомоксетина [217, 257, 358, 365]. Возможно, гипотеза передозировки актуальна и в отношении норадренергической системы [217]. Исследование клинических маркеров холинергического дефицита при БП, который был подтвержден при позитронно-эмиссионной томографии [267], свидетельствует о том, что наблюдается высокая достоверная корреляционная связь между результатами тестирования когнитивных функций и утратой холинергических связей. Препараты же, воздействующие на холинергическую систему, активно используются для коррекции как двигательных, так и когнитивных расстройств при БП [69, 146, 157, 268, 300].

Помимо наличия при БП когнитивных нарушений подкоркового типа, имеются несомненные признаки вовлечения в патологический процесс корковых структур, что клинически проявляется нарушением памяти, внимания, речи, пространственной ориентации [216]. Для объяснения развития при БП выраженных когнитивных нарушений по типу деменции предлагается гипотеза двойственного синдрома (dual syndrome): лобно-стриарный дефицит связан с недостатком дофамина и проявляется исполнительскими нарушениями, а вовлечение задних отделов коры по клиническим проявлениям напоминает деменцию с тельцами Леви и даже болезнь Альцгеймера [209, 306]. Так, при БП с УКН выявляется нарушение содержания бета-амилоида в ликворе [364].

Остается неясным вопрос, являются ли БП и деменция с тельцами Леви разными заболеваниями [247, 261], поскольку в обоих случаях имеются одинаковый профиль психических нарушений, нейропсихологические особенности, сходные продромальные немоторные симптомы [147, 292].

В настоящее время большое внимание уделяется широкомасштабным исследованиям, посвященным выявлению гетерогенности когнитивных расстройств при БП. Так, исследование CamPaIGN, в котором оценивались когнитивные тесты при БП, позволило выделить 5 подгрупп пациентов: 1) лобно-

стриарный дефицит, 2) дисфункция височной доли, 3) наличие лобно-стриарного и височного дефекта, 4) сохранная когнитивная функция, 5) деменция [165, 361].

Значительная часть вновь диагностированных больных с БП имеют умеренные когнитивные нарушения, в дальнейшем у них повышен риск развития деменции [86, 178, 286].

За последние 25 лет проведено большое количество исследований депрессии при БП. Частота большой (тяжелой) депрессии при БП составляет от 5 до 20 %, малых форм – от 10 до 30 % случаев БП [9, 45, 58, 175, 303, 313]. Факторами риска развития депрессии при БП являются женский пол, наличие аффективных расстройств в анамнезе, семейные случаи, раннее начало, атипичный двигательный фенотип, наличие когнитивных нарушений, психоза, тревоги, апатии, утомляемости, инсомнии. Депрессия при БП имеет некоторые особенности: не характерны суицидальные попытки (при наличии суицидальных мыслей), высокая степень тревожности, пессимизма, низкая – самообвинений [329]. Депрессия при БП встречается чаще, чем у пациентов с сопоставимой инвалидизацией, развившейся вследствие других заболеваний. Развитие депрессии при БП объясняют повреждением подкорковых ядер и префронтальной коры, стриоталамической петли и лимбической системы, стволовых структур, обеспечивающих восходящие активирующие влияния.

До 40 % пациентов с БП страдают от проявлений тревожности, включая общее тревожное расстройство, панические атаки, социофобию [141]. К настоящему времени не проведено исследований по лечению тревожных расстройств при БП, хотя антидепрессанты продемонстрировали свою эффективность в этом плане. Распространенность апатии при БП составляет около 40 % и может не зависеть от наличия депрессии, когнитивных нарушений [44, 62, 149].

Развитие психотических расстройств при БП в значительной степени связано с использованием медикаментов, поскольку при отсутствии лечения психозы развиваются менее чем в 10 % случаев. В то же время развитие психоза при БП не коррелирует с дозой и длительностью противопаркинсонического

лечения. Наиболее типично наличие зрительных галлюцинаций, хотя при тщательном исследовании выявляется большое разнообразие слуховых, тактильных, обонятельных галлюцинаций. Предполагается, что психотические расстройства связаны с излишней стимуляцией или гиперчувствительностью дофаминергических рецепторов (D2, D3), мезокортиколимбического пути. Помимо этого, играют роль холинергический дефицит, дисбаланс между серотонином и дофамином. Лечение психотических расстройств при БП комплексное: в первую очередь подразумевают оптимизацию дофаминергической терапии; положительная роль использования антипсихотиков, включая атипичные, до сих пор не доказана в широкомасштабных исследованиях.

Для БП также характерно развитие импульсивно-компульсивных расстройств (ИКР), которые проявляются влечением к азартным играм, покупкам, излишнему приему пищи, сексуальным поведением. Другой феномен, ассоциированный с ИКР, получил название «пандинг», под ним подразумевается повторяющаяся бессмысленная активность. Синдром дофаминовой дисрегуляции, также взаимосвязанный с ИКР, подразумевает непреодолимое желание использования медикаментов. ИКР выявляются в 14 % случаев при БП [359]. Основным провоцирующим фактором для развития ИКР является прием агонистов дофаминовых рецепторов [351]. В меньшей степени ИКР вызываются приемом леводопы и амантадинов. ИКР чаще развиваются при наличии семейного анамнеза алкоголизма или игромании, у мужчин, при БП с ранним началом, при наличии депрессии [351].

Осложнением дофаминергической терапии является развитие немоторных флюктуаций, включая тревожность, замедление мышления, слабость, дисфорию; более того, немоторные флюктуации зачастую значительно ухудшают качество жизни, дезадаптируют больных. Взаимоотношения между двигательной активностью и немоторными флюктуациями часто сложные, не всегда прослеживается прямая корреляция между выраженностью двигательных расстройств и аффективными симптомами [28, 332].

1.5. Особенности вегетативной регуляции сердца при болезни Паркинсона

Джеймс Паркинсон почти 200 лет назад в «Эссе о дрожательном параличе» отметил наличие при БП «reoccurrence of autonomic regulatory disorders», также в конце книги он упомянул о наличии при заболевании загадочного симпатического влияния. Частота дисавтономии при БП, по данным различных авторов, варьирует от 14 до 80 % в зависимости от методологии выявления и критериев диагностики [61, 79, 352].

1.5.1. Локализация поражения вегетативной нервной системы при болезни Паркинсона

Морфологически БП характеризуется интранейрональными включениями телец Леви, которые содержат синуклеин. Агрегация синуклеина является отражением дегенеративного процесса даже в случае нормального количества нейроцитов [278]. Такие изменения обнаруживаются на разных уровнях нейрональной сети, формирующей вегетативную нервную систему: в гипоталамусе [353], миндалевидном теле, ретикулярной формации; преганглионарных структурах парасимпатического отдела – в дорзальном двигательном ядре блуждающего нерва [90, 110]; в пре- и постганглионарных симпатических нейронах, включая интермедиомедиальные и интермедиолатеральные ядра спинного мозга [111]. В патологический процесс вовлечены и внутриорганные вегетативные сплетения, расположенные в поднижнечелюстных слюнных железах, нижней части пищевода, кишечнике, бронхах, поджелудочной железе, надпочечниках, паращитовидной железе, яичниках. В настоящее время рассматриваются возможности повышения достоверности диагностики БП методом прижизненной биопсии кишечника с выявлением телец Леви в вегетативных образованиях [88, 204, 354].

Для изучения вопроса, на каком этапе развития БП поражаются вегетативные структуры, были проведены исследования так называемой

случайной болезни телец Леви, диагноз которой выставляется в случае отсутствия прижизненных сведений о паркинсонизме и выявления телец Леви в области черной субстанции и locus coeruleus при аутопсии. Специфические изменения по типу синуклеинопатии при случайной болезни телец Леви были выявлены в 70–100 % случаев в области грудных и крестцовых сегментов спинного мозга, паравертебральных симпатических узлах, внутриорганных вегетативных системах, включая сердце, что свидетельствует о вовлечении вегетативных образований в патологический процесс уже на премоторной стадии БП [100, 224].

1.5.2. Кардиоваскулярная дисфункция при болезни Паркинсона

При БП синуклеин выявляется в структурах блуждающего нерва, включая дорзальное двигательное ядро, аксон; пре- и постганглионарных волокнах симпатических нервов [167, 281]. Дегенеративный процесс вовлекает также и вентролатеральную часть п. ambiguus продолговатого мозга, от которого в значительной степени осуществляется парасимпатическая иннервация сердца [91]. Количество нейронов в интермедиолатеральном ядре на уровне грудных сегментов спинного мозга при БП снижено на 30–40 % при сопоставлении с нормой в соответствующем возрасте, в сохранившихся нейронах тельца Леви обнаруживаются при БП практически всегда [355]. Анализ случайной болезни телец Леви показал, что в случае сохранности нейронов симпатических ганглиев синуклеин преимущественно выявляется в дистальных отделах симпатических нервов сердца с минимальным накоплением в теле клетки. При БП, напротив, в конечном участке аксона количество синуклеина минимально преимущественно вследствие практически полной утраты аксона. На основании приведенных данных делается вывод об определенной динамике дегенеративного процесса в симпатических волокнах сердца: сначала агрегаты синуклеина формируются в дистальном отделе аксона, а уже впоследствии страдает тело нейрона [278].

Наименее изученным с морфологической точки зрения является вовлечение в патологический процесс постганглионарных парасимпатических волокон,

имеются единичные сообщения о наличии телец Леви в вегетативных сплетениях сердца [260, 275].

Для БП характерно развитие кардиоваскулярных вегетативных нарушений, чаще наблюдается головокружение, связанное с ортостатической гипотензией (ОГ). ОГ наблюдается при БП в 20–50 % случаев и может явиться причиной падений и внезапной травмы [322, 367].

Зачастую же клинические проявления автономной кардионевропатии при БП могут быть стертыми, отсутствие явных кардиоваскулярных симптомов, например ОГ, при наличии выраженных нарушений симпатической иннервации сердца, выявленных при инструментальном исследовании, остается загадкой [128]. Уровень артериального давления (АД) зависит не только от вегетативной иннервации сердца, сохранность компенсаторных механизмов других систем, в частности сосудистой реактивности, делает дегенерацию вегетативных структур во многих случаях асимптомной [290]. Вегетативная денервация сердца становится значимой, по-видимому, в критических, стрессовых ситуациях [258, 271]. Клиническое значение денервации сердца при БП не совсем ясно, но может быть важнейшим фактором повышенной смертности.

Исследование продолжительности и дисперсии зубца Р электрокардиограммы у 23 больных БП показало, что импульсы синусового узла распространяются негомогенно и дискретно при сопоставлении с контролем, что может объяснять повышенный риск внезапной смерти [225]. Отмечается также, что при БП изменяется интервал QT – увеличиваются его продолжительность и дисперсия, что отражает изменения проводящей системы сердца [133]. При БП желудочковая экстрасистолия наблюдалась в 55 % случаев в отличие от 16 % в контрольной группе [186].

Уже на ранних стадиях БП отчетливо проявляется как парасимпатическая, так и симпатическая денервация сердца, патологический процесс происходит одновременно в обеих системах, превалирование тех или иных проявлений зависит от суммирования конкурирующих дисфункций [323]. Выраженность изменений показателей иннервации сердца не соответствует степени

двигательных нарушений, предполагается, что вегетативная кардионевропатия не зависит от состояния дофаминергической системы.

1.5.3. Влияние медикаментозного лечения болезни Паркинсона на сердечно-сосудистую систему

Вопрос о взаимосвязи между кардиоваскулярными нарушениями и приемом противопаркинсонических препаратов при БП обсуждается в течение многих лет и остается невыясненным [366]. Сообщается о снижении частоты сердечных сокращений и увеличении частоты падений вследствие приема леводопы [117, 310], другие авторы не смогли воспроизвести эти результаты [173].

Однократный прием леводопы, по сведениям одних исследователей, позволяет быстро компенсировать субклинические нарушения парасимпатической иннервации сердца [324]; по результатам другого исследования, леводопа аггравировает изменения вегетативного контроля артериального давления и сердечного ритма [295]. Длительное время считалось, что основной причиной ортостатической гипотензии при паркинсонизме является прием препаратов леводопы. Лишь в работах последних лет показано, что выраженность ортостатической гипотензии не коррелирует с концентрацией леводопы в сыворотке крови [180].

Длительное лечение леводопой не влияет на симпатические рефлекторные механизмы [78, 179]. Применение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) ассоциируется со сниженным АД в покое и провоцирует падения при наличии ортостатической гипотензии [230]. Хотя ОГ наблюдается при БП достаточно часто в начале лечения АДР, большинство пациентов не обращают на это внимания. В длительном проспективном плацебо-контролируемом исследовании селегелина была продемонстрирована легкая блокада симпатических ответов, а комбинация селегелина и леводопы увеличивала частоту ОГ [125].

По мнению С. А. Haensch et al. (2009), влияние медикаментозного лечения на состояние вегетативной нервной системы несомненно, это необходимо учитывать

при анализе результатов тех или иных тестов [187]. P. Nicolini et al. (2012) считают, что необходимы дальнейшие исследования влияния «некардиологических» препаратов на вариабельность сердечного ритма (BCR) [273].

1.5.4. Сцинтиграфия сердца при болезни Паркинсона

Для исследования симпатической норадренергической постганглионарной иннервации сердца используются вещества, которые, являясь аналогами норадреналина, захватываются и накапливаются в везикулах симпатических нейронов. Наиболее достоверные данные могут быть получены при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с симпатомиметическим амином с радиоактивной меткой ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG). Для определения интегрального показателя плотности симпатических волокон вычисляется соотношение фиксации радиофармпрепарата в сердце и средостении. При БП захват ^{123}I -MIBG снижен, особенно при наличии вегетативной дисфункции [321]. Постганглионарная дегенерация симпатических волокон высокоспецифична для групп заболеваний с образованием телец Леви и позволяет дифференцировать синуклеинопатии от других синдромов паркинсонизма [270, 280]. Таким образом, сцинтиграфия миокарда позволяет дифференцировать БП с экстрапирамидной формой мультисистемной атрофии [124].

Исследование, проведенное у 58 пациентов с БП, однако продемонстрировало, что нарушение симпатической иннервации сердца, выявленное при сцинтиграфии миокарда, не зависит от длительности заболевания, не коррелирует с ОГ [187].

Обнаружена сильная позитивная корреляционная связь между соотношением миокард/средостение при сцинтиграфии и коэффициентом вариабельности сердечного ритма, более тесная взаимосвязь обнаружена при небольшой длительности заболевания.

1.5.5. Вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона

Сцинтиграфия сердца позволяет с высокой степенью достоверности определить состояние симпатической системы сердца, в то же время отмечается, что в настоящее время проведено недостаточное количество исследований, позволяющих судить о парасимпатическом отделе, а количество лабораторий, способных изучать вегетативную нервную систему, недостаточно. По мнению M. Shibata et al. (2009), для анализа ВСР при БП наиболее целесообразно проводить запись 200 интервалов ЭКГ в покое, поскольку, во-первых, такая методика может быть выполнена у больных с тяжелыми двигательными нарушениями, во-вторых, ВСР в этом случае не связана с барорефлексом, реализующимся по волокнам языкоглоточного нерва с рецепторов синокаротидной зоны и дуги аорты, в-третьих, короткая запись ЭКГ позволяет надежно исключить из анализа влияние аритмии, в-четвертых, результат исследования может быть получен немедленно [325].

До сих пор имеются противоречивые сведения о ВСР при БП. Некоторые авторы отмечают, что ВСР при БП не отличается от тщательно подобранной контрольной группы соответствующего возраста, изменение показателей ритмокардиограммы отражает процессы старения и не может использоваться для диагностики специфичных для БП изменений иннервации сердца [113, 312]. Однако большинство исследований свидетельствуют о достоверном снижении вариабельности сердечного ритма при БП, причем уменьшается количество волн высокой (парасимпатическая система) и низкой (симпатические влияния) частоты [137, 214]. Наиболее значительно ВСР снижается в ночное время [295], что опровергает версию об уменьшении ВСР вследствие гипокинезии [137]. Во сне при БП ВСР изменяется во всех фазах, с недостаточной реакцией на пробуждение и фазу быстрых движений глаз, что отражает в большей степени дегенерацию вегетативных волокон, влияние медикаментозного лечения менее значимо [314].

Вероятно, парасимпатическая иннервация повреждается уже на самых ранних сроках БП, вследствие чего снижается количество волн высокой частоты на ритмокардиограмме (РКГ). Хотя ряд авторов отмечают, что парасимпатическая дисфункция при БП, выявляющаяся при проведении маневра Вальсальвы, не дает возможности однозначно определить место повреждения рефлекторной дуги [325]. Обсуждается как денервация, так и повышение тонуса парасимпатической системы сердца [181].

Возможно, прием леводопы при БП оказывает влияние на ВСР, однако исследований этого вопроса не проводилось [314].

1.5.6. Вариабельность сердечного ритма при проведении глубинной стимуляции мозга в области субталамических ядер

Хирургическое лечение БП с установкой электродов в подкорковые структуры с глубинной стимуляцией мозга в настоящее время рассматривается как метод, позволяющий достичь драматического улучшения состояния больных [132, 334]. С конца 1980-х годов до настоящего времени во всем мире при БП выполнено около 30 тысяч операций с ГСМ. Чаще всего проводится двусторонняя ГСМ в области субталамических ядер (ГСМ-СЯ).

Теоретические аспекты действия ГСМ до сих пор остаются неясными. Высказывается предположение об ингибирующем контроле СЯ других структур мозга, остается неясным, насколько это ингибирование глобально [203]. Успех ГСМ зависит от тщательного отбора пациентов, сопоставления риска хирургического лечения и ожидаемого эффекта. В связи с этим особый интерес представляет исследование немоторных, в частности вегетативных [184], эффектов при проведении больным ГСМ.

При поиске в базе данных PubMed обнаружено 6 научных работ по оценке вариабельности сердечного ритма при проведении ГСМ пациентам с БП. В каждом из этих исследований количество больных составило от 12 до 28, их результаты весьма противоречивы. В двух исследованиях сделан вывод

об отсутствии какого-либо эффекта ГСМ-СЯ на показатели ритмокардиограммы [158, 249]. E. Trachani et al. (2012) отметили значительное влияние ГСМ-СЯ на показатели вегетативной нервной системы: при проведении стимуляции снизилось количество симпатических LF-волн, уменьшились проявления ортостатической гипотензии [342]. K. Sumi et al. (2012) выявили, что установка нейростимулятора достоверно усиливает парасимпатические влияния, что улучшает артерио-кардиальный рефлекс, в то же время непосредственное включение-выключение стимулятора не влияет на показатели ритмокардиограммы [334]. Напротив, S. Y. Chen et al. (2011) выявили повышение мощности LF-волн в группе больных с хорошим моторным ответом на проведение ГСМ-СЯ [121]. K. D. Liu et al. (2013) при проведении полисомнографического исследования обнаружили, что в момент включения стимулятора активируются симпатические влияния, что проявилось увеличением соотношения LF/HF (симпатические/парасимпатические волны). Более отчетливый эффект наблюдался при расположении активного электрода в непосредственной близости от zona incerta [248].

1.5.7. Возможности использования вариабельности сердечного ритма для премоторной диагностики болезни Паркинсона

Поскольку двигательные нарушения при БП возникают через 5–15 лет после начала дегенерации дофаминергических нейронов, актуальна проблема доклинической диагностики заболевания [134]. В настоящее время не установлено биологических маркеров, позволяющих достоверно определить людей с высоким риском развития БП [95]. Нейровизуализация дофаминергической системы позволяет в определенной степени проводить доклиническую диагностику БП, однако возможности метода для прогноза развития БП не определены. Кроме того, финансовые и логистические проблемы не позволяют надеяться на быстрое внедрение нейровизуализации в качестве скрининга [254]. Из тестов, оценивающих состояние вегетативной нервной

системы, потенциально полезными для премоторной диагностики БП считаются выявление запоров и оценка симпатической иннервации сердца. Исследование ВСП является доступной для скрининговых исследований методикой, хотя ее чувствительность и специфичность считаются невыясненными [291]. Сцинтиграфия миокарда с MIBG более специфична, чем ВСП, для ранней диагностики БП [269]. Новый импульс в изучении возможности использования показателей ВСП для премоторной диагностики БП был получен после исследования R. Valappil et al., 2010 [343]. Ритмокардиограмма была выполнена у пациентов с идиопатическим нарушением поведения во сне во время фазы быстрых движений глаз, что является высокоспецифичным для развития патологии телец Леви с риском развития паркинсонизма более 50 % в течение 12 лет. Было выявлено значительное снижение общей вариабельности сердечного ритма, волн высокой и низкой частоты, причем в большей степени у этих пациентов страдает парасимпатическая иннервация сердца.

В настоящее время выполняются крупномасштабные популяционные исследования, в которых ВСП изучается в качестве предиктора развития БП: TREND (Tubinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration) и PARS (Parkinson Associated Risk Study) [96].

1.5.8. Сопоставление вегетативной дисфункции сердца с двигательными нарушениями при болезни Паркинсона

Противоречивые данные получены при сопоставлении проявлений вегетативной кардионевропатии с двигательными нарушениями при БП. В ряде исследований выявлено, что отсутствует ассоциация между степенью вегетативной денервации сердца и баллом по шкале UPDRS [73, 185, 293]; в других работах был получен противоположный результат [137, 221, 311]. Возможным объяснением такого противоречия является то, что в приведенных работах применялись разные методы исследования вегетативной нервной системы. M. B. Aerts et al. (2009) считают, что выраженность двигательных

нарушений при БП коррелирует с симпатической дисфункцией, выявленной при проведении сцинтиграфии сердца. В случае же использования ритмокардиографии такая взаимосвязь не столь сильная [72]. Однако в другом исследовании показано, что снижение ВСП при БП отражает прогрессирование заболевания, коррелируя со стадией по Hoehn – Yahr [190].

Некоторые авторы говорят о недостаточном объеме подобных исследований и необходимости их повторения [72].

1.6. Выделение клинических подтипов болезни Паркинсона на основании проведения кластерного анализа

Следующим этапом изучения подтипов БП стал кластерный анализ, поскольку так называемая «неконтролируемая» классификация, получаемая при таком способе статистического анализа, основывается на исходных данных, а не на гипотетическом предположении. В настоящее время выполнено девять исследований клинических подтипов БП с использованием кластерного анализа [345]. Число пациентов, включенных в исследования, составило от 44 до 357. Во всех исследованиях диагноз БП устанавливался на основании валидизированных критериев, оценивалась выраженность двигательных расстройств с использованием унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS). Пять исследований включали дополнительные критерии отбора пациентов – либо длительность, либо тяжесть заболевания. Исследования характеризовались значительными отличиями друг от друга не только по оцениваемым симптомам, но и по использованным методам статистического анализа. В шести исследованиях изучались когнитивные нарушения, лишь в одном – вегетативные расстройства с помощью опросника. Количество выделенных кластеров составило пять [182], четыре [160, 242, 304], три [148, 289], два [171, 317]. Лишь в двух исследованиях был проведен расчет индекса для определения оптимального количества кластеров, в остальных семи их число

не было статистически обосновано. Минимальный размер кластера составил 5 % от всей группы.

По результатам проведенных исследований наиболее четко определены кластеры «позднее начало / быстрое прогрессирование» и «раннее начало / медленное прогрессирование». Но при детальном анализе между исследованиями обнаруживаются значительные различия.

Группа больных с «поздним началом / быстрым прогрессированием», по разным данным, составила от 6 до 64 % от всех пациентов, возраст манифестации симптомов варьировал от 61 до 73 лет, в большинстве исследований обнаружена взаимосвязь с акинетико-ригидным фенотипом заболевания, выраженным вовлечением аксиальной мускулатуры. Противоречивые данные для данного кластера получены в отношении двигательных осложнений (часто, иногда) и когнитивных расстройств (отсутствуют, умеренные, выраженные).

Кластер «раннее начало / медленное прогрессирование» по размеру колебался от 29 до 61 %, средний возраст манифестации двигательных симптомов варьировал от 50 до 59 лет, большинство исследований выявили легкую степень двигательных симптомов и отсутствие когнитивных нарушений. Противоречивые данные в отношении данного кластера получены о наличии двигательных осложнений (часто, иногда) и депрессии (умеренная, тяжелая).

Не ясно также, достаточно ли оснований для выделения таких подтипов БП, как «дрожательный» и «брадикинетический/ригидный», поскольку они соотносятся с основными характеристиками профилей, выделенных на основании возраста появления симптомов и скорости прогрессирования заболевания. Своеобразный кластер «быстрое прогрессирование без когнитивных нарушений» характеризовался пожилым возрастом появления симптомов, наличием депрессии, аксиальных симптомов [242].

По-видимому, можно выделить подтип БП с немоторными проявлениями – «преимущественно недофаминергическим комплексом» [345], характеризующийся также поздним возрастом начала заболевания и быстрым темпом

прогрессирования. Однако и при БП с ранним началом выявляется подгруппа с более грубыми немоторными проявлениями.

Еще один подход в определении подтипа БП основан на выраженности двигательных флюктуаций и дискинезий. Помимо дозы леводопы, моторные осложнения ассоциируются с женским полом, ранним началом и тяжестью заболевания [99, 205]. Предполагалось, что в значительной степени тяжесть двигательных осложнений при лечении БП определяется активностью ферментов, метаболизирующих леводопу. Однако при исследовании одиночных нуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты КОМТ, МАО-А и нейротрофический фактор мозга, не было выявлено их влияния на частоту и скорость развития дискинезий. Пациенты с генотипом, соответствующим повышенной активности ферментов КОМТ и МАО-А, принимали леводопу в большей дозе, чем в группе контроля, что вполне объяснимо [122].

Проведенные исследования клинических подтипов БП имеют существенные различия по дизайну, включенным в исследование характеристикам, использованным шкалам, количеству кластеров. Не ясно, насколько правильно включать в исследование такую характеристику, как «медикаментозное лечение».

Несмотря на методологические сложности, кластерный анализ дает несомненные преимущества в выделении подтипов БП. Так, в исследовании без использования кластерного анализа T. Foltynie et al. (2002) подтип выделен на основании лишь одного показателя, что не позволяет учесть другие характеристики заболевания [164]. Кроме того, понятие «раннее начало» БП, по мнению T. Foltynie et al., характеризуется возрастом до 40 лет, в то время как исследования с использованием кластерного анализа позволяют говорить о том, что общие характеристики течения БП выявляются в группе пациентов до 50–60 лет.

S. M. van Rooden et al. (2010, 2011) рекомендовали дальнейшие исследования клинических подтипов БП с использованием кластерного анализа, при этом акцентировали внимание на необходимости: 1) ограничить длительность течения заболевания, 2) тщательно отбирать клинические параметры,

отражающие фенотип БП, 3) учитывать ограничения статистического метода К-средних, 4) критически оценивать полученные кластеры [345, 346].

Недостаточно сведений о возможности выделения подтипов БП с учетом немоторных симптомов, ни в одном из исследований не использовалась недавно введенная в клиническую практику модифицированная шкала MDS- UPDRS. Ни в одном из проведенных кластерных анализов также не изучались объективные вегетативные симптомы, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования и общая характеристика обследованных больных

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

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

Средний возраст пациентов составил $(65,24 \pm 9,38)$ года. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.1. В группе больных до 60 лет мужчин и женщин было примерно равное количество, после 60 лет соотношение женщины/мужчины составило 1,34, что связано с гендерными различиями продолжительности жизни. Возраст начала заболевания составил $(59,87 \pm 8,73)$ года, продолжительность – $(5,37 \pm 3,69)$ года.

Таблица 2.1 – Распределение больных по полу и возрасту

Возраст больных (лет)	Женщины, n (%)	Мужчины, n (%)	Всего, n (%)
До 50	7 (3,6)	5 (2,6)	12 (6,2)
51–60	28 (14,4)	23 (11,9)	51 (26,3)
61–70	29 (14,9)	37 (19,1)	66 (34,0)
71 и более	27 (13,9)	38 (19,6)	65 (33,5)
Всего	91 (46,9)	103 (53,1)	194 (100)

Диагноз идиопатической БП выставлялся на основании критериев UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria [200]:

1. Диагностика синдрома паркинсонизма:

- брадикинезия
- и по крайней мере один из следующих симптомов:
 - мышечная ригидность,
 - тремор покоя с частотой 4–6 Гц,
 - постуральная неустойчивость, не вызванная зрительной, вестибулярной, мозжечковой, сенситивной дисфункцией.

2. Критерии исключения БП:

- анамнез повторных инсультов с постепенным развитием паркинсонизма,
- анамнез повторных ЧМТ,
- определенный анамнез энцефалита,
- окулогирные кризы,
- применение нейролептиков до появления симптомов,
- семейный анамнез: наличие более 1 родственника с БП,
- устойчивые ремиссии,
- односторонние симптомы на протяжении более 3 лет,
- надъядерный парез взора,
- мозжечковые симптомы,
- раннее появление вегетативной недостаточности,

- раннее появление деменции, нарушений памяти, речи, праксиса,
- симптом Бабинского,
- наличие опухоли мозга или сообщающейся гидроцефалии при нейровизуализации,
- отсутствие реакции на большие дозы леводопы при отсутствии мальабсорбции.

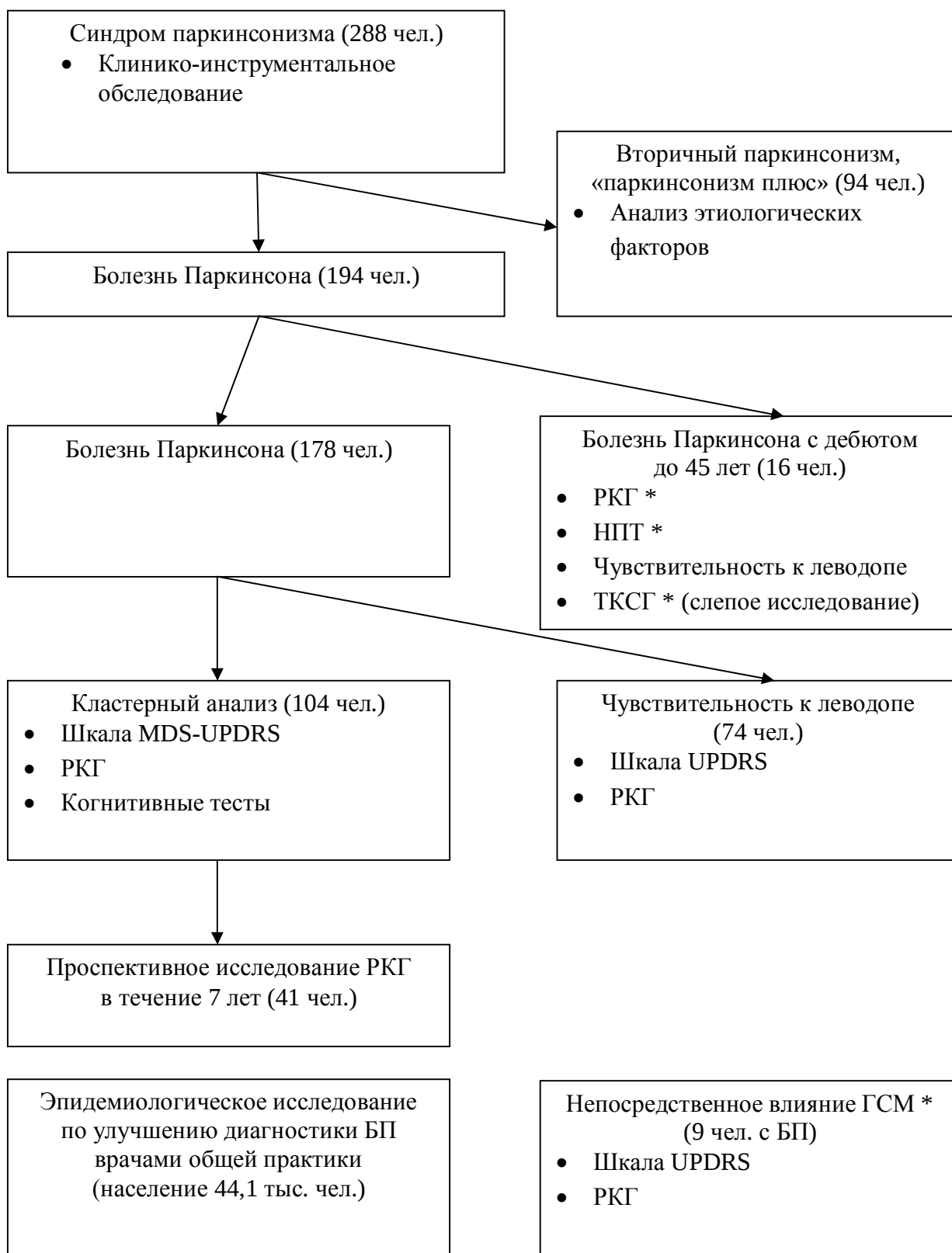
3. Критерии, подтверждающие диагноз (при наличии трех и более признаков в сочетании с п. 1 диагноз БП считается определенным):

- одностороннее начало,
- наличие тремора покоя,
- прогрессирование заболевания,
- сохраняющаяся в дальнейшем асимметрия,
- отличная реакция на леводопу (70–100 %),
- выраженная хорея, индуцированная леводопой,
- чувствительность к леводопе, сохраняющаяся 5 и более лет,
- течение заболевания 10 и более лет.

При постановке диагноза также использовалась классификация паркинсонизма по S. Fahn et al., 2011 [161, 162]:

- Первичный паркинсонизм (болезнь Паркинсона).
- Вторичный паркинсонизм.
- Синдромы «паркинсонизм плюс».
- Наследственно-дегенеративные заболевания.
- Доброкачественный дрожательный паркинсонизм.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



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

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

При проведении кластерного анализа в качестве группы контроля обследованы больные с дисциркуляторной энцефалопатией.

Диагноз и стадия дисциркуляторной энцефалопатии выставлялись с учетом критериев, предложенных Н. Н. Яхно [67]:

1. Наличие признаков поражения головного мозга (клинических, анамнестических, инструментальных).
2. Наличие признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных).
3. Наличие причинно-следственных связей нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики.
4. Наличие клинических и параклинических признаков прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

2.2. Этические аспекты при проведении исследования

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

2.3. Клинико-неврологические методы

Для оценки моторных и немоторных симптомов БП использовалась унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS), принципиальным отличием которой от предыдущей версии общепринятой шкалы UPDRS является учет немоторных проявлений заболевания, что отражено в первой части. Вторая и третья части

шкал хотя и имеют отличия, но они не являются принципиальными. Шкала MDS-UPDRS приведена в приложении 1.

2.4. Исследование вегетативной регуляции сердца при болезни Паркинсона

Вариабельность сердечного ритма исследовалась с использованием ритмокардиографии на аппаратно-программном комплексе высокого разрешения КАП-РК-01-«Микор» [40, 41] с дискретизацией электрокардиографических стимулов 1000 Гц и последовательной регистрацией межсистолических R-R интервалов, анализом волновой структуры РКГ методами автокорреляционным временным статистическим и спектральным непараметрическим с быстрым преобразованием Фурье и окнами Хамминга и Парсена. Синхронно с РКГ регистрировалась ЭКГ. В случае наличия у больного выраженного тремора покоя, приводящего к появлению на РКГ наводок, чувствительность аппарата менялась, что позволяло дифференцировать артефакты и R-волны.

РКГ записывалась в состоянии покоя для оценки вегетативного состояния. Кроме этого, проведены 4 пробы: Вальсальвы (Vm), Ашнера (Pa), активная ортостатическая (АОП) и с физической нагрузкой на тредмиле (PWC₁₂₀). Данные пробы позволяют оценить вегетативную реактивность и вегетативное обеспечение, стимулируя преимущественно вагусную либо симпатическую регуляцию. Записи были по 300 интервалов в каждой позиции; всего при каждом РКГ-исследовании 1500–1800 интервалов.

Показатели ВСР анализировались на основании российских и международных рекомендаций (2002). Оценивались следующие временные показатели РКГ: среднее значение межсистолических интервалов – RR, среднее стандартное отклонение интервалов от среднего статистического значения, отражающее общую ВСР, – SDNN [40, 41, 195, 338]. При анализе волновой структуры РКГ выделялись флуктуации ВСР очень большого периода ($l > 30\text{--}57$ с, связанные преимущественно с гуморально-метаболическими влияниями на синусовый узел;

среднего периода 10–30 с (m), отражающие состояние симпатической вегетативной нервной системы; короткого периода 2–10 с (s), возникающие вследствие парасимпатических влияний. Вычислялась мощность соответствующих волн σl , σm , σs . В спектральном анализе для оценки соотношения регулирующих факторов в связи с законом «акцентированного антагонизма» выделялись доли частотной плотности диапазонов: l % – очень низкочастотного, m % – низкочастотного и s % – высокочастотного.

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

2.5. Исследование высших корковых функций

Концептуальной базой исследования является теория системной динамической локализации высших психических функций Л. С. Выготского и А. Р. Лурии. В качестве основного метода использована батарея нейропсихологических тестов А. Р. Лурии [38], построенная по принципу функциональных проб, направленных на изучение состояния слухового, зрительного, кинестетического и двигательного анализа и синтеза, памяти, речи, мышления. Полученные результаты оценивались по трехбалльной шкале при помощи методики количественной оценки данных Ж. М. Глозман [7].

Исследование проводилось опытным нейропсихологом в стандартных условиях.

2.6. Транскраниальная сонография

Транскраниальная сонография среднего мозга [331] выполнена на ультразвуковом сканере Logic-7 опытным врачом ультразвуковой диагностики. Использовался конвексный датчик с частотой излучения 2,5 мГц. Исследование проводилось билатерально через темпоральные акустические костные окна, в положении исследуемого лежа на спине. Структуры среднего мозга при ультрасонографии визуализировались как относительно гипэхогенная зона, напоминающая по форме бабочку (butterflyshaped), окруженная базальной цистерной повышенной плотности. Оценивались наличие и размеры зон патологической плотности в проекции черной субстанции.

Было обследовано 11 пациентов с идиопатическим паркинсонизмом с ранним началом. Диагноз выставлялся на основании наличия синдрома паркинсонизма, возраста начала заболевания до 45 лет, высокой чувствительности к леводопе, наличия дистоний, сохранности когнитивной сферы. Симптоматический характер паркинсонизма исключался в процессе комплексного обследования больных с использованием магнитно-резонансной томографии.

