

А. А. Яковлев



РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Алексей Александрович Яковлев

Реабилитация при болезни Паркинсона

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=42596139

ISBN 9785449682420

Аннотация

Учебное пособие посвящено вопросам организации медицинской реабилитации пациентам с болезнью Паркинсона. Пособие содержит общие принципы оказания нейрореабилитационной помощи пациентам с болезнью Паркинсона, представленные с позиции междисциплинарного подхода, показания и противопоказания, стандарты, алгоритмы, протоколы, теоретические и практические рекомендации, а также структурные компоненты осуществления медицинской реабилитации.

Содержание

ОБ АВТОРЕ	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ОТ АВТОРА	10
БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА	12
Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Общие сведения, патогенез	12
Патоморфологические стадии развития болезни Паркинсона	42
Клинические стадии развития болезни Паркинсона	46
Клиническая картина болезни Паркинсона	50
Диагностика болезни Паркинсона	82
Доклиническая диагностика	82
Диагностика на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона	89
Критерии Банка Головного мозга Общества Болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria)	97
Конец ознакомительного фрагмента.	104

Реабилитация при болезни Паркинсона

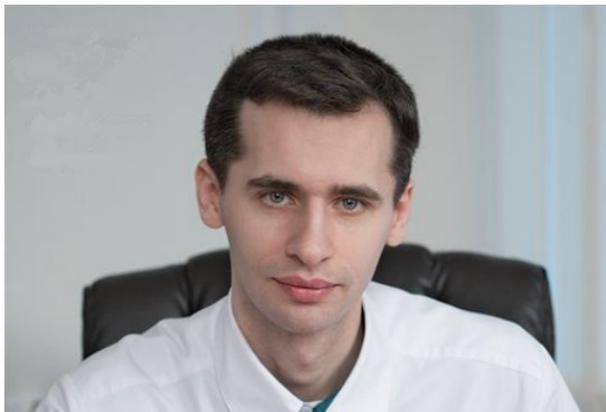
**Алексей Александрович
Яковлев**

© Алексей Александрович Яковлев, 2019

ISBN 978-5-4496-8242-0

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

ОБ АВТОРЕ



Яковлев Алексей Александрович

Заведующий неврологическим отделением №2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ. Врач-невролог, врач-рефлексотерапевт, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, кандидат медицинских наук. Ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ. Ассистент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ. Член Региональной общественной организации «Врачи Санкт-Петербурга», «Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга», общероссийской обществен-

ной организации «Союз реабилитологов России». Автор более чем 75 научных публикаций по вопросам диагностики, лечения и реабилитации при различных неврологических заболеваниях. Высшее образование: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, врач, специальность «Лечебное дело» (2007), Санкт-Петербургский Инженерно-экономический университет, экономист-менеджер, специальность «Экономика и управление на предприятии здравоохранения», специализация – правовое регулирование хозяйственной деятельности (2011). В 2015 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Полинейропатия у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДР – агонисты дофаминовых (дофаминергических) рецепторов

АГТ – аутогенная тренировка

АТ – антитела

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВП – вызванный потенциал

ВЧБШ – внутренняя часть бледного шара

БДТЛ – болезнь диффузных телец Леви

БДУ – без дополнительных уточнений

БДН – болезнь двигательного нейрона

БОС – биологическая обратная связь

БП – болезнь Паркинсона

ГПО – груднопоясничный отдел позвоночника

ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

ДРД – диафрагмально-релаксационное дыхание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КБД – кортико-базальная дегенерация

КГР – кожно-гальванический рефлекс

КК – креатинкиназа

КОМТ – ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы

КПМД – конечностно-поясная мышечная дистрофия

КР – коэффициент Ромберга

КТ – компьютерная томография

ЛКИГ – леводопа-карбидопа интестинальный гель

ЛЛПМД – лице-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия

МАО – моноаминоксидаза

МВВ – миозит (миопатия) с внутриклеточными включениями

мДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

МКБ – международная классификация болезней

МКФ – международная классификация функционирования

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРТР – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина

МСА – множественная системная атрофия

МСЭ – медико-социальная экспертиза

НГЗ – назогастральный зонд

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПДС – позвоночно-двигательные сегменты

ПМР – пассивная мышечная релаксация

ПНМК – последствия нарушения мозгового кровообра-

щения

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

ППЯ – педункулопонтинное ядро

ПРФБС – поведенческое расстройство фазы быстрого сна

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная сти-

муляция

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СГСГМ – стимуляция глубоких структур головного мозга

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата се-

ротонина

СНМП – сверхнизкочастотные магнитные поля

СПБ – Синдром Пизанской башни

ССТ – Сниффин Стикс тест

СТЯ – субталамическое ядро

ТКС – транскраниальная сонография

ТПУ – тест Пенсильванского университета

ТСР – технические средства реабилитации

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЦНС – центральная нервная система

ЭМГ – электромиография

ОТ АВТОРА

Данное методическое пособие посвящено вопросам диагностики, медикаментозного лечения, а также медицинской реабилитации при болезни Паркинсона. В пособие представлены как общие принципы нейрореабилитации при болезни Паркинсона, так и частные методики и технологии. Среди методов немедикаментозного лечения в отдельных главах уделено внимание применению методов лечебной физкультуры (в том числе кинезиотерапии, эрготерапии, фитбол-гимнастики, степ-гимнастики, танц-терапии, механотерапии и мн. др), физиотерапии, логопедии, психотерапии в процессе междисциплинарного взаимодействия при осуществлении медицинской помощи по профилю реабилитации пациентам с болезнью Паркинсона. Представленные в издании данные опираются на позиции доказательной медицины, официально утвержденные, в том числе нормативно-правовыми документами протоколы, алгоритмы, стандарты ведения пациентов, а также собственные наблюдения и разработки.

Методическое пособие предназначено для широкого круга специалистов, участвующих в построении междисциплинарного взаимодействия при оказании помощи по медицинской реабилитации пациентам с проявлениями болезни Паркинсона, в том числе организаторам здравоохране-

ния, руководителям медицинских лечебно-профилактических учреждений, специалистам неврологам, реаниматологам, врачам лечебной физкультуры и спортивной медицины, врачам-физиотерапевтам, инструкторам-методистам лечебной физкультуры и инструкторам лечебной физкультуры со средним медицинским образованием, медицинским психологам, логопедам, среднему и младшему медицинскому персоналу, а также студентам клинических специальностей.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Общие сведения, патогенез

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), клинически проявляющееся нарушением произвольных движений. Симптомы заболевания, похожего на БП, упоминаются еще с библейских времен. В Египетском папирусе XII века до нашей эры у одного из фараонов описаны симптомы заболевания, похожего на БП. В древнеиндийских текстах Аюрведы X века до нашей эры упоминается заболевание, проявляющееся тремором, нарушением движений, слюнотечением и другими симптомами, для лечения которых предлагаются некоторые виды бобовых (в частности – мукуна жгучая), которые содержат леводопу. Таким образом, вполне возможно, что пациенты с БП использовали преимущества леводопы еще на ранней стадии развития медицины. В древнеки-тайской литературе приводятся от-

дельные симптомы БП. Древнеримский врач Гален, ещё во II веке нашей эры описал тремор покоя. Леонардо да Винчи (1452—1519) упоминал в своих трудах о нарушениях движений и треморе. Более поздние упоминания, симптомов БП, были опубликованы в трудах ученых XVII – XVIII века Франциска Сильвия, Буасси де Соважа, Йоханнеса Батиста Сагара, Иеронима Гобия, Джона Хантера, Ференца Папая Париза, Калеба Хильера Парри.

Однако, первым кто подробно описал БП был английский врач Джеймс Паркинсон (англ. James Parkins—n, 11 апреля 1755 – 21 декабря 1824) в 1817 году опубликовавший свой труд «Эссе о дрожательном параличе» (рис. 1), в котором обобщил результаты наблюдений за шестью пациентами.

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEDICAL OFFICER OF THE GREAT HOSPITAL OF CHARITY,
LONDON:
PRINTED BY HATHORN AND WELLES,
PRINTERS,
FOR SHELDON, NEELY, AND JOYCE,
PATERNOSTER-HOUSE,
1817.

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Aclitosa*.)
Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.

This term Shaking Palsy has been vaguely employed by medical writers in general. By some it has been used to designate or-

Рис. 1. «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона

В настоящее время день рождения Джеймса Паркинсона стал Всемирным днем борьбы с данным заболеванием. В настоящий момент БП лидирует по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний ЦНС. Джеймс Паркинсон (рис. 2) описывал данное заболевание, как «дрожательный паралич» со следующими характерными проявлениями: «непроизвольные дрожательные движения, ослабление мышечной силы, ограничение активности движений, туловище больного наклонено вперед, ходьба переходит в бег, при этом чувствительность и интеллект больного остаются сохранными». Спустя 70 лет после смерти Джеймса Паркинсона знаменитый французский невропатолог Жан Мартен Шарко назвал болезнь в честь его имени. В 1910 году Джорждем Баргером и Джеймсом Эвенсом впервые был синтезирован допамин, но многие годы он считался лишь предшественником норадреналина. И только в 1957 году шведский фармаколог Арвид Карлссон показал, что допамин является нейротрансмиттером головного мозга, а также разработал способ его измерения и нашел его самую высокую региональную концентрацию в базальных ганглиях. За что гораздо позже (2000 г.) он получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине.



Рис. 2. Джеймс Паркинсон

Принято различать понятие БП и паркинсонизма. Паркинсонизм – это синдром, ведущими клиническими проявлениями которого являются: гипокинезия (обязательный признак), мышечная ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость. Паркинсонизм в свою очередь подразделяют на первичный, вторичный, а также паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях ЦНС (таб. 1).

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ – 10 пересмотра, 1995) выделяют:

G20 Болезнь Паркинсона

Гемипаркинсонизм

Дрожательный паралич

Паркинсонизм, или болезнь Паркинсона:

!БДУ

!идиопатический (ая)

!первичный (ая)

G21 Вторичный паркинсонизм

G21.0 Злокачественный нейролептический синдром

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

G21.1 Другие формы вторичного паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

G21.2 Вторичный паркинсонизм, вызванный другими внешними факторами

При необходимости идентифицировать внешний фактор используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

G21.3 Постэнцефалитический паркинсонизм

G21.4 Сосудистый паркинсонизм

G21.8 Другие формы вторичного паркинсонизма

G21.9 Вторичный паркинсонизм неуточненный

G22 Паркинсонизм при болезнях, классифицированных в других рубриках

Сифилитический паркинсонизм (A52.1+)

Гепатолентикулярная дегенерация (E83.0)

Паркинсонизм при других нейродегенеративных

заболеваниях (паркинсонизм-плюс)

Мультисистемная атрофия (G23.2)

Прогрессирующий надъядерный паралич (G23.1)

Деменция с тельцами Леви (G23.8)

Кортикобазальная дегенерация (G23.8)

Спиноцеребеллярные дегенерации (G11.2)

Болезнь Гентингтона (G10)

Палидарные дегенерации (G23.8)

Семейная кальцификация базальных ганглиев (G23.8)

В мире распространенность паркинсонизма на 100 тыс. населения составляет 120—180 случаев (в возрасте старше 60 лет – 1%), а заболеваемость 10—20 случаев на 100 тыс. населения. В Российской Федерации (РФ) распространенность паркинсонизма на 100 тыс. населения составляет 139,9 случаев, а в возрасте старше 40 лет этот показатель существенно возрастает до 268,2. Заболеваемость в РФ при этом составляет 16,9 случаев на 100 тыс. населения. Всего в РФ по разным данным, насчитывается от 117 до 338 тыс. больных БП. Предполагают, что с увеличением среднего возраста населения в ближайшие годы распространенность паркинсонизма в популяции будет увеличиваться. частота встречаемости основных форм паркинсонизма представлена в таб. 1.