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

2.7. Методы статистики, используемые в исследовании

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

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

3.1. Дифференциальная диагностика паркинсонизма

В ходе проведения исследования диагноз БП выставлялся на основании международных критериев, что требовало тщательного проведения дифференциального диагноза (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Нозология паркинсонизма

Нозология	Код МКБ-10	п	%
Болезнь Паркинсона	G20	194	67,4
в том числе паркинсонизм с ранним началом		15	5,2
Вторичный паркинсонизм		37	12,8
Нейролептический паркинсонизм	G21.0	7	2,4
Вызванный другими лекарственными средствами	G21.1	3	1,0
Вызванный другими внешними факторами	G21.2	4	1,4
Сосудистый паркинсонизм	G21.8	14	4,9
Постэнцефалитический паркинсонизм	G21.3	0	0
Паранеопластический паркинсонизм	G21.8	1	0,3
Обызвествление базальных ганглиев	G23.8	2	0,7
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсонизмом	G22	5	1,7
Окклюзионная гидроцефалия с паркинсонизмом	G22	1	0,3
Синдромы «паркинсонизм плюс»		23	8,0
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	G23.1	9	3,1
Кортико-базальная дегенерация	G23.8	2	0,7
Мультисистемная атрофия	G90.3	12	4,2
Наследственно-дегенеративные заболевания		5	1,7
Семейные (менделевские) формы паркинсонизма	G20	4	1,4
Паркинсонизм-параплегия	G23.8	1	0,3

Продолжение таблицы 3.1

Нозология	Код МКБ-10	n	%
Доброкачественный дрожательный паркинсонизм	G20	2	0,7
Болезнь диффузных телец Леви	G31.8	13	4,5
Функциональный паркинсонизм	F44	3	1,0
Экстрапирамидное и двигательное расстройство неуточненное	G25.9	13	4,5
Всего		288	100

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

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

Лечение, проводимое в группе больных с БП (194 пациента), представлено в таблице 3.2. Большинство больных (93,3 %) получали комбинированную терапию несколькими противопаркинсоническими средствами. Низкая удельная доля пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы типа В и катехол-О-метилтрансферазы, связана с ограниченной доступностью препаратов в клинической практике [22, 30].

Таблица 3.2 – Лечение болезни Паркинсона

Группа противопаркинсонических средств	n (%)
Двухкомпонентные препараты леводопы	166 (85,6)
Агонисты дофаминовых рецепторов	104 (53,6)
Амантадины	88 (45,4)
Холинолитики	26 (13,4)
Ингибиторы моноаминооксидазы типа В	16 (8,2)
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы	5 (2,6)

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

У 37 больных выявлено другое первичное заболевание, явившееся причиной паркинсонизма. Наиболее частой причиной развития вторичного паркинсонизма стал сосудистый фактор, в диагностике которого мы руководствовались критериями О. С. Левина [23].

Нейролептический паркинсонизм диагностирован в 7 случаях [6, 32, 59]. Сложности возникали, когда больные по каким-либо причинам скрывали прием психотропных препаратов. В 2 случаях, несмотря на анамнез применения нейролептиков, динамическое наблюдение за пациентом позволило установить диагноз БП: заболевание прогрессировало, несмотря на отмену антипсихотического средства, отмечалась высокая чувствительность к леводопе, имелись характерные клинические особенности, в частности одностороннее начало и асимметрия в дальнейшем.

В ряде случаев мы столкнулись с редкими, вызвавшими затруднения при постановке диагноза вариантами паркинсонизма. Некоторые из них не описаны в отечественной и зарубежной научной литературе.

3.1.1. Паркинсонизм, вызванный другими лекарственными средствами

В 3 случаях причиной развития паркинсонизма было использование эфедрона. Приводим короткое описание нашего наблюдения. Пациент С., 34 лет. При поступлении в стационар предъявлял жалобы на неустойчивость при ходьбе с падениями на спину, слабость в ногах, нарушение речи (замедленность, невнятность), скованность в теле и конечностях. Заболевание развивалось постепенно. В анамнезе употребление эфедрона. В неврологическом статусе: умеренно выраженная гипокинезия преимущественно мимических мышц, постуральная неустойчивость – при проведении толчковой пробы падает назад всем телом, не делая даже попытки выставить ногу.

На МРТ головного мозга в T1 режиме выявлены симметричные гиперденсные зоны в области базальных ядер, незначительная смешанная несимметричная гидроцефалия (рисунок 3.1).

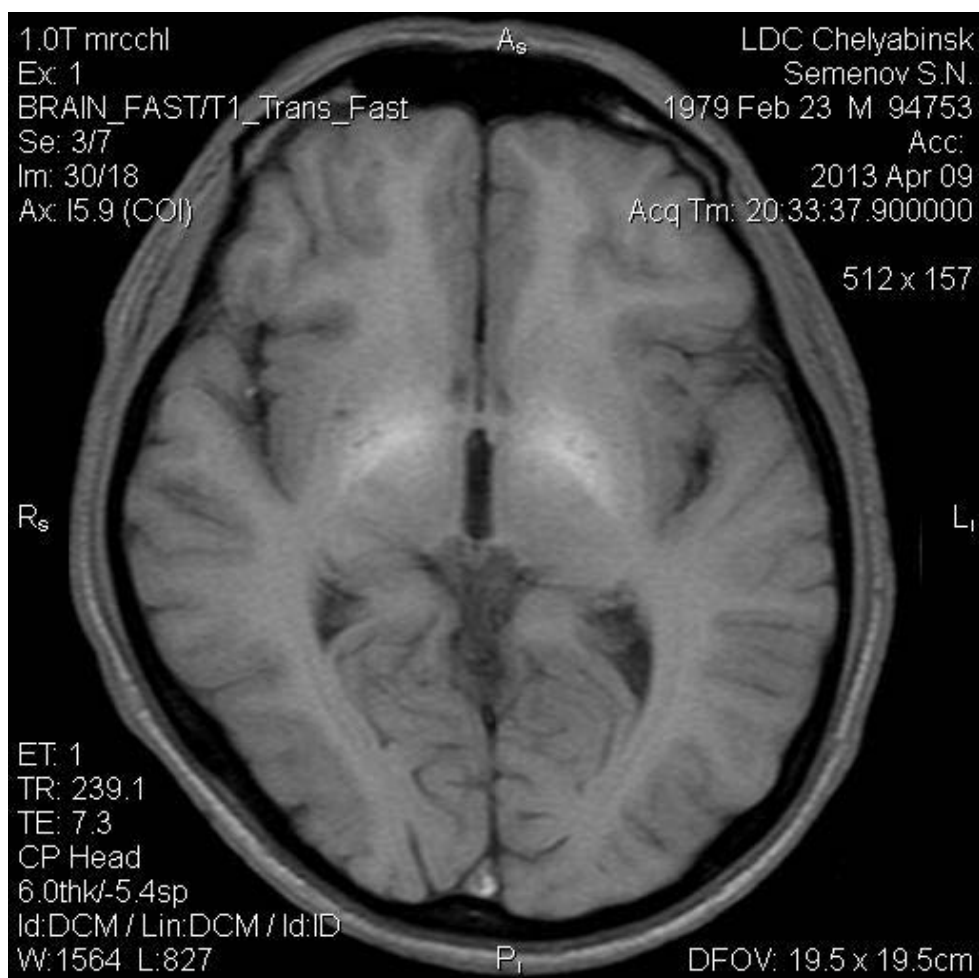


Рисунок 3.1 – МРТ головного мозга в T1 режиме при эфедроновом паркинсонизме

3.1.2. Окклюзионная гидроцефалия с паркинсонизмом

В 5 случаях причиной развития паркинсонизма стала нормотензивная гидроцефалия [220]. В одном случае мы наблюдали развитие экстрапирамидных нарушений у больного с окклюзионной гидроцефалией (рисунок 3.2). У пациента Г. в возрасте 55 лет постепенно нарушилась походка, он перестал справляться с профессиональными обязанностями из-за снижения памяти, головные боли не беспокоили. При ходьбе наблюдалось затруднение инициации первого шага, прилипание («примагничивание») стоп, невозможность выполнения разворотов. По шкале MMSE 26 баллов, расстройства мочеиспускания не выявлены. Начальный застойный диск зрительного нерва на глазном дне. Клиническая картина в этом случае имела особенности, характерные для нормотензивной гидроцефалии.

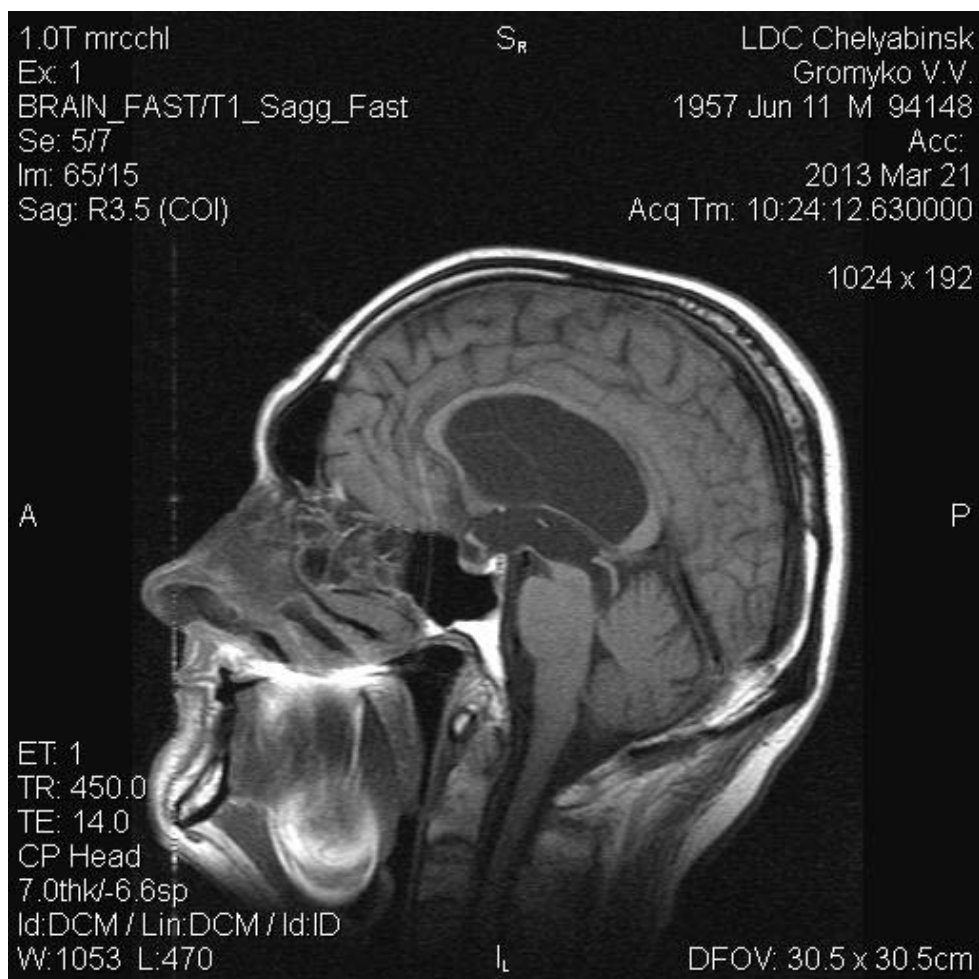


Рисунок 3.2 – МРТ головного мозга в T1 режиме при окклюзионной гидроцефалии на уровне водопровода

3.1.3. Постгипоксический паркинсонизм с феноменом ортостатического тремора

Из 4 случаев паркинсонизма, вызванного другими внешними факторами, в 3 заболевание развилось вследствие глобальной ишемии мозга и в 1 – после черепно-мозговой травмы. Особый интерес представил случай развития синдрома ортостатического тремора. У больного после 10-минутной остановки сердечной деятельности развился синдром экстрапирамидных нарушений по типу тремора при переходе в вертикальное положение, внезапные падения с травматизацией. Он не мог преодолеть даже незначительное препятствие из-за дрожания всего тела, но если пациента кто-нибудь держал за руку, не предоставляя опоры, он мог свободно передвигаться. Данный пример свидетельствует о сложности проведения дифференциального диагноза между органическими и функциональными экстрапирамидными синдромами.

3.1.4. Паркинсонизм, связанный с нейроинфекциями

В критериях диагностики БП имеются пункты, позволяющие выявить постэнцефалитический паркинсонизм, однако мы не наблюдали в нашем исследовании подобных случаев. Кроме того, мы наблюдали 2 больных с предположительно инфекционным характером паркинсонизма, однако при длительном наблюдении мы не смогли подтвердить диагноз в обоих случаях.

Больной Х. в 1990-е годы торговал на рынке сырым мясом, санитарных норм не соблюдал. С 2002 года (возраст 49 лет) достоверно диагностирован бруцеллез, хроническое течение. Примерно с этого же времени появились экстрапирамидные нарушения по типу скованности, дрожания рук, в дальнейшем присоединилась торсионная дистония. Пациенту был выставлен диагноз нейробруцеллез. Лечение антибиотиками не влияло на течение экстрапирамидных расстройств, в то же время лечение леводопой позволило добиться выраженного положительного эффекта. Через 9 лет от начала заболевания по критериям UK

сделан вывод о достоверном идиопатическом характере БП: имеется тремор покоя, чувствительность к леводопе сохранена, появились хореические гиперкинезы пика дозы, заболевание прогрессирует более 10 лет.

Больному К., у которого паркинсонизм развился после укуса клеща, выявлялись положительные антитела к боррелиям, при длительном наблюдении на основании особенностей клинической картины выставлен диагноз прогрессирующего надъядерного паралича.

Таким образом, наличие в анамнезе указаний на перенесенную инфекцию не является достаточным критерием постэнцефалитического паркинсонизма, необходимо к этим сведениям относиться критически.

3.1.5. Паранеопластический паркинсонизм

Среди неврологических расстройств паранеопластического характера описаны: мозжечковая атаксия, полиневропатия, синдромы миастенический, БАС. Мы наблюдали паранеопластический синдром по типу паркинсонизма. Больной Б. в возрасте 38 лет прошел комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. Находился в состоянии ремиссии, через 8 лет после этого постепенно стал развиваться синдром паркинсонизма: нарушилась речь, стал амимичным, походка стала шаркающей с периодами застывания; помимо этого, выявлялось интенционное дрожание, патологические стопные рефлексы. Терапия противопаркинсоническими средствами, включая леводопу, эффекта не дала, состояние продолжало ухудшаться, передвигался с посторонней помощью, речь стала невнятной. Больному был проведен курс плазмафереза, после первого же сеанса наблюдался драматический эффект: больной смог петь, полностью компенсировались нарушения ходьбы. При обследовании выявлены метастазы в легких. Дальнейшая химиотерапия позволила достичь длительной ремиссии (катамнез 4 года).

3.1.6. Наследственно-дегенеративный паркинсонизм

При сборе семейного анамнеза выявлено наличие родственника с БП в 11 из 194 случаев (5,7 %). Мы выявили также 3 семьи, в которых определялся менделевский тип наследования, в двух случаях – аутосомно-рецессивный и в одном – аутосомно-доминантный (рисунок 3.3).

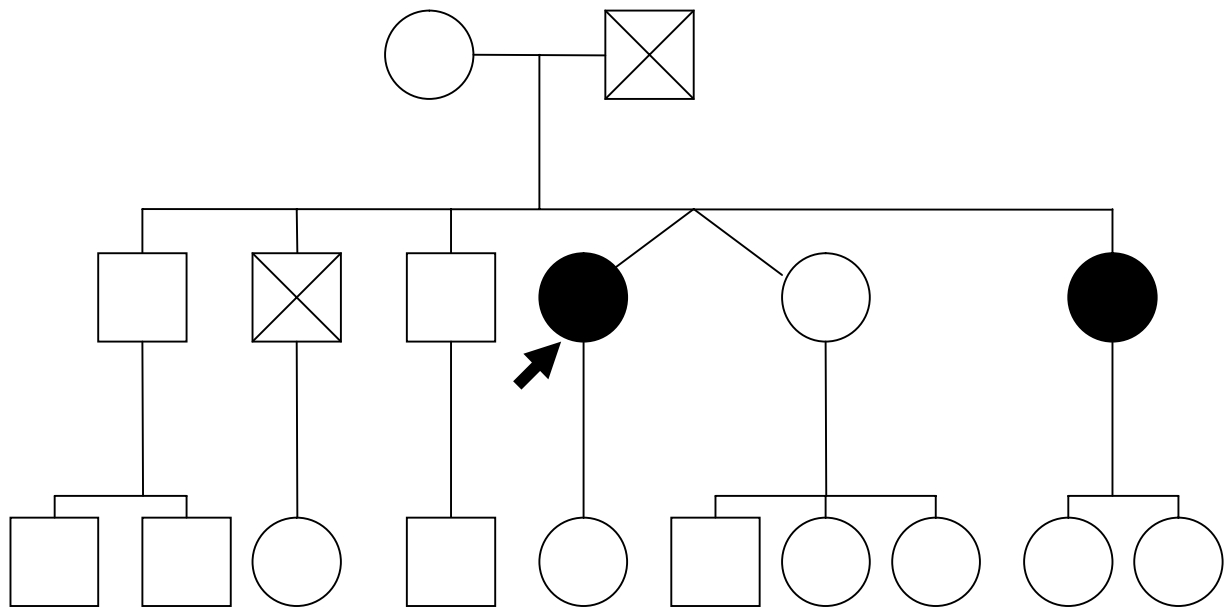


Рисунок 3.3 – Родословная больной Ч.

3.1.7. Синдромы «паркинсонизм плюс»

В 23 случаях (8,0 %) нами был диагностирован синдром «паркинсонизм плюс». Чаще всего наблюдались экстрапирамидная форма мультисистемной атрофии – 12 пациентов и прогрессирующий надъядерный паралич – 9 человек.

Самым редким заболеванием из этой группы была кортико-базальная дегенерация – 2 больных. У больного К. заболевание развилось в возрасте 64 лет: не смог пользоваться предметами в быту, не мог самостоятельно одеться. При сохранной силе, чувствительности, координации в руках больной не может надеть майку, очки из-за апраксии. В другом случае у пациента М., 57 лет, выявлялись феномен «чужой руки» слева с дистонической установкой пальцев в покое, апраксия в пробе на реципрокную координацию. Кортико-базальная

дегенерация зачастую вызывает трудности в диагностике [34], возможно, не всегда выявляется.

3.1.8. Доброкачественный дрожательный паркинсонизм

В 2006 году была выделена новая форма паркинсонизма с доброкачественным течением и преимущественно дрожательным фенотипом [213]. Мы наблюдали 2 пациенток с такой нозологической формой.

Больная Т., учительница; в 2005 году в возрасте 36 лет появилась скованность в правом плечевом суставе, лечилась по поводу плечелопаточного периартроза. В течение года присоединился тремор в правой руке, а затем и в ноге.

В неврологическом статусе. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Сухожильные рефлексы оживлены D = S, без патологических рефлексов. Брадикинезия-гипомимия правой половины лица, ахейрокинезия справа. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу в правых конечностях. Мелкоразмашистый тремор покоя в правой руке, в меньшей степени в правой ноге, усиливающийся при волнении, уменьшается при спокойном состоянии. Постуральный тремор в правой руке. Принимала циклодол, мадопар, азилект, проноран, мирапекс без существенного эффекта. Было проведено пробное лечение диспортом 500 Ед в/м № 1 с положительным эффектом, который наступил через несколько минут после инъекций препарата и сохранился в течение 1 месяца с последующим возвращением клинических проявлений к исходной выраженности. Немедленный эффект ботулотоксина расценен как психогенный [153]. Анаприлин уменьшил проявления тремора, но больная не стала его принимать из-за побочных действий препарата. Комплексное обследование, включая исследование обмена меди, не выявило причины поражения экстрапирамидной системы.

Доброкачественный дрожательный паркинсонизм проявляется тремором покоя в сочетании с постуральным дрожанием, гипокинезией, повышением

мышечного тонуса. Наблюдается асимметрия в течение 8 лет. Отсутствует реакция на противопаркинсонические средства, включая леводопу.

В настоящее время продолжают дискуссии по поводу нозологической самостоятельности данной формы [136, 321]. Мы включили в исследование обеих пациенток.

3.2. Редкие двигательные феномены при болезни Паркинсона

Двигательные нарушения составляют ядро клинической БП, на их основе сформулированы диагностические критерии. В некоторых случаях при БП могут наблюдаться необычные феномены расстройств движений. Патогенез их зачастую остается неясным, возникают сложности в дифференциальной диагностике с функциональными расстройствами.

Мы наблюдали 3 случая камптокормии, при которой в вертикальном положении происходит насильственный наклон туловища вперед за счет повышения тонуса мышц передней брюшной стенки, а в положении лежа феномен исчезает. Мы не смогли подтвердить возможную роль приема АДР [42]: в одном случае пациентка получала в качестве лечения только препараты леводопы, в двух других снижение дозы АДР не уменьшило проявление камптокормии.

Одним из необычных феноменов при БП стал спазм мышц глотки, явившийся основной причиной инвалидизации больного Б. Заболевание началось в возрасте 49 лет с дрожания в левой руке, через 1–1,5 года присоединилось дрожание правой руки. Лечился амбулаторно по месту жительства: циклодол, проноран, наком с умеренным положительным эффектом. Через 2 года присоединилась дистония мышц глотки и мышц, обеспечивающих жевание и артикуляцию. В неврологическом статусе: типичные проявления паркинсонизма. Речь «дрожащая», трудноразличимая. При осмотре языка видны спиралеобразные, скручивающие движения языка. При артикуляции –

напряжение подкожной мышцы шеи, мышц глотки и жевательных мышц. Периодически возникает дистония мышц языка, глотки, шеи и достигает такой степени, что больной не способен говорить, глотать. Дискинезии уменьшаются при приеме препаратов леводопы и амантадина. Нарушения речи при БП могут существенно влиять на качество жизни пациентов [60].

Также мы наблюдали пациента со своеобразным началом проявлений гипокинезии. Больной Х., 67 лет, считал себя полностью здоровым, по профессии в прошлом летчик. Обратил внимание на то, что перестали идти ручные часы с автоматическим заводом (от движений рукой), которые он носил на левой руке. По поводу этого несколько раз обращался в ремонтную мастерскую, но часы оказывались исправными. С клинических позиций данный факт может быть объяснен следующим образом. Заболевание у пациента проявилось гипокинезией левой руки, и амплитуда движений в ней оказалась недостаточной для того, чтобы осуществлялся завод часов. При осмотре больного выявлена гипокинезия, повышение тонуса по экстрапирамидному типу в левой руке и незначительный тремор покоя. После проведенного дополнительного обследования выставлен диагноз: болезнь Паркинсона, 1-я стадия, акинетико-ригидная форма. В зарубежной литературе данный симптом описан как симптом «Ролекс» по названию известной фирмы, выпускающей часы [339]. В отечественной литературе мы впервые привели описание симптома «часов с автоматическим заводом».

3.3. Реакция на подсказку при болезни Паркинсона, сходства и различия с парадоксальными движениями

Под нашим наблюдением находилась больная Ч., 44 лет, с необычным двигательным синдромом. В возрасте 36 лет у нее появилось дрожание обеих рук, замедленность движений, изменился почерк. Заболевание неуклонно прогрессировало, через 5 лет появилась постуральная неустойчивость, а через 7 лет после дебюта наблюдалась выраженная акинезия с эпизодами практически

полной обездвиженности, во время которых больная не могла пошевелить ни руками, ни ногами. На этом этапе больная постоянно получала проноран по 50 мг 3 раза в сутки, периодически амантадин, небольшой период времени циклодол. Эффект от лечения был временным и постепенно снизился.

Из анамнеза жизни: эпизодов необъяснимой сонливости не было, с производственными вредностями дела не имела, черепно-мозговую травму отрицала. На основании анализа родословной больной Ч. можно сделать заключение об аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания.

При осмотре (8 лет от начала заболевания) выявлялся выраженный синдром паркинсонизма: амимичное лицо, тихая монотонная речь, больная с трудом передвигалась, без посторонней помощи не могла повернуться в постели, присесть. Наблюдалось дрожание покоя, повышение мышечного тонуса в конечностях по типу «зубчатого колеса». В обеих стопах выявлялась дистония пальцев с их подошвенным сгибанием и варусной деформацией. Сухожильные рефлексы конечностей оживлены, рефлексогенные зоны расширены, патологические рефлексы отсутствовали. Другой патологии в неврологическом статусе не установлено. Диагноз: болезнь Паркинсона с началом в молодом возрасте, аутосомно-рецессивный тип наследования, смешанная форма, 4-я стадия по Hoehn – Yahr. Дистония мышц стоп, двигательные флюктуации.

На фоне выраженной обездвиженности у больной наблюдались эпизоды активных движений. Легче всего они провоцировались музыкой, причем только определенной, которая вызывала у пациентки положительные эмоции. Под музыку она внезапно начинала вальсировать, легко разворачиваясь вокруг себя на 360 градусов, могла двигаться спиной вперед, размахивала руками. Внезапно во время танца больная вновь замирала, продолжая двигаться вперед вследствие пропульсии, и требовалась посторонняя помощь для предотвращения падения. Длительность активных движений составляла от 1,5 до 2 минут.

Нами был проведен опрос пациентов с болезнью Паркинсона с началом в молодом возрасте до 40 лет (5 человек) и ранним началом до 45 лет (7 человек) на наличие у них подобных эпизодов. В 3 случаях (25 %) отмечались аналогичные

двигательные феномены меньшей степени выраженности, когда больные интуитивно использовали музыку для улучшения подвижности. Больной Р. для активизации движений постоянно использует громкую ритмичную музыку, включая ее через MP3-плеер. Сочетание музыки с медикаментозным лечением позволило ему продолжать трудовую деятельность в течение 7 лет. У остальных 2 пациентов музыка также несколько улучшала движения при использовании столовых приборов во время еды, бытовое самообслуживание. Ни один из опрошенных больных не отметил положительного влияния на двигательную активность каких-либо зрительных стимулов.

Улучшение движений на звуковой стимул может наблюдаться и при других заболеваниях с поражением экстрапирамидной системы. Так, мы наблюдали больного прогрессивным надъядерным параличом в состоянии тяжелой акинезии, способного передвигаться при громких ритмичных звуках (обычно жена больного считала громко вслух, задавая ритм движению).

При БП описана реакция в виде улучшения движений на зрительные и звуковые подсказки (cueing в англоязычной литературе). Ритмичный звуковой стимул в качестве подсказки улучшает ходьбу при БП [192]. На ранних стадиях БП это происходит за счет увеличения длины шага.

Таким образом, реакция на зрительные и звуковые подсказки может в некоторых случаях напоминать по внешним проявлениям парадоксальные движения (внезапный и короткий период подвижности, обычно наблюдающийся в ответ на эмоциональный или физический стресс), особенно если эмоциональная окраска стимула имеет существенное значение [105, 315, 316]. Реакция на подсказку, в отличие от парадоксальных кинезий, встречается достаточно часто, стимул, необходимый для ее возникновения, может быть незначительным, важен его ритм. В описанных нами случаях двигательных феноменов при паркинсонизме (вальсирование под музыку, постоянное ношение наушников с громкой музыкой, улучшение ходьбы на счет извне) правильнее говорить о реакции на звуковую подсказку [307]. Реакция на подсказку может использоваться при планировании реабилитационных мероприятий [51, 52].

3.4. Чувствительность к леводопе при болезни Паркинсона

Чувствительность к леводопе является важнейшим критерием диагностики БП, в случае отсутствия эффекта необходимо усомниться в диагнозе [191, 333].

Для оценки чувствительности к леводопе мы обследовали пациентов с БП, проходивших стационарное лечение. За время госпитализации 74 больным (таблица 3.3) проводилось дважды тестирование по 3-й части шкалы MDS-UPDRS: в момент минимального действия препарата утром после сна и на пике дозы через 1 час после приема леводопы/карбидопы (250/25 мг). В группу исследования вошли 12 пациентов, отрицавших эффект леводопы. Больные не получали пролонгированные препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов длительного действия.

Таблица 3.3 – Характеристика исследованной группы

Параметры	БП (n = 74)	
	Среднее	Отклонение
Возраст, лет	61,4	4,3
Женщин	8	
Мужчин	11	
Длительность БП, лет	4,2	2,9
Стадия БП	3	
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	892	112

Результаты исследования представлены в таблице 3.4. В большинстве случаев наблюдалась высокая чувствительность к леводопе, лишь в 29,7 % случаев динамика по 3-й части шкалы MDS-UPDRS составила менее 30 %, наибольшую группу (58,1 %) составили пациенты с изменением двигательного статуса в пределах от 31 до 60 %. У 9 больных (12,2 %) наблюдалось значительное улучшение неврологического статуса более чем на 60 % по шкале.

Таблица 3.4 – Динамика двигательных нарушений при БП на фоне приема препарата леводопы

Процент изменения по 3-й части шкалы MDS-UPDRS	n (%)
1–15	7 (9,5)
16–30	15 (20,3)
31–45	26 (35,1)
46–60	17 (23,0)
> 60	9 (12,2)

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

3.5. «Сверхчувствительность» к леводопе при болезни Паркинсона

При оценке чувствительности к леводопе при БП была выявлена группа больных со своеобразным синдромом. Несмотря на значительный положительный эффект от препарата на двигательные функции, больные были негативно настроены к лечению. Обычно это было связано с тем, что пациенты отмечали в первые минуты после его приема неприятные ощущения в голове по типу тумана, головокружения, невозможности сосредоточиться. Больная Ч., 7 лет от начала заболевания, с трудом передвигается: «Опять вы меня будете заставлять принимать леводопу».

Поскольку под леводопофобией принято понимать иррациональное убеждение в особой вредности или токсичности препаратов леводопы, которых, по мнению пациента или врача, следует как можно дольше избегать [27, 231], в данном случае речь идет о другом феномене. Обоснованием от отказа являются побочные дофаминергические симптомы: беспокойство, житация, импульсивно-компульсивные нарушения с последующим ощущением подавленности, слабости, апатии.

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

Критерии:

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

Выявлено 6 пациентов со «сверхчувствительностью» к леводопе (таблица 3.5). Медиана возраста появления симптомов БП составила 41,5 (36; 51) года, лишь в одном случае заболевание развилось после 60 лет.

Таблица 3.5 – Клинические проявления «сверхчувствительности» к леводопе

Пациент	Возраст начала	Эффект леводопы > 50 %	Туман в голове	Чувствительность к дозе 125 мг	Кьюинг	Леводопофобия	Дискинезии на низкой дозе (мг/сут)
1	45	+	+	+	—	+	Хорея (250)
2	51	+	+++	+	—	+	—
3	28	+	+++	+	++	+/-	—
4	36	+	++	+	+++	+	Хорея (125)
5	38	+	+++	+	+++	+	Хорея (160)
6	67	+	+++	+	+	+	Хорея (100)

Таким образом, «сверхчувствительность» к леводопе – это не просто высокая чувствительность к препарату, а комплексный синдром, включающий патологические реакции, вплоть до развития леводопофобии.

Наличие формы БП со «сверхчувствительностью» к леводопе подтверждается и наблюдениями других авторов. Так, Р. Garcia-Ruiz et al. (2013), анализируя случаи очень длительного течения БП, описывают больного, отказывающегося принимать леводопу на протяжении 20 лет заболевания из-за дискинезий, развивающихся на малой дозе препарата [168].

Возможно, «сверхчувствительность» к леводопе меняется с течением болезни. Мы наблюдали пациента И., у которого БП развилась в возрасте 36 лет, он лечился АДР, холинолитиками с положительным эффектом. Через 17 лет от начала заболевания (за это время препараты леводопы не получал ни разу) поступил в стационар в тяжелом состоянии акинетического криза, самостоятельно не передвигался. Развитие БП в молодом возрасте позволяло надеяться на хороший эффект от препаратов леводопы, однако существенного изменения состояния добиться не удалось. Этот пример подчеркивает необходимость своевременного назначения леводопы.

Таким образом, при дифференциальной диагностике синдрома паркинсонизма необходим тщательный анализ клинических данных. При оценке чувствительности больных к препаратам леводопы необходимо основываться на объективных данных. Также необходимо принимать во внимание возможность отказа больных от дофаминергической терапии в связи с рациональными причинами.

ГЛАВА 4. ВЕГЕТАТИВНАЯ ИННЕРВАЦИЯ СЕРДЦА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

4.1. Вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона

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

Стандартная ЭКГ при БП может сопровождаться значительными артефактами вследствие наличия тремора покоя, что затрудняет детальный анализ низкоамплитудных зубцов электрокардиографической кривой (рисунок 4.1). Разрабатываются методы, позволяющие учитывать этот фактор. В то же время РКГ, основанная на анализе высокоамплитудных зубцов R, дает неоспоримые преимущества при обследовании больных БП. Несмотря на наличие у больных тремора покоя, во всех случаях записаны РКГ, пригодные для анализа.



Рисунок 4.1 – Артефакты при Холтеровском мониторинге ЭКГ вследствие выраженного тремора покоя при БП

У 38 пациентов с БП (25,9 %) были выявлены признаки дисфункции синусового узла в виде миграции водителя ритма по предсердиям, которая на стандартной ЭКГ проявляется неправильным ритмом, различными по форме и полярности зубцами Р, неодинаковыми интервалами PQ, а на РКГ дисфункция синусового узла характеризовалась наличием непарасимпатических волн высокой частоты без компенсаторной паузы (рисунок 4.2). В то же время в этих случаях не выявлены признаки слабости синусового узла: синусовая брадикардия, синоатриальная блокада.

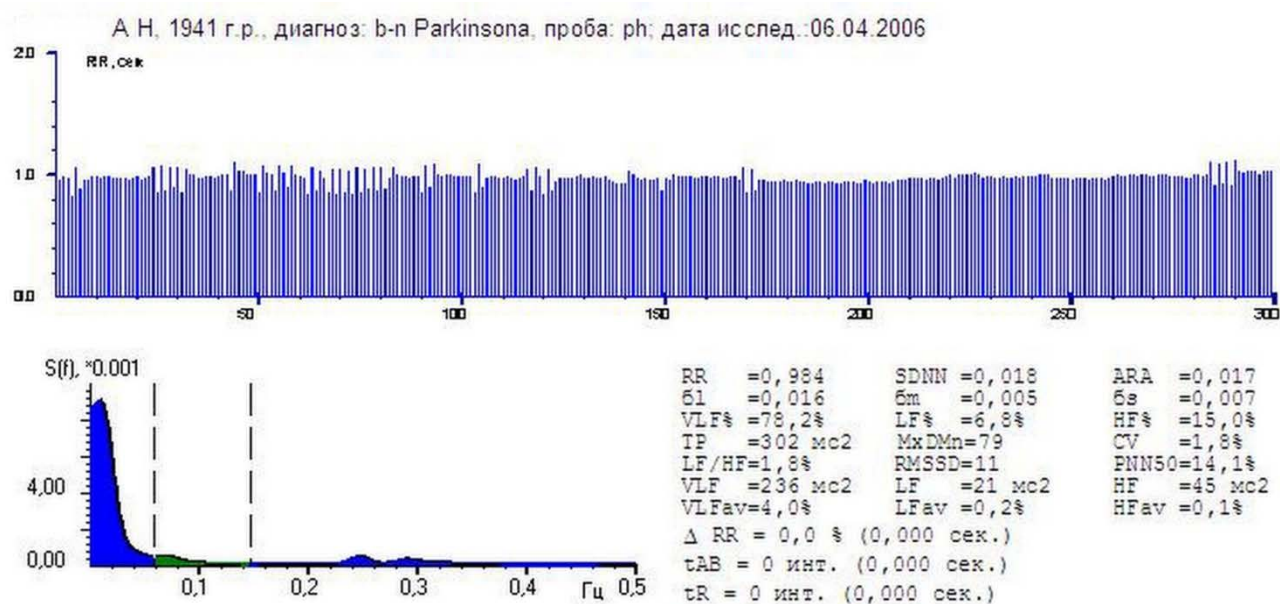


Рисунок 4.2 – РКГ со спектрограммой больного К. с дисфункцией синусового узла

При анализе РКГ при БП в состоянии покоя (таблица 4.1) не отмечено разницы частоты сердечных сокращений при сопоставлении с группой контроля. Практически по всем остальным показателям, отражающим регуляцию синусового узла, выявлены достоверные отличия в сравнении с группой контроля. Это проявилось в снижении общей вариабельности сердечного ритма (SDNN), частоты дыхательной аритмии (ARA), частоты всех волн (σl , σm , σs). Исключение составил показатель частотных долей быстрых волн в общем спектре ($m\%$). Значительное повышение по отношению к группе контроля доли волн очень низкой частоты (l) на фоне достоверного снижения мощности всех волн

(l, m, s) свидетельствует о том, что в первую очередь страдает вегетативная (симпатическая и парасимпатическая) иннервация синусового узла при относительной сохранности гуморальных влияний (рисунок 4.3).

Таблица 4.1 – Показатели ритмокардиограммы в покое при БП в сравнении со здоровыми лицами

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

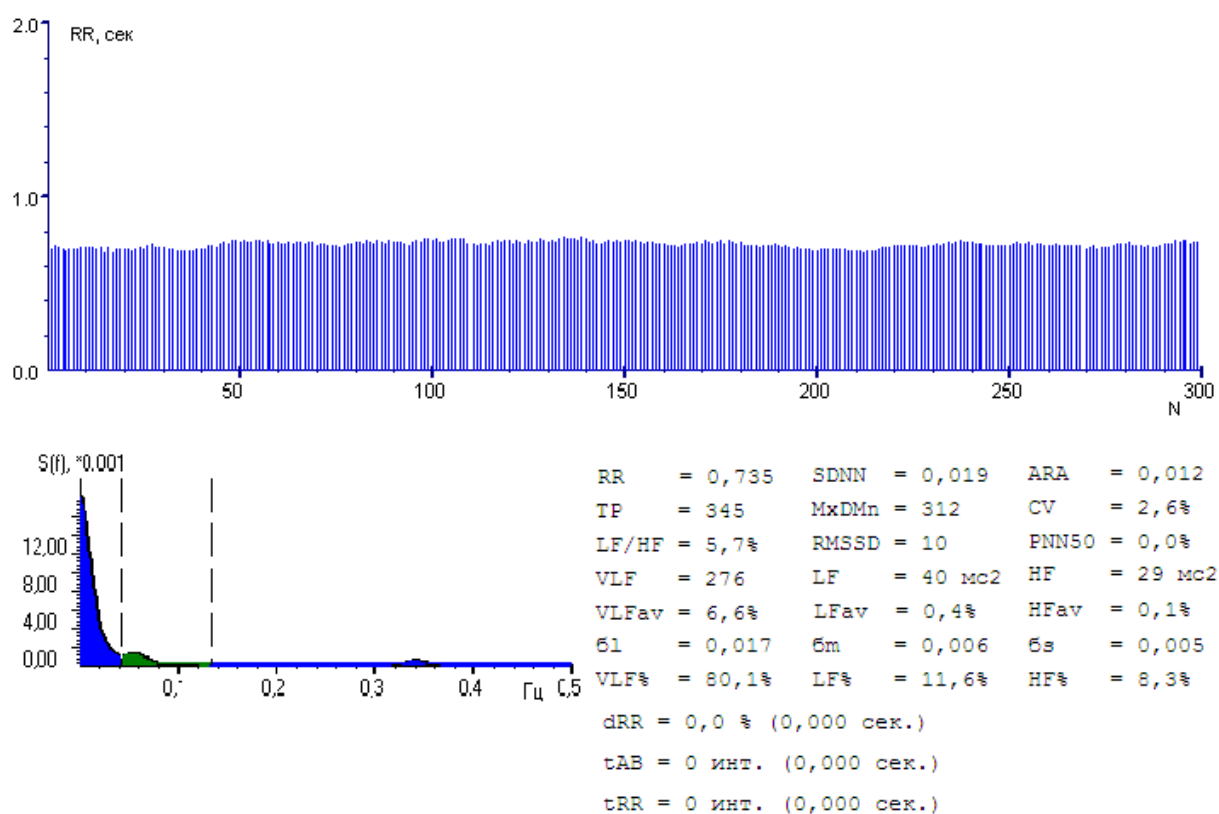


Рисунок 4.3 – Пример РКГ при БП пациента Ск. с умеренным снижением ВСП

При проведении проб на вегетативную реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (таблица 4.2) наблюдалось небольшое урежение ЧСС по отношению к состоянию покоя в обеих группах, более выраженное в группе контроля (достоверность различий между группами исследования и контроля 0,08 в пробе Вальсальвы и 0,008 в пробе Ашнера). При стимуляции вагусных влияний при БП отмечено снижение временных показателей РКГ, как и в состоянии покоя. Анализ волновой структуры РКГ в ответ на парасимпатический стимул показывает, что вегетативная реактивность при БП снижена, наблюдается преобладание волн очень низкой частоты (47 % в пробе Вальсальвы и 45 % в пробе Ашнера). Если мощность s-волн вследствие проб изменилась несущественно: $(0,010 \pm 0,007)$ с в покое, $(0,011 \pm 0,006)$ с и $(0,011 \pm 0,007)$ с при пробах, то их доля в спектре достоверно увеличилась с $(23,24 \pm 15,92)$ % в покое до $(31,39 \pm 17,09)$ % ($p < 0,01$) в пробе Вальсальвы и до $(32,61 \pm 18,09)$ % ($p < 0,01$) в пробе Ашнера. Это свидетельствует о том, что парасимпатическая реактивность при БП сохранена, хотя и снижена по сравнению с нормой.

Таблица 4.2 – Показатели ритмокардиограммы в пробах Вальсальвы и Ашнера при БП в сравнении со здоровыми лицами

Показатели РКГ	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	p
Проба Вальсальвы					
	БП (n = 132)		Контроль (n = 65)		
R-R, с	0,961	0,130	0,996	0,142	= 0,081
SDNN, с	0,020	0,011	0,059	0,020	< 0,001
ARA, с	0,022	0,015	0,102	0,040	< 0,001
σl , с	0,015	0,009	0,025	0,013	< 0,001
σm , с	0,009	0,005	0,023	0,009	< 0,001
σs , с	0,011	0,006	0,035	0,018	< 0,001
l, %	47,10	17,30	19,03	12,50	< 0,001
m, %	21,51	11,66	19,91	14,00	= 0,388
s, %	31,39	17,09	61,05	18,17	< 0,001

Продолжение таблицы 4.2

Показатели РКГ	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	p
Проба Ашнера					
	БП (n = 98)		Контроль (n = 65)		
R-R, с	0,945	0,147	1,004	0,150	= 0,008
SDNN, с	0,022	0,011	0,055	0,021	< 0,001
ARA, с	0,025	0,017	0,088	0,038	< 0,001
σl , с	0,016	0,008	0,028	0,012	< 0,001
σm , с	0,010	0,005	0,025	0,009	< 0,001
σs , с	0,011	0,007	0,039	0,017	< 0,001
l, %	45,14	18,52	26,63	10,50	< 0,001
m, %	32,24	12,63	23,37	11,14	= 0,535
s, %	22,61	18,09	49,99	14,99	< 0,001

В активной ортостатической пробе (таблица 4.3) учащение сердечного ритма наблюдалось и при БП, и в норме, однако в группе исследования в большей степени, достигнув достоверной разницы между группами: $(0,660 \pm 0,117)$ с – БП, $(0,796 \pm 0,150)$ с – группа контроля. Это можно объяснить тем, что при БП переход в вертикальное положение требовал от пациентов значительных усилий, особенно на продвинутых стадиях заболевания. Мощность симпатических m-волн увеличилась в обеих группах, что отразилось при проведении спектрального анализа волновой структуры РКГ: при БП их доля возросла с $(23,21 \pm 12,01)$ % до $(30,99 \pm 15,51)$ % ($p < 0,05$), а в группе контроля – с $(18,82 \pm 10,80)$ % до $(38,67 \pm 15,52)$ % ($p < 0,001$). Проба с физической нагрузкой была выполнена в группе исследования не во всех случаях. Выполнить тест с достижением пульса 120 смогли 98 из 147 пациентов (67,7 %), в первую очередь это было связано с гипокинезией и плохим самочувствием больных. Так, во время теста у больного М. развилось состояние выключения, он замер и смог сойти с велоэргометра только с посторонней помощью. В пробе с физической нагрузкой ЧСС не отличалась в группах исследования и контроля. Доля m-волн также увеличилась в обеих группах. Проба

с физической нагрузкой, проведенная в группе пациентов с БП, позволила подтвердить возможность вегетативного обеспечения и сохранность клеток синусового узла, но с практической точки зрения данный тест трудноосуществим у тяжелых больных с БП, а следовательно, не дает возможности проведения стандартизированных исследований.

Таблица 4.3 – Показатели ритмокардиограммы в активной ортостатической пробе и при физической нагрузке при БП в сравнении со здоровыми лицами

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

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

У 14 пациентов с БП (9,5 %) зарегистрирована стабилизация сердечного ритма с развитием автономной кардионевропатии (рисунок 4.4). Срок заболевания в этой группе составил от 6 до 15 лет, у 9 больных этой группы диагностирована третья стадия заболевания, у 3 – четвертая, у 2 – пятая.

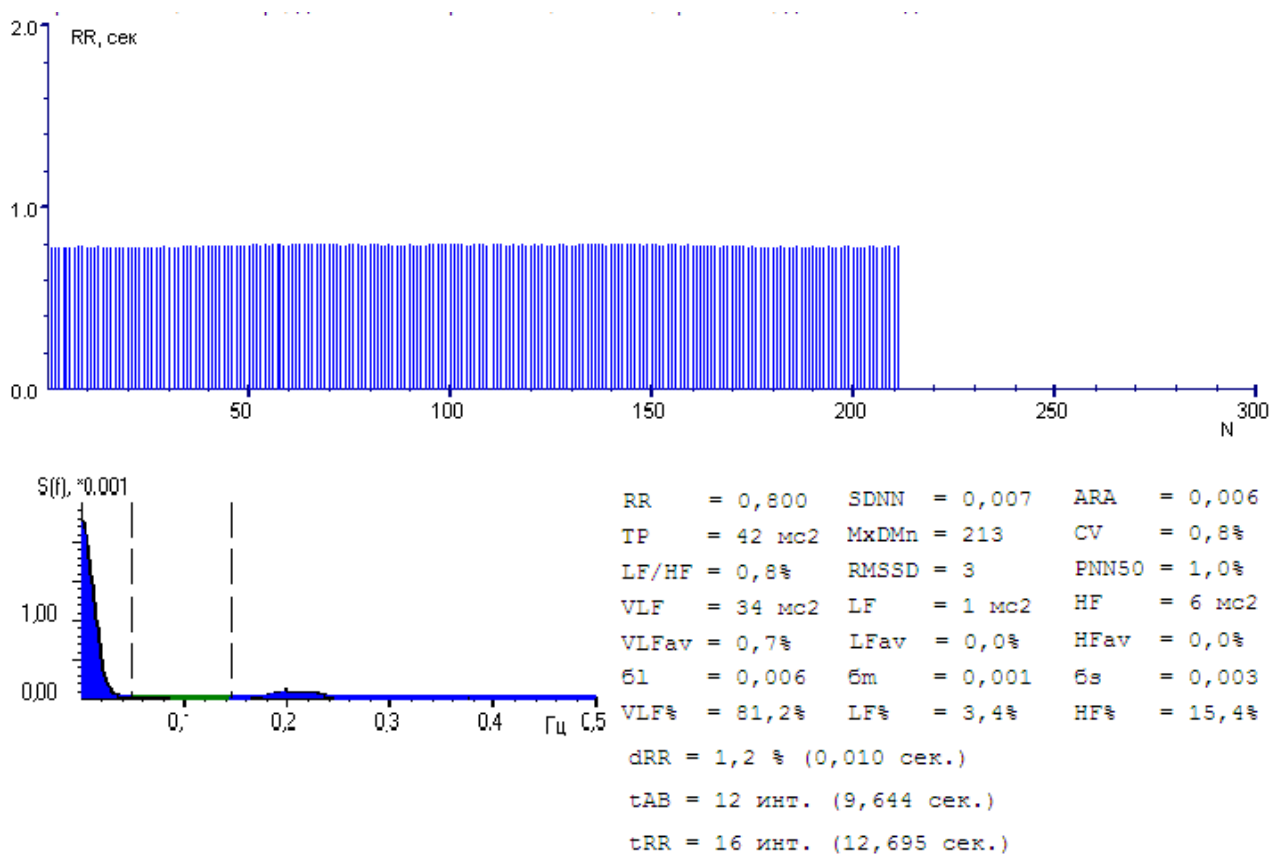


Рисунок 4.4 – РКТ больного П. с автономной кардионевропатией

Для выявления взаимосвязи ВСР с клиническими проявлениями БП был проведен корреляционный анализ интегрального показателя ВСР – SDNN с возрастом пациентов, длительностью, стадией заболевания. Наиболее тесная зависимость выявлена между ВСР и возрастом пациентов ($\kappa = -0,44$, $p < 0,01$). Также выраженность нарушения вегетативной иннервации коррелировала и с длительностью заболевания ($\kappa = -0,29$, $p < 0,01$).

Оценка динамики РКГ проведена у 41 пациента. Запись РКГ проводилась в течение наблюдения ежегодно, при анализе учитывались наблюдения сроком от 3 до 7 лет. Медиана с квантилями показателя SDNN представлена на рисунке 4.5.

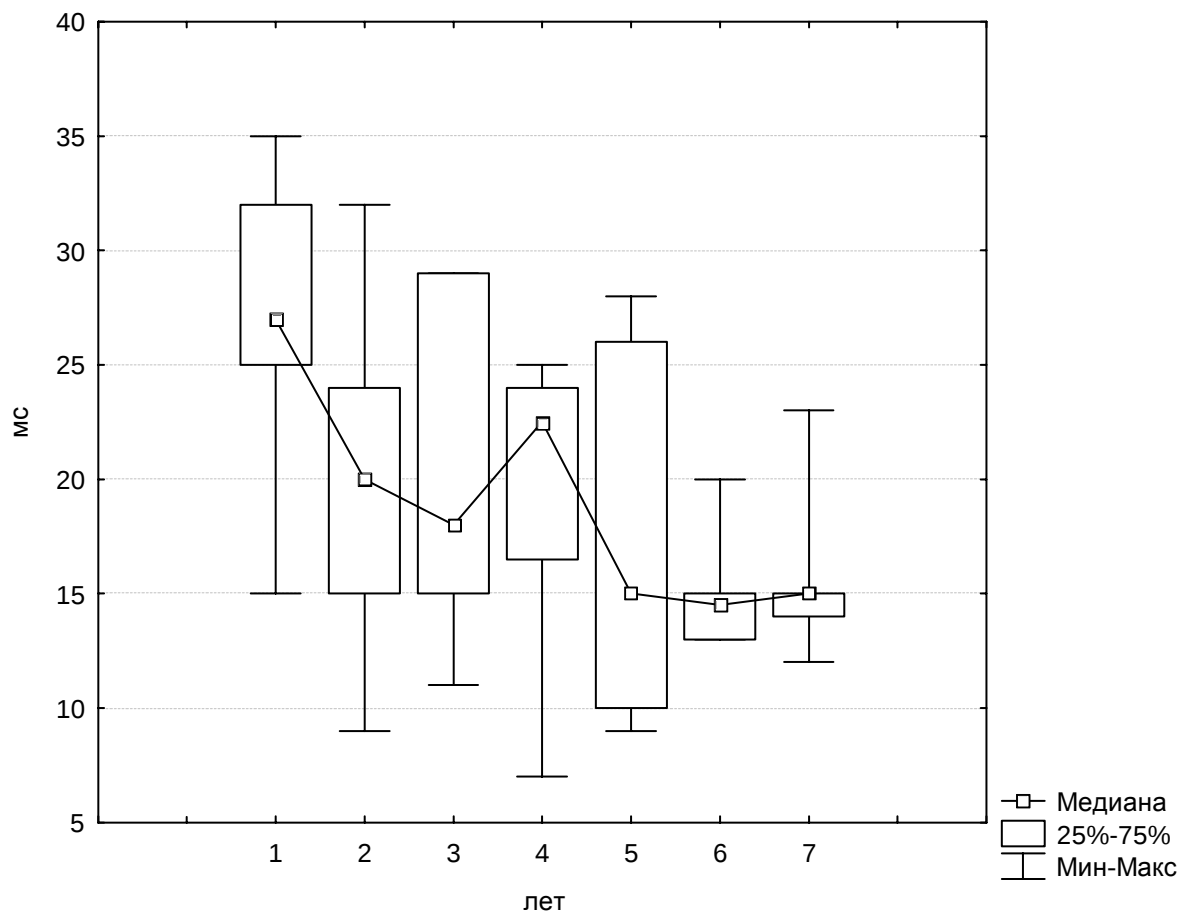


Рисунок 4.5 – Динамика показателя SDNN при БП

Снижение общей ВСР наблюдалось в максимальной степени в течение 2–3 лет с последующей стабилизацией на низком уровне. В 5 случаях (12,2 %) отмечено увеличение показателя SDNN за 3–5 лет, что свидетельствует о чувствительности метода РКГ, влиянии на его показатели других сопутствующих заболеваний, необходимости учитывать этот факт при анализе РКГ у отдельного пациента.

Пример динамики РКГ за 3 года представлен на рисунке 4.6: отмечается снижение общей ВСР, в первую очередь за счет волн низкой частоты, с течением заболевания преобладают 1-волны (динамика VLF% 48, 42 и 63 %).

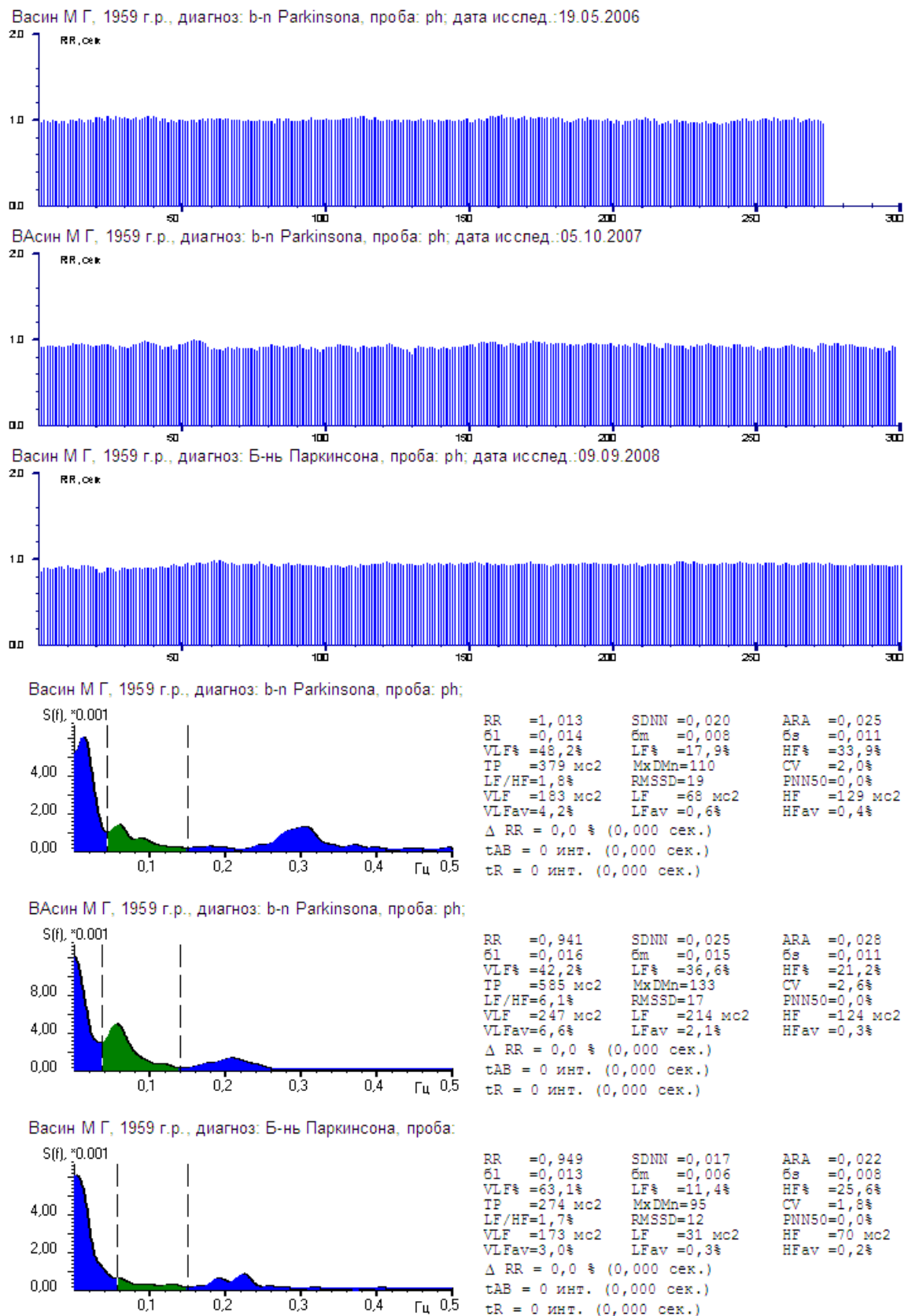


Рисунок 4.6 – Динамика РКГ больного В. за три года

В публикациях, посвященных изучению ВСР при БП, анализируются данные исследования пациентов на 1–3-й стадиях болезни. Это связано со сложностью обследования тяжелых больных на 4–5-й стадиях, необходимостью выполнения манипуляций на дому. Запись РКГ выполнена в 10 случаях при 4-й стадии БП, в 3 – на 5-й. Во всех случаях выявлены стабилизация сердечного ритма, тахикардия, снижение симпатических и парасимпатических волн, снижение реакции на пробы (рисунок 4.7). Таким образом, периферическая вегетативная недостаточность развивается на поздних стадиях БП у всех больных.

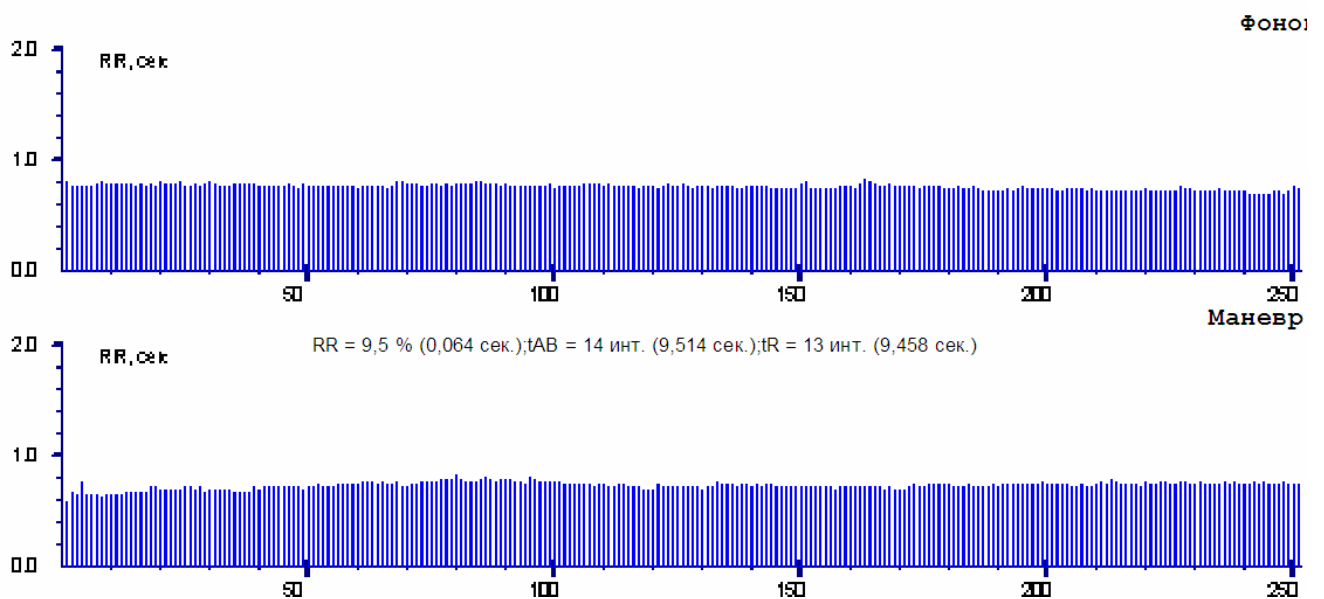


Рисунок 4.7 – РКГ пациента Ш. на 5-й стадии БП (в покое и проба Вальсальвы)

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

4.2. Влияние леводопы/карбидопы на вариабельность сердечного ритма при болезни Паркинсона

Большинство больных с БП получают лечение леводопой (86 % в настоящем диссертационном исследовании) [65]. До сих пор остается неясным, какое влияние на вегетативную нервную систему оказывает использование препаратов леводопы [258]. По мнению одних авторов, леводопа может значительно компенсировать парасимпатические нарушения при БП [295], другие же считают, что побочные эффекты леводопы аггавируют нарушения вегетативного обеспечения, из-за чего страдает контроль над уровнем артериального давления и ритмом сердечных сокращений [108].

В данную часть исследования было включено 19 пациентов с БП. С учетом прогрессирующего характера изменений ВСП при БП (смотри раздел 4.1) группа исследования была подобрана достаточно однородной по клиническим критериям: 3-я стадия заболевания, продолжительность от 3 до 5 лет (таблица 4.4). В настоящее время в клинической практике используются только комбинированные препараты леводопы, поэтому в исследовании оценивался двухкомпонентный препарат леводопа/карбидопа.

Таблица 4.4 – Характеристика исследованных групп

Параметры	БП (n = 19)		Контроль (n = 22)	
	Среднее	Отклонение	Среднее	Отклонение
Возраст, лет	61,4	4,3	62,4	5,9
Женщин	8		10	
Мужчин	11		12	
Длительность БП, лет	4,2	2,9	–	
Стадия БП	3		–	
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	892	112	–	

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

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

Группа с относительно сохранной ВСП ($SDNN \geq 15$ мс) составила 11 пациентов, в ней были получены следующие результаты (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Показатели ритмокардиограммы до и после приема леводопы/карбидопы в состоянии покоя в группе с сохранной SDNN

Характеристики	БП (n = 11)	БП после приема леводопы (n = 11)	Контроль (n = 22)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
R-R, мс	950 (138)	921 (117)	1023 (160)
SDNN, мс	25 (6) ^a	14 (15)	43 (31)
l, %	35,5 (11,2)	14,4 (6,2) ^{a, b}	59,2 (17,7)
m, %	23,2 (12,0)	27,6 (18,9)	18,8 (10,8)
s, %	41,3 (15,2)	58,0 (16,2) ^a	22,0 (10,9)
Примечание: а – достоверное различие с группой контроля; b – достоверное различие между группами исследования (до приема леводопы и после приема).			

В ответ на прием леводопы/карбидопы отмечено снижение парасимпатических s-волн. Это стало причиной снижения показателя SDNN у 8 больных. Только в трех случаях (27 %) уменьшение вагусного действия сопровождалось повышением мощности симпатических m-волн и увеличением общей вариабельности сердечного ритма SDNN (рисунок 4.8).

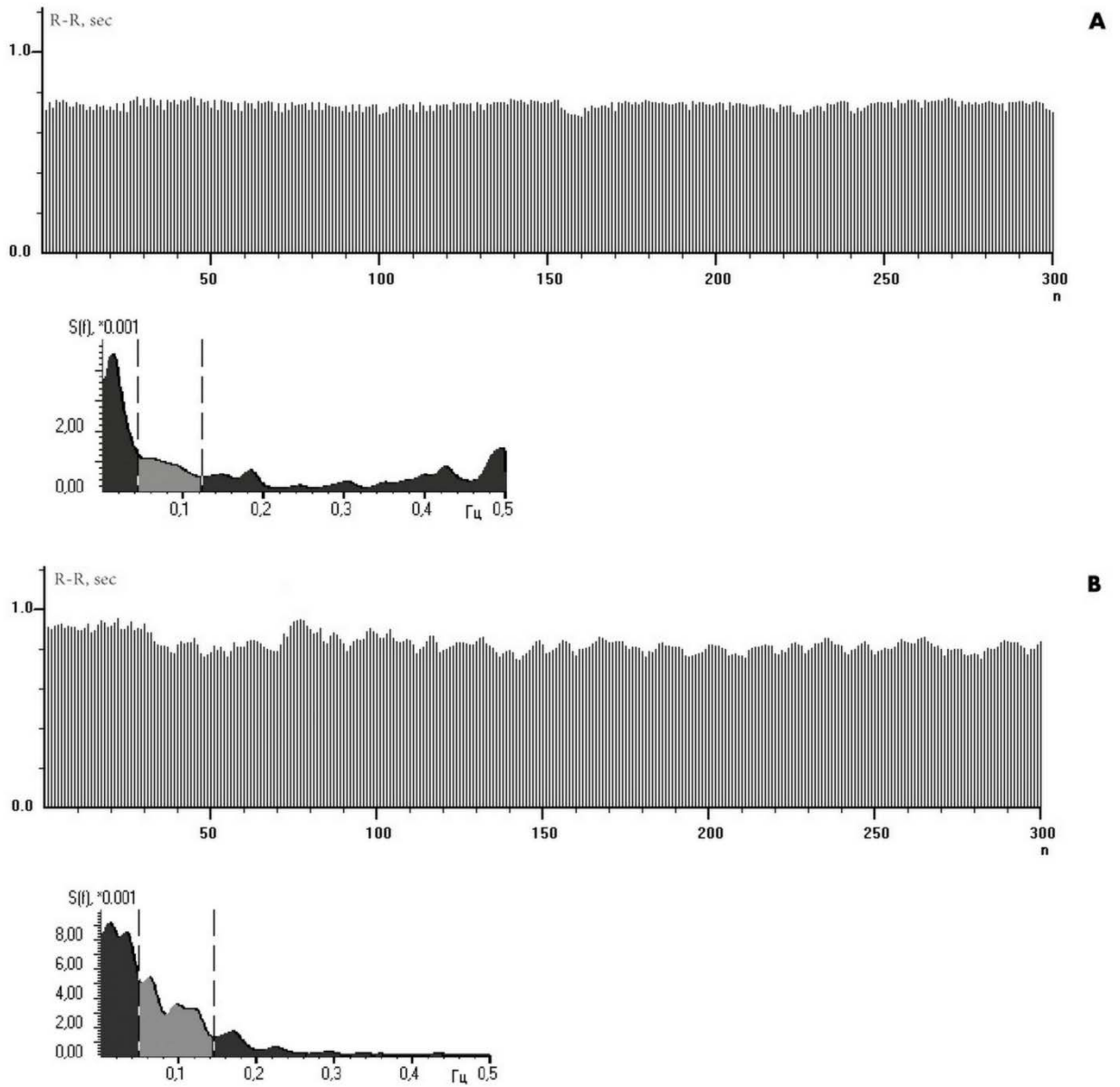


Рисунок 4.8 – РКГ и ее спектральный анализ больного А. до (А) и после (В) приема леводопы/карбидопы. SDNN увеличилась за счет m-волн

В группе больных со снижением SDNN ниже 15 мс ($n = 8$) прием леводопы/карбидопы оказывал на ВСР предсказуемо незначительное влияние,

поскольку вегетативная иннервация сердца у таких пациентов резко нарушена. Длительность интервала R-R была $(0,912 \pm 0,099)$ с до приема медикамента и $(0,954 \pm 0,120)$ с – после. Спектральный анализ не выявил значимых различий между двумя исследованиями, наблюдалась стабилизация сердечного ритма. В одном случае после приема леводопы/карбидопы на РКГ появились волны, по формальным критериям относящиеся к симпатическим m-волнам, соответственно увеличился показатель SDNN. Но в действительности эти волны отражают дисфункцию синусового узла (рисунок 4.9). В другом случае после приема леводопы/карбидопы у больного развился короткий (17 секунд) эпизод фибрилляции предсердий.

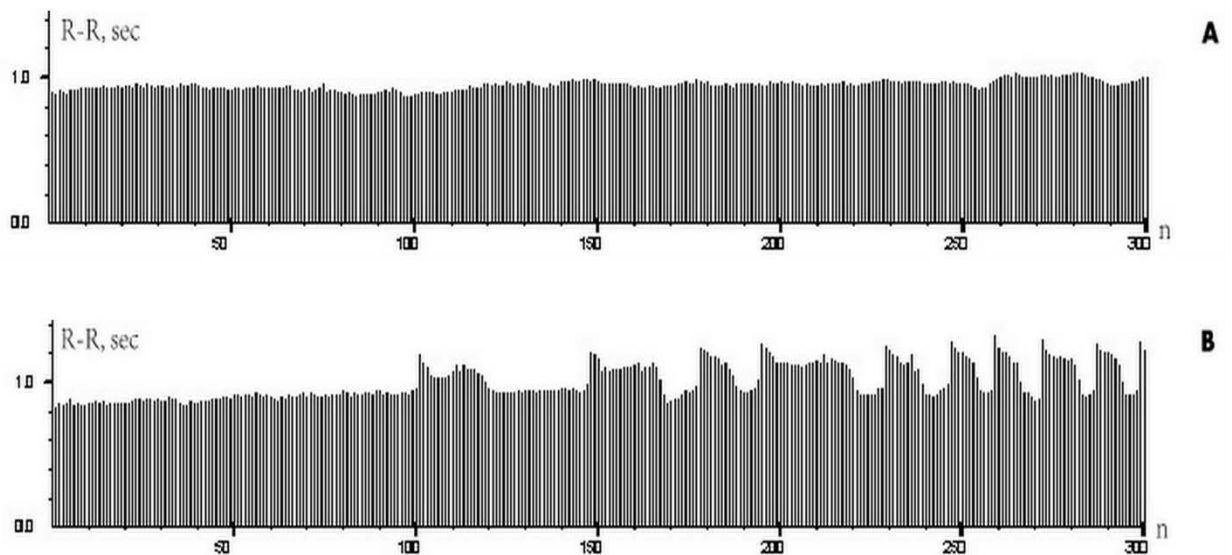


Рисунок 4.9 – РКГ больного Ю. до (А) и после (В) приема леводопы/карбидопы

Для оценки вегетативной реактивности принято использовать медикаментозные тесты, в данном исследовании было изучено действие леводопы/карбидопы. После восьмичасового сна концентрация леводопы в крови снижается до минимальной, что проявляется клиническим ухудшением. Мы записали РКГ в этот момент, а также на пике дозы лекарственного средства. Разовое отклонение от привычной для больного схемы приема противопаркинсонических средств не превышало по времени 2 часов, было незначительным и безопасным. Изменение ВСР на прием леводопы/карбидопы

зависело от исходной РКГ. В группе пациентов с относительно сохранной ВСР наблюдалась симпатическая реакция: тенденция к повышению ЧСС, снижение волн высокой частоты, в некоторых случаях – повышение низкой. Различная реакция может быть объяснена с точки зрения неравномерной дегенерации симпатических и парасимпатических волокон. Случаи снижения мощности парасимпатических волн высокой частоты без повышения адренергических влияний в ответ на прием леводопы/карбидопы объясняются преимущественным повреждением симпатических нервов при БП. В этом случае ВСР снижается. При сохранности симпатических волокон повышается мощность m-волн, общая ВСР также увеличивается.

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

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

4.3. Вариабельность сердечного ритма при глубинной стимуляции мозга в области субталамических ядер

При исследовании ВСР при БП особый интерес представляли случаи ГСМ-СЯ, поскольку такой подход позволяет проанализировать надсегментарные вегетативные влияния. Тем более что в последние годы появились сообщения о развитии острой почечной недостаточности при проведении ГСМ-СЯ вследствие раздражения гипоталамуса, подтвержденные в эксперименте [183, 362].

Существует два подхода к оценке ВСР при ГСМ-СЯ: 1 – в послеоперационном периоде можно определить непосредственное действие

нейростимулятора, 2 – на отдаленном сроке принято учитывать и действие стимулятора, и патоморфоз заболевания. Нами было выполнено исследование в течение 3 месяцев после оперативного лечения.

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

Режимы программирования использовались стандартные.

Обследовано 9 пациентов с БП. Группу контроля составили 30 здоровых лиц. Характеристика исследованных групп представлена в таблице 4.6. Во всех случаях после операции было достигнуто значительное улучшение двигательных функций. При записи РКГ возникали технические сложности, поскольку на ЭКГ появлялись дополнительные зубцы, отражающие работу нейростимулятора.

Таблица 4.6 – Характеристика исследованных групп

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

Общая вариабельность сердечного ритма при БП снижена в сравнении с группой контроля (таблица 4.7), что соответствует данным, представленным в разделе 4.1. В состоянии покоя при включении стимуляции общая

вариабельность сердечного ритма не изменилась: длительность интервалов (R-R), общая вариабельность (SDNN), частота дыхательной аритмии (ARA) остались практически прежними. Однако волновая структура претерпела значительную динамику: достоверно уменьшилась доля l-волн очень низкой частоты вследствие повышения симпатических либо парасимпатических влияний.

Таблица 4.7 – Показатели ритмокардиограммы в состоянии покоя

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

На рисунке 4.10 представлен пример изменения ритмокардиограммы больного Р. в покое до и после включения нейростимулятора. Показатель SDNN не изменился (0,020 мс и 0,022 мс). Доля l-волн уменьшилась с 43,5 % до 28,5 %, а волн LF – увеличилась с 27,5 % до 46,3 %.

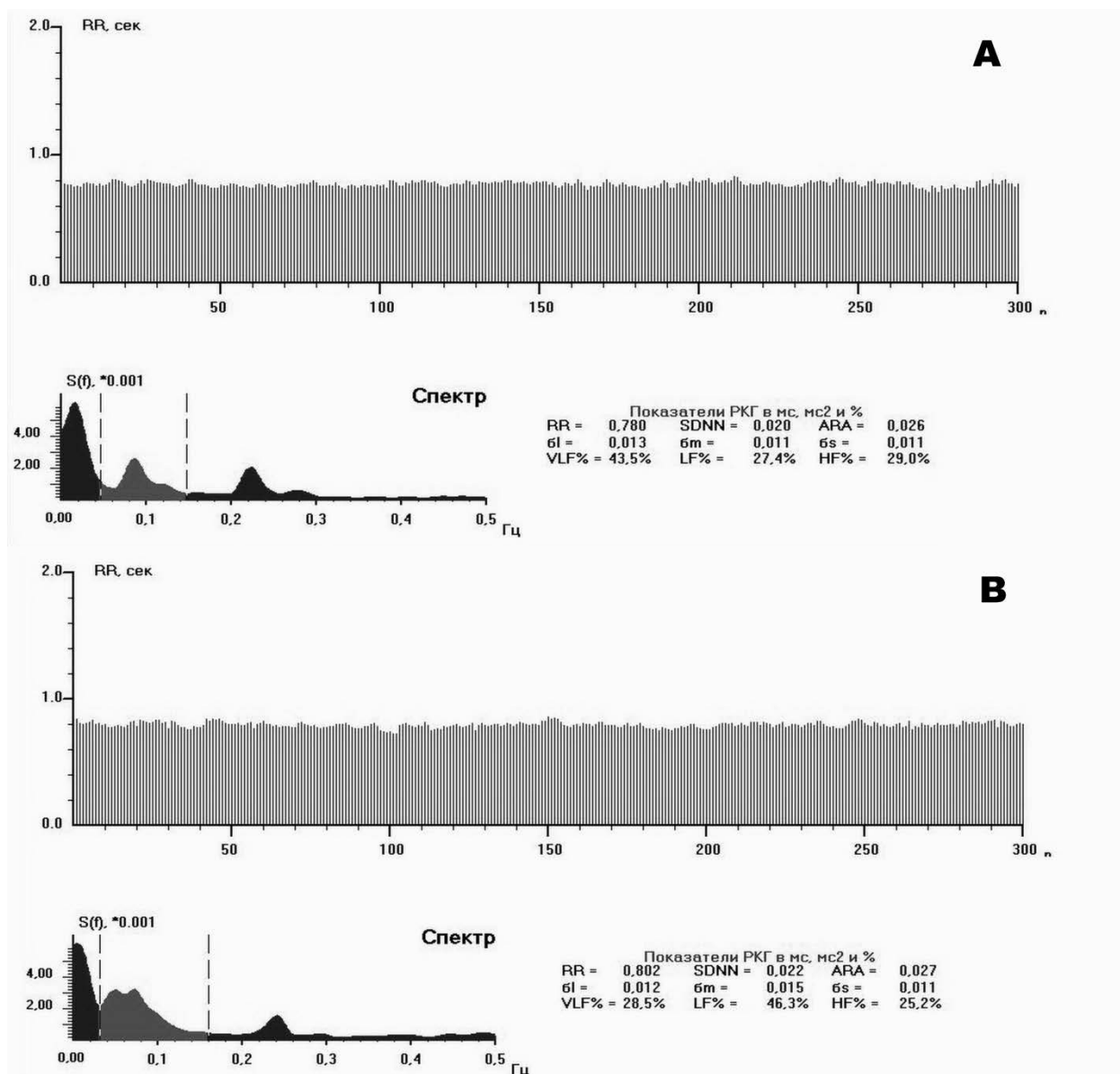


Рисунок 4.10 – Ритмокардиограмма и ее спектральный анализ больного Р. в покое до (А) и после (В) включения нейростимулятора (VLF% соответствует l %, LF% – m % HF% – s %)

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

При проведении активной ортостатической пробы при отсутствии стимуляции нагрузка приводила к стабилизации сердечного ритма.

При включении же стимулятора на ритмокардиограмме определялась отчетливая волновая структура (рисунок 4.11).