С возрастом риск развития БП увеличивается, клинические проявления заболевания выявляются у 1% лиц старше 65 лет и у 2,6—4% лиц старше 85 лет. Дебют заболева-

ния чаще всего происходит в возрасте 55—60 лет, средний возраст начала БП составляет 55 лет, при этом у 10% больных заболевание дебютирует в молодом возрасте до 40 лет (БП с ранним началом). Реже случаи развития болезни в более молодом возрасте дебют ювенильной формы происходит в возрасте до 20 лет. Продолжительность продромальной фазы БП варьирует, по разным оценкам, от 3 до 20 лет. Корреляция риска развития БП и возраста пациента связана, прежде всего, с тем, что с возрастом происходит ряд изменений, важных для функционирования нейронов чёрной субстанции. В частности, эти изменения затрагивают процессы метаболизма дофамина, а также включают снижение числа копий митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мДНК) дикого типа. Снижение количества копий мДНК дикого типа приводит к сокращению продукции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и снижению эффективной деградации белка, что тоже влияет на функционирование нейронов.

БП встречается чаще у мужчин, чем у женщин. При мета-анализе показано увеличение относительного риска развития БП у мужчин по сравнению с женщинами в 1,5 раза. Предполагается, что воздействие эндогенных и экзогенных эстрогенов вносит вклад в различия между полами. Известно, что эстрогены предотвращают истощение дофаминергических нейронов. Половые хромосомы способны независимо от половых стероидных гормонов влиять на развитие

и поддержание дофаминовой системы. Как результат гормональных, хромосомных и других эффектов существует половой диморфизм базальных ганглиев и на молекулярных уровнях в дофаминергических нейронах, что может привести к различным патогенетическим механизмам у мужчин и у женщин. Таким образом, эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов представляют собой нейропротекторы при БП.

№	Основные формы паркинсонизма	Частота встречаемости
1	Болезнь Паркинсона	50-85%
2	Лекарственный паркинсонизм	4-22%
3	Сосудистый паркинсонизм	1-8%
4	Мультисистемная атрофия	1,7-12,5%
5	Прогрессирующий надъядерный паралич	0,5-4,0%
6	Нормотензивная гидроцефалия	5%
7	Токсический паркинсонизм	1%
8	Посттравматический паркинсонизм	0,5%
9	Постэнцефалитический паркинсонизм	0,5%

Таб. 1. Частота основных форм паркинсонизма.

В основе патогенеза развития БП лежит повреждение дофаминергических нигростриарных нейронов и накопление альфа-синуклина (α Syn), содержащихся в тельцах Леви. Альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви. Нарушение процессинга α Syn является центральным звеном молекулярного патогенетического каскада, ведущего к накоплению в клетке нерастворимых белковых комплексов и прогрессирующей дегенерации соответствующей популяции нейронов при БП. Еще в 1919 году советский нев-

ропатолог Константин Николаевич Третьяков (рис. 3) связал развитие симптомов паркинсонизма с утратой пигментных нейронов черной субстанции ствола, а также с накоплением в этих клетках патологических включений (рис. 4). Нейрональные включения К. Н. Третьяков предложил называть тельцами Леви в честь немецкого морфолога Фридриха Леви, который ранее описал схожие изменения при паркинсонизме в других отделах ствола мозга.



Рис. 3. Основоположник нигральной теории паркинсонизма, профессор К. Н. Третьяков.

Накопление α Syn рассматривается как основной момент в патогенезе БП, что отражено в полиморфизмах гена SNCA, ведущих к образованию аномального белка. Убедительным доказательством нейротоксичности α Syn стало получение на основе гиперэкспрессии гена SNCA человека транс-

генных животных (дрозофила, мышь), демонстрирующих нейрональные α Syn-положительные включения и возрастную нейродегенерацию дофаминергических нейронов мозга.

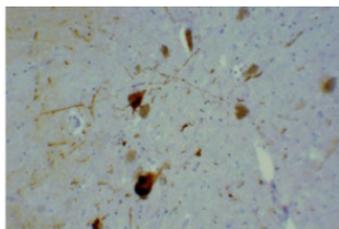


Рис. 4. Тельца Леви в черной субстанции среднего мозга под микроскопом в 20-кратном увеличении (Suraj Rajan).

Стоит заметить, что БП является преимущественно спорадическим заболеванием (90—95% случаев), семейный анамнез прослеживается всего лишь в 5—15% случаев по данным различных источников.

В настоящее время доказано, что наследственные варианты БП обусловлены мутациями генов SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1 и ATR13A2 и др. (рис. 5)

Мутация гена, расположенного на хромосоме 4q21—22, кодирующего белок α Syn, обуславливает развитие наследственной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования. Мультипликация генного локуса PANK1 увеличивает экспрессию α Syn и вызывает БП. Таким образом, можно утверждать, что повышение экспрессии α Syn токсич-

но для нейронов.

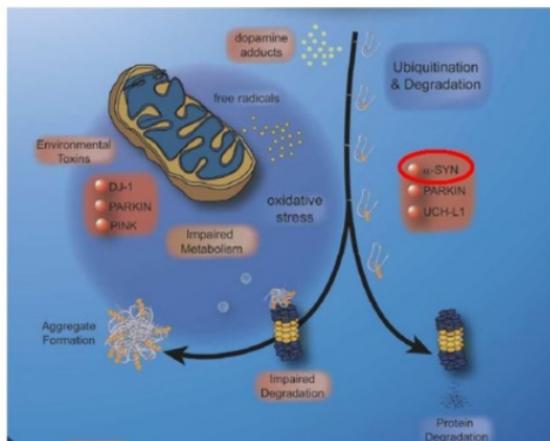


Рис. 5. Мутации пяти генов являются причиной развития ювенильной формы БП, включая мутацию гена α Syn.

Также показано ингибирующее влияние α Syn на процесс мембранного слияния, который является важным биологическим механизмом поддержания базовой клеточной организации у эукариот. F. Kamp и соавт. (2010) на культуре клеток *Caenorhabditis elegans* (свободноживущая нематода) показали, что повышенная концентрация α Syn приводит к митохондриальной фрагментации, а также может смещать динамическое морфологическое равновесие митохондрий к уменьшенному слиянию. В свою очередь, митохондриальная фрагментация, вызванная экспрессией α Syn, возобновляется коэкспрессией PINK1, паркина или DJ-1, но не БП-

ассоциированными мутациями гена PINK1 G309D, гена паркина Δ1—79 или гена DJ-1 C106A. Мутации в гене альфа-синуклеина (A53T, A30P) сопровождаются нарушением стабильности центральной части белковой молекулы, изменением её пространственной организации и формированием бета-складчатых слоев, способных агрегировать с другими аналогичными молекулами с образованием мультимолекулярных фибрилл, что также нарушает процессы физиологического мембранного слияния.

Мутации генного локуса PARK2 связаны с развитием ювенильной БП с аутосомно-рецессивным типом наследования, болезни Альцгеймера, рака, сахарного диабета. В 1998 году был идентифицирован основной ген аутосомно-рецессивной ювенильной БП в хромосомной области 6q25.2—27, содержащий 12 экзонов, и кодирующий белок паркин, локализованный в комплексе Гольджи и цитозоле нейронов подкорковых ядер головного мозга. Наибольшая концентрация паркина обнаружена в пигментных клетках компактной зоны черной субстанции. Паркин обладает свойствами убиквитин-лигазы и играет ключевую роль в клеточной деградации аномальных белков. Мутации в гене паркина ведут к нарушению функций данного фермента в черной субстанции и стриатуме, что сопровождается накоплением аномальных белковых субстратов в клетке, индукцией апоптоза и гибелью нейронов.

В российском исследовании (Иллариошкин С. Н. и со-

авт., 2007 г.) с клинико-генетическим анализом 26 больных из 20 семей с возрастом дебюта БП до 30 лет были получены следующие данные: 41% семей имели мутацию гена паркина (PRKN). Всего было выявлено 9 мутаций: 6 из них были представлены делецией отдельных экзонов, 3-точковыми мутациями гена PRKN, ведущими к сдвигу рамки считывания (del202—203AG) или нарушению сплайсинга (IVS1+1G/A). Т. Yoshida и соавт. (2010) на примере мутантных мышей (mnd2) показали, что введение таким мышам нормального белка паркина не влияет на течение нейродегенеративного процесса при БП.

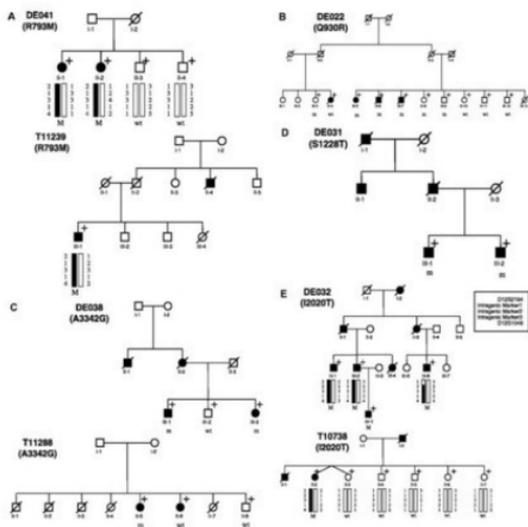


Рис. 6. Родословные семей с мутациями гена LRRK2. Закрашенные символы – члены семей с клиническими про-

явлениями БП. Знаком «+» обозначены члены семей, которым проведено молекулярно-генетическое тестирование: «m» (mutation) – обозначены носители мутации гена LRRK2, «wt» (wild type) – носители нормального гена LRRK2 (Berg D. et al., 2005).

Наиболее распространенной причиной моногенной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования является мутация гена LRRK2 (leucinerich repeat kinase 2), картированная на хромосоме 12q12, сцепленная с локусом PARK8 и кодирующая белок дардадин, функции которого изучены недостаточно (рис. 6). По некоторым данным, дардадин принимает участие в процессинге нейрональных белков, функционировании митохондрий и в межнейронных взаимодействиях. J. Vitte и соавт. (2010) исследовали экспрессию этого белка в мозге здоровых людей и людей, страдающих БП. Установлено, что эндогенный белок LRRK2 локализован в эндоплазматическом ретикулуме. До 24% белка обнаружено в клеточном ядре, в частности в 11% случаев – в тельцах Леви черной субстанции головного мозга. У пациентов, имеющих мутацию гена LRRK2 на хромосоме 12q12, концентрация исследуемого белка была увеличена до 50%. H. Mortiboys и соавт. (2010) провели исследование биоптатов кожи пяти пациентов, имеющих мутацию гена LRRK2 (G2019S), с целью изучения митохондриальных потенциалов, уровня внутриклеточной аденозин-трифосфа-

тазы и продукции АТФ митохондриями нейронов. В результате исследования выявлена митохондриальная элонгация, снижение уровня продукции внутриклеточной АТФ, а также снижение мембранных потенциалов митохондрий.

Пациенты с БП имеющие мутацию гена LRRK2, как правило имеют классический вариант течения заболевания с типичным возрастом дебюта клинических проявлений и с хорошим ответом на препараты леводопы.

Мутации гена PINK1-индуцированной киназы 1 типа (PINK1) являются причиной семейной формы БП с ауто-сомно-рецессивным типом наследования. Белок PINK1, как полагают авторы, оказывает нейропротективный эффект на дофаминергические клетки, действуя как митохондриальная Ser/Thr протеин-киназа. На примере модели животных H.L. Wang и соавт. (2011) показали, что белок PINK1 необходим для поддержания нормальный митохондриального мембранного потенциала и митохондриальной морфологии дофаминергических нейронов, а также этот белок оказывает нейропротективный эффект, ликвидируя формирование ROS. Мутации генных локусов PARK6 (G309D), E417G или SΔ145 гена PINK1 является дефектными в регулировании митохондриальных функций и уменьшении производства ROS дофаминергическими нейронами. Мутация в гене PINK1 приводит к изменению работы митохондрий нейронов, что, по мнению A. Berthier и соавт. (2011), связано с патогенезом БП.

Мутация генного локуса PARK7, кодирующего белок DJ1, приводит к развитию семейной формы БП с аутосомно-рецессивным типом наследования.

R.N. Alcalay и соавт. (2010) исследовали частоту встречаемости мутаций в причинных генах БП (PRKN, SNCA, PINK1, LRRK2, GBA). В исследование вошли 953 пациента, страдающего БП, с возрастом дебюта заболевания до 51 года. У 158 пациентов (16,6%) выявлены мутации, включая 64 PRKN (6,7%), 35 LRRK2 G2019S (3,6%), 64 GBA (6,7%) и 1 DJ1 (0,2%). Мутации были более частыми у пациентов с дебютом заболевания до 30 лет по сравнению с пациентами, имеющими более поздний дебют БП – между 31 и 50 годами (40,6%). Показана более высокая частота встречаемости мутации гена PRKN у испанского населения относительно других этнических групп (15,6% против 5,9%).

Исследование генома японского населения идентифицировало 2 новых локуса на хромосоме 1q32 (PARK16 и BST1), влияющих на предрасположенность к развитию БП. На примере корейского населения J.M. Kim и соавт. (2010) показали, что полиморфизмы генов DCC (rs17468382) и ERHB1 (rs2030737) могут быть связаны с увеличением риска развития БП, а полиморфизмы генов SNP (rs6492998) и RRAS2 (rs2970332) – с уменьшением риска развития БП.

Развитие БП сопровождается активацией фермента каспазы-3, стимулирующей процесс апоптоза нейронов.

Т.Н. Hamza и соавт. (2010) выполнили исследование все-

го генома 2000 пациентов, страдающих БП, и 1986 неврологически здоровых людей. Авторы подтвердили наличие ассоциации мутаций генов SNCA и MAPT, а также обнаружили новую ассоциацию с областью HLA. Ассоциация мутаций HLA была однородна во всех генетических и экологических группах риска. Пик ассоциации был в высоком в случае мутации rs3129882 – некодирующем варианте HLA-DRA. Предположительно, что мутация rs3129882 влияет на экспрессию генов HLA-DR и HLA-DQ. Головной мозг пациентов с БП чувствителен к воздействию антигенов DR и присутствию DR-позитивной реактивной микроглии, а нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) уменьшают риск развития БП. Генетическая ассоциация с HLA подтверждает причастность иммунной системы в развитии БП и открывает новые горизонты для лечения этого заболевания.

Ж. Ренг и соавт. (2010) показали существенное влияние экологических факторов на развитие, как спорадической формы БП, так и семейных (моногенных) форм заболевания (таб. 2).

Тип наследования	Локус	Хромосома	Белок	Мутации
Аутосомно-доминантный	PARK1	4q21-22	Альфа-синуклеин	A53T, A30P, мультимпликация
	PARK3	2p13	-	-
	PARK4	4p15	-	-
	PARK8	12p12	LRRK2	G2019S
Аутосомно-рецессивный	PARK2	6q25.2-27	Паркин	Деления, точковые мутации, изменение порядка чередования нуклеотидов
	PARK6	1p35-36	PINK1	G309D, E414G, S1145
	PARK7	1p36	Dj	Ala167Ala (c501A>G, rs71653621)

Таб. 2. Моногенные формы БП.

Существует теория, что сварка может ускорять дебют БП, так как в процессе сварки образуются сложные металлические аэрозоли, ингаляция которых связана с неблагоприятным воздействием на нейроны. Так например, К. Sriram и соавт. (2010) на примере лабораторных крыс подтвердили дофаминергическую нейротоксичность марганца сварочного дыма.

J.M. Kim и соавт. (2010) показали роль мутации генов белков JMG2385R (rs34778348) и R1628P (rs33949390), богатых лейцином повторной киназы 2 (LRRK2, PARK8), в развитии спорадической формы БП среди населения Китая и Японии. В исследование были включены 923 пациента с БП и 422 здоровых лиц. Полиморфизм гена LRRK2 G2385R был обнаружен у 82 пациентов с БП (8.9% – гомозигота и 80% гетерозигота) и у 21 человека из группы контроля (5.0%, – все гетерозиготы). Частота встречаемости мутаций гена LRRK2 G2385R среди больных БП была значительно выше, чем в группе контроля. Гендерные различия меж-

ду здоровыми носителями мутации G2385R и пациентами с БП, не имеющими исследуемую мутацию, а также разница среднего возраста начала заболевания, не выявлены. Мутация гена LRRK2 (R1628P аллельный вариант) встречалась значительно реже (0,78% у больных БП, 0,26% в группе контроля).

Локус	Хромосома	Мутации	Влияние на риск развития БП
PARK8 LRRK2	12p12	JMG2385R, SNPs rs34778348, R16283 rs33949390	↑ риска
PARK16	1q32	SNPs	↓ риска
DCC		SNPs rc17468382	↑ риска
EPHB1		SNPs rs2030737	↑ риска
FMRI		Мультипликация гуанина	↑ риска

Таб. 3. Мультифакториальные формы БП.

На сегодняшний день роль наследственного фактора в развитии БП несомненна, при всем изобилии генетических детерминант современные представления о БП базируются на том, что данное состояние является, прежде всего, мультифакториальным заболеванием (таб. 3), и наличие того или иного варианта мутации, может способствовать как повышению, так и снижению риска развития БП (таб. 4, 5). Кроме того, генетический фактор играет более важную роль в развитии БП с ранним началом.

Внешние факторы, способные влиять на риск развития БП, можно распределить на 3 группы: 1) уменьшающие риск

развития БП (физическая активность, употребление алкоголя, курение, работа вне помещения, употребление кофе, витамина Е, гипертензия, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы кальциевых каналов, статины); 2) увеличивающие риск БП (пожилой и старческий возраст, мужской пол, семейная агрегация БП, генетический компонент, углеводороды, занятие сельским хозяйством, органические растворители, пестициды, проживание в сельской местности, употребление молочных продуктов, колодезной воды, запоры, травмы головы, беспокойство, депрессия, остеопороз, лечение бета-блокаторами); 3) не оказывающие никакого влияния (магнитное поле сверхнизкой частоты, марганец, сварочные аэрозоли; употребление холестерина, углеводов, протеинов, жиров, чая, фолатов, витаминов А, В6, В12, С, D; сахарный диабет, рак, язвенная болезнь желудка, овариэктомия, подагра, общая анестезия, оральные контрацептивы, гормонозаместительная терапия в менопаузе).

Некоторые факторы, влияющие на риск возникновения БП, можно считать установленными, остальные – необходимо исследовать в будущем, так как влияние тех или иных внешних факторов на риск развития БП имеет различную степень доказательной базы.

№	Фактор риска БП	Количество случаев, включённых в мета-анализ	Число исследований, включённых в мета-анализ	Эффект	Суммарный эффект (95% ДИ)	Публикации, год
Привычки						
1	Физическая активность	1348	5	OR*	0,64 (0,57–0,78)	Yang, 2015
2	Употребление алкоголя	9994	33	OR	0,75 (0,66–0,85)	Zhang, 2014
3	Курение	19 537	67	OR	0,64 (0,60–0,69)	Nguyen, 2012
Факторы окружающей среды						
1	Работа или проживание	4266	2	OHR	0,72 (0,64–0,82)	Sheen, 2015
Питание						
1	Употребление кофе	5801	18	OR	0,67 (0,58–0,76)	Nguyen, 2012
2	Витамин E	936	7	OHR	0,51 (0,67–0,98)	Estévez, 2005
Состояние здоровья и заболевания						
1	Артериальная гипертензия	5993	12	OR	0,75 (0,61–0,90)	Nguyen, 2012
Лекарственные препараты						
1	Несбалансированное использование лекарственных препаратов	3967	7	OR	0,85 (0,77–0,94)	Garg, 2010
2	Блокаторы кальциевых каналов	4966	5	OR	0,78 (0,67–0,90)	Lang, 2015
3	Статины	15 102	8	OR	0,77 (0,64–0,92)	Tanaka, 2013

Примечание: OR* – отношение рисков, OR – относительный риск, OHR – отношение шансов

Таб. 4. Факторы, уменьшающие риск развития БП.

Один из внешних факторов, который может быть потенциально связан с БП – это сверхнизкочастотные магнитные поля (СНМП). Поскольку многие работники подвергаются воздействию этих полей в дозах выше предельно допустимого уровня, такое излучение способно оказывать серьёзное влияние на общественное здоровье. Исследователи оценили действие СНМП на население и на профессионалов и получили противоречивые данные: одни результаты свидетельствовали о наличии связи СНМП с риском БП, другие – о её отсутствии. Мета-анализ не выявил увеличения риска БП из-за СНМП.

Несмотря на то, что имеются отдельные сообщения об ассоциации больших количеств марганца с развитием атипичного паркинсонизма, связь марганца с обычной формой БП более противоречива. Сварщики подвергаются воздействию марганца в составе сварочных аэрозолей, но остаётся неясным, достаточны ли его уровни для увеличения риска

БП. Результаты мета-анализа данных когортных и кейс-контрольных эпидемиологических исследований показали, что сварочные аэрозоли и воздействие марганца не повышают риск БП.

В ряде работ выявлена положительная связь между воздействием углеводов и развитием БП. Точный механизм потенциальной нейротоксичности углеводов пока ещё неясен, хотя в экспериментах на животных установлен ряд повреждающих эффектов. У пациентов с БП и длительным воздействием органических растворителей в анамнезе при магнитно-резонансной спектроскопии были обнаружены повреждения нейронов полосатого тела, в то время как у лиц, не подвергавшихся действию этих веществ, подобных повреждений не найдено. Высказано предположение о существовании селективной чувствительности базальных ганглиев к повреждающему эффекту органических растворителей, которая подтверждалась статистически значимой зависимостью между уровнем их воздействия и степенью повреждения нейронов. По мнению некоторых авторов влияние углеводов статистически значимо снижает связывание переносчика дофамина в наружной части чечевицеобразного ядра полосатого тела. Возможно, нейродегенерация возникает в результате сочетанного эффекта генетических и внешних факторов. Есть доказательства того, что генетические полиморфизмы ферментов, расщепляющих ксенобиотики, имеют значение для нейротоксичности углеводов. Кро-

ме того, предполагается, что в результате метаболизма углеводов могут образовываться токсичные промежуточные соединения, которые индуцируют митохондриальную дисфункцию посредством усиления оксидативного стресса, что увеличивает риск БП.