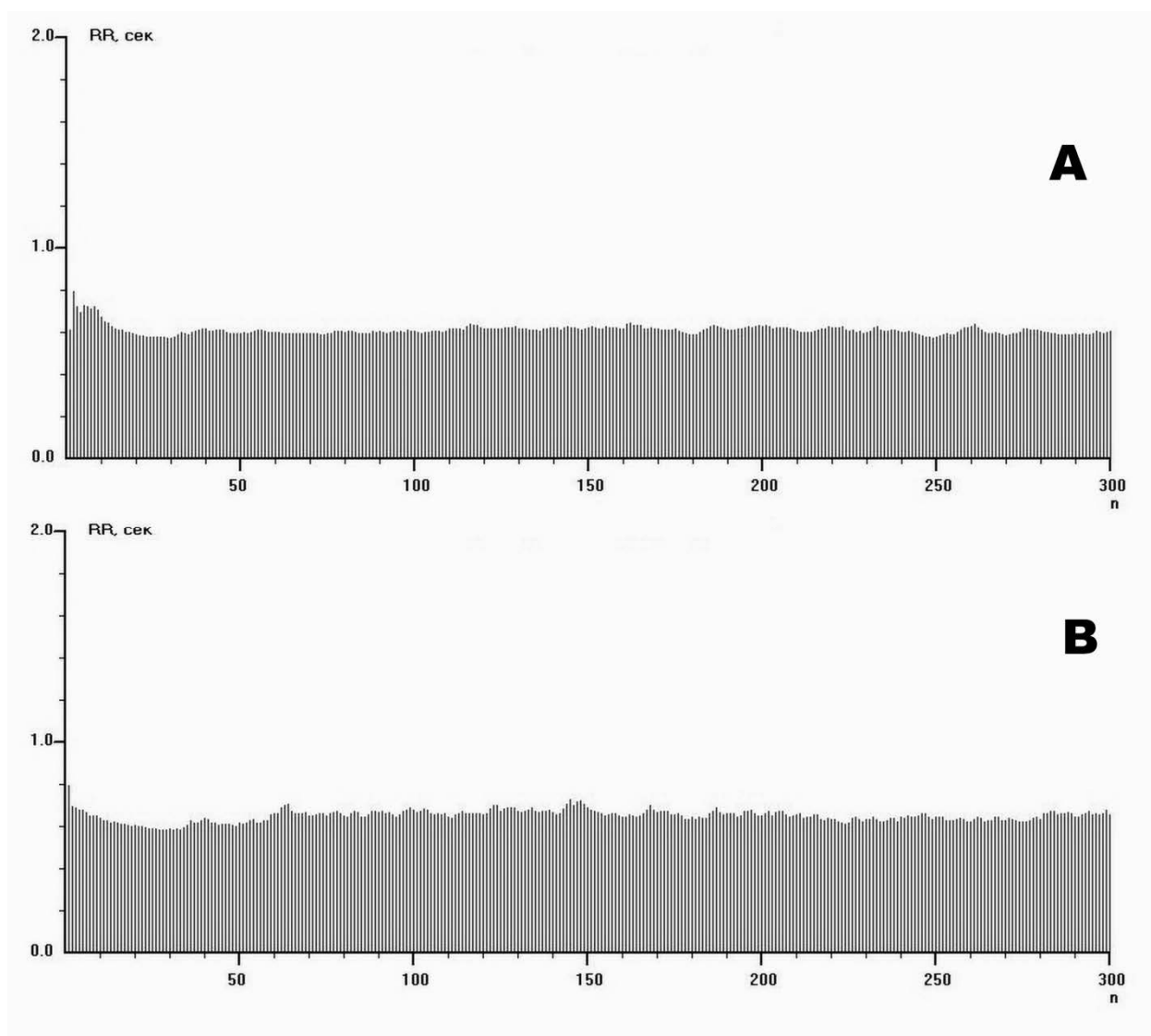


Рисунок 4.11 – Ритмокардиограмма больного Ш. при проведении активной ортостатической пробы до (А) и после (В) включения нейростимулятора

Проба с физической нагрузкой в 2 случаях спровоцировала появление волн, отражающих дисфункцию синусового узла. Эти случаи могут быть отнесены к типу с нарушением преимущественно симпатической иннервации синусового узла.

Нам не удалось выявить какую-либо зависимость исследованных показателей ритмокардиограммы от эффективности двигательного восстановления после операции.

Таким образом, результаты нашего исследования дают основание считать, что непосредственное действие нейростимулятора при ГСМ-СЯ увеличивает в волновом спектре долю m- и s-волн (симпатических и парасимпатических), за счет чего уменьшается доля l-волн. Это подтверждает тезис о гуморальном (невегетативном) генезе l-волн, который принято считать спорным. При записи ЭКГ у пациентов с установленным нейростимулятором необходимо делать специальную отметку, позволяющую правильно расценивать дополнительные зубцы. Разноречивые данные предыдущих исследований по влиянию ГСМ-СЯ на ВСР объясняются, на наш взгляд, тем, что место расположения стимулирующего электрода в подкорковых образованиях может определять превалирование либо эрготропных, либо трофотропных надсегментарных влияний. Глубинная стимуляция субталамических ядер при БП повышает надсегментарные вегетативные влияния, снижая эффект гуморальных воздействий. При этом может увеличиться доля волн как высокой, так и низкой частоты, может проявиться дисфункция синусового узла.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ВЫСШИХ КОРКОВЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

У 69 пациентов с диагнозом БП 2-й и 3-й стадии в возрасте от 41 до 80 лет (15 женщин и 24 мужчины) проведено исследование структуры нарушений высших психических функций. Из них 16 больных с ранним (до 45 лет) началом БП составили основную экспериментальную группу. Отдельно проанализирована группа сравнения из 53 пациентов с «классическим» вариантом БП с дебютом заболевания после 45 лет.

Для отграничения специфических нарушений, связанных с естественными процессами старения, в качестве группы контроля было обследовано 28 здоровых испытуемых в возрасте от 64 до 76 лет, психологический статус которых соответствует варианту нормального старения мозга. Согласно Н. К. Корсаковой [20], при нормальном старении появляются общая замедленность психических процессов, латентность включения в задания, снижение объема психической активности при выполнении действий, требующих одновременного удержания в памяти и выполнения различных программ, преимущественно во внутреннем плане, повышенная тормозимость следов при запоминании в условиях интерференции. В основе этих проявлений лежит изменение функционирования головного мозга как целого, что проявляется в смещении баланса нейродинамических параметров психической активности в сторону преобладания тормозных процессов.

Статистическая обработка проводилась по непараметрическому критерию Манна – Уитни, отражающему значимость различий двух групп по уровню изучаемого признака, при помощи программы Statistica 6.0. Анализ проводился при уровне значимости $p < 0,05$. Тяжесть дефектов определялась исходя из балльных оценок; нарушения, оцененные в интервале от 0 до 1 балла, расценивались как легкие, от 1 до 2 баллов – умеренные, от 2 до 3 баллов – выраженные.

Попарное сравнение результатов выполнения нейропсихологических проб пациентами основной группы (БП с ранним началом) с группой контроля (здоровые испытуемые) и сравнения («классический» вариант БП) позволило определить характер распространенности и степень выраженности нейропсихологических симптомов при разных формах БП.

Проведенное исследование показало, что при БП наблюдается большое разнообразие нейропсихологических симптомов, проявляющихся практически во всех сферах психической деятельности. Спектр этих симптомов включает в себя практические, гностические, мнестические, речевые и интеллектуальные нарушения, которые протекают на фоне общего снижения нейродинамики. Распространенность и выраженность нейропсихологических симптомов в сравниваемых группах отличаются как количественно, так и качественно.

Исследование **произвольных движений и действий** показало (таблица 5.1), что у здоровых испытуемых дефекты выполнения проб имеют большую распространенность (89 %), близкая частота выявлена при «классическом» варианте БП (100 %). Но выраженность этих нарушений в норме не превышает 0,44 балла по всем проведенным пробам, что достоверно ниже результатов, полученных в основной группе. При этом нарушения праксиса в контрольной группе носят преимущественно регуляторный характер. Очевидно, эти дефекты выполнения практических проб являются следствием определенной дизрегуляции корково-подкорковых взаимодействий, приводящих к снижению нейродинамического компонента и ослаблению контроля над протекающими психическими действиями.

Таблица 5.1 – Сравнительный анализ нарушений сферы праксиса

В баллах

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Нарушение кинетической основы движений и действий	89	0,44	0,07	100	1,66	0,69	100	1,43	0,47	0,001	0,005	0,212
Нарушение кинестетической основы движений и действий	67	0,33	0,18	78	1,22	0,86	62	1,13	0,31	0,001	0,007	0,686
Нарушение пространственной основы движений и действий	67	0,36	0,24	70	0,69	0,43	75	0,60	0,28	0,003	0,068	0,432
Нарушение программирования, контроля и регуляции в двигательной сфере	50	0,25	0,28	52	0,66	0,74	44	0,83	0,32	0,061	0,001	0,376
Примечание: БП и К – болезнь Паркинсона и контроль, БПРН и К – болезнь Паркинсона с ранним началом и контроль, БП и БПРН – болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с ранним началом.												

Среди пациентов обеих клинических групп с БП страдают кинетическая, кинестетическая и пространственная основы движений и действий. Эти нарушения сочетаются с ослаблением регуляции и целенаправленности двигательной сферы, что свидетельствует о многофакторности двигательных нарушений у больных с обоими вариантами БП и вовлеченности в патологический процесс разных зон головного мозга. При этом в группе больных с «классической» формой БП чаще, чем у пациентов с ранним началом заболевания, выявляется большинство симптомов нарушения кинетической основы двигательных актов и их регуляции.

При БП страдает кинетическая основа двигательных актов. Среди здоровых эти нарушения мало распространены, слабо выражены и не имеют патологической значимости. У большей части пациентов обеих групп с БП затруднены процессы усвоения и реализации двигательных программ, нарушена их плавность, что приводит к напряженности, замедленности, дезавтоматизации двигательных актов, упрощению программ, персевераторным явлениям. Особенно заметно это проявляется при выполнении пробы на реципрокную координацию. Это свидетельствует о высокой патологической инертности психических процессов и вовлеченности в патологический процесс премоторных отделов при обеих клинических формах БП. Эти симптомы имеют высокую распространенность у пациентов обеих групп и достигают умеренной степени выраженности.

Нарушение кинестетической основы движений и действий, являющееся следствием страдания нижнетеменных отделов головного мозга, более распространено при «классической» форме БП (78 %), чем при ранних формах (62 %). В то же время для симптомов характерна умеренная степень выраженности в обеих группах.

Симптомы нарушения пространственной основы двигательных актов, связанные с патологией задних ассоциативных теменно-височно-затылочных отделов, и симптомы нарушения регуляции как следствие дефектов префронтальных отделов проявляются в сравниваемых группах в легкой степени.

При этом частота их проявления в той и другой группах больных выше, чем регуляторных.

Высокая распространенность и умеренная степень выраженности симптомов нарушения кинетической основы движений и действий делают их диагностически значимыми для обеих клинических форм БП.

Нарушение **гностических** процессов у пациентов исследуемых групп менее распространено, чем двигательных, что соответствует логике этиопатогенеза изучаемой нозологии (таблица 5.2). Частота регуляторных нарушений различных видов гнозиса у здоровых лиц (50 %) и при БП (52 %) сопоставима, а выражены они в контрольной группе достоверно меньше. Сравнительная частота этих проявлений при разных формах заболевания заметно отличается: у больных с «классическим» вариантом течения болезни чаще, чем при ранних формах заболевания (31 %). Степень их выраженности в обеих группах не превышает легкого уровня когнитивного снижения.

Таблица 5.2 – Сравнительный анализ нарушений гностической сферы

В баллах

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Регуляторные нарушения гностической сферы												
Псевдоагнозии	17	0,08	0,11	30	0,33	0,45	19	0,31	0,49	0,866	0,021	0,879
Нарушения избирательности восприятия	28	0,14	0,20	22	0,24	0,54	19	0,25	0,43	0,348	0,253	0,946
Фрагментарность восприятия	17	0,11	0,24	22	0,20	0,32	25	0,50	0,93	0,798	0,040	0,048
Суммарная распространенность	50	0,31	0,34	52	0,70	0,74	31	0,63	1,10	0,01	0,001	0,709
Симптомы нарушения зрительного гнозиса												
Импульсивность в зрительной гностической сфере	17	0,08	0,11	35	0,52	0,87	12	0,13	0,21	0,009	0,304	0,081
Первичная предметная агнозия	6	0,003	0,004	22	0,24	0,27	12	0,16	0,24	0,446	0,789	0,291
Нарушение симультантного синтеза при зрительном восприятии	11	0,06	0,10	22	0,41	0,88	0	0	0	0,039	0,264	0,040
Ошибки восприятия пространственных признаков зрительных стимулов	6	0,03	0,04	13	0,28	0,75	6	0,03	0,03	0,083	1,0	0,189
Игнорирование одной стороны зрительного пространства	0	0	0	9	0,04	0,02	6	0,03	0,03	0,744	0,836	0,359

Продолжение таблицы 5.2

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Суммарная распространенность	22	0,11	0,18	44	0,89	1,16	19	0,31	0,49	0,001	0,057	0,011
Симптомы нарушения слухового гнозиса												
Дефекты акустического внимания	17	0,11	0,24	57	0,93	1,14	19	0,31	0,49	0,001	0,076	0,039
Сужение объема акустического восприятия	11	0,06	0,10	44	0,98	1,64	19	0,25	0,43	0,004	0,030	0,084
Акустическая агнозия	0	0	0	30	0,32	0,37	6	0,03	0,03	0,001	0,001	0,003
Суммарная распространенность	22	0,11	0,18	70	1,02	0,94	31	0,50	0,67	0,001	0,006	0,044
Симптомы нарушения кожно-кинестетического гнозиса												
Снижение поверхностной кожной чувствительности в руке	17	0,08	0,11	22	0,32	0,49	12	0,13	0,21	0,013	0,304	0,137
Астереогноз	0	0	0	13	0,11	0,04	6	0,03	0,03	0,001	0,001	0,001
Игнорирование одной стороны при тактильном восприятии	0	0	0	9	0,04	0,04	6	0,03	0,03	0,001	0,001	0,360
Суммарная распространенность	17	0,08	0,11	30	0,33	0,38	19	0,31	0,49	0,001	0,021	0,864
Примечание: БП и К – болезнь Паркинсона и контроль, БПРН и К – болезнь Паркинсона с ранним началом и контроль, БП и БПРН – болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с ранним началом.												

Значительно меньше распространены у здоровых испытуемых симптомы зрительных (22 %), слуховых (22 %) и кожно-кинестетических нарушений (17 %). При этом у них отсутствуют первичные модально специфические гностические нарушения, а преобладают преимущественно вторичные нейродинамические и регуляторные.

При раннем начале БП зрительные гностические нарушения наблюдаются редко (19 %), носят легкий характер, менее выражены и реже встречаются, чем в контрольной группе. У пациентов с «классической» формой БП такие симптомы встречаются чаще, чем у здоровых лиц, хотя их распространенность не превышает 44 %. Они проявляются в умеренной степени в виде ошибок восприятия пространственных признаков зрительных стимулов и игнорирования одной стороны зрительного пространства. Это отражает разную степень заинтересованности затылочных и затылочно-теменных отделов у пациентов обеих групп.

Среди здоровых лиц у 22 % выявлены сочетания слуховых агностических симптомов в виде акустического невнимания и сужения восприятия, но степень их выраженности незначительная. В группе больных с «классическим» вариантом БП частота слуховых гностических нарушений выше (69 %).

Прежде всего это касается дефектов акустического внимания и восприятия, которые встречаются у 57 % и 44 % пациентов. У пациентов с ранним началом заболевания частота слуховой агнозии не превышает 31 %. Кроме этого, у пациентов обеих групп с БП отмечаются первичные нарушения в виде акустической агнозии, что отражает вовлеченность височных отделов мозга. Чаще они встречаются у пациентов группы сравнения (30 %), что выше, чем у пациентов с ранним началом БП (19 %). Выраженность этих нарушений в сравниваемых группах варьирует от легких до умеренных.

Относительно мало распространены кожно-кинестетические нарушения во всех группах. Но в группе контроля эти нарушения выявлялись реже (17 %), лишь в форме снижения поверхностной кожной чувствительности в руках. При «классическом» варианте БП кожно-кинестетические нарушения

обнаружены у 30 % пациентов. Они характеризуются снижением поверхностной кожной чувствительности в руках, астереогнозом, игнорированием одной стороны при тактильном восприятии, что отражает корковую природу нарушений. При раннем начале заболевания указанные нарушения встречаются реже (19 %), но также носят корковый характер. В обеих группах они могут проявляться и как легкие, и как умеренные первичные гностические расстройства сложных видов чувствительности и связываются с нижнетеменными отделами коры.

Нарушение **мнестических функций** (таблица 5.3) характерно для испытуемых всех исследованных групп, что проявляется снижением объема непосредственной памяти, повышенной чувствительностью следов к интерференции, а также трудностями удержания последовательности предъявленных стимулов, контаминациями, смешением элементов по перцептивному признаку при воспроизведении и другими симптомами.

Таблица 5.3 – Сравнительная характеристика мнестических нарушений

В баллах

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Снижение продуктивности заучивания	22	0,11	0,18	78	1,39	1,29	44	0,81	1,1	0,001	0,002	0,109
Повышенная тормозимость следов в условиях интерференции	56	0,33	0,27	74	1,23	1,11	62	1,19	1,6	0,001	0,008	0,910
Флюктуации мнестической деятельности	11	0,06	0,10	52	0,70	0,74	25	0,34	0,42	0,001	0,002	0,069
Инактивность заучивания	6	0,03	0,04	35	0,52	0,87	56	0,81	0,93	0,004	0,001	0,254
Конфабуляции	6	0,03	0,04	48	0,76	1,07	38	0,77	1,01	0,001	0,001	0,974
Контаминация групп стимулов	22	0,11	0,18	78	1,48	1,15	56	1,08	0,80	0,001	0,001	0,199
Трудности удержания последовательности стимулов	22	0,11	0,18	78	1,08	0,61	44	0,90	1,34	0,001	0,004	0,450
Персеверации элементов	6	0,03	0,04	35	0,52	0,87	31	1,00	1,45	0,004	0,001	0,107
звуковые замены	11	0,06	0,10	30	0,37	0,41	25	0,51	0,93	0,001	0,014	0,392
Семантические замены	6	0,03	0,04	9	0,04	0,04	6	0,03	0,03	0,288	1,000	0,359
Перцептивные замены	0	0	0	4	0,02	0,03	0	0	0	1,000	1,000	1,000
Суммарная распространенность	89	0,58	0,27	100	1,80	0,90	100	1,81	0,58	0,001	0,001	0,967
Примечание: БП и К – болезнь Паркинсона и контроль, БПРН и К – болезнь Паркинсона с ранним началом и контроль, БП и БПРН – болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с ранним началом.												

Среди здоровых испытуемых выявлена высокая частота мнестических нарушений (89 %), которые носят модально неспецифический характер и отражают естественные процессы старения. К числу наиболее распространенных симптомов в контрольной группе относятся повышенная тормозимость следов в условиях интерференции (56 %), контаминации групп стимулов (22 %), трудности удержания последовательности стимулов (22 %), снижение продуктивности заучивания (22 %). Однако, несмотря на имеющиеся симптомы, у здоровых испытуемых объем непосредственного запоминания при заучивании 10 слов соответствует показателям нормы и достоверно превышает данные пациентов основной группы. При БП и БПРН не только усиливается тормозимость следов при интерферирующем воздействии, но и ослаблены процессы запечатления этих следов. Все эти симптомы проявляются в легкой степени; их частота и выраженность значительно выше у пациентов с БП. Наиболее распространенными при БП являются такие симптомы, как снижение продуктивности заучивания (78 %), повышенная тормозимость следов в условиях интерференции (72 %), контаминации групп стимулов (78 %), трудности удержания последовательности стимулов (78 %).

Сравнительный анализ результатов выполнения мнестических проб пациентами основной группы и группы сравнения показал, что высокая распространенность мнестических нарушений (100 %) не зависит от клинической формы заболевания. Однако частота проявления большинства симптомов в группе с «классическим» вариантом БП достоверно выше, чем в группе с ранним началом. У пациентов с ранним началом заболевания только инактивность заучивания выявляется чаще (56 %). Достоверно выше у пациентов группы сравнения и объем непосредственного запоминания. Но в целом степень выраженности мнестических нарушений и в основной группе, и в группе сравнения достигает преимущественно умеренного уровня.

Для большинства пациентов с БП характерны сочетания множества симптомов нарушения памяти, что свидетельствует о ее многофакторных нарушениях при БП. Характер выявленных нарушений позволяет отнести

их к разряду модально неспецифических. Морфологической основой таких нарушений являются структуры первого и третьего функциональных блоков головного мозга. Диагностическая значимость исследования мнестических процессов у пациентов с БП определяется многофакторностью нарушений памяти и степенью их выраженности.

Исследование **речевой системы** показало, что у здоровых испытуемых имеются речевые нарушения, но они менее разнообразны, реже встречаются и достоверно менее выражены, чем у пациентов с «классической» формой идиопатической БП (таблица 5.4). Комплекс нарушений у здоровых испытуемых включает в себя редкие проявления следующих симптомов: замедленность понимания обращенной речи (11 %), поиск номинаций (17 %), нарушение понимания логико-грамматических отношений (17 %), неразвернутость, бедность речи (11 %), нарушения грамматического оформления высказывания (17 %). Качественно эти симптомы не достигают уровня афатических расстройств, а являются скорее следствием преобладания тормозящих процессов. У пациентов с «классической» формой БП эти симптомы проявляются достоверно чаще. В частности, такие нарушения экспрессивного звена, как неразвернутость, бедность речи и поиск номинаций, встречаются у 30 % больных, затруднения в рядовой речи – у 22 %. Чаще страдает у них и импрессивная сторона речи, что проявляется замедленностью понимания обращенной речи (35 %), нарушением понимания логико-грамматических отношений (35 %). Кроме этого, у пациентов основной группы выявлен комплекс относительно редко встречающихся симптомов (13–17 %), часть из которых носит явно афатический характер. К ним относятся прежде всего нарушение просодики, парафазии, паралексии, параграфии, поиск номинаций, затруднения в рядовой речи, фонетические и семантические замены и другие. Выраженность этих симптомов варьирует от легкой степени до умеренной. Все это свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс обширных зон височной и премоторной коры.

Таблица 5.4 – Сравнительная характеристика нарушений речи

В баллах

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Экспрессивная речь												
Нарушение просодики речи	44	0,22	0,24	17	0,09	0,04	25	0,47	0,78	0,001	0,121	0,001
Речевая аспонтанность	0	0	0	13	0,11	0,09	0	0	0	0,084	1,000	0,084
Нарушение плавности речи	0	0	0	4	0,02	0,03	0	0	0	0,384	1,000	0,381
Неразвернутость, бедность речи	11	0,06	0,10	30	0,37	0,41	37	0,47	0,62	0,001	0,002	0,454
Затруднения в рядовой речи	6	0,03	0,04	22	0,33	0,49	0	0	0	0,067	0,001	0,001
Поиск номинаций	17	0,08	0,11	30	0,46	0,70	19	0,31	0,49	0,062	0,021	0,428
Нарушения грамматического оформления высказывания	17	0,08	0,11	13	0,11	0,09	6	0,03	0,03	0,191	0,308	0,012
Парафазии при назывании и в спонтанной речи	6	0,03	0,04	17	0,09	0,04	19	0,31	0,49	0,001	0,004	0,002
Параграфии	0	0	0	13	0,11	0,09	0	0	0	0,084	1,000	0,084
Паралексии	0	0	0	17	0,09	0,04	6	0,03	0,03	0,046	0,116	0,374
Угадывающее чтение	0	0	0	17	0,09	0,04	6	0,03	0,03	0,001	0,086	0,092
Фонетические замены	0	0	0	17	0,09	0,04	0	0	0	0,084	1,000	0,084

Продолжение таблицы 5.4

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Семантические замены	0	0	0	13	0,11	0,09	0	0	0	0,113	1,000	0,113
Персеверации при повторении	0	0	0	9	0,04	0,02	6	0,03	0,03	0,152	0,237	0,176
Импрессивная речь												
Замедленность понимания обращенной речи	11	0,06	0,10	35	0,43	0,51	50	0,58	0,50	0,001	0,001	0,304
Нарушение понимания логико- грамматических отношений	17	0,08	0,11	35	0,43	0,51	44	0,82	1,09	0,001	0,001	0,084
Примечание: БП и К – болезнь Паркинсона и контроль, БПРН и К – болезнь Паркинсона с ранним началом и контроль, БП и БПРН – болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с ранним началом.												

Анализ речевых нарушений у пациентов с ранним началом заболевания показал их отличие от «классической» БП. У этих пациентов более сохранен динамический компонент речи: отсутствует речевая аспонтанность, сохранена плавность. Но среди них чаще встречаются в экспрессивном звене нарушение интонационной выразительности (25 %), неразвернутость речевых высказываний (37 %), а в импрессивном – замедленность понимания обращенной речи (50 %) и нарушение понимания логико-грамматических отношений (44 %). Реже встречаемые симптомы в форме парафазий при назывании и в спонтанной речи (18 %) и персевераций при повторении (9 %) проявляются умеренно.

Исследование **мышления** показало достоверные различия в частоте и выраженности патологических симптомов при БП и в контрольной группе (таблица 5.5). В группе пациентов с «классической» формой БП выявлено большее их разнообразие. В частности, у здоровых лиц отсутствуют такие нарушения, как нарушение понимания смысла сюжетной картинки и рассказа, инертность обобщения. Частота проявлений остальных симптомов ниже в группе здоровых и не превышает 11 %. Характерным является и то, что наиболее частые симптомы в группе здоровых лиц (импульсивность при анализе картинки или рассказа, в счете и при решении математических задач и задач на обобщение) отражают динамический компонент мыслительной деятельности. Они доступны самостоятельной коррекции и являются следствием дисбаланса между тормозящими и активирующими влияниями подкорковых структур. В отличие от этого у пациентов с БП нарушения проявляются дефектами структурных звеньев мыслительного процесса: трудностью или недоступностью составления и удержания программы решения задач, реже – снижением уровня обобщения, нарушением счета, непониманием смысла сюжетной картинки и рассказа. Топически эти нарушения связаны с префронтальными отделами коры больших полушарий. При этом частота и выраженность этих симптомов носят умеренный характер и превышают показатели здоровых испытуемых.

Таблица 5.5 – Сравнительная характеристика нарушений мышления

В баллах

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Невозможность понять смысл сюжетной картинки	6	0,03	0,04	44	0,85	1,21	44	0,88	1,32	0,001	0,001	0,932
Замедленное понимание с подсказкой	6	0,03	0,04	44	0,93	1,51	44	0,83	1,10	0,001	0,001	0,807
Импульсивность при анализе картинки или рассказа	11	0,06	0,10	22	0,33	0,49	44	0,72	0,80	0,001	0,001	0,020
Невозможность понять смысл рассказа	0	0	0	44	0,85	1,21	19	0,31	0,49	0,001	0,001	0,087
Замедленное понимание с подсказкой	6	0,03	0,04	30	0,41	0,51	25	0,47	0,62	0,001	0,001	0,696
Дезавтоматизированность счета	6	0,03	0,04	39	0,56	0,94	56	0,81	0,73	0,001	0,001	0,332
Персеверации в счете	6	0,03	0,04	13	0,11	0,09	6	0,03	0,03	0,089	1,000	0,089
Импульсивность в счете и решении задач	0	0	0	22	0,33	0,49	6	0,03	0,03	0,001	0,001	0,001
Невозможность составить программу решения задач	6	0,03	0,04	39	0,57	0,78	44	0,88	1,32	0,001	0,002	0,246
Снижение процессов обобщения	6	0,03	0,04	35	0,43	0,51	56	0,75	0,71	0,001	0,001	0,012
Импульсивное решение задачи на обобщение	11	0,06	0,10	22	0,33	0,49	44	0,72	0,80	0,005	0,001	0,020
Инертность при решении задачи на обобщение	0	0	0	35	0,39	0,78	6	0,03	0,03	0,010	0,001	0,071
Затруднения при нахождении обобщающего понятия	6	0,03	0,04	35	0,48	0,78	38	0,47	0,62	0,003	0,001	0,963
Примечание: БП и К – болезнь Паркинсона и контроль, БПРН и К – болезнь Паркинсона с ранним началом и контроль, БП и БПРН – болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с ранним началом.												

Сравнительный анализ состояния **нейродинамики** у здоровых лиц пожилого возраста и у пациентов, страдающих «классической» формой БП, показал, что нейродинамические нарушения проявляются большим спектром симптомов в обеих группах (таблица 5.6). Лишь часть этих симптомов сопоставима по распространенности в сравниваемых группах: снижение умственной работоспособности отмечается у 44 % испытуемых контрольной и основной групп, флюктуации умственной работоспособности – у 39 % и 48 %, флюктуации мнестической деятельности – у 33 % и 39 % соответственно. В основе этих симптомов лежит нарушение баланса физиологических процессов (или нейропсихологических факторов по А. Р. Лурии) активации и дезактивации, который обеспечивается неспецифическими срединными структурами мозга. Показатели части симптомов у пациентов основной группы значительно превышают их распространенность и выраженность у здоровых лиц. Особенно это касается симптомов нарушения динамики движений и действий. Кроме того, в основной группе часто встречаются симптомы истощаемости (57 %), брадифрении (44 %), брадилалии (17 %), трудности вхождения в задание (39 %), распространенность которых в контрольной группе мала. Такие нарушения, как замедление сгибательных движений правой (74 %) и левой (83 %) руки, снижение скорости тонких движений правой (83 %) и левой (78 %) руки, снижение скорости графической деятельности (65 %), замедленность движений в реципрокной координации (61 %), широко распространены и умеренно выражены у пациентов, страдающих БП. В основе этих симптомов лежат не только процессы активации-дезактивации, но и подвижности-инертности, морфологически связанные с передними, премоторными и префронтальными отделами головного мозга.

Таблица 5.6 – Сравнительная характеристика нарушений нейродинамики

В баллах

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Снижение умственной работоспособности	44	0,22	0,24	44	0,85	1,21	56	0,66	0,42	0,008	0,001	0,541
Флюктуации умственной работоспособности	39	0,19	0,21	48	0,80	1,15	56	0,66	0,42	0,007	0,001	0,636
Истощаемость	11	0,06	0,10	57	0,85	0,94	63	0,62	0,35	0,001	0,001	0,343
Брадикардии	6	0,03	0,04	44	0,76	0,91	25	0,47	0,78	0,001	0,001	0,253
Флюктуации мнестической деятельности	33	0,17	0,19	39	0,43	0,41	38	0,59	0,91	0,002	0,022	0,322
Брадикардия	6	0,03	0,04	17	0,09	0,04	19	0,31	0,049	0,001	0,001	0,001
Замедление сгибательных движений правой руки	22	0,11	0,18	74	1,24	1,11	63	0,94	0,99	0,001	0,001	0,336
Замедление сгибательных движений левой руки	17	0,08	0,11	83	1,13	0,62	63	1,43	1,73	0,001	0,001	0,289
Замедленность движений в реципрокной координации	17	0,11	0,24	61	0,96	0,84	75	1,41	1,24	0,001	0,001	0,100
Снижение скорости графической деятельности	22	0,11	0,18	65	1,04	0,84	44	0,59	0,57	0,001	0,001	0,051
Снижение скорости тонких движений правой рукой	39	0,25	0,35	83	1,22	0,86	75	1,09	0,67	0,001	0,001	0,581

Продолжение таблицы 5.6

Симптомы	К (n = 28)			БП (n = 53)			БПРН (n = 16)			Достоверность различий (p)		
	%	М	m	%	М	m	%	М	m	БП и К	БПРН и К	БП и БПРН
Снижение скорости тонких движений левой рукой	50	0,31	0,34	78	1,09	0,61	81	1,31	0,99	0,001	0,001	0,283
Трудности вхождения в задание	6	0,03	0,04	39	0,43	0,41	25	0,38	0,52	0,001	0,001	0,690
Суммарная распространенность	100	0,61	0,21	100	1,76	0,57	100	1,81	0,92	0,001	0,001	0,793
Примечание: БП и К – болезнь Паркинсона и контроль, БПРН и К – болезнь Паркинсона с ранним началом и контроль, БП и БПРН – болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с ранним началом.												

Сравнительный анализ данных группы БП с ранним началом с группой сравнения показал большую распространенность при раннем паркинсонизме части симптомов, связанных с нарушением процессов активации-деактивации. Это прежде всего снижение умственной работоспособности и ее флюктуации (56 %), истощаемость (63 %). Реже среди пациентов этой группы отмечаются трудности вхождения в задания (25 %), брадифрения (25 %). Выраженность этих симптомов носит легкий характер. Часть симптомов, связанных с нарушением факторов подвижности-инертности, среди пациентов с ранним началом болезни встречается реже. Но выраженность этих симптомов достигает умеренного уровня, что свидетельствует о значительной вовлеченности в патологический процесс премоторных и префронтальных отделов.

Таким образом:

1. У здоровых лиц пожилого возраста выявлены легкие нейродинамические нарушения высших психических функций, характерные для дисбаланса между процессами возбуждения и торможения.

2. При болезни Паркинсона нейродинамические расстройства высших психических функций достигают умеренной степени выраженности и сочетаются с первичными корковыми нарушениями двигательных, гностических, мнестических, речевых функций и мышления.

3. Различия в состоянии высших психических функций при «классической» форме болезни Паркинсона и варианте с ранним началом носят преимущественно количественный характер. Качественные отличия проявляются в большем разнообразии корковой симптоматики у пациентов с началом болезни в пожилом возрасте, что может быть объяснено прежде всего влиянием сопутствующей патологии и процессов старения мозга.

4. С учетом того, что при болезни Паркинсона, в том числе в случае раннего начала заболевания до 45 лет, на фоне умеренных нейродинамических нарушений имеется комплекс разнообразных корковых нарушений, данную нозологию нельзя объяснить процессами ускоренного старения.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ

6.1. Использование шкалы MDS-UPDRS в диагностике немоторных проявлений болезни Паркинсона

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

Общий суммарный балл по шкале MDS-UPDRS в группе с БП составил $(68,08 \pm 29,33)$, по 1-й части – $(12,3 \pm 7,81)$; по 2-й части – $(14,46 \pm 6,68)$; по 3-й части – $(37,54 \pm 16,39)$; по 4-й части – $(3,78 \pm 5,34)$.

Среди немоторных симптомов (таблица 6.1) наибольшую значимость в исследуемой группе имели сенсорные нарушения – средний балл составил $(1,65 \pm 1,08)$, нарушения сна $(1,57 \pm 1,2)$, запоры $(1,16 \pm 1,08)$, дневная сонливость $(1,14 \pm 0,74)$, галлюцинации и психоз $(1,14 \pm 0,58)$. Наибольший разброс в оценке имели симптомы диссомнии (среднеквадратичное отклонение составило 1,20), нарушений мочеиспусканий (1,11), сенсорных проявлений (1,08), тревоги (1,07), усталости (1,04).

Таблица 6.1 – Оценка немоторных проявлений БП по первой части шкалы MDS-UPDRS

В баллах

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

Немоторные симптомы несколько чаще наблюдались у мужчин – общий балл ($13,50 \pm 6,01$), чем у женщин – ($11,83 \pm 8,40$). Сопоставление 1-й части шкалы MDS-UPDRS по полу представлено на рисунке 6.1.

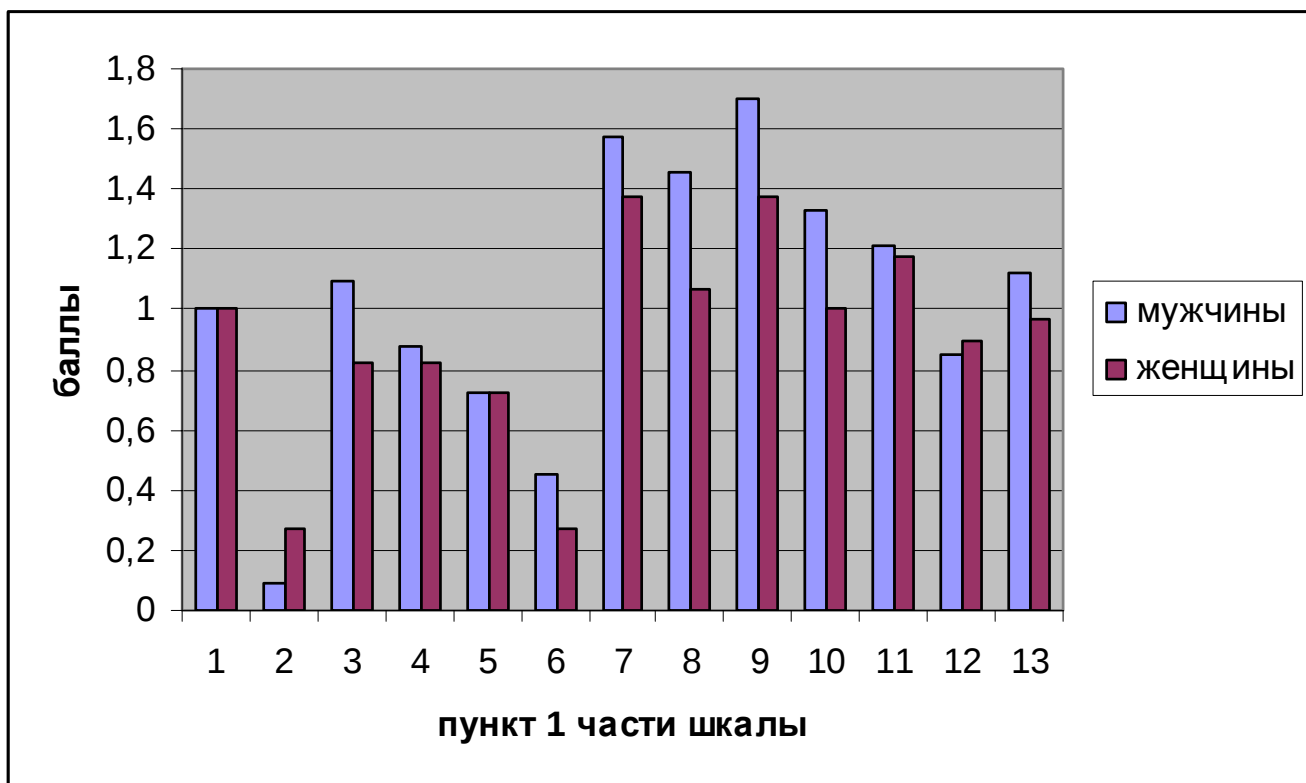


Рисунок 6.1 – Выраженность немоторных симптомов БП в зависимости от пола

Достоверные отличия между гендерными группами получены лишь в отношении дневной сонливости – ($1,45 \pm 0,75$) балла у мужчин и ($1,07 \pm 0,75$) – у женщин ($p = 0,009$). У женщин наблюдалась тенденция большей частоты галлюцинаций и психотических нарушений ($p = 0,09$).