В некоторых работах показан повышенный риск БП у лиц, проживающих в сельской местности и занимающихся сельским хозяйством. Эти данные могут быть объяснены влиянием пестицидов и других химических веществ. Литературные источники подтверждают гипотезу о том, что действие пестицидов или растворителей является фактором риска БП. Существует широкий спектр пестицидов, имеющих различный химический состав и механизм действия. Получены результаты, свидетельствующие о том, что гербициды и инсектициды, но не фунгициды, ассоциируются с развитием БП. Вместе с тем трудно разграничить эффекты гербицидов и инсектицидов, поскольку эти группы пестицидов, как правило используются одновременно. При этом работа вне помещения связана с уменьшением риска БП, что обусловлено, вероятно, большим количеством витамина D в организме людей, работающих на открытом воздухе.

№	Фактор риска БП	Количество случаев, включённых в мета-анализ	Число исследований, включённых в мета-анализ	Эффект	Суммарный эффект (95% ДИ)	Публикации, год
Внутриные факторы						
1	Мужской пол	72 807	7	ОШ	1,49 (1,24-1,95)	Wooon, 2004
2	Семейная история БП	217	1	ОР	2,3 (1,2-4,3)	Petersen, 2015
3	Комплекс аномалий MAP2, SNCA, HLA-DQB1, RFT1, GAK, LRRK2, ACSMD, STK39, MCCC1, LAMP2, SYT11, CACSB42/HRF18	7053	1	ОШ	2,51 (2,23-2,83)	International Parkinson Disease Genetics Consortium, 2011
Состояние здоровья и заболевания						
1	Запор	11 242	9	ОР	2,30 (2,02-2,63)	Adame Carr, 2015
2	Травмы головы	35 799	22	ОШ	1,55 (1,35-1,81)	Zafar, 2013
3	Депрессия	16 211	13	ОР	1,86 (1,64-2,10)	Nguyen, 2012
4	Остеопороз	2311	5	ОШ	1,18 (1,09-1,27)	Zhao, 2013
Лекарственные препараты						
1	Бета-блокаторы	5774	3	ОР	1,28 (1,19-1,39)	Nguyen, 2012
Факторы окружающей среды						
1	Углеводороды	4483	14	ОШ	1,56 (1,33-1,83)	Palto, 2015
2	Защита солнцезащитным кремом	1033	38	ОШ	1,16 (1,14-1,46)	Nguyen, 2012
3	Органические растворители	3811	18	ОШ	1,22 (1,01-1,47)	Palto, 2015
4	Вещицы	7151	39	ОШ	1,62 (1,46-1,80)	Van der Meer, 2012
5	Вращение в сельской местности	4306	31	ОШ	1,32 (1,18-1,48)	Nguyen, 2012
Питание						
1	Употребление молочных продуктов	1083	7	ОР	1,40 (1,20-1,63)	Jiang, 2014
2	Употребление колдовской воды	5037	28	ОР	1,21 (1,05-1,40)	Nguyen, 2012

Примечание: ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов

Таб. 5. Факторы, увеличивающие риск развития БП.

В проспективном исследовании было установлено, что средний уровень дневной физической активности ассоциировался с пониженным риском БП. Её защитную роль при БП подтвердили эксперименты на животных, свидетельствовавшие о том, что принудительная физическая активность оберегает дофаминергические терминалы и уменьшает двигательные аномалии. На крысиных моделях БП принудительные упражнения повышали содержание глиального нейротрофического фактора GDNF (который оказывал протективный эффект на дофаминергические нейроны, или снижал соотношение между переносчиком дофамина и белком-переносчиком везикулярного моноамина, что делало дофаминергические нейроны менее чувствительными к токсинам); а также восстанавливали дофаминергическую систему и увеличивали работоспособность дофаминергических нейронов в стриатуме, возможно посредством усиления высвобождения везикулярного дофамина или экспрес-

сии D2-рецепторов. Предполагается, что у людей физические упражнения повышают уровень уратов в плазме, что, в свою очередь, ассоциируется с меньшим риском БП и более медленным прогрессированием заболевания. Кроме этого, отсутствие физической активности приводит к набору веса или ожирению, что вызывает уменьшение экспрессии D2-рецепторов в полосатом теле и тем самым увеличивает риск БП. Хотя потенциальные механизмы влияния различных типов физической активности полностью не ясны, исследования людей и животных демонстрируют её благоприятный биологический эффект в отношении риска развития БП. В проспективном исследовании 2014 года с участием 43000 человек продемонстрировано, что физическая активность в течение 6 часов в неделю уменьшает риск развития БП на 43% по сравнению с 2 часами физической активности.

В результате мета-анализа выявлено, что употребление алкоголя уменьшает риск БП и ассоциация связана с пивом в большей степени, чем с вином и крепкими напитками. Обратная связь риска БП и приёма алкоголя установлена у мужчин, но не у женщин. Употребление в день 50 г крепкого алкоголя на 5% снижает риск БП. Показано, что обратная связь приёма алкоголя с риском БП ослабевала, но оставалась значимой после корректировки по курению и по употреблению кофе.

Приём алкоголя может воздействовать на риск возникно-

вения БП непосредственно или путём влияния на содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, поскольку уровень этого показателя обратно связан с развитием БП и способен отсрочить её прогрессирование.

Результаты мета-анализа свидетельствуют, что курение является протективным фактором в отношении развития БП. Кроме того, установлена статистически значимая обратная зависимость риска БП от индекса курения. Табак и табачный дым содержат более 9000 химических компонентов, среди которых именно никотин стимулирует дофаминергические нейроны, тем самым обладая нейропротективным действием. Никотин оказывает эффект на периферическую и центральную нервную систему, стимулируя никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. D.P. Hong и соавт. исследовали влияние никотина и 4 других компонентов сигаретного дыма (анабазин, котинин, гидрохинон и норникотин) на фибрилляцию α Syn белка, который агрегируется в тельцах Леви при БП наряду с другими белками.

Никотин и гидрохинон ингибируют образование α Syn фибрилл (при этом никотин более эффективен). Эти составляющие стабилизируют растворимые олигомерные формы α Syn.

Некоторые специалисты предполагают, что фермент моноаминоксидаза В (МАО-В), который играет роль в биоактивации индуцирующего паркинсонизм нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, ингибируется

в мозгу курильщиков.

Ожирение – хорошо известный фактор риска различных метаболических и сосудистых расстройств. В результате мета-анализа 10 проспективных исследований не обнаружено ассоциации между индексом массы тела и риском БП. Мета-анализ выявил, что наличие в анамнезе травм головы, сопровождавшихся потерей сознания, статистически значимо связано с повышенным риском БП. Предложено несколько возможных механизмов этой взаимосвязи. Наиболее правдоподобным представляется нейровоспаление, вызванное травмой, которое вносит вклад в патогенез БП. Травма головы может привести к разрушению гематоэнцефалического барьера и вызвать лейкоцитарную инфильтрацию и активацию микроглии, а также нарушение функции митохондрий и усиление интоксикации глутаматом, что способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП. Тяжёлые травмы головы следует рассматривать в качестве одного из основных факторов возникновения БП.

Связанный с БП запор может быть обусловлен образованием телец Леви в нервной системе кишечника или дорсальных двигательных ядрах блуждающего нерва, которые поражаются в наиболее ранние сроки развития БП. При исследовании в группе пожилых мужчин редкие движения кишечника по данным самооценки были связаны с высоким риском БП и уменьшением плотности нейронов чёрной субстанции. Является ли запор самостоятельным фактором рис-

ка БП или ранним симптомом в продромальной фазе заболевания, остаётся предметом споров. Наличие запора, наряду с другими немоторными симптомами, способно служить признаком для идентификации индивидуумов с повышенным риском БП.

Результаты когортных исследований сахарного диабета, как фактора риска БП противоречивы. В некоторых работах выявлены статистически значимая положительная ассоциация риска БП с беспокойством и депрессией и значимая отрицательная ассоциация с артериальной гипертензией. Расстройства настроения связаны с вовлечением ствола мозга, что (наряду с вовлечением обонятельного центра) случается в ранней фазе БП. Наиболее выраженными факторами риска развития БП были семейный анамнез БП и тремор. Не установлено связи риска БП с раком.

Наличие хирургической менопаузы существенно изменяло риск БП, но необходима дальнейшая работа в этом направлении, так как исследования случай-контроль продемонстрировали статистически значимое снижение риска, а когортные – его статистически значимое увеличение.

Предполагалось, что *Helicobacter pylori* – возможный фактор риска БП, однако исследования этой связи отсутствуют. Вместе с тем не выявлено ассоциации предшествующей язвенной болезни желудка (которая может быть суррогатным маркёром данной инфекции) с последующим развитием БП. Мочевая кислота является антиоксидантом, а гипе-

рурикемия коррелирует с пониженным риском БП; но при мета-анализе не обнаружено обратной связи между подагрой и риском БП. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что риск развития остеопороза выше у пациентов с БП по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, а также у мужчин с БП по сравнению с женщинами, страдающими этим заболеванием.

Мета-анализ указывает на то, что у пациентов с БП плотность кости в области таза, поясничных позвонков и шейки бедра ниже, чем у здоровых лиц референтной группы.

Приём бета-блокаторов увеличивал риск развития БП. Это, однако, можно объяснить их применением для лечения изолированного тремора. Блокаторы кальциевых каналов ассоциированы с уменьшением риска.

При исследовании статинов также был продемонстрирован тренд снижения риска БП, который может быть обусловлен их протективным эффектом в отношении оксидативного стресса. Приём нестероидных противовоспалительных препаратов уменьшал риск БП примерно на 17%, что свидетельствует о существенной роли воспаления в патогенезе этого заболевания. Не было обнаружено никакой связи между приёмом оральных контрацептивов или гормонозаместительной терапией в менопаузе (постменопаузе) и развитием БП, хотя эти вопросы требуют дальнейшего изучения, поскольку исследования случай-контроль показали статистически значимое снижение риска, тогда как когортные – его статистиче-

ски значимое повышение.

Патоморфологические стадии развития болезни Паркинсона

В настоящее время существует концепция постадийного клинического развития БП, в основу которой легла гипотеза Н. Braak, сформулированная в 2003 году. Согласно этой гипотезе, основанной на патоморфологическом изучении – синуклеин-содержащих изменений, у больных с различной тяжестью БП и лиц, не имеющих при жизни признаков паркинсонизма, болезнь прогрессирует на протяжении 6 стадий. Нейродегенеративный процесс при БП может начинаться с появления телец Леви в периферических вегетативных мезентериальных сплетениях, распространяясь центрально, затем восходя от каудальных отделов головного мозга к коре (Таб. 6).

Стадия	Анатомическая область поражения
I	Обонятельная луковица, дорсальное ядро блуждающего нерва
II	Ядра шва, голубое пятно, гигантоклеточное ретикулярное ядро
III	Черная субстанция, центральное ядро миндалина, ядро Мейнерга
IV	Кора меднальных отделов височной доли
V	Ассоциативные зоны коры
VI	Премоторная кора, первичные зоны коры

Таб. 6. Патоморфологические стадии развития болезни Паркинсона (по Braak et al., 2003).

На I стадии патологический процесс затрагивает дорсальное моторное ядро X нерва, обонятельную луковицу с прилегающей частью переднего обонятельного ядра, что обуславливает появление в клинической симптоматики самых ранних признаков заболевания – гипосмию и дисфункцию желудочно-кишечного тракта (констипацию).

На II стадии при распространении дегенеративного процесса на ядра шва, части ретикулярной формации и голубоватое пятно появляются сенсорные изменения, в частности, болевые проявления, эмоциональные расстройства.

На III стадии процессом затрагивается черная субстанция, но без гибели нейронов, а также миндалина, педункулопонтинные ядра, оральное ядро шва, холинэргические магнотеллюлярные ядра базальных отделов переднего мозга, туберомамиллярные ядра гипоталамуса, что проявляется нарушением REM-фазы сна (rapid eye movement – быстрые движения глаз, т. е. фаза быстрого сна), аффективными расстройствами, депрессией.

На IV стадии происходит снижение количества нейронов в компактной части черной субстанции, приводящее к двигательным нарушениям. Кроме того, на этой стадии в патологический процесс вовлекается переходная зона между древней и новой корой, через которую следуют проекции первичных зон коры к префронтальной коре, что влечет за собой когнитивный дефицит в виде ослабления памяти

и утраты личностной инициативы, проявления вторичной лобной дисфункции.

На V стадии происходит нарастание когнитивных нарушений с одновременным появлением психотических расстройств вследствие вовлечения в процесс структур неокортекса, прежде всего, ассоциативных зон в префронтальной, височной и теменной коре.

На VI стадии происходит усугубление изменений в ранее пораженных структурах с вовлечением первичных сенсорных и моторных зон коры. О «периферическом» генезе БП стали говорить, когда было показано, что в латентном периоде БП нейродегенеративные «паркинсонические» изменения (агрегаты α -синуклеина, тельца Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах: в клетках нервных сплетений кишечника, пре- и паравертебральных ганглиях, в дистальных симпатических терминалях и ганглиях симпатического ствола, нейронах надпочечников, слюнных желез, кожи и т. д.. Одной из теорий предполагается, что вовлечение парасимпатических интрамуральных нейронов кишечника и клеток обонятельных ядер может быть наиболее ранними патологическими событиями при БП, которые указывают на возможность вдыхания и/или алиментарного поглощения триггерного патогена. Дальнейшее распространение патологического процесса может происходить по волокнам обонятельного и блуждающего нервов (с поражением соответствующих нейронов каудального ствола), а также по ме-

ханизмам ретроградного аксонального транспорта (в периферической вегетативной нервной системе – см. рис. 7).

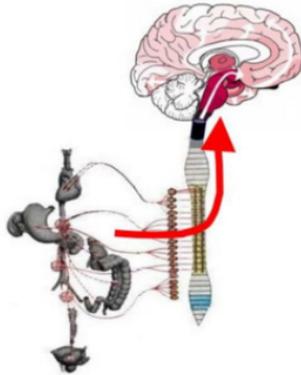


Рис. 7. Патоморфологическая стадийность БП.

Клинические стадии развития болезни Паркинсона

В классификации БП выделяют клиническую форму, стадию и темп прогрессирования.

В зависимости от доминирования в клинике того или иного симптома выделяют три клинических формы: акинетико-ригидно-дрожательную (60—70%), акинетико-ригидную (15—20%) и дрожательную (5—10%).

В отношении клинической стадии заболевания общепризнанной является следующая классификация стадий (степени тяжести) БП:

Стадия 0. Двигательные проявления отсутствуют;

Стадия 1. Односторонние проявления заболевания;

Стадия 2. Двусторонние проявления заболевания без постральной неустойчивости;

Стадия 3. Умеренно выраженная постральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение;

Стадия 4. Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии передвигаться;

Стадия 5. При отсутствии посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу.

Выделяют также модифицированную шкалу Хен и Яр (Hoehn, Yahr, 1967), которая впервые была опубликована в журнале «Neurology» Маргарет Хён и Мелвином Яром

и официально утверждена в 1967 году.

Модифицированная шкала Хен и Яр

Стадия 0.0 – нет признаков паркинсонизма (данная стадия характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания, однако в центральной нервной системе уже начинаются структурные изменения. Болезнь на этой стадии диагностируется очень редко, как правило, случайно);

Стадия 1.0 – только односторонние проявления (у больных наблюдают односторонний тремор кисти руки, тремор имеет слабо выраженный характер. По мере прогрессии появляются изменения осанки, мимики лица, походки, может появляться боль в плечевом суставе на стороне поражения. Также может появиться ощущение «песка в глазах», вследствие сокращения количества мигательных движений век. У пациентов увеличиваются затраты времени на бритье, расчесывание и другие ежедневные манипуляции);

Стадия 1.5 – односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры (происходят локомоторные изменения, сокращение амплитуды движений, появляется выраженная ригидность мышц лица и шейного отдела);

Стадия 2.0 – двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия (расстройства носят двусторонний характер и проявляются дрожанием кистей рук, недостаточной амплитудой и скованностью. Возникает произвольное покачивание головы, а ригидность лицевой мускула-

туры приводит к гипомимии («маскообразное» лицо);

Стадия 2.5 – мягкие двухсторонние проявления. Сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию;

Стадия 3.0 – умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления. Небольшая постуральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи (*становится более выраженной ретропульсия. У пациентов прогрессирует скованность движений, в результате потери равновесия возможны падения. При ходьбе больной прижимает руки к телу, сокращается длина и высота шага – признак «шаркающей» походки. Несмотря на симптоматику, человек продолжает себя обслуживать, сохраняется частичная способность работать*);

Стадия 4.0 – тяжёлая обездвиженность; однако ещё может ходить или стоять без поддержки (*развивается значительная гипокинезия, выраженный тремор головы и конечностей. Иногда тремор уменьшается. Больной не в состоянии выполнять физическую работу, уход за собой вызывает существенные затруднения. Движения выполняются с трудом, походка становится очень медленной. На этом этапе пациенту необходимы дополнительные средства, чтобы поддерживать равновесие – трость, костыли, ходунки*);

Стадия 5.0 – без посторонней помощи прикован к креслу или кровати (*данная стадия заболевания характеризуется потерей возможности самостоятельно передвигаться. Больной перемещается при помощи инвалидного кресла,*

либо он все время лежит в кровати. С этого момента человек нуждается в постоянном уходе со стороны близких или медицинского персонала. Появляются выраженные нарушения глотательной функции, что ведет к потере веса).

Кроме того, при БП принято выделять три вида темпа прогрессии заболевания: быстрый, умеренный и медленный. При быстром темпе смена стадий заболевания (первая – вторая/вторая – третья) происходит в течение 2 и менее лет. При умеренном темпе смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет. При медленном темпе смена стадий происходит более чем через 5 лет.

Клиническая картина болезни Паркинсона

Клинические проявления БП принято разделять на моторные и немоторные. Среди моторных симптомов заболевания следует выделить: брадикинезию, ригидность, тремор покоя, постуральную неустойчивость. К немоторным проявлениям БП относят: нарушения обоняния, вегетативные проявления (дисфункция желудочно-кишечного тракта, мочеиспускания, половую дисфункцию, нарушение потоотделения, постуральную гипотензию, себорею), аффективные нарушения, нарушения сна, психотические нарушения, когнитивные нарушения.

Гипо- или брадикинезия при БП.

Брадикинезия при БП проявляется замедленностью движений, уменьшением амплитуды движений, нарушением инициации движений, истощаемостью (декремент) движений, асимметрией (в начале болезни может быть только в одной конечности или ее сегменте), гипомимией, редким миганием, укорочением длины шага, замедленностью ходьбы, затруднением при вставании, поворотах и т. д., микрографией, нарушением мелких движений (чистка зубов, печатание, набор номера телефона), брадилалией, гипофонией, диспросодией (монотонность), иногда тахифемией (ускоренная речь с элементами многословия).

Для стереотипа походки при БП характерны следующие признаки: приволакивание одной ноги при ходьбе, ахейрокинез (симптом ролекса), микробазия (укорочение шага), шарканье, ускорение ходьбы – за счет частоты шагов, пропульсии, пародоксальные кинезии, застывания (freezing) – чаще при изменении программы ходьбы, топтание на месте.

Мышечная ригидность при БП.

Мышечная ригидность при БП может иметь следующие характеристики: пластический тип, тип «зубчатого колеса», развивается во всех мышечных группах (агонисты и антагонисты), в аксиальной мускулатуре, нарастает по мере проверки, асимметрична, в начале болезни чаще представлена в дистальных отделах рук, в шее, усиливается при движениях в других конечностях.

Тремор при БП.

Классическим вариантом тремора при БП является тремор покоя, развивающийся чаще в дистальном отделе рук, усиливающийся при движениях другими конечностями и при ходьбе, характерен паттерн по типу «скатывание пилюль» или «счет монет», тремор носит асимметричный характер, у части больных постуральный тремор или кинетический тремор, тремор возобновляется при удержании позы

Выделяют следующие виды тремора при БП:

1. Тремор покоя 3-6-Гц и постурально-кинетический той же частоты;
2. Тремор покоя 3-6-Гц и постурально-кинетический вы-

сокой частоты (до 9 Гц);

3. Изолированный постурально-кинетический высокой частоты (до 9 Гц);

4. Изолированный тремор покоя.

Постуральные нарушения при БП.

Постуральная неустойчивость – это неспособность удерживать равновесие при изменении положения тела или ходьбе. У пациентов с БП смещение центра тяжести при изменении позы не вызывает компенсаторных движений (ходьба, вставание, повороты на одном месте, ходьба назад, наклон вперед). Для определения постуральной неустойчивости рекомендуется проводить толчковую пробу или пробу Тевенара. Данная проба предложена французским неврологом А. Thevenard (1898—1959). Проводится проба следующим образом: стоящего больного выводят из состояния равновесия, подталкивая вперёд или назад, врач обычно становится за спиной больного и рывком за плечи тянет его на себя. Больные с постуральной неустойчивостью при этом падают или, пытаясь всё же удержать равновесие, делают несколько мелких шажков вперёд (пропульсия) или назад (ретропульсия). Нормой является – не более 2-х шагов для удержания равновесия. К постуральным нарушениям при БП также будет относиться: изменения позы, преобладание тонуса в сгибательной мускулатуре – поза «просителя» (сгибательная поза), камптокармия (camptocormia; греч. campto – гнуть, сгибать и kormos – туловище) – выраженный наклон

туловища вперед, антероколлиз, наклон туловища вбок, сколиоз (симптом Пизанской башни).

Для описания согнутого позвоночника у пациента с БП термин «камптокормия» впервые использовали в 1999 г.. В ряде исследований описаны показатели распространенности камптокормии при БП в пределах от 3 до 17,6% (Таб. 7). Такой широкий диапазон, вероятно, обусловлен различными пороговыми значениями, используемыми для диагностики камптокормии, а также вследствие отсутствия точного клинического определения и различий изучаемых популяций. Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что распространенность камптокормии может быть выше у азиатов, что может отражать генетические различия в строении скелета между различными этническими группами. Большинство исследователей сообщают о наличии положительной связи между камптокормией и тяжестью заболевания. У пациентов с камптокормией наблюдают тенденцию к более тяжелому течению паркинсонизма, чем у лиц без этой деформации. Камптокормию также чаще выявляют у пациентов более старшего возраста. В среднем камптокормия формируется спустя 7—8 лет после начала развития паркинсонизма.

Исследование	Страна	Количество пациентов с БП	Распространенность (%)	Диагностические критерии
КАМПТОКОРМИЯ				
Abe et al.	Япония	153	18	Сгибание ГПО 45°
Tiple et al.	Италия	275	7	Сгибание ГПО 45°
Leportre et al.	Франция	700	3	Сгибание ГПО
Ashour and Jankovic	США	164	12	Сгибание ГПО 45°
АНТЕКОЛЛИС				
Ashour and Jankovic	США	164	6	Сгибание шеи >45°
Yamada et al.	Япония	126	6	-
Kashihara et al.	Япония	252	6	Сгибание шеи
Fajmons		131	5	-
СИНДРОМ ШИАНСКОЙ БАШНИ				
Volanni et al.	Италия	1400	2	Боковой изгиб >15°
СКОЛИОЗ				
Baik et al.	Корея	97	33	Рентгенография (метод Кобба)
Ashour and Jankovic	США	164	9	Большое искривление
Grimes et al.	Соединенное Королевство	103	60	Клиническое обследование, рентгенография в 50% случаев
Duvoisin and Marsden		21	91	Клиническое обследование
Omaguchi		33	15	-
Serratrice and Schiano	Франция	140	13	Клиническое, затем рентгенографическое обследование
Sicard		17	47	-

ГПО – грудной позвоночный отдел позвоночника, «-» – данные отсутствуют

Таб. 7. Исследования распространенности постуральных деформаций у пациентов с паркинсонизмом.