При сопоставлении групп больных в возрасте до 65 лет включительно ($n = 56$) и после 65 лет ($n = 58$) выявлена достоверная разница общего балла 1-й части шкалы MDS-UPDRS (рисунок 6.2): ($10,22 \pm 6,09$) и ($15,37 \pm 7,51$) балла соответственно ($p < 0,001$). В более пожилом возрасте достоверно чаще наблюдались когнитивные нарушения – ($0,72 \pm 0,77$) и ($1,33 \pm 0,88$) балла ($p < 0,01$), боль и другие сенсорные проявления – ($1,25 \pm 0,95$) и ($1,86 \pm 1,01$) ($p < 0,01$), нарушения мочеиспускания – ($0,84 \pm 0,95$) и ($1,53 \pm 1,17$) ($p < 0,01$), запоры – ($0,88 \pm 0,98$) и ($1,53 \pm 1,04$) ($p < 0,01$), головокружение при вставании –

($0,63 \pm 0,75$) и ($1,13 \pm 0,97$) ($p < 0,01$). По остальным пунктам шкалы достоверных различий не получено.

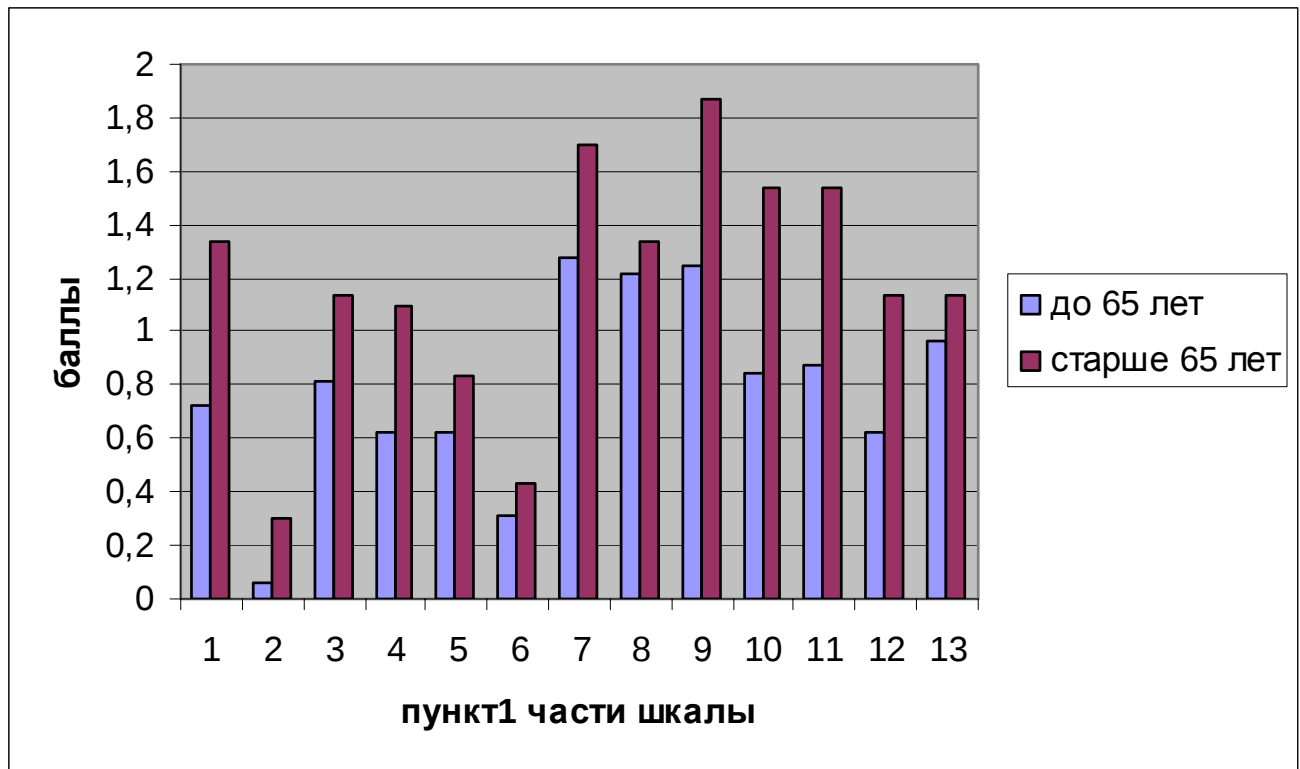


Рисунок 6.2 – Выраженность немоторных симптомов БП в зависимости от возраста

Наиболее сильно выраженность немоторных симптомов зависела от длительности заболевания (рисунок 6.3). Общий балл по 1-й части шкалы MDS-UPDRS составил ($9,43 \pm 6,33$) при стаже болезни до 5 лет включительно, тогда как при большей продолжительности заболевания – ($17,02 \pm 7,03$) ($p < 0,001$). Достоверные различия получены по всем пунктам шкалы. Закономерно при небольшом стаже БП практически не наблюдался синдром дофаминовой дисрегуляции – ($0,04 \pm 0,11$) балла, редко отмечались галлюцинации – ($0,09 \pm 0,36$) балла.

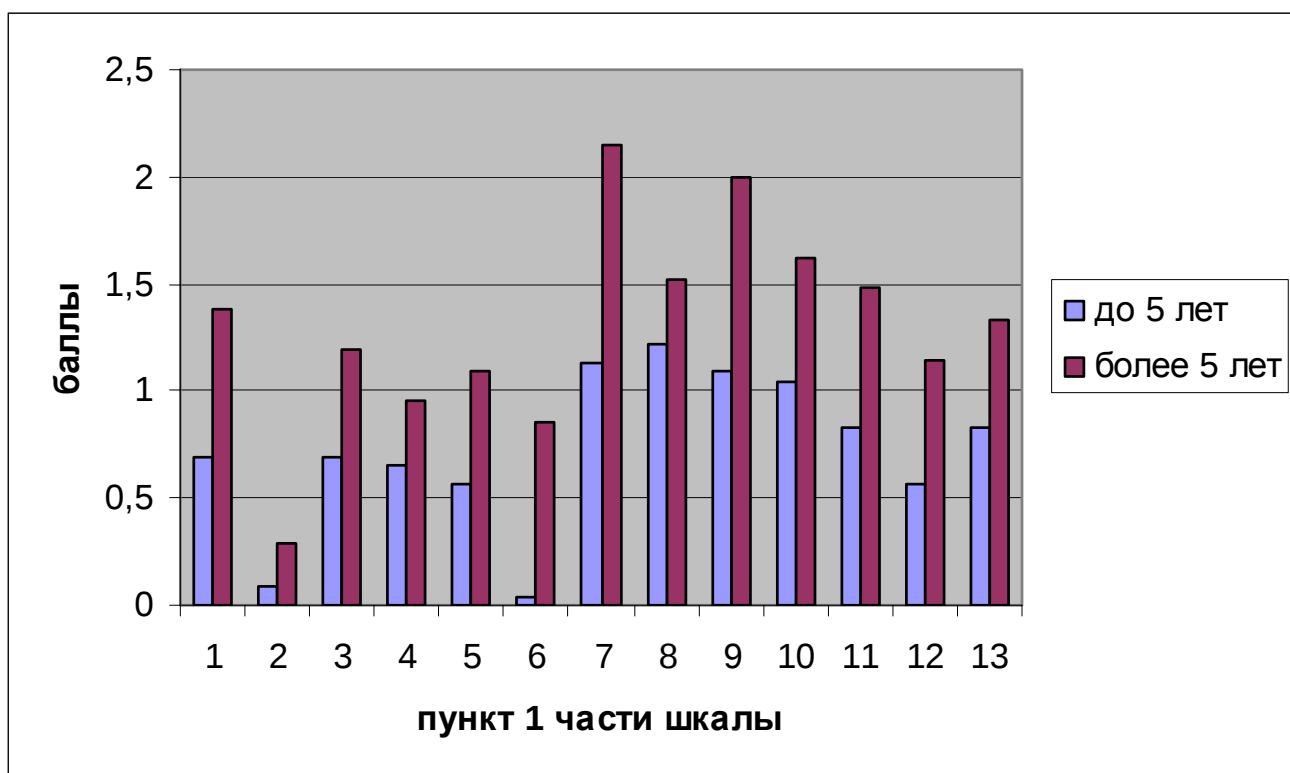


Рисунок 6.3 – Выраженность немоторных симптомов БП в зависимости от длительности заболевания

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

Особый интерес вызывает то, что больные с ДЭ отмечали у себя наличие синдрома дофаминовой дисрегуляции с такой же частотой, как и пациенты с БП, несмотря на отсутствие дофаминергической терапии. При валидации шкалы MDS-UPDRS был получен удовлетворительный результат в отношении данного пункта, однако в дальнейшем вышло предупреждение об ошибке статистических

данных и о возможности некорректных данных, получаемых при тестировании по пункту 1.6 шкалы [176]. Поэтому необходимо с осторожностью относиться к возможностям выявления синдрома дофаминовой дисрегуляции на основании шкалы MDS-UPDRS. Наличие достоверных различий по данному пункту шкалы при различной длительности заболевания свидетельствует о возможности выявления синдрома дофаминовой дисрегуляции при БП.

Шкала MDS-UPDRS является скрининговой по своим возможностям выявления немоторных проявлений БП. При ее валидации было проведено сопоставление с более чувствительными и специфичными шкалами, по всем пунктам был получен высокий коэффициент корреляции [169].

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

Аналогичные выводы были сделаны по результатам исследования немоторных симптомов при сопоставлении групп с БП и эссенциальным тремором, причем диагноз подтверждался при сцинтиграфическом исследовании [172]: при БП обнаружено недостоверное увеличение частоты немоторных симптомов.

На немоторные симптомы при БП влияют субъективные факторы, наличие сопутствующей патологии, они мало применимы для постановки диагноза БП в качестве самостоятельного критерия.

6.2. Кластерный анализ подтипов болезни Паркинсона

В данный раздел исследования было включено 104 пациента с БП. Все больные удовлетворяли критериям идиопатической БП. Из исследования были исключены больные с длительностью заболевания менее 1 и более 10 лет, а также подвергшиеся хирургическому лечению.

Для выявления немоторных и моторных проявлений БП была использована шкала MDS-UPDRS. Помимо этого, для оценки когнитивных функций применены краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов (ТРЧ). Всем больным выполнена РКГ, в данной части исследования для анализа использован показатель общей вариабельности сердечного ритма – SDNN. Пациенты, принимающие противопаркинсоническое лечение, оценивались во время лучшего состояния, при наличии флюктуаций в период включения. Вычислялся показатель общей эквивалентной дозы леводопы. Из исследования исключены пациенты, которым не удалось оценить более 10 % параметров. Общая характеристика обследованной группы приведена в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Общая характеристика обследованных больных

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

В результате проведения кластерного анализа выделено 4 кластера, в которые вошли 21, 36, 19 и 28 пациентов. При статистической обработке данных выявлено, что при выделении подтипов БП в первую очередь играет роль возраст появления двигательных симптомов: раннее начало в первом и втором кластерах, позднее – в третьем и четвертом (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Двигательные нарушения в кластерах при БП

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

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

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

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

Выраженность когнитивных и аффективных нарушений при БП в кластерах представлена в таблице 6.4. В первом и втором кластерах с развитием БП в более раннем возрасте когнитивные нарушения легкие, аффективные расстройства выражены умеренно.

Таблица 6.4 – Когнитивные и аффективные нарушения в кластерах при БП

		В М (m)						
	1-й кластер (n = 21)	Досто- верные различия	2-й кластер (n = 36)	Досто- верные различия	3-й кластер (n = 19)	Досто- верные различия	4-й кластер (n = 28)	Досто- верные различия
Когнитивные нарушения, баллы MDS-UPDRS	0,76 (0,67)	4	0,47 (0,51)	3, 4	0,92 (0,86)	2, 4	2,02 (0,87)	1, 2, 3
Галлюцинации и психоз, баллы MDS-UPDRS	0,21 (0,63)	2	0,00 (0,00)	1, 4	0,08 (0,28)	2	0,33 (1,03)	2
КШОПС *, баллы	28,71 (0,27)	4	29,14 (0,12)	4	27,13 (0,59)	4	24,11 (1,17)	1, 2, 3
ТРЧ **, баллы	8,36 (0,97)	3, 4	8,95 (0,33)	3, 4	7,41 (1,38)	1, 2, 4	6,90 (1,24)	1, 2, 3
Депрессия, баллы MDS-UPDRS	0,78 (0,67)	3	0,71 (0,47)	3	1,89 (0,78)	1, 2, 4	0,85 (0,80)	3
Тревога, баллы MDS-UPDRS	0,73 (1,06)	3	0,41 (0,71)	3, 4	2,03 (1,01)	1, 2, 4	1,03 (0,91)	2, 3
Апатия, баллы MDS-UPDRS	0,61 (0,84)	3	0,35 (0,49)	3, 4	1,47 (1,02)	1, 2, 4	0,69 (0,63)	2, 3
Примечание: * – краткая шкала оценки психического статуса; ** – тест рисования часов.								

При сопоставлении этих групп между собой выявлено, что в первом кластере достоверно чаще наблюдаются галлюцинации, по остальным показателям данные подтипы не отличаются между собой.

Третий кластер характеризуется когнитивными нарушениями в степени легкие – умеренные, при этом подтипе БП выявлены достоверно наиболее высокие показатели, отражающие выраженность депрессии, тревоги и апатии.

В четвертом кластере наблюдаются выраженные когнитивные нарушения, при этом аффективные расстройства умеренные.

Выраженность таких НМС, как нарушения сна, сенсорные расстройства, усталость, не связанная с депрессией, в кластерах при БП представлена в таблице 6.5. Данные НМС наиболее выражены в третьем кластере, достоверно отличаясь от других групп. Усталость, не связанная с депрессией, наиболее выражена в первом и третьем кластерах, то есть в группах пациентов с грубыми двигательными расстройствами.

Выраженность вегетативных нарушений в кластерах оценивалась на основании анализа соответствующих пунктов шкалы MDS-UPDRS, а также основного показателя РКГ, отражающего общую вариабельность сердечного ритма (таблица 6.6). Все оценивавшиеся в исследовании вегетативные проявления НМС наиболее грубо выражены у пациентов четвертого кластера, показатели достоверно отличаются от других групп. У больных первого кластера вегетативная иннервация остается относительно сохранной, о чем свидетельствует показатель SDNN (32 ± 12) мс, приближаясь к данным, полученным в группе контроля (глава 4). Пациенты второго кластера отличаются достаточно грубыми нарушениями мочеиспускания, снижением ВСР, что, учитывая относительно молодой возраст больных, говорит о нарушении вегетативной иннервации органов, характерном для БП. У больных третьего кластера также выявляются вегетативные расстройства, снижена ВСР, но в данной группе необходимо принимать во внимание влияние возрастного фактора.

Таблица 6.5 – Нарушения сна, сенсорные расстройства, усталость, не связанная с депрессией, в кластерах при БП

В М (m)

	1-й кластер (n = 21)	Досто- верные различия	2-й кластер (n = 36)	Досто- верные различия	3-й кластер (n = 19)	Досто- верные различия	4-й кластер (n = 28)	Досто- верные различия
Нарушения сна, баллы MDS-UPDRS	1,12 (0,99)	3	1,02 (0,94)	3	2,13 (1,27)	1, 2, 4	1,38 (1,12)	3
Дневная сонливость, баллы MDS-UPDRS	1,06 (0,82)	3	1,18 (0,81)	3	1,64 (0,71)	1, 2, 4	1,00 (0,82)	3
Боль и другие сенсорные проявления, баллы MDS-UPDRS	1,23 (0,79)	3	1,12 (0,86)	3	2,05 (1,12)	1, 2	1,54 (0,97)	–
Усталость, баллы MDS-UPDRS	1,21 (0,92)	2	0,65 (0,79)	1, 3	1,52 (1,24)	2, 4	0,85 (0,69)	3

Таблица 6.6 – Вегетативные нарушения в кластерах при БП

	В М (m)							
	1-й кластер (n = 21)	Досто- верные различия	2-й кластер (n = 36)	Досто- верные различия	3-й кластер (n = 19)	Досто- верные различия	4-й кластер (n = 28)	Досто- верные различия
Нарушения мочеиспускания, баллы MDS-UPDRS	0,29 (0,67)	2, 3, 4	0,82 (0,88)	1, 4	1,15 (1,21)	1, 4	1,89 (0,93)	1, 2, 3
Запоры, баллы MDS-UPDRS	0,88 (0,88)	4	0,53 (0,80)	3, 4	1,15 (0,99)	2, 4	2,41 (0,53)	1, 2, 3
Головокружение при вставании, баллы MDS-UPDRS	0,64 (0,84)	4	0,53 (0,62)	4	0,62 (0,77)	4	1,68 (0,87)	1, 2, 3
SDNN PKT, ms	32 (12)	2, 3, 4	24 (17)	1, 4	23 (9)	1, 4	11 (5)	1, 2, 3

Обобщенные данные, характеризующие выраженность моторных и немоторных проявлений БП в кластерах, представлены в таблице 6.7.

Таблица 6.7 – Выраженность моторных и немоторных симптомов БП в кластерах

	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	4-й кластер
Возраст начала	До 60	До 60	После 60	После 60
Моторные симптомы в целом	+++	++	+++	++
Акинетико-ригидный синдром	+++	+	+++	++
Тремор	++	++	+++	++
Неустойчивость	+++	+	+++	++
Когнитивные нарушения	++	+	++	+++
Аффективные расстройства	++	++	+++	++
Нарушения сна	++	++	+++	++
Боли	+	+	+++	+++
Вегетативные нарушения	+	++	++	+++
Примечание: + – легкие расстройства, ++ – умеренные расстройства, +++ – выраженные расстройства.				

Несмотря на методологические сложности, кластерный анализ дает несомненные преимущества в выделении подтипов БП. Так, в исследовании без использования кластерного анализа Т. Foltynie et al. (2002) подтипы выделены на основании лишь одного показателя, что не позволяет учесть другие характеристики заболевания [164]. Кроме того, понятие «раннее начало» БП, по мнению Т. Foltynie et al., характеризуется возрастом до 40 лет, в то время как наше исследование с использованием кластерного анализа позволяет говорить о том, что границей выделения подтипов БП является возраст около 60 лет.

Первый кластер характеризуется ранним началом до 60 лет, выраженными двигательными нарушениями, особенно грубым акинетико-ригидным синдромом, постуральной неустойчивостью, СДД. Из НМС при данном подтипе необходимо

учитывать наличие когнитивных и аффективных нарушений, расстройств сна. Боли и вегетативные НМС менее характерны.

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

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

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

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

ГЛАВА 7. ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

7.1. Возможности улучшения выявления болезни Паркинсона в деятельности врача общей практики

Риск развития БП значительно возрастает в пожилом возрасте и в развитых странах в течение жизни человека составляет 2 % у мужчин и 1,3 % у женщин [155]. В связи с увеличением продолжительности жизни и общим старением населения в ближайшее время следует ожидать роста численности пациентов, страдающих БП. Патоморфологические исследования головного мозга, являющиеся «золотым стандартом» диагностики БП, показали, что даже в специализированных медицинских учреждениях неправильный клинический диагноз выставляется в 25–30 % случаев [49, 200]. В условиях амбулаторно-поликлинического звена значительное количество больных БП в РФ наблюдается с диагнозами дисциркуляторная энцефалопатия, депрессия, остеохондроз и др.

Проведен клинический анализ случаев паркинсонизма, зарегистрированных в районе обслуживания клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета, по материалам которого для врачей общей практики и терапевтов был проведен обучающий семинар. С учетом актуальности выявления и ранней диагностики паркинсонизма врачам для использования в работе предложена разработанная нами оригинальная анкета клинических проявлений БП (рисунок 7.1). Больные, у которых при клиническом обследовании был заподозрен паркинсонизм, с заполненной анкетой направлялись на прием к неврологу-паркинсологу.

Ф. И. О.:

Пол:

Дата рождения:

Диагноз:

	Да	Нет
1. Жалобы		
1.1 замедленность движений		
1.2 плохой сон		
1.3 трудности при смене позы во сне		
1.4 трудности при вставании с постели, со стула без посторонней помощи		
1.5 скованность		
1.6 боли в позвоночнике, плечевом поясе		
1.7 дрожание в конечностях		
1.8 изменение почерка (микрография)		
2. Объективные проявления		
2.1 лицо больного амимичное («маскообразное», «нет игры глаз»)		
2.2 редкие мигания больного («застывший взгляд»)		
2.3 речь больного однообразна, монотонная, тихая, без интонации		
2.4 замешательство в начале движения или перед преодолением препятствия (например, при прохождении дверного проема)		
2.5 походка замедленная, больной ходит мелкими шаркающими шажками, может некоторое время топтаться на месте		
2.6 уменьшение движений руками при ходьбе (рука(и) прижата(ы) к туловищу)		

2.7 при движении больной внешне напоминает «манекен»		
2.8 сгорбленная поза больного («поза просителя»)		
2.9 создается ложное впечатление выраженных когнитивных нарушений у больного, что не подтверждается при общении		
2.10 тремор покоя		
2.11 неустойчивость, падения		
2.12 акайрия (навязчивость)		
3. Дополнительно выявляется		
3.1 сальность кожи лица		
3.2 запоры		
3.3 депрессия		
3.4 больной не курит		
3.5 нарушение обоняния		
4. На какой из перечисленных симптомов Вы обратили внимание в первую очередь (наиболее значимые симптомы)?		
5. Другие проявления заболевания.		
Подпись	Дата	

Рисунок 7.1 – Анкета осмотра больного с подозрением на паркинсонизм (заполняется врачом общей практики)

В анкете из классической триады симптомов для диагностики БП (тремор, гипокинезия, ригидность) акцент сделан на выявлении гипокинезий. Пункт «создается ложное впечатление выраженных когнитивных нарушений у больного, что не подтверждается при общении» может показаться спорным, поскольку исследования последних лет показали наличие когнитивных нарушений практически у 100 % больных БП. Здесь речь идет не об отрицании нами дефекта

высших корковых функций при БП. В ряде случаев общий внешний вид больного БП может имитировать более грубый, чем в действительности, психический дефект вследствие выраженной гипокинезии. Этот симптом может помочь заподозрить БП врачу общей практики. В анкету также введены пункты для обнаружения немоторных проявлений БП.

Население изученного района врачебного обслуживания составило 44 100 человек. На начало исследования на учете у невролога состояло 52 больных с диагнозом паркинсонизм, что составляет 118 чел. на 100 тыс. населения, из них с БП 37 больных, или 84 чел. на 100 тыс. населения. Врачами общей практики после проведения семинара и заполнения анкет направлено на прием к неврологу-паркинсологу 35 человек. Диагноз паркинсонизма подтвержден у 13, БП – у 11, из них 7 мужчин, 4 женщины. Возраст больных составил от 67 до 78 лет. Ранее установленный диагноз паркинсонизма снят в 2 случаях.

По окончании исследования в данном районе состоит на учете с диагнозом паркинсонизм 57 больных, что составляет 129 чел. на 100 тыс. населения, с БП – 42 больных, или 95 чел. на 100 тыс. населения.

При сборе анамнеза установлено, что пациенты, у которых впоследствии был подтвержден паркинсонизм, чаще обращались за медицинской помощью к врачу общей практики уже в период появления двигательных нарушений. За 1–2 года до этого на стадии премоторных симптомов БП больные обращались за медицинской помощью с такой же частотой, как и население в целом.

Анализ жалоб больных, у которых было подтверждено наличие синдрома паркинсонизма (таблица 7.1), показывает, что чаще всего встречались тремор и замедленность движений; врачи общей практики также обратили внимание на такие жалобы больного, как плохой сон, трудности при смене позы во сне, скованность. Жалобы на боли в позвоночнике, падения, запоры, изменение почерка, хотя и отмечались реже, несомненно, также имеют важное диагностическое значение.

Таблица 7.1 – Жалобы больных паркинсонизмом, выявленных врачами общей практики

Жалоба	Частота, % (n = 13)
Дрожание в конечностях	92
Замедленность движений	92
Плохой сон	85
Трудности при вставании с постели, со стула без чужой помощи	77
Трудности при смене позы во сне	70
Скованность	70
Боли в позвоночнике, плечевом поясе	62
Неустойчивость, падения	62
Запоры	46
Изменение почерка – «микрография»	46

Объективные симптомы паркинсонизма, выявленные врачами общей практики, приведены в таблице 7.2. Чаще всего выявлялись тремор, амимия, изменение позы, речи. Реже обращали на себя внимание редкие мигания, замешательство в начале движения, ахейрокинезия. Пункт «ложное впечатление выраженных когнитивных нарушений», хотя и был отмечен только в 4 анкетах из 13, кажется нам полезным, поскольку именно это заставило в определенных случаях направить больных на осмотр невролога. Таким образом, в большинстве случаев у больных наблюдалась полная классическая триада синдрома паркинсонизма.

Таблица 7.2 – Объективные проявления синдрома паркинсонизма, выявленные врачами общей практики

Симптом	Частота, % (n = 13)
Тремор	92
Амимичное лицо больного	77
Поза просителя	77
Тихая монотонная речь	70
Замедленная походка	70
Редкие мигания больного	54
Замешательство в начале движения	46
Уменьшение движений руками при ходьбе	46
Больной внешне напоминает «манекен»	31
Ложное впечатление выраженных когнитивных нарушений	31
Акайрия	15
Нарушено обоняние	15
Сальность кожи	7
Депрессия	7

Наличие нарушений обоняния только у 2 больных, депрессии – у 1 из 13 не отражает действительной распространенности этих синдромов, их объективизация требует проведения затратных по времени дополнительных тестов, что невозможно в деятельности врача общей практики.

В анкете врачам общей практики было также предложено выделить тот симптом у больного, на который они обратили внимание в первую очередь при подозрении на паркинсонизм. Ответы были даны следующие: тремор рук, гипомимия, нарушение речи, замедленность движений.

Приводим клинические наблюдения больных БП, впервые выявленных врачами общей практики.

Больной Т., 74 лет, явился на прием к неврологу в сопровождении родственников, контакт с ним резко затруднен, сложности в общении обусловлены нейросенсорной тугоухостью и значительным снижением остроты зрения. На учете у невролога не состоит, поскольку имеющиеся когнитивные нарушения расценивались как процесс нормального старения, группа инвалидности не установлена. При осмотре выявлена классическая триада синдрома паркинсонизма, постуральная неустойчивость, анамнестически установлено асимметричное начало заболевания. При этом тест рисования часов больной выполняет на 8 баллов из 10, при исследовании по краткой шкале оценки психической сферы набирает 24 балла из 30, когнитивные нарушения расценены как умеренные. Выставлен диагноз: болезнь Паркинсона, 3-я стадия, дрожательно-ригидная форма.

Больная К., 74 лет, пришла на прием в сопровождении дочери, которую беспокоили пониженный фон настроения у матери, снижение веса без явной причины примерно на 5 кг за последние 3 года. В анамнезе имеются указания на падения неясного происхождения. При осмотре в неврологическом статусе отмечаются выраженный акинетико-ригидный синдром, умеренный тремор покоя, постуральная неустойчивость. Клинический диагноз: болезнь Паркинсона, 3-я стадия, дрожательно-ригидная форма.

Полученные нами данные о распространенности паркинсонизма и БП соответствуют результатам ряда эпидемиологических исследований, проведенных в РФ по принципу обращаемости [18, 50]. Единственное же проведенное в РФ популяционное исследование с использованием подворовых обходов в Московской области показало более высокие цифры распространенности паркинсонизма – 186,5 на 100 тыс. населения, распространенность БП – 139,9 на 100 тыс. населения [10]. Можно предположить, что недиагностированными остаются до 35–40 % случаев БП. Доля предполагаемых невыявленных случаев паркинсонизма может составлять по некоторым регионам более 90 % [54].

В нашем исследовании целенаправленная работа с врачами общей практики и внедрение предлагаемой нами анкеты с основными клиническими признаками

БП позволили увеличить число выявленных больных на 11,5 %. Все вновь зарегистрированные случаи БП были выявлены у пациентов старше 67 лет. Больные более молодого возраста к моменту проведения исследования уже состояли на учете у невролога.

Таким образом, причины затруднений в диагностике БП связаны со следующими факторами. Врач общей практики редко (примерно 1 раз в 3–4 года) встречает на амбулаторном приеме больного с недиагностированным паркинсонизмом. Важно отметить неспецифический характер жалоб у больных БП. Это могут быть головная боль, головокружение, боли в шее, плечевом поясе, спине, утомляемость, запоры. Это приводит к тому, что больные ведутся с диагнозами дисциркуляторная энцефалопатия, остеохондроз, могут наблюдаться у гастроэнтеролога. Вероятно, имеет значение и то, что современные медицинские руководства по неврологии, описывая нозологические формы, в большей степени придают значение инструментальным методам диагностики, а не клиническим особенностям проявления заболеваний. Немоторные симптомы БП не имеют существенного значения в диагностике заболевания на уровне первичного звена. Следует признать и тот факт, что врачи недостаточное осведомлены в геронтологических вопросах медицины.

7.2. Транскраниальная сонография черной субстанции при различных типах болезни Паркинсона

В настоящее время диагноз БП выставляется на основании клинических признаков. Считается, что в развернутой стадии заболевания проявления болезни настолько яркие, что позволяют определить несомненный диагноз. Однако морфологические исследования, являющиеся «золотым стандартом» диагностики БП, показали, что даже в специализированных медицинских учреждениях неправильный клинический диагноз выставляется в 2–25 % случаев [200]. Особенно сложно дифференцировать БП с другими дегенеративными

заболеваниями, проявляющимися экстрапирамидными нарушениями. Стандартные методы нейровизуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, могут быть полезными для проведения дифференциального диагноза, в частности позволяют выявить опухоль мозга, ишемические очаги, метаболические изменения при болезни Коновалова – Вильсона, эфедроновой наркомании и т. д. Разработка надежного метода инструментальной диагностики БП, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, является важной задачей, поскольку различные синдромы паркинсонизма отличаются в значительной степени своим прогнозом, методами лечения.

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

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

Характеристика исследованных групп представлена в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Характеристика исследованных групп

Параметры	БП	БП с ранним началом	ДДП *	Группа сравнения	Контроль
n	34	11	2	14	32
Возраст, лет	59 (55; 67,5)	48 (42; 50)	42 и 54	46 (40; 49)	52 (46; 61)
Женщин	20	7	2	8	18
Мужчин	14	4	0	6	14
Длительность, лет	5,5 (3; 8)	7 (4; 10)	8 и 9	5 (2; 7)	–
Стадия БП (Hoehn – Yahr)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	–	–	–
Наличие деменции	7	0	0	0	0
Примечание: * – доброкачественный дрожательный паркинсонизм.					

В группе контроля из 32 человек в 30 случаях средний мозг был однородной структуры, без зон повышенной плотности (рисунок 7.2). Гиперэхогенные зоны максимального размера 0,05 и 0,16 см² выявлены у двух пациентов, что составило 6,25 % от проведенных обследований. Считается, что патология в области черной субстанции при ультразвуковом исследовании свидетельствует о снижении количества дофаминергических нейронов и изменении их функции, а обследованные лица нуждаются в динамическом наблюдении, поскольку у них повышен риск развития паркинсонизма. Таким образом, доля негативных результатов теста в группе контроля, показатель который отражает специфичность оцениваемого метода, составила 93,8 %.

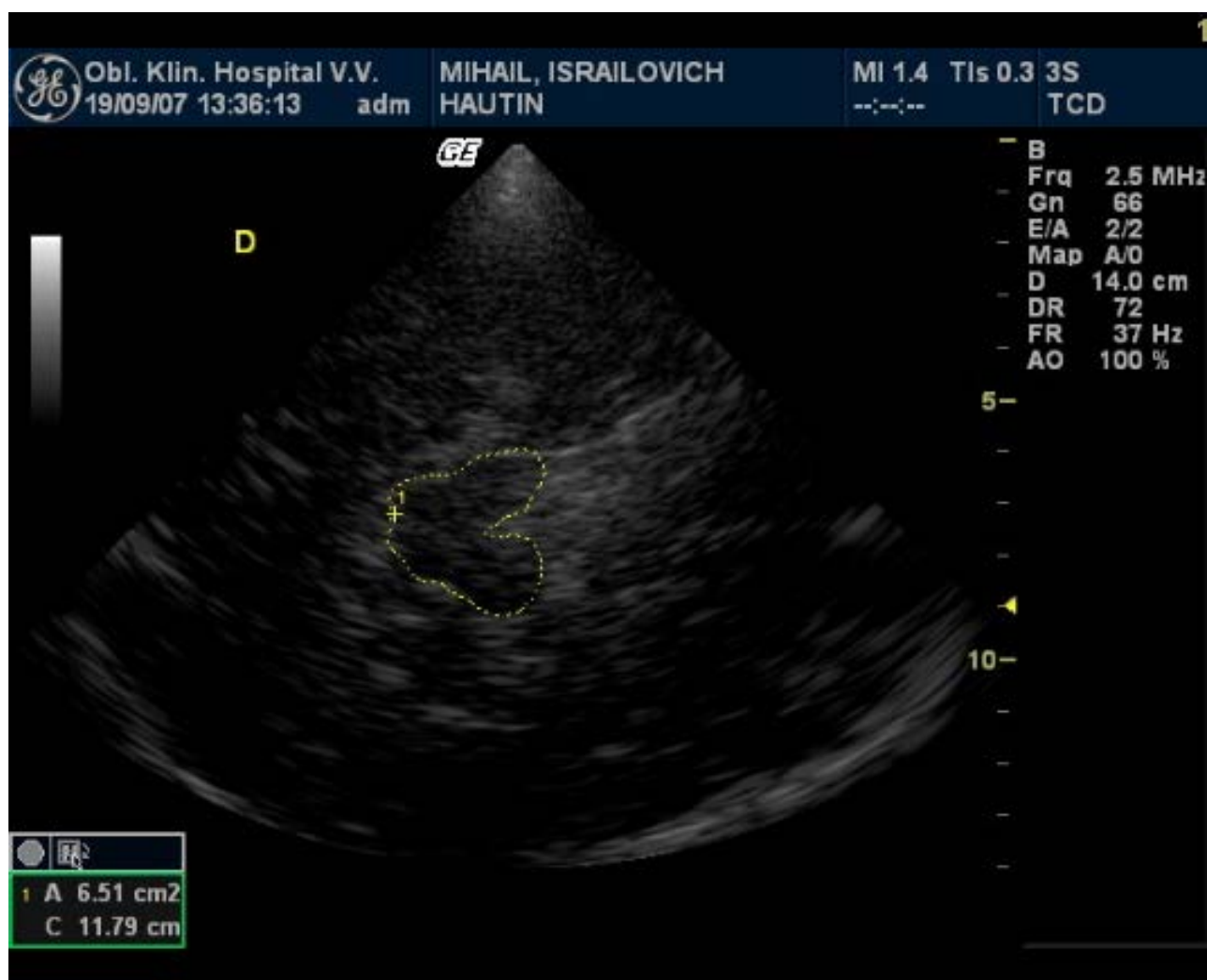


Рисунок 7.2 – Ультразвуковая картина среднего мозга в норме. Пунктиром обозначена равномерно гипозоногенная зона среднего мозга. Участков патологической плотности нет

В группе больных с БП гиперэхогенные зоны в проекции ЧС выявлены в 30 случаях из 34 (рисунок 7.3). Медиана размера выявленных зон составила 0,27 (0,24; 0,30) см² (рисунок 7.4). Асимметрия зон наблюдалась у 18 больных. При анализе соответствия локализации клинических и ультразвуковых данных была выявлена тенденция к их зависимости: большие по размеру гиперэхогенные зоны расположены на противоположной стороне от конечностей, в которых симптомы паркинсонизма выражены грубее (тест Вилкоксона $p = 0,081$).

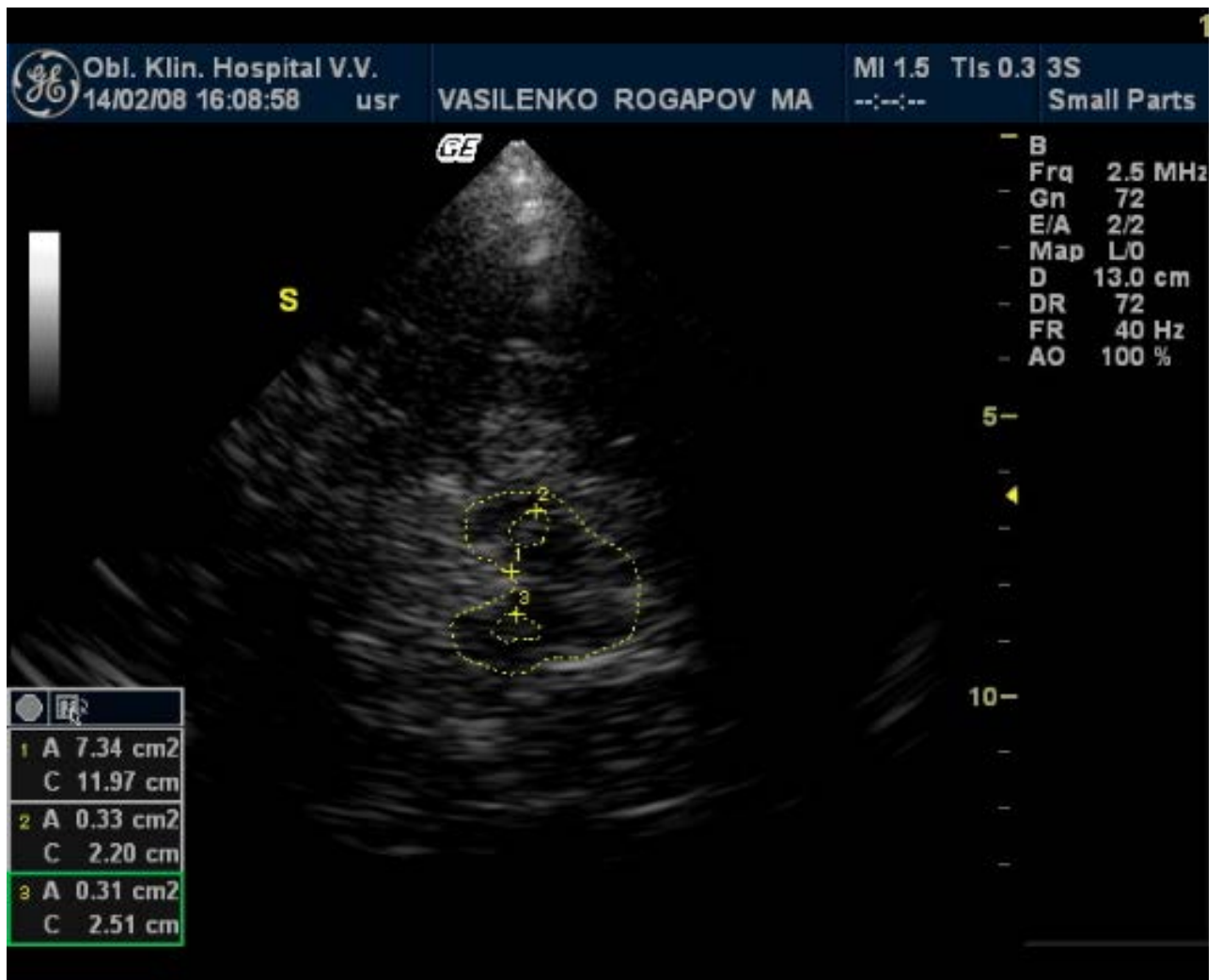


Рисунок 7.3 – Ультразвуковая картина среднего мозга при паркинсонизме с ранним началом. Пунктиром обозначен средний мозг. В области ножек мозга в проекции черной субстанции выявляются гиперэхогенные зоны площадью 0,33 и 0,31 см²

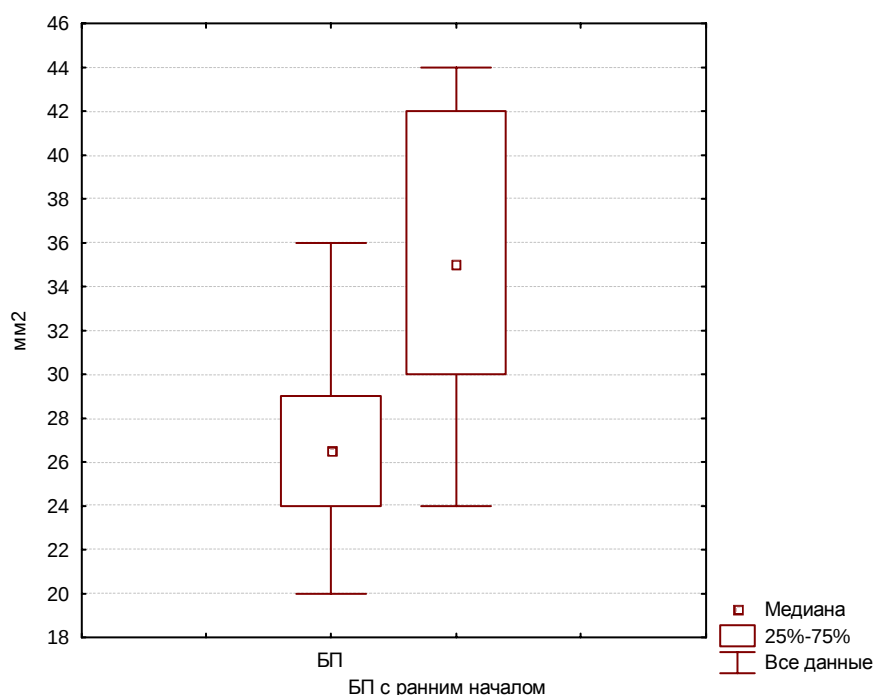


Рисунок 7.4 – Медиана площади гиперденсных областей ЧС при подтипах БП

На наличие и размер включений среднего мозга не влияла длительность заболевания (коэффициент Спирмена $r = 0,08$, $p = 0,68$). Нам не удалось подтвердить зависимость размеров включений среднего мозга от возраста начала заболевания ($r = -0,11$, $p = 0,16$) [246].

Не было выявлено различий между группами с превалированием дрожательного или акинетико-ригидного синдрома, со 2-й и 3-й стадией БП, с наличием и отсутствием выраженных когнитивных нарушений. Отсутствие корреляции между данными ТСЧС и стадией заболевания свидетельствует о том, что гиперэхогенные зоны среднего мозга при БП не являются следствием дофаминергического дефицита, прогрессивно нарастающего при БП. На основании этих данных метод ТСЧС может использоваться для премоторной диагностики БП.

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

У всех 11 больных паркинсонизмом с ранним началом выявлены гиперэхогенные зоны в области ножек мозга. В 7 случаях из 11 размер включений превышал $0,3 \text{ см}^2$. Медиана размера выявленных зон составила 0,35 (0,30;

0,42) см². При паркинсонизме с ранним началом площадь гиперэхогенных зон была достоверно выше, чем при «классической» форме БП (критерий Манна – Уитни, $p = 0,002$). В 6 случаях из 11 наблюдалась асимметрия этих зон. Размеры включений, так же как и в группе с «классической» формой БП, не соотносились с длительностью, тяжестью и клиническими особенностями заболевания. То есть чувствительность метода ТСЧС при паркинсонизме с ранним началом составила 100 %.

В группе сравнения среди больных эссенциальным тремором (9 человек) изменения в области среднего мозга при ультразвуковом исследовании выявлены в одном случае, размер 0,21 см². Гиперэхогенная зона выявлена у двух больных с мультисистемной атрофией, причем размер этой области составил 0,18 см² и 0,20 см², что немного больше, чем те зоны, которые были выявлены у здоровых людей в группе контроля. Таким образом, доля негативных результатов теста в группе сравнения с экстрапирамидными расстройствами, показатель, который отражает специфичность оцениваемого метода, составила 78,6 %.

Наши данные не только показали наличие гиперинтенсивных зон ЧС при БП с ранним началом, но и выявили достоверно большие размеры этих областей, чем при «классической» форме заболевания. Поскольку при данном подтипе БП большую роль играет наследственный фактор, можно предположить наличие генетически детерминированных нарушений обмена железа.

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

Таким образом, транскраниальная сонография черной субстанции является надежным неинвазивным доступным методом диагностики БП. Чувствительность метода при идиопатическом паркинсонизме с ранним началом составила 100 %, специфичность – 94 %, что соответствует данным, полученным при исследовании больных «классической» формой болезни Паркинсона. При диагностике паркинсонизма результат обследования следует трактовать как положительный

в случае обнаружения гиперэхогенных зон в области среднего мозга площадью более $0,2 \text{ см}^2$. Ультразвуковое исследование позволяет дифференцировать паркинсонизм с ранним началом с эссенциальным тремором, что особенно важно в дебюте заболевания. В патогенезе паркинсонизма с ранним началом играет роль нарушение метаболизма ионов железа в области черной субстанции, более выраженное, чем при «классической» форме БП.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: СОПОСТАВЛЕНИЕ МОТОРНЫХ И НЕМОТОРНЫХ СИНДРОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА (ЗАКЛЮЧЕНИЕ)

В последние годы разработана новая концепция развития БП, основу которой составляет представление о распространенности синуклеинопатии с вовлечением структур головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы [237, 348]. Революционное значение имело обнаружение телец Леви в нейронах за пределами черной субстанции: в обонятельных луковицах, коре большого мозга, клетках, иннервирующих кишечник, сердце, другие внутренние органы [168]. Экспериментальные и клинические исследования позволили расширить представления о патогенетических механизмах БП. Важная роль при этом отводится изучению немоторных проявлений заболевания как с точки зрения возможности его премоторной диагностики, так и необходимости учета всего комплекса синдромов при проведении лечения [71, 81, 309]. Рабочая группа по изучению БП (MDS Task Force) в 2014 году отметила необходимость разработки новых дефиниций БП. В частности, поставлена задача выделения подтипов БП, для чего рекомендуются исследования с использованием кластерного анализа [98].

Было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 288 больных с синдромом паркинсонизма. Диагноз идиопатической БП выставлялся после обследования больных, а также с учетом длительного наблюдения за пациентами. В результате было отобрано для дальнейшего исследования 194 больных с БП, что составило 67,4 %. Большое количество пациентов с другими синдромами паркинсонизма объясняется тем, что отбор больных в исследование проводился на приеме невролога областной больницы, куда направляются неясные в диагностическом плане пациенты. Для анализа возможностей улучшения диагностики паркинсонизма и идиопатической БП врачами общей практики было проведено специальное исследование

с разработкой оригинальной диагностической шкалы. В 4,5 % случаев после проведенного обследования мы не смогли прийти к определенному диагнозу, порекомендовав больным динамическое наблюдение, что свидетельствует о сложностях постановки диагноза БП.

Нами наблюдались больные с не описанными ранее синдромами паркинсонизма, достоверность диагноза в этих случаях подтверждается драматическим эффектом при проведении этиотропного лечения. Так, при окклюзионной гидроцефалии развился симптомокомплекс, сходный с нормотензивной гидроцефалией. В другом случае мы наблюдали паранеопластический паркинсонизм у больного с раком молочной железы, подвергшийся регрессу на фоне плазмафереза и дальнейшей химиотерапии. Расстройства движений паранеопластического характера относятся к редким синдромам по типу энцефаломиелита с развитием атаксии, гиперкинезов, синдрома ригидного человека [85]. Возможность развития четко очерченного синдрома паркинсонизма паранеопластического генеза представляет особый интерес в связи с возможностями эффективного лечения.

При анализе двигательных синдромов БП особый интерес вызвала возможность некоторых больных активно двигаться в ответ на незначительные внешние стимулы. В проведенном исследовании проанализированы сходства и отличия между парадоксальными движениями, описанными впервые в 1921 году А. Souques [327], и реакцией на внешнюю подсказку (cueing). Дискуссия о том, какой из обсуждаемых терминов правильнее использовать для описания случая улучшения движений при паркинсонизме у больного, пинавшего мяч, состоялась на страницах журнала *Neurology* [83, 305]. По результатам наших наблюдений можно сделать заключение, что реакция на подсказку при БП встречается в клинической практике достаточно часто, стимул, необходимый для ее возникновения, может быть незначительным, важен его ритм. Реакция на подсказку может быть на звуковой и зрительный стимул. Такой анализ проведен впервые.

Другим двигательным феноменом при БП, описанным нами впервые, был симптом «часов с автоматическим заводом», позволяющий своевременно выявлять субклиническую ахейрокинезию и диагностировать гипокинезию в дебюте заболевания. Данный феномен может быть также полезен при разработке устройств для объективизации двигательных нарушений при БП [252]. Одновременно симптом «часов с автоматическим заводом» был описан Н. А. Teive, D. S. Sá (2000) и получил название симптома «Ролекс» [339].

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

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

Наибольшее значение для выявления синдрома паркинсонизма имело наличие у больных тремора, проявлений гипокинезии, нарушений сна, скованности, болей в позвоночнике и плечевом поясе, неустойчивости, запоров. Врачами общей практики игнорировались такие характерные для паркинсонизма симптомы, как редкие мигания, ахейрокинезия. При опросе и объективном

осмотре недооценивались следующие немоторные проявления: нарушения обоняния, наличие депрессии. Несмотря на включение этих пунктов в анкету, без использования специальных дополнительных методов эти симптомы остаются нераспознанными на уровне первичного звена.

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

Поскольку возрастной фактор имеет существенное значение при определении подтипов БП [3, 15, 17, 46], отдельного внимания заслуживала группа больных из 16 человек, в которой БП дебютировала в возрасте до 45 лет. У них детально исследован нейропсихологический статус, оценена чувствительность к леводопе, выполнено ультразвуковое исследование черной субстанции.

Для решения проблемы патогенеза когнитивных нарушений при БП проведена оценка высших психических функций у пациентов с дебютом заболевания до 45 лет. Использовалась батарея нейропсихологических тестов по А. Р. Лурии. В качестве группы сравнения проведено исследование больных с «классической» БП. Результаты сопоставлены с группой контроля из здоровых лиц пожилого возраста.

Изучение сферы праксиса выявило достоверные нарушения кинетической, кинестетической и пространственной основ движений и действий. Наибольшую распространенность и выраженность имело нарушение кинетической основы двигательных актов вследствие инертности психических процессов,

свидетельствующее о патологических изменениях премоторных отделов коры. Исследование сферы гнозиса выявило при БП менее грубые нарушения по сравнению с праксисом. Достоверные отличия между группами с БП получены в отношении зрительного и слухового гнозиса за счет большей распространенности и выраженности при «классической» БП импульсивности в зрительной гностической сфере, наличия акустической агнозии и дефектов акустического внимания. Расстройства памяти выявлены во всех исследованных группах. Их наличие в группе контроля отражает естественные процессы старения, по своему характеру мнестические нарушения – модально неспецифические. При обоих типах БП выявляются достоверно более грубые нарушения памяти, обнаруженные у 100 % больных. Для большинства пациентов с БП, независимо от клинического подтипа, характерно сочетание различных симптомов мнестических расстройств. Речевые расстройства при БП имеют легкую степень выраженности. При «классической» форме БП возможно наличие афатических расстройств, не выявляющихся в норме и очень редко встречающихся при БП с ранним началом. Независимо от подтипа при БП выявляются нарушения мышления умеренной степени выраженности, достоверно отличающие пациентов с БП от группы здоровых лиц. Это связано с дисбалансом между тормозящими и активирующими влияниями подкорковых структур и недостаточной функцией коррекции. Причем в группе больных с БП с ранним началом чаще и достоверно в большей степени выявляются импульсивность при анализе картинки или рассказа, импульсивное решение задачи на обобщение. Закономерно, что при БП выявляются более грубые, чем у здоровых лиц, нарушения нейродинамики. В основе этих симптомов лежит повреждение первого функционального блока.

Сопоставление нейропсихологического статуса пациентов с БП с ранним началом, «классической» БП и здоровых лиц пожилого возраста выявило наличие сходного профиля нарушений высших психических функций в группах с БП. Поскольку БП с дебютом до 45 лет можно рассматривать в качестве модели «чистой» синуклеинопатии, при которой факторы старения и дегенерации

альцгеймеровского типа малозначимы, нарушения высшей нервной деятельности при БП связаны не с процессами старения, а с самим заболеванием.

Еще одной проблемой в изучении паркинсонизма является высокая распространенность ошибочного этиологического диагноза [201, 318]. Это связано с отсутствием параклинических методов, достоверно подтверждающих диагноз. Рутинная МРТ с силой поля 1,5 Тесла позволяет исключить структурные изменения, характерные для вторичного паркинсонизма и синдромов «паркинсонизм плюс». В настоящее время исследуются возможности метода высокоразрешающей МРТ с силой магнитного поля 3,0 и 7,0 Тесла в диагностике БП [232, 238]. Получены положительные результаты использования метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с транспортером дофамина DaTscan [112]. Однако эти методы далеки от внедрения в широкую клиническую практику [19], а препарат DaTscan [166, 236] не зарегистрирован в РФ. Не всегда клинические данные соответствуют результатам, полученным при исследованиях с использованием DaTscan [150].

В этой связи особую актуальность приобретает использование метода транскраниальной сонографии черной субстанции. Возможности данного метода достаточно хорошо изучены, оценены его чувствительность и специфичность [64, 89, 93, 356]. Продолжается изучение возможностей метода ТСЧС для дифференциальной диагностики редких и атипичных форм паркинсонизма, премоторной диагностики БП [97, 188, 196]. В настоящем исследовании были изучены особенности результатов ТСЧС при БП с дебютом до 45 лет. Поскольку данная форма заболевания встречается редко, накоплено недостаточно сведений о результатах ТСЧС у этих больных [357]. Исследование проводилось слепым методом, что позволило исключить субъективный фактор.

Гиперинтенсивные зоны в области ножек мозга выявлены у всех больных с ранним паркинсонизмом, причем их размер оказался достоверно больше, чем при «классической» форме заболевания. Размеры включений в среднем мозге не зависели от длительности, тяжести, клинических особенностей заболевания. Таким образом, чувствительность метода ТСЧС при БП с ранним началом

составила 100 %, а специфичность при сопоставлении с группой контроля (здоровые лица) – 94 %, с группой сравнения (другие экстрапирамидные нарушения) – 78 %. В настоящее время гиперэхогенность в области ножек мозга при БП объясняют включением ионов железа [94, 250], следовательно, такие морфологические изменения характерны для всех типов идиопатической БП. В недавнем исследовании показано, что у пациентов с паркинсонизмом без признаков дофаминергического дефицита (так называемый синдром SWEDD) не выявляются ультразвуковые изменения, характерные для БП [331], что подтверждает специфичность метода ТСЧС при БП. Таким образом, в исследовании рассмотрены новые аспекты использования ТСЧС при редко встречающемся типе БП с дебютом до 45 лет.

При оценке чувствительности больных к препаратам леводопы существуют методологические и этические сложности, поскольку длительная отмена препарата (так называемые «лекарственные каникулы») может привести к необратимому ухудшению состояния больных. Поэтому мы не нарушали схему лечения больных, а оценили их состояние в утренние часы и на пике дозы препарата. Объективные данные при этом не всегда совпадали с субъективными. Особое внимание привлекли пациенты, отказывающиеся принимать препараты леводопы из-за возникновения дофаминергических побочных действий на очень низких дозах препарата. В данном случае речь не идет о леводопофобии, поскольку отказ от приема препаратов леводопы является рациональным. Наиболее достоверным доказательством объективной основы отказа от приема медикамента является развитие лекарственных дискинезий на очень низкой дозе леводопы. Особенно часто такой феномен развивается у пациентов с ранним началом БП, медиана возраста дебюта двигательных нарушений составила 41,5 года. Возрастной фактор может быть также значимым в связи с различной фармакокинетикой леводопы в различных возрастных группах [270]. С подобными сложностями использования препаратов леводопы сталкивались и другие исследователи. Мы предлагаем для обозначения данного синдрома использовать термин «сверхчувствительность к препаратам леводопы»,

что позволит по-новому решить проблему определения тактики ведения этих пациентов. Признаками данного синдрома являются: дискинезии пика дозы уже после однократного приема препарата на очень низкой дозе, немоторные флюктуации, парадоксальная возможность танцевать, быстро двигаться при наличии звуковой подсказки. В настоящее время имеется две теории, объясняющих развитие лекарственных дискинезий: пресинаптическая и постсинаптическая [84, 266]. Нарушения обратного захвата дофамина, недостаточность белка транспортера дофамина возможны только при хронической передозировке леводопы. Поэтому наиболее полно описывает наблюдаемые симптомы феномен гиперчувствительности рецепторов постсинаптической мембраны. БП может рассматриваться как заболевание из группы синаптопатий [115].

В настоящее время описано большое количество немоторных проявлений БП, в одном исследовании невозможно учесть все их разнообразие. Поэтому в данное исследование были включены НМС, значимые для клинической картины, оказывающие влияние на качество жизни пациентов, выделенные разработчиками шкалы MDS-UPDRS. В частности, оценено состояние вегетативной нервной системы.

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

Нами проведено проспективное исследование вегетативной иннервации сердца с использованием РКГ при БП. Кроме этого, мы оценили изменение ВСР при применении леводопы, а также при включении нейростимулятора при проведении глубинной стимуляции мозга.

Вариабельность сердечного ритма при БП значительно снижена. В состоянии покоя все показатели РКТ достоверно отличаются при сопоставлении с группой контроля: общая вариабельность сердечного ритма, частота дыхательной аритмии, мощность всех волн снижены. При спектральном анализе наблюдается значительное снижение доли волн высокой и низкой частоты и повышение доли волн очень низкой частоты, что свидетельствует о нарушении как симпатической, так и парасимпатической иннервации синусового узла. В 9,5 % случаев при БП отмечается стабилизация сердечного ритма с развитием автономной кардионевропатии. В вегетативных пробах на выявление парасимпатической реактивности установлено, что мощность волн высокой частоты изменилась несущественно, в то же время их доля в спектре достоверно увеличена при сопоставлении с состоянием покоя, что свидетельствует о сохранной парасимпатической реактивности при БП. При проведении активной ортостатической пробы учащение сердечного ритма достоверно выше, чем в группе контроля, что можно объяснить тем, что при БП пациентам требуется больше времени и усилий для перехода в вертикальное положение. При БП симпатическая реактивность также сохранена, что проявляется увеличением мощности волн низкой частоты. Проба с физической нагрузкой выполняема только на ранних стадиях БП, поскольку при наличии двигательных флюктуаций в некоторых случаях наблюдается развитие состояния акинезии, что в сочетании с нарушением вегетативного обеспечения может привести к ухудшению состояния больных.

При корреляционном анализе выявлено, что интегральный показатель ВСР наиболее тесно взаимосвязан с возрастом пациента, а также с длительностью и стадией заболевания.

Проспективное наблюдение за пациентами на протяжении от 3 до 7 лет позволило выявить, что в динамике наблюдается прогрессирующее снижение SDNN, причем наибольшая изменчивость показателя от исходного уровня наблюдается в первые 3–4 года от начала заболевания, а на сроке 5–7 лет происходит стабилизация общей вариабельности сердечного ритма. Таким

образом, кривая, отражающая нарушения иннервации сердца при БП, соответствует экспоненциальной функции. Об определенной динамике нарушения вегетативной иннервации сердца свидетельствует отсутствие изменений при стресс-тесте, проведенном до развития моторных симптомов БП [279, 363]. Прогрессирование БП в соответствии с нелинейной функцией показано в клинко-патологическом исследовании [219].

Нами проанализирована РКГ у 13 больных на 4–5-й стадии БП. Во всех случаях выявлено грубое нарушение вегетативной иннервации сердца со стабилизацией сердечного ритма, развитием тахикардии.

Более чем в 25 % случаев при БП по данным РКГ выявлены признаки дисфункции синусового узла по типу непарасимпатических волн высокой частоты. Отсутствие при этом признаков синдрома хронотропной некомпетентности в виде брадикардии, а также в вегетативных пробах позволяет достоверно исключить наличие синдрома слабости синусового узла. Следовательно, дисфункцию синусового узла, наблюдающуюся при БП, можно объяснить не дегенерацией пейсмекерных клеток, а наличием регуляторных расстройств вследствие вегетативной денервации [77]. Данные настоящего исследования, таким образом, подтверждают предположения о регуляторном характере брадикардии при поздней стадии БП [222].

Большинство больных БП получают лечение леводопой. В настоящем исследовании оценено изменение ВСР при применении двухкомпонентного препарата леводопа/карбидопа. Обследовано 19 пациентов; РКГ записана сразу после ночного сна до приема лекарств, а также на пике его действия [243], что позволило не вмешиваться в схему лечения и соблюсти этические принципы. Реакция ВСР на препарат зависела от исходной РКГ. При относительно сохранной ВСР ($SDNN \geq 15$ мс) после приема леводопы/карбидопы наблюдается симпатическая реакция, выявляется тенденция к повышению ЧСС. Достоверно снижается мощность парасимпатических волн высокой частоты, а в некоторых случаях повышается количество симпатических волн низкой частоты. В первом случае общая ВСР снижается, а во втором – увеличивается. Симпатоподобное

действие леводопы подтверждается также при клинических наблюдениях [114]. В частности, приводится случай выраженной брадикардии при БП вследствие симпатической денервации сердца, уменьшившейся при использовании леводопы [222]. При наличии признаков грубого нарушения иннервации синусового узла на исходной РКГ ($SDNN < 15$ мс) влияние препаратов леводопы на показатели РКГ незначительное, но в некоторых случаях дофаминергическая терапия может декомпенсировать функцию синусового узла, вызвать эпизоды нарушения сердечного ритма.

Непосредственное влияние нейростимуляции глубинных структур мозга на ВСП оценивалось после установки электродов в субталамические ядра. Это позволило установить, что раздражение надсегментарных вегетативных структур приводит к повышению в спектре мощности волн высокой и низкой частоты при неизменном количестве очень медленных волн. То есть прямая стимуляция глубинных структур мозга позволяет сделать определенный вывод в отношении спорного вопроса о генезе волн очень низкой частоты: они не связаны с вегетативными влияниями, а следовательно, подтверждается их гуморальный характер.

Проведение нейростимуляции в одних случаях увеличивало мощность высокочастотных, а в других – низкочастотных волн. Эти данные свидетельствуют о возможности как эрготропного, так и трофотропного влияния нейростимуляции на ВСП, что в первую очередь объясняется точным местом расположения электродов. Противоречивые данные по этому вопросу, полученные в предыдущих исследованиях, могут быть связаны с особенностями проведения хирургического лечения.

Результаты исследования вегетативной иннервации сердца при БП позволяют предложить новую концепцию последовательности нарушений иннервации сердца при этом заболевании. На 1-й стадии наблюдается дисфункция синусового узла, недостаточная реактивность на симпатические пробы, включая реакцию на леводопу. 2-я стадия характеризуется присоединением нарушений парасимпатической иннервации. На 3-й стадии развивается автономная

кардионевропатия. Причем динамика изменения общей ВСР максимальна в первые 2 года после дебюта БП.

С целью стандартизации и комплексной оценки моторных и немоторных проявлений БП в 2008 году была опубликована модифицированная шкала рейтинговой оценки БП (MDS-UPDRS). В последующие годы шкала MDS-UPDRS анализируется с точки зрения чувствительности и специфичности выявления немоторных проявлений БП, влияния заболевания на качество жизни, определения прогноза, сопоставляется с другими методами диагностики, валидизируется с учетом перевода на другие языки. Экспертами Международного общества по изучению двигательных расстройств в шкалу MDS-UPDRS было включено 13 пунктов оценки немоторных проявлений БП, имеющих наиболее важное значение для оценки клинической картины заболевания.

В настоящем исследовании шкала MDS-UPDRS использована у 104 пациентов с БП и 40 – с ДЭ. В результате выявлено, что имелась лишь тенденция к различию оценивавшихся немоторных проявлений между группами по общему баллу шкалы ($p = 0,07$). Достоверное различие получено в отношении оценки нарушений сна ($p = 0,03$) и запоров ($p = 0,003$); близкий к достоверному результат получен в отношении мочеиспускания ($p = 0,06$). Отсутствие различий между группами при оценке когнитивных, аффективных нарушений, болей, головокружения, усталости объясняется наличием этих синдромов и при хронической сосудистой мозговой недостаточности. Больные с ДЭ оценивали выраженность некоторых симптомов даже в более тяжелой степени, чем пациенты с БП: это касалось головокружения, тревоги. Полученные данные свидетельствуют о том, что часть шкалы MDS-UPDRS, оценивающая немоторные проявления БП, не может использоваться для дифференциальной диагностики, в частности с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, однако это не опровергает возможности выявления немоторных проявлений БП с помощью данной шкалы. Результаты, аналогичные нашим, получены при сопоставлении групп с БП и эссенциальным тремором. Таким образом, выявление немоторных симптомов при БП не позволяет уточнить диагноз, и, следовательно, они не могут

являться дополнительным критерием диагностики. Для ранней диагностики БП и дальнейшего ведения пациентов необходимо учитывать высокую частоту встречаемости запоров. Нарушения сна, выявляющиеся при БП с той же частотой, что и при ДЭ, имеют большую выраженность при БП.

Отдельного внимания заслуживает пункт шкалы MDS-UPDRS, разработанный для выявления синдрома дофаминовой дисрегуляции. Неожиданным результатом настоящего исследования явилась одинаковая частота и выраженность данного осложнения дофаминергической терапии в группах с БП и ДЭ. Поскольку больные с ДЭ не получали лечение леводопой, АДР и, следовательно, у них не может развиваться синдром дофаминовой дисрегуляции, можно сделать вывод о низкой специфичности (возможность получения ложноположительного результата) при использовании пункта 1.6 шкалы. И действительно, предупреждение о возможности получения некорректных данных по этому пункту появилось после анализа использования англоязычного варианта шкалы.

В группе больных с БП немоторные симптомы по общему баллу первой части шкалы MDS-UPDRS несколько чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин. Достоверно тяжелее у мужчин проявляется дневная сонливость ($p = 0,009$). Имеется тенденция к более выраженным проявлениям галлюцинаций и психотических нарушений у женщин ($p = 0,09$). Наиболее сильно влияла на выраженность немоторных симптомов длительность течения БП. При анализе групп с длительностью заболевания до 5 лет и более 5 лет достоверные различия получены по всем пунктам шкалы, а общий балл отличался между группами с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). На ранних сроках заболевания не выявляются синдром дофаминовой дисрегуляции, галлюцинации.

При анализе немоторных проявлений в зависимости от возраста пациента выявлена достоверная разница общего балла первой части шкалы MDS-UPDRS между группами до и после 65 лет.

Клиническую форму БП в настоящее время принято выделять на основании двигательного фенотипа заболевания. Разработка концепции распространенности

поражения нервной системы при БП вызвала бурный рост исследований немоторных проявлений заболевания. В результате возникла необходимость дифференцированного подхода к ведению больных БП с учетом всего комплекса клинических проявлений. Не случайно за последнее десятилетие выполнено 9 исследований с использованием кластерного анализа – многомерного статистического метода, позволяющего на основании сбора разнородных данных, характеризующих выборку, выполнить упорядочивание объектов в сравнительно однородные группы. Результаты проведенных исследований неоднородны, противоречивы, что требует проведения дальнейших исследований в этой области. В настоящем исследовании для кластерного анализа за основу взяты результаты, полученные при помощи шкалы MDS-UPDRS. Также были использованы скрининговые методики выявления когнитивных нарушений. Впервые для объективного подтверждения наличия и выраженности вегетативных расстройств в кластерный анализ включены данные, полученные ритмокардиографическим методом. В результате исследования выделены 4 кластера.

Первый кластер составил 21 пациент (20,2 %). Возраст начала появления двигательных нарушений составил ($56,8 \pm 6,4$) года, длительность заболевания – ($4,1 \pm 2,0$) года. Для пациентов этой группы характерны выраженные двигательные нарушения, особенно мышечная ригидность, акинезия, постуральная неустойчивость при умеренно выраженном треморе. Данный кластер характеризуется также выраженными моторными флюктуациями, умеренно выраженным синдромом дофаминовой дисрегуляции. При анализе немоторных проявлений БП отмечается наличие легких когнитивных расстройств, что подтверждается как данными шкалы MDS-UPDRS, так и проведенными тестами КШОПС и ТРЧ. Несмотря на это, в данной группе возможно развитие галлюцинаций. Аффективные расстройства характеризуются умеренной степенью выраженности, примерно в равной степени у пациентов выражены депрессия, тревога и апатия. Боли и другие сенсорные проявления в данном кластере также выражены незначительно, наблюдается умеренно

выраженная усталость, не связанная с депрессией. Наблюдаются нарушения ночного сна и дневная сонливость умеренной степени. Вегетативные расстройства у пациентов первого кластера оцениваются как легкие: сохранена вегетативная иннервация сердца, не характерны расстройства мочеиспускания, несколько чаще наблюдаются запоры. Таким образом, данный кластер характеризуется грубыми двигательными нарушениями по типу акинетико-ригидного синдрома, из немоторных симптомов у больных необходимо контролировать когнитивные функции и оценивать наличие аффективных расстройств.

Второй кластер составили 36 пациентов (34,6 %). В этой группе возраст появления двигательных симптомов составил ($54,6 \pm 7,1$) года, длительность – ($3,4 \pm 2,4$) года. Двигательные расстройства в данном кластере выражены умеренно, из всех выделенных кластеров в данном наблюдаются наименьшие проявления ригидности, акинезии, постуральной неустойчивости, моторных флюктуаций, синдрома дофаминовой дисрегуляции. Исключение составило наличие тремора, выраженность которого примерно соответствует результатам в других группах. В данной группе пациентов когнитивные нарушения либо отсутствуют, либо выражены в легкой степени, галлюцинации не выявлены ни в одном случае. При оценке аффективных расстройств выявляется умеренно выраженная депрессия, не характерны тревога и апатия. Боль и другие сенсорные нарушения – легкие. Усталость, не связанная с депрессией, также минимальна. Для пациентов этой группы характерны нарушения ночного сна и дневная сонливость умеренной степени. Для данного кластера характерно наличие вегетативных расстройств: отмечаются регистрируемое при РКГ повреждение вегетативных волокон, иннервирующих сердце, нарушение мочеиспускания.

Третий кластер включил 19 пациентов (18,3 %). Возраст начала заболевания составил ($63,3 \pm 5,6$) года при длительности ($5,2 \pm 1,6$) года. Данный кластер характеризуется выраженными двигательными расстройствами: при тестировании по третьей части шкалы MDS-UPDRS получены максимальные баллы в отношении мышечной ригидности, акинезии, тремора, постуральной

неустойчивости. У пациентов этой группы также максимально выражены моторные флюктуации, синдром дофаминовой дизрегуляции. При оценке немоторных проявлений заболевания получены следующие результаты: когнитивные функции хотя и нарушены, но в умеренной степени – при тестировании по шкале КШОПС средний результат составил $(27,1 \pm 0,6)$ балла; в этой группе не характерно развитие галлюцинаций. Аффективные же расстройства у больных данного кластера, напротив, выражены максимально, включая все синдромы: депрессию, тревогу и апатию. На этом фоне больные активно жаловались на боли и другие сенсорные симптомы, у них отмечалась усталость, не связанная с депрессией. Нарушения сна в этой группе пациентов также характеризуются наибольшей степенью выраженности, достоверно отличающейся от других групп. Вегетативные же расстройства в этом кластере – умеренной степени; относительно сохранна иннервация сердца, нарушения мочеиспускания также выражены умеренно. Таким образом, данная группа характеризуется грубыми двигательными расстройствами, а немоторные проявления неоднородны по степени выраженности: грубые аффективные и болевые симптомы, диссомния сочетаются с умеренными когнитивными и вегетативными нарушениями.

Четвертый кластер составили 28 больных (26,9 %). Средний возраст начала заболевания в этой группе $(68,8 \pm 5,4)$ года при длительности $(3,3 \pm 2,2)$ года. Двигательные расстройства в данной группе выражены умеренно по всем пунктам третьей части шкалы MDS-UPDRS. Моторные флюктуации также умеренные, не характерен синдром дофаминовой дизрегуляции. На фоне относительно благоприятного профиля двигательных расстройств в этой группе пациентов выявляются когнитивные нарушения, максимальные по сравнению с другими группами. В данном кластере при тестировании по шкале КШОПС получен результат $(24,1 \pm 1,2)$ балла. Для этих пациентов характерно наличие галлюцинаций. В этом кластере аффективные расстройства выражены умеренно. Боль, другие сенсорные проявления, усталость, не связанная с депрессией, нарушения сна, дневная сонливость выражены умеренно. В данном кластере

наблюдаются выраженные вегетативные расстройства: при РКТ регистрируется автономная кардионевропатия с критическим снижением показателя SDNN до (11 ± 5) мс, сопровождающаяся головокружением в ортостазе; грубо нарушено мочеиспускание, часто имеются запоры. Таким образом, данный кластер характеризуется умеренными двигательными расстройствами в сочетании с некоторыми выраженными немоторными проявлениями: когнитивными и вегетативными нарушениями.

Кластерный анализ, проведенный в настоящем исследовании, позволяет предложить концепцию клинко-патогенетической классификации БП, основывающейся на двух факторах: распространенность дегенеративного процесса и чувствительность к дофаминергической терапии.

Полученные в результате исследования данные позволяют внести принципиальные уточнения в разработку стратегии ведения пациентов с БП.

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

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

Таким образом, подтип БП зависит от сложного взаимодействия таких факторов, как возраст, чувствительность к леводопе, наличие вегетативных и когнитивных расстройств, что отражает различные механизмы заболевания. В результате нами представлена научная концепция болезни Паркинсона в виде модели формирования клинических подтипов этого сложного для диагностики и трудного для лечения заболевания. Тщательно изученная нами семиотика не только давно известных двигательных феноменов, составляющих ядро клинической картины этого заболевания, но и многочисленных еще недостаточно изученных немоторных проявлений болезни Паркинсона на всех стадиях ее развития и вариантах течения в различном возрасте пациентов при кластерном анализе позволила выделить 4 клинических подтипа формирования заболевания. В работе представлена подробная клинико-неврологическая аттестация каждого из этих подтипов. Она включает в себя также новые значимые сведения, полученные при использовании нами редко применяемого при болезни Паркинсона метода исследования – сонографии мозга, позволяющей объективно зарегистрировать первичный морфологический субстрат патологии, а также нейрохирургической методики имплантации электродов в нейроны глубинных структур с их последующей нейростимуляцией. Среди разнообразных немоторных проявлений заболевания особое внимание посвящено углубленному изучению состояния вегетативной нервной системы, в частности деятельности сердца, высокоинформативным методом ритмокардиографии. Охарактеризованы феномены вегетативных (то есть жизненно важных) реакций у пациентов на прием основных препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона. Таким образом, в результате предпринятого исследования получены неизвестные ранее объективные данные, углубляющие знание о природе заболевания, которые должны определять в практической и научной неврологии современный подход к диагностике и дифференциальной диагностике, к лечению и ведению пациентов с болезнью Паркинсона на всех этапах этого неуклонно прогрессирующего заболевания.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

7. При болезни Паркинсона можно выделить особую группу больных со «сверхчувствительностью» к препаратам леводопы, основными критериями которой являются раннее развитие флюктуаций (моторных и немоторных), лекарственные дискинезии на низкой дозе, что приводит к отказу пациентов от приема препарата, а также наличие реакции на звуковую подсказку.

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДР – агонист дофаминовых рецепторов

АОП – активная ортостатическая проба

БАС – боковой амиотрофический склероз

БП – болезнь Паркинсона

БПРН – болезнь Паркинсона с ранним началом (дебют до 45 лет)

ВСП – вариабельность сердечного ритма

ГСМ – глубинная стимуляция мозга

ГСМ-СЯ – глубинная стимуляция мозга в области субталамических ядер

ДДП – доброкачественный дрожательный паркинсонизм

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ИКР – импульсивно-компульсивное расстройство

КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

МАО – моноаминооксидаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМС – немоторные симптомы

ОГ – ортостатическая гипотензия

ПК – парадоксальная кинезия

РКГ – ритмокардиография/ритмокардиограмма

СДД – синдром дофаминовой дисрегуляции

СЯ – субталамические ядра

ТРЧ – тест рисования часов

ТСЧС – транскраниальная сонография черной субстанции

УКН – умеренное когнитивное нарушение

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧС – черная субстанция

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография/электрокардиограмма

MDS-UPDRS – универсальная рейтинговая шкала болезни Паркинсона в модификации международного общества Movement Disorders Society

Pa – проба Ашнера

PWC₁₂₀ – проба с физической нагрузкой до пульса 120 в минуту

RR – среднее значение межсистолических интервалов

SDNN – стандартное отклонение интервалов между зубцами R на электрокардиограмме

UPDRS – универсальная рейтинговая шкала болезни Паркинсона

Vm – проба Вальсальвы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, А. Болевые синдромы у пациентов с болезнью Паркинсона / А. Алексеев, М. Нодель, Е. Подчуфарова // Врач. – 2012. – № 7. – С. 85–88.
2. Алексеева, Н. С. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона / Н. С. Алексеева, С. Н. Иллариошкин, Т. А. Пономарева [и др.] // Неврологический журн. – 2012. – № 1. – С. 10–14.
3. Артемьев, Д. В. Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте / Д. В. Артемьев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 3. – С. 6–11.
4. Богданов, Р. Р. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 15. – С. 42–49.
5. Вереютина, И. А. Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона / И. А. Вереютина, С. Н. Иллариошкин, Е. Ю. Журавлева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 11–15.
6. Ветохина, Т. Н. Подходы к коррекции экстрапирамидных нейрорептических синдромов / Т. Н. Ветохина, Н. В. Федорова // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 13. – С. 102–108.
7. Глозман, Ж. М. Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона / Ж. М. Глозман, Д. В. Артемьев, И. В. Дамулин [и др.] // Вестн. Московского ун-та. – 1994. – № 3. – С. 25–36.
8. Голубев, В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – Москва : МЕДпресс, 1999. – 416 с.
9. Демчук, Н. Д. Возможность коррекции антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина моторных и аффективных симптомов паркинсонизма / Н. Д. Демчук, А. А. Шутов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 9. – С. 29–35.