Диагностика камптокормии при паркинсонизме основана только на результатах клинического обследования, поскольку исследование этиологических причин деформации затруднено вследствие недостатка знаний в этой области. Тем не менее некоторые специфические признаки могут указывать на альтернативный диагноз. Например, слабость при выпрямлении туловища свидетельствует о наличии сопутствующей миопатии или поражении клеток переднего рога, что должно инициировать дальнейшее обследование в этом направлении. Постоянная деформация, которая сохраняется даже в положении лежа на спине, указывает на наличие костно-суставных изменений, которые могут быть как ее причиной (например, перелом позвоночника, анкилозирующий спондилит) или развиваться вторично по отношению к деформации (например, приобретенная дегенеративная спондилоартропатия). Список диагнозов, вероятность которых

следует рассматривать, а также дополнительные исследования, к подбору которых необходимо подходить индивидуально, представлен на рис. 8.

Под антеколлисом при паркинсонизме подразумевают сгибание вперед головы и шеи. Если антеколлис легко выражен, его можно рассматривать, как элемент сутулой позы при БП, но у некоторых пациентов отмечают так называемый непропорциональный антеколлис: шея свисает вперед больше, чем ожидается, по сравнению с согнутым положением туловища и конечностей. Термин «синдром свисающей головы» (*dropped head syndrome*) иногда используют для описания выраженного изгиба шеи, но гораздо более часто он относится к таким нейромышечным заболеваниям, как миастения (*myasthenia gravis*), полимиозит и болезнь двигательного нейрона (БДН), при которых данное состояние связано со слабостью мышц-разгибателей шеи (что непосредственно приводит к свисанию головы вперед).

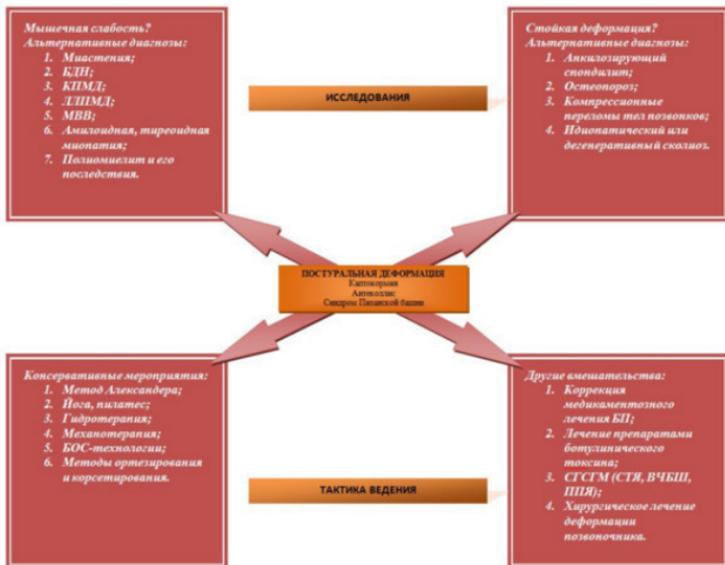


Рис. 8. Дифференциальная диагностика, исследования и варианты лечения постуральных деформаций при болезни Паркинсона БДН – болезнь двигательного нейрона. БОС – биологическая обратная связь. КММД – конечностно-поясная мышечная дистрофия. ЛЛПМД – лице-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия. МВВ – миозит (миопатия) с внутривключательными включениями. АХР – ацетилхолиновые рецепторы. АТ – антитела. КК – креатинкиназа. ЭМГ – электромиография. СГСГМ – стимуляция глубоких структур головного мозга. СТЯ – субталамическое ядро. ВЧБШ – внутренняя часть бледного шара. ППЯ – педункулопонтинное ядро.

Антеколлис лишь недавно стали рассматривать как проявление паркинсонизма. Его считают сравнительно распространенным проявлением множественной системной атрофии (МСА), при которой антеколлис относительно постоянный, в отличие от идиопатической спастической кривошеи. В ретроспективном исследовании Ashour и Jankovic указывают на высокую распространенность этой деформации (42,1%) у пациентов с МСА, тогда как средний показатель распространенности при БП гораздо меньше – 5,8%. При изучении серии клинических случаев (15 больных с болезнью Паркинсона) антеколлис чаще выявляли у женщин, а также у пациентов, у которых выраженными признаками паркинсонизма были ригидность и акинезия. Как и при других постуральных деформациях, этническое происхождение исследуемой популяции влияет на распространенность – больше всего случаев антеколлиса зарегистрировано в Японии.

Антеколлис может развиваться подостро в течение недель или месяцев. Он может возникать до появления других двигательных проявлений БП, но чаще развивается через несколько лет после начала заболевания. Пациенты могут жаловаться на боль по задней поверхности шеи или на проблемы, возникающие в связи со сгибанием шеи (затруднение глотания, избыточное слюнотечение или ограничение поля зрения). Антеколлис при БП часто ассоциируется со значительным повышением тонуса аксиальных мышц, хотя у неко-

торых пациентов еще остается возможность пассивного разгибания до нормального положения. У других пациентов антеколлиз может перейти в постоянную деформацию, даже спустя короткое время после начала развития.

Дополнительные диагностические исследования при антеколлизе необходимо назначать на основании результатов физикального обследования. По мере увеличения давности существования деформации антеколлиз часто ассоциируется с ограничением диапазона движений, но в тех случаях, когда существенное ограничение движений шеи возникает подостро или интенсивность боли не соответствует таковой при антеколлизе, необходимо проведение визуализации для исключения патологии шейного отдела позвоночника. При выявлении антеколлиса наиболее распространенной альтернативой БП является МСА, при которой антеколлиз – частое явление. В недавних сообщениях также обращают внимание на возможное влияние медикаментозного лечения на положение шеи. Антеколлиз может представлять собой явление, развивающееся в отсутствие приема препаратов, или возникающее при повышении дозы дофаминергических лекарственных средств, так же, как дискинезии, поэтому необходимо исследовать изменения выраженности антеколлиса и взаимосвязь этих изменений с периодами приема и отмены лекарственных средств. Существует несколько сообщений о случаях, когда развитие антеколлиса могло быть индуцировано приемом агонистов дофамина (7 пациентов по-

лучали прамипексол, 5 – каберголин, 2 – перголид; в 2 случаях лекарственное средство не было идентифицировано) или применением амантадина. Поэтому при наличии тесной взаимосвязи времени начала приема указанных препаратов и развития антеколлиса необходимо прервать прием этих лекарственных средств в качестве диагностической пробы, хотя следует учитывать, что антеколлис не обязательно обратим, особенно в тех случаях, когда до отмены препарата лечение проводили в течение длительного времени.

Наличие у пациента мышечной слабости при исследовании остаточного разгибания шеи должно побуждать к проведению обследования для выявления нейромышечной патологии. Если пациенты сообщают о двоении в глазах или о симптомах, указывающих на повышенную утомляемость, необходимо рассмотреть вероятность наличия миастении. Опубликовано небольшое количество сообщений, в которых описано коморбидное течение БП и миастении у пациентов с антеколлисом. Мышечная слабость при разгибании шеи также может быть проявлением болезни двигательного нейрона. У пациентов с БП и антеколлисом, но без слабости, отклонения от нормы могут быть выявлены при проведении электромиографии (ЭМГ) и биопсии мышц, но данные исследования часто неспецифичны и не имеют диагностической ценности для определения того, являются они причиной развития антеколлиса или его следствием.

Синдром Пизанской башни (СПБ) – это выраженный бо-

ковой изгиб туловища, который обычно не является фиксированным (например, исчезает в положении лежа). Впервые СПБ был описан, как дистония туловища, или плеврототонус (плеврототонус (pleurothotonus) – разновидность тетанических судорог, при которых происходит отклонение туловища вбок, в отличие от отклонения вперед (эмпростотонус), назад (опистотонус) или застывания тела в выпрямленном положении (ортотонус)), встречающаяся в виде побочного эффекта антипсихотического лечения. Позднее СПБ был описан при БП. Помимо этого он был описан у пациентов с болезнью Альцгеймера, которые получали ингибиторы холинэстеразы. СПБ встречается также как идиопатический феномен и может предшествовать развитию сколиоза при БП.

Диагностических критериев СПБ не существует, хотя Vonanni et al. предложили следующие критерии определения боковой аксиальной дистонии: боковое сгибание туловища более 15° , которое нарастает во время ходьбы и нивелируется в положении лежа на спине при отсутствии каких-либо механических ограничений для движений туловища (например, дегенеративные заболевания позвоночника), а также продолженная активность на ЭМГ околопозвоночных мышц поясничного отдела позвоночника на стороне изгиба. Некоторые специалисты считают, что СПБ может быть диагностирован при выраженном (не менее 10°) боковом изгибе, который полностью исчезает при пассивной мобилизации или

в положении лежа на спине. Сгибание в одну сторону очень часто встречается в поздних стадиях БП. Сколиоз при БП более распространен, чем в общей популяции пожилых людей, его частота находится в диапазоне от 8,4 до 90,5% при паркинсонизме и от 8,5 до 60% при БП.

У большинства пациентов в ранних стадиях не наблюдаются какого-либо бокового изгиба позвоночника. СПБ может развиваться длительно (вначале без явных симптомов и затем с постепенным ухудшением) или с подострым началом, за которым следует быстрое ухудшение в течение нескольких месяцев. Сначала становится заметна тенденция к наклону в одну сторону при сидении пациента на стуле, а несколько позднее – боковое сгибание во время ходьбы. При прогрессировании деформации у пациентов могут появляться болевой синдром, диспноэ или неустойчивость, которая приводит к падениям.

Во время обследования пациент сидит, стоит или идет произвольно наклоняясь постоянно в одну сторону. Может быть нарушено восприятие вертикального положения, и при просьбе выпрямиться пациенты полагают, что они уже сделали это; следовательно, активное движение для приведения пациента в положение по средней линии может вызывать ощущение потери равновесия.

Существуют разногласия по поводу того, направлен ли боковой изгиб туловища у пациентов (как при СПБ, так и при сколиозе) в ту сторону, где преобладает выраженность ха-

рактерных для паркинсонизма симптомов, или в противоположную. Большинство исследователей пришли к выводу, что у пациентов существует тенденция к наклону в сторону, противоположную стороне, и только некоторые авторы не выявили связи между направлением изгиба и латерализацией БП.

Диагноз СПБ можно установить клинически на основании наличия бокового изгиба туловища, который может быть скорректирован при помощи пассивной мобилизации или в положении лежа на спине. Для диагностики и количественной оценки степени сколиоза необходимо проведение визуализационного исследования позвоночника с определением угла Кобба. Как и в случае антеколлеса, есть сообщения, что развитие СПБ может быть побочным эффектом приема лекарственных средств. Первоначально считали, что он развивается вторично при приеме блокаторов дофамина, но в более поздних работах отмечено, что развитие СПБ находится в тесной временной связи с изменениями в дофаминергической терапии (как введение нового лекарственного средства, так и повышение дозы препарата, который уже принимает пациент). Обобщенные критерии для определения варианта постуральной деформации представлены в таблице №8.