10. Докадина, Л. В. Паркинсонизм: клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на региональном уровне : дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Докадина. – Москва, 2004. – 125 с.
11. Жукова, И. А. Немоторные проявления болезни Паркинсона / И. А. Жукова, Н. Г. Жукова, В. М. Алифирова // Бюл. сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1–2. – С. 136–141.
12. Жукова, И. А. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / И. А. Жукова, Н. Г. Жукова // Бюл. сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 54–58.
13. Залялова, З. А. Немоторные проявления болезни Паркинсона : метод. пособие для постдипломного образования / З. А. Залялова, Л. А. Яковлева, Э. И. Богданов. – Казань, 2009. – 34 с.
14. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 1. – С. 13–19.
15. Иллариошкин, С. Н. Паркинсонизм с ранним началом / С. Н. Иллариошкин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2006. – № 3. – С. 14–20.
16. Иллариошкин, С. Н. Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы / С. Н. Иллариошкин, П. А. Сломинский, М. И. Шадрин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 23–31.
17. Иллариошкин, С. Н. Паркинсонизм у молодых / С. Н. Иллариошкин // Российский мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 38–41.
18. Катунина, Е. А. Эпидемиология паркинсонизма / Е. А. Катунина, Г. Н. Авакян, Ю. Н. Бездольный [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 11. – С. 76–80.
19. Катунина, Е. А. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях / Е. А. Катунина, Н. В. Титова, Г. Н. Авакян // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 12. – С. 112–118.

20. Корсакова, Н. К. Нейропсихология позднего возраста: обоснование концепции и прикладные аспекты / Н. К. Корсакова // Вестн. Московского ун-та. – 1996. – № 2. – С. 32–37.

21. Кривобородов, Г. Г. Формы урологической патологии и их лечение при болезни Паркинсона / Г. Г. Кривобородов, А. Б. Гехт, Е. Коршунова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 4. – С. 68–72.

22. Кулуа, Т. К. Ночные моторные симптомы болезни Паркинсона и их коррекция трехкомпонентным препаратом леводопа/карбидопа/энтакапон / Т. К. Кулуа, Н. В. Фёдорова, О. А. Поповкина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 9–2. – С. 45–50.

23. Левин, О. С. Сосудистый паркинсонизм / О. С. Левин // Неврологический журн. – 1997. – Т. 2, № 4. – С. 42–51.

24. Левин, О. С. Нарушения сна при болезни Паркинсона / О. С. Левин, Е. А. Ляшенко // Фарматека. – 2014. – № 10–3. – С. 12–19.

25. Левин, О. С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция / О. С. Левин, Ж. М. Глозман // Экстрапирамидные расстройства / под ред. В. Н. Шток, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левиной. – Москва : Медпресс-информ, 2002. – С. 125–152.

26. Левин, О. С. Недвигательные (немоторные) проявления болезни Паркинсона: диагноз и лечение / О. С. Левин // Болезнь Паркинсона и расстройства движений : рук. для врачей по материалам I Нац. конгр., Москва, 22–23 сентября 2008 г. – Москва, 2008. – С. 94–96.

27. Левин, О. С. Леводопа и леводопофобия / О. С. Левин // Неврологический журн. – 2010. – № 4. – С. 4–12.

28. Левин, О. С. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона / О. С. Левин, И. Г. Смоленцева, А. К. Иванов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 3. – С. 90–96.

29. Левин, О. С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание / О. С. Левин // Неврология/Ревматология. – 2011. – № 2. – С. 18–22.

30. Левин, О. С. Коррекция немоторных флюктуаций у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью комбинированного препарата сталево / О. С. Левин, А. К. Иванов, Н. Н. Шиндряева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 1. – С. 38–42.

31. Левин, О. С. Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – 2-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.

32. Левин, О. С. Лекарственный паркинсонизм / О. С. Левин, Н. Н. Шиндряева, М. А. Аникина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 76–81.

33. Левин, О. С. Резистентность к лечению леводопой больных паркинсонизмом: причины, методология оценки и возможности преодоления / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 3. – С. 33–39.

34. Литвиненко, И. В. Кортико-базальная дегенерация: трудности в клинической диагностике и возможности современной нейровизуализации / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, С. Ю. Киртаев [и др.] // Неврологический журн. – 2004. – Т. 9, № 5. – С. 21.

35. Литвиненко, И. В. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, А. В. Шатова [и др.] // Вестн. Рос. военно-мед. академии. – 2007. – Т. 3. – С. 43–49.

36. Литвиненко, И. В. Боль и депрессия при болезни Паркинсона: новые терапевтические возможности прамипексола / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, В. И. Могильная // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 11. – С. 36–38.

37. Лихачев, С. А. Оптикинети́ческий нистагм при болезни Паркинсона / С. А. Лихачев, О. А. Аленикова // Вестн. оториноларингологии. – 2013. – № 1. – С. 41–45.

38. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А. Р. Лурия. – Москва : Академический проект, 2000. – 512 с.

39. Ляшенко, Е. А. Расстройства сна и бодрствования при болезни Паркинсона / Е. А. Ляшенко, М. Г. Полуэктов, О. С. Левин // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 12. – С. 72–81.

40. Миронова, Т. Ф. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца / Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов. – Челябинск, 1998. – 164 с.

41. Миронова, Т. Ф. Дисфункция синоатриального узла сердца и клинический анализ вариабельности сердечного ритма / Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов // Вестн. Удмуртского ун-та. – 2012. – № 6–1. – С. 87–96.

42. Нодель, М. Р. Камптокормия при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель, Д. В. Артемьев // Неврологический журн. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 19.

43. Нодель, М. Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель, Н. Н. Яхно // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 2. – С. 3–8.

44. Нодель, М. Р. Утомляемость при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 9. – С. 23–26.

45. Нодель, М. Р. Депрессия при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 4. – С. 11–17.

46. Нодель, М. Р. Случаи дебюта первичного паркинсонизма с дистонии / М. Р. Нодель, С. Н. Иллариошкин, Н. Н. Яхно // Неврологический журн. – 2010. – № 3. – С. 18–25.

47. Нодель, М. Р. Клинические особенности и лечение двигательных нарушений болезни Паркинсона / М. Р. Нодель // Медицинский совет. – 2012. – № 4. – С. 30–36.

48. Нодель, М. Р. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона: комплексный подход к терапии / М. Р. Нодель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 1. – С. 43–48.

49. Обухова, А. В. Паркинсонизм на специализированном амбулаторном приеме / А. В. Обухова, Д. В. Артемьев // Неврологический журн. – 2009. – № 6. – С. 48–54.

50. Похабов, Д. В. Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2, № 4. – С. 4–9.

51. Похабов, Д. В. Диагностика и лечение нарушений ходьбы при паркинсонизме : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д. В. Похабов. – Иркутск, 2009. – 49 с.

52. Похабов, Д. В. Нарушения ходьбы при паркинсонизме. Новые возможности в диагностике, лечении и нейропротекции / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // Бюл. сибирской медицины. – 2011. – № 2. – С. 147–153.

53. Раздорская, В. В. Сценарии развития дебютных форм болезни Паркинсона / В. В. Раздорская, О. Н. Воскресенская, Г. К. Юдина // Руководство для врачей : материалы II нац. конгр. по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – Москва, 2011. – С. 48–50.

54. Саютина, С. Б. Проблемы диагностики и лечения болезни Паркинсона в Иркутской области / С. Б. Саютина, В. В. Шпрах, М. А. Валиулин [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2009. – № 7. – С. 173–175.

55. Стёпкина, Д. А. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона / Д. А. Стёпкина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 13–20.

56. Томский, А. А. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона / А. А. Томский, Е. В. Бриль, В. А. Шабалов [и др.] // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2006. – № 3. – С. 14–17.

57. Торган, Т. И. Немоторные симптомы болезни Паркинсона / Т. И. Торган, Т. В. Байдина // Саратовский науч.-мед. журн. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 535–538.

58. Федорова, Н. В. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона / Н. В. Федорова, А. В. Мирецкая // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 2. – С. 36–39.

59. Федорова, Н. В. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов / Н. В. Федорова, Т. Н. Ветохина // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 3. – С. 18–24.

60. Фёдорова, Н. В. Нарушения речи и голоса, их влияние на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона / Н. В. Фёдорова, Ф. К. Текаева, О. С. Орлова // Рос. оториноларингология. – 2009. – № 4. – С. 152–155.

61. Федорова, Н. В. Современные подходы к коррекции вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / Н. В. Федорова, А. Ю. Яблонская // Уральский мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 79–82.

62. Федорова, Н. В. Депрессия, апатия и ангедония при болезни Паркинсона: механизмы развития немоторных проявлений и подходы к коррекции / Н. В. Федорова, А. В. Никитина // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 31–36.

63. Хидиятова, И. М. Исследование влияния полиморфизма гена СОМТ на характер клинического течения болезни Паркинсона / И. М. Хидиятова, Г. Н. Ахмадеева, И. Р. Гилязова [и др.] // Неврологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 22–27.

64. Чечёткин, А. О. Транскраниальная сонография в диагностике болезни Паркинсона / А. О. Чечёткин, Е. Ю. Федотова, С. Н. Иллариошкин [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: по материалам I нац. конгр. – Москва, 2008. – С. 142–146.

65. Шток, В. Н. Лечение паркинсонизма / В. Н. Шток, Н. В. Федорова. – Москва, 1997. – 196 с.

66. Экстрапирамидные расстройства : рук. по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – Москва : Медпресс-информ, 2002. – 608 с.

67. Яхно, Н. Н. Дисциркуляторная энцефалопатия : метод. рекомендации / Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин ; под ред. Н. Н. Яхно. – Москва : РКИ Сорверо пресс, 2004. – 32 с.

68. Aarsland, D. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress / D. Aarsland, J. P. Larsen, K. Karlsen, N. G. Lim, E. Tandberg // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 1999. – 14. – P. 866–874.

69. Aarsland, D. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study / D. Aarsland, K. Laake, J. P. Larsen, C. J. Janvin // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – 72. – P. 708–712.

70. Aarsland, D. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease / D. Aarsland, J. Zaccai, C. Brayne // *Mov. Disord.* – 2005. – 20. – P. 1255–1263.

71. Abbott, R. D. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies / R. D. Abbott, G. W. Ross, H. Petrovitch [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – 22. – P. 1581–1586.

72. Aerts, M. B. Is heart rate variability related to gait impairment in patients with Parkinson's disease? A pilot study / M. B. Aerts, N. E. Synhaeve, A. Mirelman [et al.] // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2009. – Vol. 15. – P. 712–715.

73. Akincioglu, C. Cardiac innervation and clinical correlates in idiopathic Parkinson's disease / C. Akincioglu, M. Unlu, T. Tunc // *Nucl. Med. Commun.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 267–271.

74. Alexander, G. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex / G. E. Alexander, M. R. DeLong, P. L. Strick // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1986. – 9. – P. 357–381.

75. Alvarez-Erviti, L. Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission / L. Alvarez-Erviti, Y. Seow, A. H. Schapira [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2011. – Vol. 42. – P. 360–367.

76. Alves, G. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease / G. Alves, J. P. Larsen, M. Emre [et al.] // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1123–1130.

77. Amino, T. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease / T. Amino, S. Orimo, Y. Itoh [et al.] // *Brain. Pathol.* – 2005. – 15. – P. 29–34.

78. Andersen, E. B. Sympathetic vasoconstrictor reflexes in Parkinson's disease with autonomic dysfunction / E. B. Andersen, F. Boesen // Clin. Auton. Res. – 1997. – Vol. 7, № 1. – P. 5–11.
79. Appenzeller, O. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome / O. Appenzeller, J. E. Goss // Arch. Neurol. – 1971. – Vol. 24, № 1. – P. 50–57.
80. Aquino, C. Restless genital syndrome in Parkinson disease / C. Aquino, T. Mestre, A. E. Lang // JAMA Neurol. – 2014. – 71 (12). – P. 1559–1561.
81. Arora, A. Problem based review: a patient with Parkinson's disease / A. Arora, P. Fletcher // Acute Med. – 2013. – 12 (4). – P. 246–250.
82. Asari, S. Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease / S. Asari, K. Fujimoto, A. Miyauchi [et al.] // BMC Neurol. – 2011. – Vol. 23. – P. 11–35.
83. Asmus, F. Kick and rush: paradoxical kinesia in Parkinson disease / F. Asmus, H. Huber, T. Gasser [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 71, № 9. – P. 695.
84. Bagetta, V. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease / V. Bagetta, V. Ghiglieri, C. Sgobio [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 2010. – 38. – P. 493–497.
85. Baizabal-Carvallo, J. Movement disorders in autoimmune diseases / J. Baizabal-Carvallo, J. Jankovic // Mov. Disord. – 2012. – 27 (8). – P. 935–946.
86. Barker, R. Mild cognitive impairment and Parkinson's disease – something to remember / R. Barker, C. Williams-Gray // J. Parkinsons. Dis. – 2014. – 4 (4). – P. 651–656.
87. Barone, P. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease / P. Barone, A. Antonini, C. Colosimo [et al.] // Mov Disord. – 2009. – Vol. 24. – P. 1641–1649.
88. Beach, T. G. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders / T. G. Beach, C. H. Adler, L. I. Sue [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2010. – Vol. 119, № 6. – P. 689–702.
89. Becker, G. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound / G. Becker, D. Berg // Mov. Disord. – 2001. – Vol. 16. – P. 23–32.

90. Benarroch, E. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease / E. Benarroch, A. Schmeichel, P. Low [et al.] // *Brain*. – 2005. – 128. – P. 338–344.

91. Benarroch, E. E. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body diseases / E. E. Benarroch, A. M. Schmeichel, P. Sandroni [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 378–383.

92. Bender, A. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease / A. Bender, K. J. Krishnan, C. M. Morris [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 515–517.

93. Berg, D. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects / D. Berg, C. Siefker, P. Ruprecht-Dorfler [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56. – P. 13–17.

94. Berg, D. Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease ultrasonography as a biomarker / D. Berg, H. Hochstrasser, K. Schweitzer [et al.] // *Neurotox. Res.* – 2006. – Vol. 9. – P. 1–13.

95. Berg, D. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection / D. Berg // *J. Neural. Transm.* – 2006. – Suppl. – P. 123–132.

96. Berg, D. Defining At-Risk Populations for Parkinson's Disease: Lessons From Ongoing Studies / D. Berg, K. Marek, G. W. Ross // *Movement Disorders*. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 656–665.

97. Berg, D. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease / D. Berg, S. Behnke, K. Seppi [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – 28 (2). – P. 216–219.

98. Berg, D. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease / D. Berg, R. B. Postuma, B. Bloem [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – 29 (4). – P. 454–462.

99. Bhidayasiri, R. Motor complications in Parkinson disease: clinical manifestations and management / R. Bhidayasiri, D. D. Truong // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 266, № 1–2. – P. 204–215.

100. Bloch, A. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects / A. Bloch, A. Probst, H. Bissig // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 284–295.

101. Bo, Y. U. Yi-ming Study of an integrated non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease / Y. U. Bo, XIAO Zhi-ying, L. I. Jia-zhen [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2010. – Vol. 123, № 11. – P. 1436–1440.

102. Bohlhalter, S. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome / S. Bohlhalter, G. Kaegi // *Swiss Med. Wkly*. – 2011. – Vol. 141. – P. w13293.

103. Bohnen, N. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study / N. I. Bohnen, D. I. Kaufer, L. S. Ivancov [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2003. – 60. – P. 1745–1748.

104. Boller, F. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors / F. Boller, D. Passafiume, N. C. Keefe // *Arch. Neurol.* – 1984. – 41 (5). – P. 485–490.

105. Bonanni, L. Paradoxical kinesia in parkinsonian patients surviving earthquake / L. Bonanni, A. Thomas, M. Onofri // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1302–1304.

106. Bonifati, V. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes / V. Bonifati, C. F. Rohe, G. J. Breedveld [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65. – P. 87–95.

107. Bonifati, V. LRRK2 low-penetrance mutations (Gly2019Ser) and risk alleles (Gly2385Arg)-linking familial and sporadic Parkinson's disease / V. Bonifati // *Neurochem. Res.* – 2007. – Vol. 32. – P. 1700–1708.

108. Bouhaddi, M. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy / M. Bouhaddi, F. Vuillier, J. O. Fortrat [et al.] // *Auton. Neurosci.* – 2004. – Vol. 116. – P. 30–38.

109. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rub [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2003. – Vol. 24. – P. 197–211.

110. Braak, H. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology / H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rub [et al.] // *Cell and Tissue Research*. – 2004. – Vol. 318, № 1. – P. 121–134.

111. Braak, H. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons / H. Braak, M. Sastre, J. R. Bohl [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2007. – Vol. 113, № 4. – P. 421–429.

112. Brigo, F. [¹²³I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis / F. Brigo, A. Martinella, R. Erro, M. Tinazzi // *Eur. J. Neurol*. – 2014. – 21 (11). – P. 1369–1390.

113. Brown R., Duma S.R., G.A., Macefield V. A comparison of heart rate variability in subjects with Parkinson's disease or extrapyramidal motor slowing: Is heart rate variability a reliable indicator of autonomic dysfunction in Parkinson's disease? *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 149 [2009] 1–126. P. 71.

114. Burdick, D. J. Mydriasis in a Parkinson disease patient on low-dose carbidopa/levodopa / D. J. Burdick, A. Griffith, P. Agarwal // *Mov. Disord*. – 2013. – 28 (3). – P. 295.

115. Calabresi, P. Synaptic plasticity, dopamine and Parkinson's disease: one step ahead / P. Calabresi, N. B. Mercuri, M. Di Filippo // *Brain*. – 2009. – 132. – P. 285–287.

116. Calabresi, P. «Lazy» nigrostriatal synapses in the heterozygous PINK1 mouse model of familial Parkinson's disease / P. Calabresi, V. Ghiglieri // *Mov. Disord*. – 2014. – 29 (1). – P. 11–14.

117. Camerlingo, M. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: long-term effects of levodopa treatment on de novo patients / M. Camerlingo, B. Ferraro, G. C. Gazzaniga [et al.] // *Acta Neurol. Scand*. – 1990. – Vol. 81, № 4. – P. 346–348.

118. Chan, C. S. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease / C. S. Chan, J. N. Guzman, E. Ilijic [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 447, № 7148. – P. 1081–1086.

119. Chaudhuri, K. R. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management / K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, A. H. Schapira // *Lancet Neurol*. – 2006. – № 5. – P. 235–245.

120. Chaudhuri, K. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment / K. R. Chaudhuri, A. H. Schapira // *Lancet Neurol*. – 2009. – 8. – P. 464–474.

121. Chen, S. Y. Association of heart rate variability with clinical outcome in parkinsonian patients after subthalamic deep brain stimulation: a retrospective cohort study / S. Y. Chen, C. C. Yang, T. B. Kuo [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 110, № 9. – P. 593–599.

122. Cheshire, P. Influence of Single Nucleotide Polymorphisms in COMT, MAO-A and BDNF Genes on Dyskinesias and Levodopa Use in Parkinson's Disease / P. Cheshire, K. Bertram, H. Ling [et al.] // *Neurodegener. Dis.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 24–28.

123. Chou, K. L. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease / K. L. Chou, J. L. Taylor, P. G. Patil // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 966–969.

124. Chung, E. MIBG Scintigraphy for Differentiating Parkinson's Disease with Autonomic Dysfunction from Parkinsonism-Predominant Multiple System Atrophy / E. Chung, W. Lee, W. Yoon [et al.] // *Movement Disorders*. – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 1650–1655.

125. Churchyard, A. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease / A. Churchyard, C. J. Mathias, P. Boonkongchuen [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 63, № 2. – P. 228–234.

126. Cools, R. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands / R. Cools, R. A. Barker, B. J. Sahakian [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2001. – 11. – P. 1136–1143.

127. Cools, R. Dopaminergic modulation of high level cognition in Parkinson's disease: the role of prefrontal cortex by PET / R. Cools, E. Stefanova, R. A. Barker [et al.] // *Brain.* – 2002. – 125. – P. 584–594.

128. Courbon, F. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease / F. Courbon, C. Brefel-Courbon, C. Thalamas [et al.] // *Mov. Disord.* – 2003. – Vol. 18, № 8. – P. 890–897.

129. Dauer, W. Parkinson's disease: mechanisms and models / W. Dauer, S. Przedborski // *Neuron.* – 2003. – Vol. 39, № 6. – P. 889–909.

130. de la Fuente-Fernandez, R. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease / R. de la Fuente-Fernandez, M. Schulzer, L. Kuramoto [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2011. – 69. – P. 803–810.

131. de Lau, L. M. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival / L. M. de Lau, D. Verbaan, S. M. van Rooden [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 150–151.

132. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease / ed. by G. H. Baltuch, M. B. Stern. – New York : Informa Healthcare USA, 2007. – 349 p.

133. Deguchi, K. Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease – a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy / K. Deguchi, I. Sasaki, M. Tsukaguchi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2002. – Vol. 199. – P. 31–37.

134. DeKosky, S. T. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders / S. T. DeKosky, K. Marek // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 830–834.

135. DelleDonne, A. Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease / A. DelleDonne, K. Klos, H. Fujishiro [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2008. – 65. – P. 1074–1080.

136. Deuschl, G. Benign tremulous Parkinson's disease: a misnomer? / G. Deuschl // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 117–119.
137. Devos, D. Heart rate variability and Parkinson's disease severity / D. Devos, M. Kroumova, R. Bordet [et al.] // *J. Neural. Transm.* – 2003. – Vol. 110. – P. 997–1011.
138. Di Fonzo, A. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome / A. Di Fonzo, M. C. Dekker, P. Montagna [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 240–245.
139. Dickson, D. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease / D. W. Dickson, H. Fujishiro, A. DelleDonne [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2008. – 115. – P. 437–444.
140. Dickson, D. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease / D. Dickson, H. Fujishiro, C. Orr [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2009. – 15 (Suppl 3). – P. S1–S5.
141. Dissanayaka, N. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors / N. Dissanayaka, A. Sellbach, S. Matheson [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – 25 (7). – P. 838–845.
142. Djarmati, A. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) mutations in early-onset Parkinson disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients / A. Djarmati, K. Hedrich, M. Svetel [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 23. – P. 525.
143. Djaldetti, R. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease / R. Djaldetti, N. Lev, E. Melamed // *Mov. Disord.* – 2009. – 24. – P. 793–800.
144. Double, K. Selective cell death in neurodegeneration: why are some neurons spared in vulnerable regions? / K. L. Double, S. Reyes, E. L. Werry, G. M. Halliday // *Prog. Neurobiol.* – 2010. – 92. – P. 316–329.
145. Downes, J. Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction / J. J. Downes, A. C. Roberts, B. Sahakian [et al.] // *J. Neuropsychologia.* – 1989. – 27. – P. 1329–1343.

146. Dubois, B. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study / B. Dubois, E. Tolosa, R. Katzenschlager [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – 27 (10). – P. 1230–1238.

147. Dugger, B. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies / B. N. Dugger, B. F. Boeve, M. E. Murray [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – 27. – P. 72–78.

148. Dujardin, K. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients / K. Dujardin, L. Defebvre, A. Duhamel [et al.] // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251. – P. 1383–1392.

149. Dujardin, K. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: Relationship with other non-motor symptoms / K. Dujardin, C. Langlois, L. Plomhause [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – Nov. 5. – P. 1796–1801.

150. Duncan, G. W. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern / G. W. Duncan, T. K. Khoo, A. J. Yarnall [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e46813.

151. Duncan, G. W. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms / G. W. Duncan, T. K. Khoo, A. J. Yarnall [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 195–202.

152. Ebersbach, G. Clinical syndromes: Parkinsonian gait / G. Ebersbach, C. Moreau, F. Gandor [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – 28 (11). – P. 1552–1559.

153. Edwards, M. J. Immediate response to botulinum toxin injections in patients with fixed dystonia / M. J. Edwards, K. P. Bhatia, C. Cordivari // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 917–918.

154. Eggers, C. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT SPECT / C. Eggers, D. Kahraman, G. Fink [et al.] // *Basal Ganglia.* – 2011. – 1. – P. 34.

155. Elbaz, A. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease / A. Elbaz, J. H. Bower, D. M. Maraganore [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 55, № 1. – P. 25–31.

156. Emre, M. Dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre // *Lancet Neurol.* – 2003. – 2. – P. 229–237.
157. Emre, M. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre, D. Aarsland, A. Albanese [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – 351. – P. 2509–2518.
158. Erola, T. Subthalamic nucleus deep brain stimulation does not alter long-term heart rate variability in Parkinson's disease / T. Erola, T. Haapaniemi, E. Heikkinen [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 286–288.
159. Erro, R. A cluster analysis on newly diagnosed untreated PD patients / R. Erro, C. Vitale, M. Picillo [et al.] // *Movement Disorders.* – 2013. – Vol. 28, Suppl 1. – P. S312–314.
160. Erro, R. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients / R. Erro, C. Vitale, M. Amboni [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e70244.
161. Fahn, S. Classification of movement disorders / S. Fahn // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 947–957.
162. Fahn, S. Principles and Practice of Movement Disorders / S. Fahn, J. Jankovic, M. Hallett. – 2nd ed. – Philadelphia : Elsevier, 2011. – 556 p.
163. Ferrer, I. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease / I. Ferrer, A. Martinez, R. Blanco, E. Dalfo, M. Carmona // *J. Neural. Transm.* – 2011. – 118. – P. 821–839.
164. Foltynie, T. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease / T. Foltynie, C. Brayne, R. A. Barker // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249. – P. 138–145.
165. Foltynie, T. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study / T. Foltynie, C. E. Brayne, T. W. Robbins [et al.] // *Brain.* – 2004. – 127. – P. 550–560.
166. Frank, C. Approach to diagnosis of Parkinson disease / C. Frank, G. Pari, J. P. Rossiter // *Can. Fam. Physician.* – 2006. – Vol. 52. – P. 862–868.

167. Fujishiro, H. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease / H. Fujishiro, R. Frigerio, M. Burnett [et al.] // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1085–1092.
168. Garcia-Ruiz, P. Very long-standing Parkinson's disease / P. Garcia-Ruiz, J. del Val, A. Herranz // *Eur. Neurol.* – 2013. – 70 (3–4). – P. 172–174.
169. Gallagher, D. A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease / D. A. Gallagher, C. G. Goetz, G. Stebbins // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 79–83.
170. Galvin, J. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia / J. Galvin, J. Pollack, J. Morris // *Neurology*. – 2006. – 67. – P. 1605–1611.
171. Gasparoli, E. Clinical predictors in Parkinson's disease / E. Gasparoli, D. Delibori, G. Polesello [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2002. – Vol. 23. – P. S77–S78.
172. Giorelli, M. Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study / M. Giorelli, J. Bagnoli, L. Consiglio [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2014. – 20(1). – P. 17–21.
173. Goetz, C. G. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease / C. G. Goetz, W. Lutge, C. M. Tanner // *Neurology*. – 1986. – Vol. 36, № 1. – P. 73–75.
174. Goetz, C. G. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results / C. G. Goetz, B. C. Tilley, S. R. Shaftman [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2129–2170.
175. Goetz, C. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease / C. G. Goetz, // *Mov. Disord.* – 2010. – 25 Suppl 1. – P. S104–109.
176. Goetz, C. G. Dopamine dysregulation syndrome item from the MDS-UPDRS / C. G. Goetz, B. C. Tilley, G. T. Stebbins // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 166.
177. Golbe, L. I. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review / L. I. Golbe // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41, № 2 (Pt. 1). – P. 168–173.

178. Goldman, J. Diagnosing PD-MCI by MDS task force criteria: How many and which neuropsychological tests? / J. Goldman, S. Holden, B. Ouyang // *Mov. Disord.* – 2014. – Dec. – doi: 10.1002/mds.26084.

179. Goldstein, D. S. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease / D. S. Goldstein, C. Holmes, S. T. Li // *Ann. Intern.* – 2000. – Vol. 133, № 5. – P. 338–347.

180. Goldstein, D. S. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease / D. S. Goldstein, C. Holmes, R. Dendi [et al.] // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58. – P. 1247–1255.

181. Goldstein, D. S. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson's disease with orthostatic hypotension: independence from Levodopa treatment / D. S. Goldstein, B. A. Eldadah, C. Holmes [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1333–1339.

182. Graham, J. M. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes / J. M. Graham, H. J. Sagar // *Mov. Disord.* – 1999. – Vol. 14. – P. 10–20.

183. Guimaraes, J. Acute renal failure in patients with bilateral deep brain stimulation / J. Guimaraes, A. Vieira-Coelho, M. Rosas [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – 25. – P. 2462–2464.

184. Guimaraes, J. Weight variation before and after surgery in Parkinson's disease: a noradrenergic modulation? / J. Guimaraes, E. Moura, M. A. Vieira-Coelho, C. Garrett // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27 (9). – P. 1078–1082.

185. Haapaniemi, T. H. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease / T. H. Haapaniemi, V. Pursiainen, J. T. Korpelainen // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 70, № 3. – P. 305–310.

186. Haensch, C. A. Beat-to-beat blood pressure analysis after premature ventricular contraction indicates sensitive baroreceptor dysfunction in Parkinson's disease / C. A. Haensch, J. Jorg // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P. 486–491.

187. Haensch, C. A. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease / C. A. Haensch,

H. Lerch, J. Jorg [et al.] // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2009. – Vol. 15. – P. 134–137.

188. Hagenah, J. Distinguishing early-onset PD from dopa-responsive dystonia with transcranial sonography / J. Hagenah, K. Hedrich, B. Becker [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 1951–1952.

189. Halliday, G. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease / G. Halliday, M. Hely, W. Reid [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2008. – Vol. 115. – P. 409–415.

190. Harada, T. Circadian rhythm of heart-rate variability and autonomic cardiovascular regulation in Parkinson's disease / T. Harada, F. Ishizaki, M. Hamada [et al.] // *The Autonomic Nervous System*. – 2009. – Vol. 46. – P. 333–340.

191. Hardie, R. Problems and unanswered questions concerning levodopa treatment in Parkinson's disease / R. J. Hardie // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1999. – 66 (2). – P. 77–82.

192. Hausdorff, J. M. Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease / J. M. Hausdorff, J. Lowenthal, T. Herman [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 26. – P. 2369–2375.

193. Hawkes, C. H. A timeline for Parkinson's disease / C. H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 79–84.

194. Healy, D. G. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study / D. G. Healy, M. Falchi, S. S. O'Sullivan [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2008. – № 7. – P. 583–590.

195. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Eur. Heart. J.* – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 354–381.

196. Hellwig, S. Transcranial sonography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: ahead-to-head comparison / S. Hellwig, M. Reinhard, F. Amtage [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – 21 (6). – P. 860–866.

197. Hinnell, C. PROMS-PD Study Group. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? / C. Hinnell, C. S. Hurt, S. Landau [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 236–241.
198. Hirsch, E. C. Nondopaminergic neurons in Parkinson's disease / E. C. Hirsch, G. Orieux, M. P. Muriel [et al.] // *Adv. Neurol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 29–37.
199. Hirsch, E. C. Pathogenesis of Parkinson's disease / E. C. Hirsch, P. Jenner, S. Przedborski // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 24–30.
200. Hughes, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases / A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 55. – P. 181–184.
201. Hughes, A. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service / A. J. Hughes, S. E. Daniel, Y. Ben-Shlomo, A. J. Lees // *Brain.* – 2002. – 125. – P. 861–870.
202. International Parkinson's Disease Genomics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium. A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson's disease // *PLoS Genet.* – 2011. – № 7. – P. e1002142.
203. Jahanshahi, M. Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity / M. Jahanshahi, I. Obeso, C. Baunez [et al.] // *Mov. Disord.* – 2015. – Feb.; 30 (2). – P. 128–140.
204. Jain, S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease / S. Jain // *Parkinsonism and Related Disorders.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 77–83.
205. Jankovic, J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations / J. Jankovic // *Mov. Disord.* – 2005. – Vol. 20, Suppl 11. – P. S11–S16.
206. Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis / J. Jankovic // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – 79. – P. 368–376.
207. Janvin, C. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia / C. Janvin, D. Aarsland, J. P. Larsen, K. Hugdahl // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2003. – 15 (3). – P. 126–31.

208. Jellinger, K. A. Post mortem studies in Parkinson's disease – is it possible to detect brain areas for specific symptoms? / K. A. Jellinger // J. Neural. Transm. Suppl. – 1999. – Vol. 56. – P. 1–29.

209. Jellinger, K. Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinico-pathological study / K. Jellinger // J. Neural Transm. 2007. – Suppl. – P. 91–104.

210. Jellinger, K. A. Formation and development of Lewy pathology: a critical update / K. A. Jellinger // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256, Suppl. 3. – P. 270–279.

211. Jellinger, K. A. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update / K. A. Jellinger // J. Cell. Mol. Med. – 2010. – 14. – P. 457–487.

212. Jellinger, K. A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts / K. A. Jellinger // Mov. Disord. – 2012. – 27 (1). – P. 8–30.

213. Josephs, K. A. Benign tremulous parkinsonism. Arch / K. A. Josephs, J. Y. Matsumoto, J. E. Ahlskog // Neurol. – 2006. – Vol. 63, № 3. – P. 354–357.

214. Kallio, M. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease / M. Kallio, T. Haapaniemi, J. Turkka [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 667–672.

215. Karachi, C. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease / C. Karachi, D. Grabli, F. A. Bernard [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120. – P. 2745–2754.

216. Kehagia, A. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease / A. A. Kehagia, R. A. Barker, T. W. Robbins // Lancet Neurol. – 2010. – 9. – P. 1200–1213.

217. Kehagia, A. A. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine / A. A. Kehagia, C. R. Housden, R. Regenthal [et al.] // Brain. – 2014. – 137 (Pt 7). – P. 1986–1997.

218. Kempster, P. A. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study / P. A. Kempster, S. S. O'Sullivan, J. L. Holton [et al.] // Brain. – 2010. – Vol. 133 (Pt. 6). – P. 1755–1762.

219. Kempster, P. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study / P.A. Kempster, D.R. Williams, M. Selikhova // *Brain*. – 2007. – 130 (Pt 8). – P. 2123–2138.

220. Kiefer, M. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus / M. Kiefer, A. Unterberg // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2012. – Vol. 109, № 1–2. – P. 15–25.

221. Kim, J. S. Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms / J. S. Kim, K. S. Lee, I. U. Song [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 270, № 1–2. – P. 122–126.

222. Kimura, K. Cardiac «Bradykinesia» in advanced Parkinson's disease / K. Kimura, S. H. Yoon, K. Fukuda [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007 – 22 (5). – P. 750–752.

223. Klein, C. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism / C. Klein, K. Lohmann-Hedrich, E. Rogaeva [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2007. – № 6. – P. 652–662.

224. Klos, K. J. Alphasynuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals / K. J. Klos, J. E. Ahlskog, K. A. Josephs [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, № 7. – P. 1100–1102.

225. Kocer, A. Assesment of P wave duration and dispersion in Parkinson's disease / A. Kocer, O. Karakaya, I. Barutcu [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 718–723.

226. Kordower, J. H. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease / J. H. Kordower, Y. Chu, R. A. Hauser [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 504–506.

227. Kordower, J. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report / J. Kordower, Y. Chu, R. Hauser [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – 23. – P. 2303–2306.

228. Kostić, V. S. Treatment of young-onset Parkinson's disease: role of dopamine receptor agonists / V. S. Kostić // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2009. – Suppl. 4. – P. S71–75.

229. Ku, S. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia / S. Ku, G. A. Glass // *Mov. Disord.* – 2010. – 25. – P. 1177–1182.

230. Kujawa, K. Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease / K. Kujawa, S. Leurgans, R. Raman [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2000. – Vol. 57, № 10. – P. 1461–1463.

231. Kurlan, R. «Levodopa phobia»: a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease / R. Kurlan // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 923–924.

232. Kwon, D. H. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease / D. H. Kwon, J. M. Kim, S. H. Oh [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – 71 (2). – P. 267–277.

233. Lang, A. E. Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale experiences in daily living: Longitudinal changes and correlation with other assessments / A. E. Lang, S. Eberly, C. G. Goetz [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 14. – P. 1980–1986.

234. Lange, K. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction / K. W. Lange, T. W. Robbins, C. D. Marsden [et al.] // *Psychopharmacology.* – 1992. – 107. – P. 394–404.

235. Langston, J. W. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg / J. W. Langston // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 591–596.

236. Larsen, J. P. Parkinson's disease as community health problem: study in Norwegian nursing homes. The Norwegian Study Group of Parkinson's Disease in the Elderly / J. P. Larsen // *BMJ.* – 1991. – Vol. 303. – P. 741–743.

237. Lees, A. Parkinson's disease / A. J. Lees, J. Hardy, T. Revesz // *Lancet.* – 2009. – 373. – P. 2055–2066.

238. Lehericy, S. 7 tesla magnetic resonance imaging: A closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease / S. Lehericy, E. Bardinet, C. Poupon [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – 29 (13). – P. 1574–1581.

239. Levy, G. The association of incident dementia with mortality in PD / G. Levy, M. X. Tang, E. D. Louis [et al.] // *Neurology.* – 2002. – 59. – P. 1708–1713.

240. Lewis, S. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans / S. J. G. Lewis, A. Dove, T. W. Robbins [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2004. – 19. – P. 755–760.

241. Lewis, S. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease / S. Lewis, A. Slabosz, T. W. Robbins [et al.] // *Neuropsychologia.* – 2005. – 43. – P. 823–832.

242. Lewis, S. J. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach / S. J. Lewis, T. Foltynie, A. D. Blackwell [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 343–348.

243. LeWitt, P. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics / P. LeWitt // *Mov. Disord.* – 2015. – Jan.; 30 (1). – P. 64–72.

244. Li, J. Y. Characterization of Lewy body pathology in 12- and 16-year-old intrastriatal mesencephalic grafts surviving in a patient with Parkinson's disease / J. Y. Li, E. Englund, H. Widner [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 1091–1096.

245. Li, X. Impact of psychiatric disorders on Parkinson's disease / X. Li, J. Sundquist, H. Hwang [et al.] // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255. – P. 31–36.

246. Libow, L. Parkinson's disease dementia: a diminished role for the Lewy body / L. Libow, P. Frisina, V. Haroutunian [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2009. – 15. – P. 572–575.

247. Lippa, C. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers / C. F. Lippa, J. E. Duda, M. Grossman [et al.] // *Neurology.* – 2007. – 68. – P. 812–819.

248. Liu, K. D. The effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on heart rate variability in patients with Parkinson's disease / K. D. Liu, D. E. Shan, T. B. Kuo [et al.] // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, № 7. – P. 1714–1723.

249. Ludwig, J. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease / J. Ludwig, P. Remien, C. Guballa [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78, № 7. – P. 742–745.

250. Lv, Z. Increased iron levels correlate with the selective nigral dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease/ Z. Lv, H. Jiang, H. Xu, N. Xie, J. Song // J. Neural. Transm. – 2011. – 118. – P. 361–369.

251. MacDonald, V. Selective loss of pyramidal neurons in the pre-supplementary motor cortex in Parkinson's disease / V. MacDonald, G. M. Halliday // Mov. Disord. – 2002. – Vol. 17. – P. 1166–1173.

252. Mackinnon, C. D. New strides in wearable sensor technology / C. D. Mackinnon // Mov. Disord. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1025–1026.

253. Mahieux, F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease / F. Mahieux, G. Fénelon, A. Flahault // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – 64 (2). – P. 178–183.

254. Marek, K. Can we image premotor Parkinson disease? / K. Marek, D. Jennings // Neurology. – 2009. – Vol. 72, Suppl 7. – P. S21–S26.

255. Marras, C. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review / C. Marras, P. Rochon, A. E. Lang // Arch. Neurol. – 2002. – Vol. 59, № 11. – P. 1724–1728.

256. Marras, C. The tools of the trade: a state of the art «How to Assess Cognition» in the patient with Parkinson's disease / C. Marras, A. Tröster, J. Kulisevsky, G. Stebbins // Mov. Disord. – 2014. – 29 (5). – P. 584–596.

257. Marsh, L. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study / L. Marsh, K. Biglan, M. Gerstenhaber [et al.] // Mov. Disord. – 2009. – 24. – P. 277–282.

258. Martignoni, E. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease / E. Martignoni, C. Tassorelli, G. Nappi // Parkinsonism Relat. Disord. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 195–204.

259. Masuda-Suzukake, M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain / M. Masuda-Suzukake, T. Nonaka, M. Hosokawa [et al.] // Brain. – 2013. – Vol. 136 (Pt. 4). – P. 1128–1138.

260. Matzuk, M. Preservation of hypothalamic dopaminergic neurons in Parkinson's disease / M. Matzuk, C. Saper // Ann. Neurol. – 1985. – 18. – P. 552–555.

261. McKeith, I. Commentary: DLB and PDD: the same or different? Is there a debate? / I. McKeith // *Int. Psychogeriatr.* – 2009. – 21. – P. 220–224.
262. Mendez, I. Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years / I. Mendez, A. Vinuela, A. Astradsson [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – 14. – P. 507–509.
263. Milber, J. M. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease / J. M. Milber, J. V. Noorigian, J. F. Morley [et al.] // *Neurology.* – 2012. – 79. – P. 2307–2314.
264. Mirelman, A. Fall risk and gait in Parkinson's disease: The role of the LRRK2 G2019S mutation / A. Mirelman, T. Heman, K. Yasinovsky [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 1683–1690.
265. Mori, F. Relationship among alpha-synuclein accumulation, dopamine synthesis, and neurodegeneration in Parkinson disease substantia nigra / F. Mori, M. Nishie, A. Kakita [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2006. – 65. – P. 808–815.
266. Mosharov, E. Presynaptic Effects of Levodopa and Their Possible Role in Dyskinesia / E. Mosharov, A. Borgkvist, D. Sulzer // *Mov. Disord.* – 2015. – Jan.; 30 (1). – P. 45–53.
267. Müller, M. Clinical markers for identifying cholinergic deficits in Parkinson's disease / M. L. Müller, N. I. Bohnen, V. Kotagal [et al.] // *Mov. Disord.* – 2015. – Feb.; 30 (2). – P. 269–273.
268. Muller, T. The DONPAD-study–treatment of dementia in patients with Parkinson's disease with donepezil / T. Muller, J. Welnic, G. J. Fuchs [et al.] // *Neural. Transm. Suppl.* – 2006. – 71. – P. 27–30.
269. Nagayama, H. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease / H. Nagayama, M. Hamamoto, M. Ueda [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 249–251.
270. Nagayama, H. Influence of ageing on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson's disease / H. Nagayama, M. Ueda, T. Kumagai [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2011. – 17 (3). – P. 150–152.

271. Nakamura, T. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease / T. Nakamura, M. Hirayama, F. Yamashita [et al.] // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1183–1189.

272. Nanhoe-Mahabier, W. The Possible Price of Auditory Cueing: Influence on Obstacle Avoidance in Parkinson's Disease / W. Nanhoe-Mahabier, A. Delval, A. H. Snijders [et al.] // *Movement Disorders*. – 2012. – № 4. – P. 574–578.

273. Nicolini, P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory / P. Nicolini, M. M. Ciulla, C. De Asmundis [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 622–638.

274. Obeso, J. A. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle / J. A. Obeso, M. C. Rodriguez-Oroz, C. G. Goetz [et al.] // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 653–661.

275. Oka, H. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease / H. Oka, S. Mochio, K. Onouchi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 241. – P. 59–65.

276. Okada, Y. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies / Y. Okada, Y. Ito, J. Aida [et al.] // *Pathol. Int.* – 2004. – Vol. 54. – P. 682–687.

277. Olanow, C. Do prions cause Parkinson disease?: the evidence accumulates / C. W. Olanow // *Ann. Neurol.* – 2014. – 75 (3). – P. 331–333.

278. Olanow, C. W. Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis / C. W. Olanow, D. P. Perl, G. N. Demartino [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2004. – № 3. – P. 496–503.

279. Orimo, S. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease / S. Orimo, T. Amino, Y. Itoh [et al.] // *Acta Neuropathol. (Berl.)*. – 2005. – 109. – P. 583–588.

280. Orimo, S. Cardiac sympathetic denervation in Lewy body disease / S. Orimo, T. Amino, A. Takahashi [et al.] // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2006. – № 12. – P. S99–S105.

281. Orimo, S. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease / S. Orimo, T. Uchihara, A. Nakamura [et al.] // *Brain*. – 2008. – Vol. 131, Pt. 3. – P. 642–650.

282. Owen, A. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease / A. M. Owen, A. C. Roberts, J. R. Hodges [et al.] // *Brain*. – 1993. – 116. – P. 1159–1175.

283. Paisan-Ruiz, C. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism / C. Paisan-Ruiz, K. P. Bhatia, A. Li [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 19–23.

284. Parkkinen, L. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance / L. Parkkinen, T. Pirttila, I. Alafuzoff // *Acta Neuropathol.* – 2008. – 115. – P. 399–407.

285. Paus, S. Motor complications in patients from the German Competence Network on Parkinson's disease and the DRD3 Ser9Gly polymorphism / S. Paus, F. Gadow, M. Knapp [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1080–1084.

286. Pedersen, K. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study / K. Pedersen, J. Larsen, O. Tysnes, G. Alves // *JAMA Neurol.* – 2013. – 70. – P. 580–586.

287. Polymeropoulos, M. H. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease / M. H. Polymeropoulos, C. Lavedan, E. Leroy [et al.] // *Science*. – 1997. – Vol. 276. – P. 2045–2047.

288. Post, B. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review / B. Post, M. P. Merkus, R. J. de Haan [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 13. – P. 1839–1851.

289. Post, B. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease / B. Post, J. D. Speelman, R. J. de Haan // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255. – P. 716–722.

290. Post, B. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease / B. Post, D. Muslimovic, N. van Geloven [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 449–456.

291. Post, K. Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: A review of screening techniques / K. Post, C. Singer, S. Papapetropoulos // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2008. – Vol. 14. – P. 524–531.

292. Postuma, R. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease / R. B. Postuma, J. F. Gagnon, M. Vendette [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – 24. – P. 2225–2232.

293. Postuma, R. B. Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease / R. B. Postuma, D. Aarsland, P. Barone [et al.] // *Movement Disorders*. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 617–626.

294. Pouloupoulos, M. The neuropathology of genetic Parkinson's disease / M. Pouloupoulos, O. A. Levy, R. N. Alcalay // *Mov. Disord.* – 2012. – 27 (7). – P. 831–842.

295. Pursiainen, V. Circadian heart rate variability in Parkinson's disease / V. Pursiainen, T. H. Haapaniemi, J. T. Korpelainen [et al.] // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249. – P. 1535–1540.

296. Puschmann, A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations / A. Puschmann // *Parkinsonism. Relat. Disord.* – 2013. – 19 (4). – P. 407–415.

297. Quadri, R. Autonomic nervous function in de novo parkinsonian patients in basal condition and after acute levodopa administration / R. Quadri, I. Comino, L. Scarzella [et al.] // *Funct. Neurol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 81–86.

298. Rajput, A. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation / A. Rajput, H. Sitte, A. Rajput [et al.] // *Neurology*. – 2008. – 70. – P. 1403–1410.

299. Ramirez, A. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase / A. Ramirez, A. Heimbach, J. Grundemann [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1184–1191.

300. Ravina, B. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study / B. Ravina, M. Putt, A. Siderowf [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2005. – 76. – P. 934–939.

301. Reeve, A. The impact of pathogenic mitochondrial DNA mutations on substantia nigra neurons / A. Reeve, M. Meagher, N. Lax [et al.] // J. Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – P. 10790–10801.

302. Reichmann, H. Parkinson's disease – Many diseases with many faces. Introduction / H. Reichmann, W. Jost // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255, Suppl 5. – P. 1.

303. Reijnders, J. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease / J. Reijnders, U. Ehrt, W. Weber [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – 23. – P. 183–189.

304. Reijnders, J. S. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease / J. S. Reijnders, U. Ehrt, R. Lousberg [et al.] // Parkinsonism Relat. Disord. – 2009. – Vol. 15. – P. 379–382.

305. Riedel, O. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease / O. Riedel, J. Klotsche, A. Spottke [et al.] // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 255–264.

306. Robbins, T. W. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective / T. W. Robbins, R. Cools // Mov. Disord. – 2014. – 29 (5). – P. 597–607.

307. Robottom, B. J. Kick and rush: paradoxical kinesia in Parkinson disease / B. J. Robottom, W. J. Weiner, F. Asmus [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 328.

308. Rogers, D. Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness: an experimental study / D. Rogers, A. J. Lees, E. Smith [et al.] // Brain. – 1987. – 110. – P. 761–776.

309. Ross, G. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease / G. W. Ross, H. Petrovitch, R. D. Abbott [et al.] // Ann. Neurol. – 2008. – 63. – P. 167–173.

310. Rughani, A. I. Acute complications of movement disorders surgery: Effects of age and comorbidities / A. I. Rughani, M. Hodaie, A. M. Lozano // Mov. Disord. – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 1661–1667.

311. Sachs, C. Autonomic cardiovascular responses in parkinsonism: effect of levodopa with dopa-decarboxylase inhibition / C. Sachs, B. Berglund, L. Kaijser // *Acta Neurol. Scand.* – 1985. – Vol. 71, № 1. – P. 37–42.

312. Saiki, S. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD / S. Saiki, G. Hirose, K. Sakai [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 220, № 1–2. – P. 105–111.

313. Sanyal, J. Environmental and familial risk factors of Parkinsons disease: case-control study / J. Sanyal, D. Chakraborty, B. Sarkar [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2010. – 37. – P. 637–642.

314. Sauvageot, N. Reduced sympathetically driven heart rate variability during sleep in Parkinson's disease: a casecontrol polysomnography-based study / N. Sauvageot, M. Vaillant, N. J. Diederich // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 25. – P. 234–240.

315. Schaller, S. Paradoxical kinesia at war / S. Schaller, P. Anderer, G. Dorffner [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 16. – P. 2394–2397.

316. Schlesinger, I. Paradoxical kinesia at war / I. Schlesinger, I. Erikh, D. Yarnitsky // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 16. – P. 2394–2397.

317. Schrag, A. Heterogeneity of Parkinson's disease / A. Schrag, N. P. Quinn, Y. Ben Shlomo // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77. – P. 275–276.

318. Schrag, A. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? / A. Schrag, Y. Ben-Shlomo, N. Quinn // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 73, № 5. – P. 529–534.

319. Schrag, A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease—an update / A. Schrag // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251. – P. 795–804.

320. Schulz-Schaeffer, W. J. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia / W. J. Schulz-Schaeffer // *Acta Neuropathol.* – 2010. – 120. – P. 131–143.

321. Selikhova, M. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease / M. Selikhova, D. R. Williams, P. A. Kempster [et al.] // *Brain.* – 2009. – Vol. 132. – P. 2947–2957.

322. Selikhova, M. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism / M. Selikhova, P. A. Kempster, T. Revesz [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 145–152.

323. Senard, J. M. Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated parkinsonians / J. M. Senard, P. Verwaerde, O. Rascol [et al.] // *Hypertens Res.* – 1995. – Vol. 18, № S1. – P. S175–S177.

324. Senard, J. M. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease / J. M. Senard, S. Rai, M. Lapeyre-Mestre [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 63. – P. 584–589.

325. Shibata, M. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease / M. Shibata, Y. Morita, T. Shimizu [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2009. – Vol. 276. – P. 79–83.

326. Singleton, A. B. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications / A. B. Singleton, M. J. Farrer, V. Bonifati // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 14–23.

327. Souques, A. Kinesie paradoxicale / A. Souques // *Rev. Neurol.* – 1921. – Vol. 37. – P. 559–560.

328. Spiegel, J. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease / J. Spiegel, D. Hellwig, G. Farmakis [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 1004–1008.

329. Starkstein, S. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis / S. Starkstein, M. Dragovic, R. Jorge [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – 26 (12). – P. 2239–2245.

330. Steiner, J. A. A deadly spread: cellular mechanisms of alpha-synuclein transfer / J. A. Steiner, E. Angot, P. Brundin // *Cell Death Differ.* – 2011. – Vol. 18. – P. 1425.

331. Stockner, H. Is transcranial sonography useful to distinguish scans without evidence of dopaminergic deficit patients from Parkinson's disease? / H. Stockner, P. Schwingenschuh, A. Djamshidian [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – 27 (9). – P. 1182–1185.

332. Storch, A. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications / A. Storch, C. Schneider, M. Wolz [et al.] // *Neurology*. – 2013. – 80 (9). – P. 800–809.

333. Suchowersky, O. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / O. Suchowersky, S. Reich, J. Perlmutter [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 968–975.

334. Sumi, K. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the autonomic nervous system in Parkinson's disease patients assessed by spectral analyses of R-R interval variability and blood pressure variability / K. Sumi, Y. Katayama, T. Otaka [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 90, № 4. – P. 248–254.

335. *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders* / ed. by D. Tarsy, J. L. Vitek, A. M. Lozano. – Totowa : Humana Press, 2003. – 352 p.

336. Swainson, R. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication / R. Swainson, R. D. Rogers, B. J. Sahakian [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2000. – 38. – P. 596–612.

337. Tansey, M. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention / M. G. Tansey, M. S. Goldberg // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – 37. – P. 510–518.

338. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

339. Teive, H. A. The Rolex sign: first manifestation of Parkinson's disease: case report / H. A. Teive, D. S. Sá // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2000. – 58 (3A). – P. 724–725.

340. Thanvi, B. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease / B. R. Thanvi, S. K. Munshi, N. Vijaykumar [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – 79. – P. 561–565.

341. Thenganatt, M. Parkinson disease subtypes / M. Thenganatt, J. Jankovic // *JAMA Neurol.* – 2014. – 71. – P. 499–504.

342. Trachani, E. Heart rate variability in Parkinson's disease unaffected by deep brain stimulation / E. Trachani, C. Constantoyannis, G. C. Sakellaropoulos [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2012. – Vol. 126, № 1. – P. 56–61.

343. Valappil, R. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease / R. Valappil, J. Black, M. Broderick [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – 30; 25 (14) – P. 2296–2303.

344. Vaillancourt, D. Dopamine overdose hypothesis: evidence and clinical implications / D. E. Vaillancourt, D. Schonfeld, Y. Kwak [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – 28 (14). – P. 1920–1929.

345. van Rooden, S. M. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review / S. M. van Rooden, W. J. Heiser, J. N. Kok [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 969–978.

346. van Rooden, S. M. Clinical subtypes of Parkinson's disease / S. M. van Rooden, F. Colas, P. Martínez-Martín [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 51–58.

347. Velseboer, D. C. CARPA Study Group. Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD / D. C. Velseboer, M. Broeders, B. Post [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, № 7. – P. 627–33.

348. Venda, L. alpha-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease / L. L. Venda, S. J. Cragg, V. L. Buchman, R. Wade-Martins // *Trends Neurosci.* – 2010. – 33. – P. 559–568.

349. Villalba, R. M. Differential striatal spine pathology in Parkinson's disease and cocaine addiction: A key role of dopamine? / R. M. Villalba, Y. Smith // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 251. – P. 2–20.

350. Volpicelli-Daley, L. A. Exogenous alphasynuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death / L. A. Volpicelli-Daley, K. C. Luk, T. P. Patel [et al.] // *Neuron.* – 2011. – Vol. 72. – P. 57–71.

351. Voon, V. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease / V. Voon, J. Gao, C. Brezing [et al.] // *Brain.* – 2011. – 134. – P. 1438–1446.

352. Wakabayashi, K. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease / K. Wakabayashi, H. Takahashi // *Acta Neuropathologica*. – 1997. – Vol. 94, № 3. – P. 287–289.

353. Wakabayashi, K. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease / K. Wakabayashi, H. Takahashi // *European Neurology*. – 1997. – Vol. 38, Suppl. 2. – P. 2–7.

354. Wakabayashi, K. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain / K. Wakabayashi, F. Mori, K. Tanji // *Acta Neuropathol.* – 2010. – 120. – P. 1–12.

355. Walter, B. L. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders / B. L. Walter // *Clevel. Clin. J. Med.* – 2008. – Vol. 75, Suppl 2. – P. S54–58.

356. Walter, U. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes / U. Walter, L. Niehaus, T. Probst [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 74–77.

357. Walter, U. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease / U. Walter, D. Dressler, A. Wolters [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 48–54.

358. Weintraub, D. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease / D. Weintraub, S. Mavandadi, E. Mamikonyan [et al.] // *E. Neurology*. – 2010. – 75. – P. 448–455.

359. Weintraub, D. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients / D. Weintraub, J. Koester, M. Potenza [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2010. – 67. – P. 589–595.

360. Williams-Gray, C. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and herapeutic options / C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, S. J. Lewis, R. A. Barker // *CNS Drugs*. – 2006. – 20 (6). – P. 477–505.

361. Williams-Gray, C. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort / C. H. Williams-Gray, J. R. Evans, A. Goris [et al.] // *Brain*. – 2009. – 132. – P. 2958–2969.

362. Xiang, H. B. Possible mechanism of subthalamic nucleus stimulation-induced acute renal failure: A virally mediated transsynaptic tracing study in transgenic mouse model / H. B. Xiang, W. Z. Zhu, H. L. Bu [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 14. – P. 2037–2038.

363. Yahalom, G. Cardiac stress test is normal in pre-motor Parkinson's disease / G. Yahalom, E. Maor, S. Hassin-Baer [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – 29 (9). – P. 1158–1162.

364. Yarnall, A. Y. Characterising mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease: the ICICLE PD study / A. Y. Yarnall, D. P. Breen, G. W. Duncan [et al.] // *Neurology.* – 2014. – 82. – P. 308–316.

365. Ye, Z. Improving Response Inhibition in Parkinson's Disease with Atomoxetine / Z. Ye, E. Alena, C. Nombela [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2014. – Feb 7. – P. pii: S0006-3223(14)00088-2.

366. Zeitlhofer, J. Autonomic Dysfunction in PD During Sleep / J. Zeitlhofer // *Movement Disorders.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 454.

367. Ziemssen, T. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease / T. Ziemssen, H. Reichmann // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2010. – Vol. 289. – P. 74–80.

368. Zimprich, A. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology / A. Zimprich, S. Biskup, P. Leitner [et al.] // *Neuron.* – 2004. – Vol. 44. – P. 601–607.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Шкала MDS-UPDRS

Часть 1 шкалы MDS-UPDRS. Немоторные аспекты повседневной жизни

Данная часть шкалы оценивает влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона (БП) на повседневную активность пациентов. Она содержит 13 вопросов. Часть 1А (6 вопросов) выполняется исследователем (врачом) и ориентирована на оценку сложного поведения.

Часть 1В представлена Опросником, включающим 7 вопросов, для самооценки пациентом немоторных проявлений повседневной активности.

Часть 1А

При выполнении части 1А врач должен руководствоваться следующими правилами:

1. Обозначьте в верхней части бланка, от кого получены ответы: от пациента, ухаживающего лица или и пациента, и ухаживающего лица в равной пропорции.
2. Ответы на вопросы должны отражать период предыдущей недели, включая день сбора информации.
3. Все оценки должны иметь целое значение (не допускаются оценки в полбалла или пропущенные пункты). Если по какому-либо пункту оценка не может быть произведена (например, пациент не ходит), в соответствующем пункте должно быть обозначено НО (невозможно оценить).
4. Ответы должны отражать обычный уровень функции, и при опросе пациента необходимо использовать слова «обычно», «чаще всего», «большую часть времени».
5. Каждый вопрос сопровождается пояснительным текстом (инструкциями для пациента или ухаживающего лица), который Вы должны им зачитать. После этого Вы можете задать дополнительные вопросы для оценки симптома, указанного в инструкции для исследующего.

Вы НЕ ДОЛЖНЫ ЗАЧИТЫВАТЬ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ пациенту или ухаживающему лицу, поскольку они содержат медицинскую терминологию.

Основываясь на опросе и клиническом анализе, Вы должны выбрать для оценки наилучший полученный ответ.

6. У пациента могут быть коморбидные заболевания или другие медицинские состояния, влияющие на его функции. Вы совместно с пациентом должны оценить проблему в том виде, в котором она существует, не пытаясь разграничить влияние БП или другого заболевания.

1.1 КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Инструкции для исследующего. Оцените все типы изменения когнитивных функций, включая замедленность когнитивной деятельности, нарушение мышления, снижение памяти, нарушение внимания и ориентации. Оцените их влияние на повседневную жизнедеятельность с точки зрения пациента и/или ухаживающего лица.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица). За последнюю неделю возникали ли у Вас проблемы, связанные с невозможностью вспомнить что-то, поддержать разговор, удерживать внимание, четко мыслить или ориентироваться в доме или в городе?

(Если ДА, исследователь попросит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0: Норма: Нет когнитивных нарушений.

1: Очень легкие: Признаются пациентом или ухаживающим лицом, но не препятствуют способности пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействие с окружающими.

2: Легкие: Клинически выявляемая когнитивная дисфункция с незначительным влиянием на способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействие с окружающими.

3: Умеренные: Когнитивный дефицит ограничивает, но не исключает способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействие с окружающими.

4: Тяжелые: Когнитивная дисфункция делает невозможным поддержание пациентом нормального уровня активности и взаимодействие с окружающими.

1.2 ГАЛЛЮЦИНАЦИИ И ПСИХОЗ

Инструкции для исследующего. Оцените наличие как иллюзий (искаженное восприятие реальных стимулов), так и галлюцинаций (спонтанные ложные восприятия). Примите во внимание все основные сенсорные модальности (зрительная, слуховая, тактильная, обонятельная, вкусовая). Оцените как несформированные (ложные ощущения присутствия или прохождения), так и сформированные (четко детализированные) восприятия. Оцените критику пациента к галлюцинациям, наличие бреда или параноидного мышления.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица). За последнюю неделю видели ли Вы, слышали или ощущали то, что реально не существовало?

(Если ДА, исследующий просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0: Норма: Нет галлюцинаций или психотического поведения.

1: Очень легкие: Иллюзии или несформированные галлюцинации, но пациент относится к ним с критикой.

2: Легкие: Сформированные галлюцинации, не связанные с внешними стимулами, без утраты критики.

3: Умеренные: Сформированные галлюцинации с утратой критики.

4: Тяжелые: Бред или параноидные расстройства.

1.3 ДЕПРЕССИЯ

Инструкции для исследующего. Обратите внимание на сниженный фон настроения, печаль, безнадежность, ощущение пустоты и утрату чувства удовлетворения. Оцените наличие этих проявлений и их длительность за последнюю неделю, а также их влияние на способность пациента поддерживать повседневную активность и вступать во взаимодействие с окружающими.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица). За последнюю неделю чувствовали ли Вы подавленность, грусть, безнадежность, неспособность наслаждаться? Если ДА, сохранялись ли эти проявления дольше 1 дня? Затрудняли ли эти проявления выполнение Ваших повседневных дел и общение с людьми?

(Если ДА, исследующий просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0: Норма: Нет депрессии.

1: Очень легкая: Эпизоды угнетенного настроения, каждый из которых продолжается не более 1 дня; без нарушения способности пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

2: Легкая: Угнетенное настроение сохраняется более 1 дня, но без нарушения способности пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

3: Умеренная: Угнетенное настроение ограничивает, но не устраняет полностью поддержание пациентом нормального уровня активности и взаимодействия с окружающими.

4: Тяжелая: Угнетенное настроение делает невозможным поддержание пациентом нормального уровня активности и взаимодействия с окружающими.

1.4 ТРЕВОГА

Инструкции для исследующего. Выявите наличие нервозности, внутреннего напряжения, беспокойства или тревоги (включая панические атаки) за последнюю неделю, определите их продолжительность и влияние на способность пациента осуществлять повседневную активность и взаимодействие с окружающими.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица). За последнюю неделю испытывали ли Вы нервозность, беспокойство или внутреннее напряжение? Если ДА, то продолжались ли эти ощущения дольше 1 дня? Затрудняли ли эти проявления выполнение Ваших повседневных дел или общение с людьми?

(Если ДА, исследующий просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0: Норма: Нет тревожных ощущений.

1: Очень легкая: Тревожные ощущения сохраняются одномоментно не более 1 дня; не нарушают способность пациента поддерживать нормальный уровень повседневной активности и вступать во взаимодействие с окружающими.

2: Легкая: Тревожные ощущения сохраняются более 1 дня, но не нарушают способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

3: Умеренная: Тревожные ощущения ограничивают, но исключают способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими

4: Тяжелая: Тревожные ощущения делают невозможным поддержание нормального уровня активности и взаимодействия с окружающими.

1.5 АПАТИЯ

Инструкции для исследующего. Обратите внимание на спонтанную активность, настойчивость, мотивацию и инициативность. Оцените влияние сниженного уровня этих характеристик на повседневную активность и взаимодействие с окружающими. Исследующий должен попытаться отдифференцировать проявления апатии от похожих симптомов, наиболее вероятно связанных с депрессией.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица). За последнюю неделю отмечали ли Вы отсутствие желания делать что-либо или проводить время с другими людьми?

(Если ДА, врач просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0: Норма: Нет апатии.

1: Очень легкая: Признается пациентом или ухаживающим лицом, но не влияет на способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

2: Легкая: Апатия нарушает отдельные виды активности и взаимодействия с окружающими.

3: Умеренная: Апатия нарушает большинство видов активности и взаимодействий с окружающими.

4: Тяжелая: Пассивность и отстраненность, полная утрата инициативы.

1.6 ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ДОФАМИНОВОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ

Инструкции для исследующего. Оцените вовлеченность пациента в различные виды деятельности, включая необычное или чрезмерное пристрастие к азартным играм (например, казино или лотереи), необычные или чрезмерные сексуальные желания или интересы (например, внезапный интерес к порнографии, мастурбации, повышенные сексуальные требования к партнеру), другие повторяющиеся занятия (хобби, разбирание предметов на части, сортировка и раскладывание по порядку) или дополнительный прием лекарств без назначения врача, не связанный с медицинскими причинами (как проявление пристрастия к препарату). Оцените влияние данной патологической активности/поведения на жизнедеятельность пациента, жизнь его семьи и социальные взаимоотношения (включая необходимость занять деньги или другие финансовые затруднения, например, связанные с тратой денег на кредитной карте, крупные семейные конфликты, отвлечение от работы, пропуск приема пищи, недостаточный сон в связи с данной деятельностью).

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица). Испытывали ли Вы за последнюю неделю необычно сильные желания, которые было сложно контролировать? Чувствовали ли Вы потребность делать что-либо или думать о чем-либо и Вам было трудно это прекратить?

(В качестве примера приведите пациенту пристрастие к азартным играм, (озабоченность поддержанием чистоты, использованию компьютера, прием избыточного количества лекарств, повышенный интерес к еде или сексу). Используйте примеры, применимые к данному пациенту.)

0: Норма: Нет проблем.

1: Очень легкие: Проблемы присутствуют, но обычно не являются причиной каких-либо затруднений для пациента, его семьи или ухаживающих лиц.

2: Легкие: Проблемы присутствуют и служат причиной некоторых затруднений в жизни пациента и его семьи.

3: Умеренные: Проблемы присутствуют и являются причиной значительных затруднений в жизни пациента и его семьи.

4: Тяжелые: Проблемы присутствуют и нарушают нормальную деятельность пациента и его взаимодействие с окружающими или сохранять сложившиеся стандарты жизни пациента и его семьи.

Часть 1В. Опросник для пациента

Инструкция

Данный опросник позволит узнать о том, что Вы испытываете в повседневной жизни. В нем 20 вопросов. Мы постарались не упустить ничего, и некоторые из вопросов могут не иметь к Вам никакого отношения ни в данный момент, ни вообще. Если у Вас нет какой-либо из проблем, просто пометьте 0, что означает НЕТ.

Пожалуйста, прочтите каждый из вопросов внимательно и изучите все предложенные варианты ответов прежде, чем отметить тот, который наиболее соответствует Вашему состоянию.

Нам необходимо узнать Ваше обычное состояние за последнюю неделю, включая сегодняшний день. У некоторых пациентов состояние может меняться в течение дня. Однако на каждый вопрос нужно дать только один вариант ответа, поэтому, пожалуйста, выберите тот, который лучше отражает Ваше состояние большую часть времени.

У Вас могут присутствовать другие заболевания, помимо болезни Паркинсона. Не пытайтесь разделить их влияние от влияния болезни Паркинсона. Просто выберите лучший вариант ответа на каждый из вопросов.

1.7 НАРУШЕНИЯ СНА

Было ли Вам трудно заснуть ночью или проспать всю ночь за последнюю неделю? Насколько отдохнувшим Вы себя чувствуете утром после сна?

0: Норма: Нет нарушений.

1: Очень легкие: Нарушения сна присутствуют, но обычно не мешают спать на протяжении всей ночи.

2: Легкие: Нарушения сна вызывают некоторые затруднения, мешающие спать всю ночь.

3: Умеренные: Нарушения сна вызывают значительные затруднения, мешающие спать в течение всей ночи, но я обычно сплю больше половины ночи.

4: Тяжелые: Я обычно не сплю большую часть ночи.

1.8 ДНЕВНАЯ СОНЛИВОСТЬ

Трудно ли было Вам оставаться бодрствующим в течение дня за последнюю неделю?

0: Норма: Нет дневной сонливости.

1: Очень легкая: Дневная сонливость проявляется, но я могу этому сопротивляться и остаюсь в бодрствующем состоянии.

2: Легкая: Иногда я засыпаю, когда остаюсь один и пребываю в расслабленном состоянии, например, при чтении или просмотре телевизора.

3: Умеренная: Я иногда засыпаю в неподходящий момент, например, при приеме пищи или разговоре с другими людьми.

4: Тяжелая: Я часто засыпаю в неподходящий момент, например, при приеме пищи или разговоре с другими людьми.

1.9 БОЛЬ И ДРУГИЕ СЕНСОРНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ

Возникали ли у Вас за последнюю неделю неприятные ощущения в теле, например, боль, тяжесть, покалывание, болезненные мышечные спазмы?

0: Норма: Нет неприятных ощущений.

1: Очень легкие: У меня есть неприятные ощущения, однако это не мешает мне заниматься чем-либо или контактировать с другими людьми.

2: Легкие: Эти ощущения приносят мне некоторые неудобства, когда я занимаюсь чем-либо или контактирую с другими людьми.

3: Умеренные: Эти ощущения создают значительные проблемы, но они не заставляют меня прекратить заниматься чем-либо или отказаться от контактов с другими людьми.

4: Тяжелые: Эти ощущения заставляют меня прекратить заниматься чем-либо или отказаться от контактов с другими людьми.

1.10 НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Возникали ли у Вас за последнюю неделю проблемы с контролем над мочеиспусканием? Например, внезапные позывы на мочеиспускание, слишком частое мочеиспускание или упускание мочи?

0: Норма: Нет нарушений.

1: Очень легкие: У меня бывает учащенное или внезапное мочеиспускание, которое бывает трудно сдерживать, однако эти проблемы не затрудняют мою повседневную активность.

2: Легкие: Проблемы с мочеиспусканием вызывают некоторые затруднения в моей повседневной активности, однако у меня не бывает упускания мочи.

3: Умеренные: Проблемы с мочеиспусканием вызывают значительные затруднения в моей повседневной активности, в том числе связанные с упусканием мочи.

4: Тяжелые: Я не могу контролировать мочеиспускание и использую памперсы или мочеприемник либо у меня катетер в мочевом пузыре.

1.11 ЗАПОРЫ

Возникали ли у Вас обычно за последнюю неделю трудности с опорожнением кишечника?

0: Норма: Запоры отсутствуют.

1: Очень легкие: У меня бывают запоры, и мне необходимы дополнительные усилия для опорожнения кишечника, однако это не нарушает моей активности или комфорта.

2: Легкие: Запоры несколько затрудняют мою жизнедеятельность или служат источником дискомфорта.

3: Умеренные: Запоры в значительной степени затрудняют мою жизнедеятельность и служат источником дискомфорта, но не заставляют воздержаться от какой-либо активности.

4: Тяжелые: При опорожнении кишечника я вынужден прибегать к физической помощи другого лица.

1.12 ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ ПРИ ВСТАВАНИИ

Ощущали ли Вы за последнюю неделю обморочное состояние, головокружение или неустойчивость, когда Вы вставали после нахождения в положении сидя или лежа?

0: Норма: Нет ощущения головокружения или неустойчивости при вставании.

1: Очень легкое: При вставании возникают ощущения головокружения или неустойчивости, однако они не затрудняют мою повседневную жизнь.

2: Легкое: Ощущения головокружения или неустойчивости заставляют меня придерживаться за что-либо, но мне не требуется сесть или лечь.

3: Умеренное: Ощущения головокружения или неустойчивости заставляют меня сесть или лечь, чтобы не упасть или потерять сознание.

4: Тяжелое: Я падаю или теряю сознание в связи с головокружением или ощущением неустойчивости.

1.13 УСТАЛОСТЬ

Чувствовали ли Вы постоянную усталость за последнюю неделю? Причем это ощущение не связано с сонливостью или печальным настроением.

0: Норма: Нет усталости.

1: Очень легкая: Усталость присутствует, но не затрудняет выполнение действий или контакты с другими людьми.

2: Легкая: Усталость вызывает некоторые затруднения при выполнении действий или контактах с другими людьми.

3: Умеренная: Усталость вызывает значительные затруднения при выполнении действий или контактах с другими людьми.

4: Тяжелая: Усталость заставляет меня прекратить всякую активность или контакты с другими людьми.

1.A	Источник информации	Пациент Ухаживающее лицо Пациент и ухаживающее лицо	3.3 b	Ригидность – правая рука	
			3.3 c	Ригидность – левая рука	
			3.3 d	Ригидность – правая нога	
Часть I			3.3 e	Ригидность – левая нога	
1.1	Когнитивные нарушения		3.4 a	Постукивание пальцами – правая рука	
1.2	Галлюцинации и психоз		3.4 b	Постукивание пальцами – левая рука	
1.3	Депрессия		3.5 a	Кистевые движения – правая рука	
1.4	Тревога		3.5 b	Кистевые движения – левая рука	
1.5	Апатия		3.6 a	Пронация – супинация – правая рука	
1.6	Проявления синдрома дофаминовой дисрегуляции		3.6 b	Пронация – супинация левая рука	
1.6 a	Кто заполнял опросник	Пациент Ухаживающее лицо Пациент и ухаживающее лицо	3.7 a	Постукивание носком стопы – правая нога	
1.7	Нарушения сна		3.7 b	Постукивание носком стопы – левая нога	
1.8	Дневная сонливость		3.8 a	Подвижность ноги – правая нога	
1.9	Боль и другие сенсорные проявления		3.8 b	Подвижность ноги – левая нога	
1.10	Нарушения мочеиспускания		3.9	Вставание с кресла	
1.11	Запоры		3.10	Походка	
1.12	Головокружение при вставании		3.11	Застывания при ходьбе	
1.13	Усталость		3.12	Постуральная устойчивость	
Часть II			3.13	Поза	
2.1	Речь		3.14	Общая спонтанность движений	
2.2	Слюна и слюнотечение		3.15 a	Постуральный тремор – правая рука	
2.3	Жевание и глотание		3.15 b	Постуральный тремор – левая рука	
2.4	Прием пищи		3.16 a	Кинетический тремор – правая рука	
2.5	Одевание		3.16 b	Кинетический тремор – левая рука	
2.6	Гигиена		3.17 a	Амплитуда тремора покоя правая рука	
2.7	Почерк		3.17 b	Амплитуда тремора покоя левая рука	
2.8	Хобби и другие виды деятельности		3.17 c	Амплитуда тремора покоя правая нога	

2.9	Повороты в постели		3.17 d	Амплитуда тремора покоя левая нога	
2.10	Тремор		3.17 e	Амплитуда тремора покоя губ / нижней челюсти	
2.11	Вставание с постели		3.18	Постоянство тремора покоя	
2.12	Ходьба и равновесие			Есть ли дискинезии?	Нет ____ Д ____
2.13	Застывания			Влияют ли эти движения на оценку?	Нет ____ Да ____
3a	Принимает ли пациент препараты?	Нет ____ Да ____		Стадия по Хену и Яру	
3b	Клинический статус пациента	Период вкл ____ Период выкл ____	Часть IV		
3c	Принимает ли пациент леводопу?	Нет ____ Да ____	4.1	Продолжительность дискинезий	
3c1	Если да, сколько минут прошло от последнего приема препарата?		4.2	Функциональное влияние дискинезий	
Часть III			4.3	Продолжительность периода «выключения»	
3.1	Речь		4.4	Функциональное влияние флюктуаций	
3.2	Выразительность лица		4.5	Сложность моторных флюктуаций	
3.3	Ригидность – шея		4.6	Болезненная дистония периода «выключения»	

Рисунок – Лист оценки шкалы MDS-UPDRS