№	Вариант поструральной деформации	Критерии определения поструральной деформации
1	Антеколдиз	Выраженное (не менее 45°) сгибание в шейном отделе позвоночника (может частично преодолеваться при помощи активного или пассивного движения), пациент не может полностью разогнуть шею против силы тяжести, но может приложить усилие в ответ на сопротивление руки проводящего обследование.
2	Камптокормия	Выраженное (не менее 45°) сгибание груднопоясничного отдела позвоночника в сагиттальной плоскости, которое почти полностью нивелируется в положении лежа на спине.
3	Синдром Пизанской башни	Выраженный (не менее 10°) боковой изгиб позвоночника, который может быть почти полностью устранен при пассивной мобилизации или в положении лежа на спине.
4	Сколиоз	Боковой изгиб, который не устраняется при помощи произвольных или пассивных движений, плюс боковое искривление позвоночника, по меньшей мере, на 10° при оценке методом Кобба и наличие аксиальной ротации позвоночника по результатам рентгенографического исследования.

Таб. 8. Критерии определения варианта поструральной деформации.

Дебют болезни Паркинсона.

При дебюте заболевания клинические проявления имеют следующие особенности:

1. Проявления заболевания, как правило одностороннего характера;

2. Чаще симптомы заболевания развиваются в верхней конечности.

3. Классическими симптомами дебюта заболевания являются: скованность, замедленность, в т.ч. изменение почерка, «подтягивание» руки при ходьбе, неловкость при выполнении мелких движений.

4. Первым симптомом может стать односторонняя боль в плечевом суставе, а также боли в шейном и поясничном

отделах позвоночника;

5. Чувство слабости и онемения в руке или ноге;

6. «Приволакивание» нижней конечности с одной стороны при ходьбе;

7. Замедленность ходьбы (по сравнению с исходным уровнем);

8. Затруднение при одевании (рукав одежды или обувь с одной стороны).

Ранние стадии болезни Паркинсона.

На ранних стадиях БП основными клиническими проявлениями становятся: нарушения обоняния, вегетативные нарушения (дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеиспускания, половой функции, потоотделения, постуральная гипотензия, себорея), аффективные нарушения, нарушения сна, чувствительные нарушения.

Обонятельные нарушения.

Уже на самых ранних стадиях БП характеризуется развитием обонятельного дефицита, при этом обонятельные нарушения могут развиваться за несколько лет до появления двигательных расстройств. Первые публикации по обонятельному дефициту при БП появились в 1975 году, когда было описано повышение порога обоняния у 22 пациентов с клиническим диагнозом БП при вдыхании банан амилацетата. Последующие исследования подтвердили наличие более чем у 50% пациентов с БП повышенного порога при вдыхании амилацетата. В целом, среди пациентов с БП обонятельные

нарушения выявляются в 70—90% случаев, а по данным Lotsch с соавт. (2008) – даже в 99% случаев. При этом обонятельные нарушения могут не ощущаться самим пациентом, поэтому для их выявления принципиальным является проведение специального тестирования. После возникновения «субклинических» обонятельных нарушений через 2—7 лет у пациентов развиваются моторные симптомы БП. Показано, что среди неврологически здоровых лиц с выявленным обонятельным дефицитом, как минимум у 10—13% в будущем развивается БП. Лица со сниженной функцией обоняния имеют более высокий риск БП, либо выявления телец Леви на аутопсии: в популяционном исследовании PRIPS (Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome) относительный риск развития БП среди лиц с гипосмией за три года составил 3,9%, а по данным проспективного исследования Гонолулу, риск развития БП у неврологически здоровых людей с гипосмией возрастает в 5 раз. У ближайших родственников больных БП гипосмия повышает риск развития заболевания в ближайшие 2 года на 10—20%. Показано, что снижение обоняния характерно для БП и болезни диффузных телец Леви, но не для других паркинсонических синдромов, таких как прогрессирующий надъядерный паралич и другие.

Точность оценки степени и характера гипосмии значительно повышается при использовании специальных тестов – UPSIT (Пенсильванский тест), Sniffin' Sticks и др.

Как уже сказано ранее, моторные проявления при БП начинаются при гибели не менее 60% дофаминэргических nigralных нейронов, тогда как для обонятельной дисфункции подобные корреляции установить сложнее. В целом, не выявлено зависимости гипосмии от стадии болезни: так, на развернутых стадиях БП количественная оценка дефицита обоняния, по данным многих авторов, не коррелировала с возрастом, тяжестью состояния (включая уровень моторных и когнитивных нарушений), длительностью заболевания и проводимой терапией. Однако есть и другая точка зрения: используя Sniffin' Sticktest, Daum et al. (2000) нашли отрицательную корреляцию между уровнем дискриминации запахов и тяжестью БП. Аналогичным образом, Tissingh et al. (2001) выявили отрицательную корреляцию между обонятельной дискриминацией и стадией заболевания по шкалам UPDRS и Hoehn-Jahr. Hawkes с соавт. (1993) с помощью UPSIT-теста обнаружили возрастную линейную регрессию обоняния при БП, что свидетельствует об объединенном эффекте понижения обоняния как по возрасту, так и по развитию БП. Эти данные показывают сложность интерпретации гипосмии у пожилых пациентов с БП. Действительно, способность идентификации запахов начинает уменьшаться уже с 36 лет, а между 56 и 80 годами 50% лиц имеют тот или иной дефицит обоняния. Deeb et al. (2006) сообщили о существенной корреляции между суммой баллов в UPSIT-тесте и моторными нарушениями уже в ран-

них стадиях БП. Это наблюдение, наряду со многими другими, подчеркивает ассоциацию обонятельных и моторных нарушений при БП. Согласно данным Sniffin' Sticks-теста, у пациентов с БП обонятельная дисфункция проявляется в виде ухудшения всех трех показателей, но наиболее значимым является нарушение идентификации запахов, при этом, с удлинением срока идентификация запахов остается неизменной, а вот значения дискриминации запахов ухудшаются. В отличие от этих данных, Lotsch с соавт. (2008) при проведении Sniffin' Sticks-теста сделали вывод, что наиболее показательна для БП сумма всех трех изучаемых параметров в целом, менее значим пороговый тест, еще менее значимы идентификация и дискриминация по отдельности. При исследовании гипосмии в качестве биомаркера БП интересны работы, оценивающие прогностический потенциал обонятельных нарушений непосредственно для самого течения БП. В своей работе Stephenson с соавт. (2010) показали связь между выраженностью гипосмии и повышенным риском определенных осложнений БП, а именно, когнитивных нарушений и зрительных галлюцинаций. Для этого с помощью UPSIT-теста были обследованы 100 пациентов с БП, длительность от начала симптомов БП до тестирования обоняния составила в среднем 3,6 лет. При повторном обследовании спустя $6,8 \pm 4,6$ лет оказалось, что у 37% больных развились зрительные галлюцинации, у 38% – когнитивные нарушения, у 66% – дискинезии, а у 65% появились па-

дения. Сопоставление этих осложнений с данными UPSIT показало, что выраженная гипосмия является прогностически неблагоприятной в отношении развития когнитивных нарушений и зрительных галлюцинаций. При этом гипосмия не является предиктором моторных осложнений БП. Был сделан вывод, что нарушения обоняния отражают, прежде всего, экстранигральную патологию, а не стриатонигральную дисфункцию. Это согласуется с постадийным развитием БП, в котором обонятельные луковицы представляют собой промежуточный этап на пути распространения телец Леви к коре больших полушарий. Сходные данные получены Vaba et al. (2012): авторы показали, что выраженная гипосмия – предиктор развития деменции при БП по результатам 3-х-летнего наблюдения. Таким образом, поскольку гипосмия может быть непосредственным, прогностически важным маркером инвалидизирующих нейропсихиатрических осложнений, ее диагностика имеет значение для выстраивания особой стратегии лечения БП.

Снижение обоняния при БП объясняется, в первую очередь, патоморфологическими исследованиями, в которых показано, что обонятельные луковицы поражаются на начальных стадиях еще до вовлечения черной субстанции в процесс нейродегенерации. Обонятельная луковица содержит около 20 медиаторов, включая дофамин. И если моторный дефицит при БП связан с дофаминэргической денервацией стриатума, то в обонятельной луковице при БП (во вся-

ком случае, в дебюте заболевания) значимого дефицита дофамина нет. Иными словами, у пациентов имеет место функциональная аносмия, которая подтверждена исследованиями Herting et al. (2008). При проведении повторных обонятельных тестов через 3—6 лет обнаружилось, что ольфакторная функция нестабильна, а ее изменения имеют сложный нелинейный характер. Объяснение обонятельной дисфункции при отсутствии дефицита дофамина в обонятельной луковице найдено Huisman et al (2004). Авторы обнаружили увеличение дофаминэргических нейронов в луковице у больных БП, что вызывает изменения в расшифровке ольфакторной информации. В этом случае ольфакторный дефицит может быть связан с увеличением ингибирования дофаминэргических нейронов в луковице, что способствует гипосмии или функциональной аносмии.

Помимо нарушения дофаминергической медиаторной системы, в генезе обонятельных нарушений при БП имеет значение изменение холинергической активности в гиппокампе, миндалине и неокортексе. В исследовании Vohnen et al. (2010) с помощью обонятельного теста UPSIT и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с $[^{11}\text{C}]$ метил-4-пиперидинил пропионатом выявлена была достоверная позитивная связь между активностью холинэстеразы в лимбической системе и уровнем нарушения обоняния. При этом снижение обоняния по шкале UPSIT больше коррелировало с уровнем активности холинэстеразы в лимбической си-

стеме, чем с активностью моноаминергической иннервации в стриатуме. Поскольку на сегодня имеется уже достаточно данных о наличии обонятельных нарушений в премоторной стадии БП, последние исследования обоняния при нейродегенеративных заболеваниях направлены на отработку алгоритма для дифференциальной диагностики и раннего выявления так называемой группы риска – лиц, имеющих высокую предрасположенность к развитию БП. Так, например, обонятельное тестирование входит в скрининговые популяционные программы PARS (Parkinson Associated Risk Syndrome), PRIPS (Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome) и др. Работы группы S. Voesveldt показывают, что расширенные обонятельные тесты не увеличивают диагностическую точность при БП по сравнению с одиночными тестами. Очевидно, идентификационный теста из 16 предметов, входящего в Sniffin' Sticks-тест, достаточно, чтобы уловить ольфакторные нарушения при его использовании.

Нарушения психоэмоциональной сферы.

Депрессия – наиболее распространенный симптом при БП. До 45% всех пациентов с БП имеют клинически значимую депрессию. F. Nilsson и соавт. установили, что пациенты с депрессией имеют больший риск развития БП, чем пациенты с остеоартритом и сахарным диабетом. Другое ретроспективное исследование выявило, что прижизненный диагноз депрессии до постановки диагноза БП встречался бо-

лее чем в 2 раза чаще при сравнении с контрольной группой. Выявление депрессии имеет важное значение, так как она является наиболее значимым фактором, влияющим на качество жизни пациентов с БП. Выявление депрессии при БП осложнено тем, что клиническая картина может включать, как ранние когнитивные нарушения, так и акинетическую симптоматику паркинсонизма, например гипомимию, брадифрению, апатию и др. В патогенезе депрессии играет роль дисфункция дофамин-, серотонин- и норадренергических путей лимбической системы.

Тревожные расстройства также широко распространены при БП и могут быть ее преклиническим фактором риска. По данным различных исследований, до 40% пациентов с БП имеют различные панические расстройства. Спектр тревожных расстройств при БП включает панические атаки, простые и социальные фобии, агорафобию, генерализованные тревожные и недифференцированные тревожные расстройства, фобические, а также обсессивно-компульсивное нарушения. Тревога может быть дофаминзависимым явлением, являясь частью эпизодов «конца дозы» (периоды ухудшения симптомов в конце действия дозы дофаминергического препарата), часто в виде панических атак. В таких случаях она отвечает на коррекцию дофаминергической терапии, направленной на предотвращение подобных эпизодов. Тревога, ассоциированная с депрессией, в некоторых случаях может отвечать на дофаминергическое лечение, но у части па-

циентов требует специальной коррекции.

Апатия является отдельным симптомом БП, который может возникать вне зависимости от наличия депрессии, сонливости и утомляемости, хотя иногда сочетается с депрессией или тревожным расстройством. Пациенты с БП имеют более высокий уровень апатии по сравнению с пациентами с остеоартритом с аналогичной степенью дезабилитации. Хотя в основе апатии, вероятно, лежит дофаминергическая дисфункция, не исключается вовлечение и других нейротрансмиттерных путей, и ее не всегда удается устранить дофаминергическими препаратами.

Нарушения сна. Диссомния при болезни Паркинсона.

Практически все пациенты с БП имеют нарушения сна уже на ранних стадиях заболевания в виде трудностей засыпания, частых пробуждений, ночной скованности, болезненных дистоний, периодических движений конечностей во сне, выраженной дневной сонливости и др. Причиной их возникновения предположительно является дегенерация центральных стволовых структур и таламокортикальных путей. Нарушение REM-фазы сна наблюдается у 1/3 пациентов с БП, представляя собой парасомнию, с потерей нормальной атонии скелетной мускулатуры, что позволяет пациенту физически осуществлять свои сны. Сон сопровождается вокализациями (разговор, крик) и движениями (подергивания рук и ног, падения с кровати, нападение), которые соот-

ветствуют содержанию снов, обычно носящих негативный и яркий характер. Более чем у 30% пациентов с БП имеются полисомнографические критерии нарушения REM-фазы сна, а более чем у 50% – его эпизоды без атонии. Нарушение REM-фазы сна может задолго предшествовать развитию двигательного паркинсонизма у пациентов с БП. Наблюдение за 29 пациентами с идиопатическим нарушением REM-фазы сна показало, что через 4 года БП развилась у 39% пациентов, а через 7 лет – у 60%. У пациентов с идиопатическим нарушением REM-фазы сна имеется симметричное снижение захвата дофамина в стриатуме, что может свидетельствовать о преклинической БП. Вероятно, нарушение REM-фазы сна может возникать по причине дегенерации ядер нижних отделов ствола, обеспечивающих нормальную атонию в REM-фазе сна (педункулопонтинное ядро, голубоватое место, ретрорубральное ядро), что характерно для стадий I и II по Брааку.

Выраженная дневная сонливость наблюдается у 50% пациентов с БП, значительно влияя на качество их жизни. Сонливость вызывает нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, может явиться причиной дорожно-транспортных происшествий и травм. Причиной сонливости может быть заболевание само по себе, фрагментация ночного сна, побочные эффекты антипаркинсонических препаратов. У ряда пациентов прием дофаминовых агонистов может вызвать эпизоды внезапной сонливости. Предполагает-

ся существование вторичной нарколепсии без катаплексии при БП, связанной с дегенерацией гипокретиновых (орексиновые) нейронов гипоталамуса.

Вегетативные нарушения при болезни Паркинсона.

Вегетативные нарушения включают ортостатическую гипотензию, дисфункцию мочевого пузыря, половые нарушения, запоры, гипергидроз и др. В основе их развития лежит дегенерация вегетативных центров – дорсального ядра блуждающего нерва, двоякого ядра, вегетативных центров продолговатого мозга и др. Вегетативные нарушения широко распространены на всех стадиях БП. Так, ортостатическая гипотензия имеется у 30% больных, задержки мочеиспускания – у 32%, запоры – у 36%. Снижение систолического артериального давления при ортостатической пробе более чем на 20 мм. рт. ст. выявлено у 58% пациентов с БП, а у 20% – ортостатическая гипотензия была симптоматической и коррелировала с длительностью БП и приемом дофаминергических препаратов. Возможна ранняя денервация сердца при БП, обусловленная накоплением α Syn.

Запор является одним из наиболее распространенных немоторных симптомов БП и часто предшествует развитию заболевания. Распространенность запоров у пациентов с БП достигает 60% по сравнению с контролем (6—33%). Показано, что через 10 лет после начала запоров риск развития БП в 3 раза выше по сравнению со здоровыми. Возникновение запоров еще на I стадии по Брауку может объясняться

поражением дорсального ядра блуждающего нерва. В патологический процесс вовлекается также сплетение Ауэрбаха с симпатической денервацией кишечника. Гастропарез при БП наблюдается редко.

Нарушения мочеиспускания при БП включают императивные позывы и учащенное мочеиспускание, никтурию, неполное опорожнение мочевого пузыря, недержание мочи и др. Наиболее распространена гиперрефлексия детрузора, в то время как его пониженная активность встречается реже. Гиперактивность детрузора проявляется никтурией с или без учащенных позывов в дневное время, а недержание мочи является признаком только поздних стадий БП. Выявлены пародоксальные сокращения мышц антагонистов уретрального сфинктера, коррелирующие с нарушением опорожнения мочевого пузыря в период «выключения».

Наиболее распространенным нарушением половой функции у 2/3 пациентов является эректильная дисфункция. Больные отмечают снижение либидо, затруднения в достижении оргазма, в то время как пациенты с длительным течением заболевания имели увеличение сексуальных фантазий.

Болевой синдром при болезни Паркинсона.

После исключения вторичных причин боли (мышечно-скелетные синдромы, нейропатическая боль) распространенность первичных сенсорных симптомов при БП достигает 40—50%. Сенсорные симптомы описывались пациентами, как покалывание, жжение, похолодание, ощущение жа-

ра и боли. Боль может возникать в рамках двигательных флюктуаций, ранней утренней дистонии. Возможна глубокая висцеральная боль, связанная с ретроперитонеальным фиброзом на фоне приема эрготаминовых агонистов. Боль также может быть премоторным симптомом БП. Односторонняя проксимальная спонтанная боль в конечности, особенно на стороне начала и наибольшей выраженности заболевания, является одним из распространенных симптомов БП. Предполагается, что причиной боли при БП является поражение парабрахиального ядра, голубоватого пятна, вторичной соматосенсорной и поясной коры.

Развернутые и поздние стадии болезни Паркинсона.

На развернутой стадии БП к вышеперечисленным клиническим симптомам присоединяются когнитивные и психотические нарушения. Развернутые и поздние стадии характеризуются не только количественным нарастанием, но и качественным изменением симптомов.

Кроме того, на развернутой стадии БП клинически значимыми симптомами могут становиться:

1. Дыхательные нарушения, в т.ч.:
 - Гипокинезия и утомляемость дыхательных мышц;
 - Дисфункция мышц верхних дыхательных путей;
 - Респираторная апраксия;
 - Обструктивные или центральные апноэ во сне;
 - Нарастание в период «выключения».

2. Сенсорные нарушения, в т.ч.:

– Ощущения покалывания, жжения, зуда, онемения, болей;

– Отсутствие зон гипо- или гиперестезии;

– Нарастание в период «выключения».

3. Хроническая усталость – состояние крайнего утомления, слабости, истощения, упадка физических и психических сил, наступающих в результате выполнения привычной для пациента нагрузки и ограничивающее его функциональную активность.

4. Немоторные флуктуации, в т.ч.:

– Тревога – 49%

– Гипергидроз – 48%

– Дизестезия – 48%

– Усталость – 42%

– Дисфория – 37%

– Кардиалгии – 29%

– Нарушения мочеиспускания – 26%

– Одышка – 10%

– Боль – 18%

5. Моторные флуктуации, в т.ч.:

– Феномен истощения конца дозы, т.е. постепенное ослабление эффекта к концу действия дозы леводопы в виде нарастания симптомов паркинсонизма в утренние часы или к моменту приема следующей дозы;

– Исчезновение или значительное уменьшение симптомов

паркинсонизма после приема очередной дозы;

– Цикличность, предсказуемость нарастания и уменьшения симптомов.

– Феномен «включения» – «выключения». Резкий переход от состояния компенсации симптомов к обездвиженности. Нарастает тяжесть периодов «выключения». Сокращается длительность периодов «включения». Ночная и утренняя акинезия.

– Отложенное «включение». Отложенное «включение» – наступление эффекта через 60 и более минут после приема леводопы. Эпизодическое отсутствие эффекта принятой дозы. Частая причина: несоблюдение режима приема по отношению к еде (особенно богатой белками), нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прием леводопы замедленного высвобождения.

– Отсутствие «включения».

– «Йо-йоинг» – непредсказуемость развития периодов «выключения» и «включения». Спонтанно или на фоне случайных причин (например, стресс) внезапное «выключение». Внезапное улучшение крайне редко.

6. Дискинезии, в т.ч.:

– Дискинезии пика дозы. Хореоформный или быстрый дистонический гиперкинез (лицо, шея, туловище, конечности). На развернутых и поздних стадиях сопровождают весь период «включения». Причина: сужение терапевтического окна допамина (снижение порога развития дискинезий).

– Дискинезии плато дозы. Хореоформный или быстрый дистонический гиперкинез (лицо, шея, туловище, конечности). На развернутых и поздних стадиях сопровождают весь период «включения». Причина: сужение терапевтического окна допамина (снижение порога развития дискинезий)

7. Двухфазные дискинезии:

– Дистонии «выключения». Фокальная болезненная дистония, чаще в нижних конечностях, реже генерализованная дистония или акатизия.

Моторные флуктуации и дискинезии:

– определяют тяжесть состояния и качество жизни пациента на развернутых стадиях БП;

– встречаются в подавляющем большинстве случаев развернутых стадий БП (30—95% в зависимости от длительности болезни);

– коррекция моторных флуктуаций и дискинезий – основа лечения пациента на развернутых стадиях БП.

Частота моторных флуктуаций и дискинезий:

2 года от начала лечения леводопой: феномен «истощения конца дозы» более 50%, дискинезии – 46%, «вкл – выкл» – 10%;

5 лет: флуктуации и дискинезии 22% пациентов;

БП до 5 лет: флуктуации – 8%, дискинезии – 4%;

БП более 5 лет – 50%, дискинезии – 28%;

БП более 10 лет – флуктуации 75—85%;

БП 15 лет – дискинезия 94%, истощение дозы – 96%.

Когнитивная дисфункция.

Когнитивные нарушения могут наблюдаться уже на ранних стадиях БП, проявляясь нарушением исполнительных функций и зрительно-пространственного дефицита. До 40% пациентов с БП имеют деменцию, что в 6 раз выше, чем в контрольной группе, у 84% она развивается через 15—18 лет от начала заболевания. Клинические проявления деменции при БП включают брадифрению, нарушения зрительно-пространственного гнозиса, флюктуации внимания, расстройства личности и настроения, галлюцинации и психоз, однако речь и праксис остаются преимущественно сохранными. Деменция связана с ухудшением эффективности дофаминергического ответа и, следовательно, прогноза заболевания. Несмотря на наличие в кортикальных и субкортикальных структурах телец Леви, основной причиной развития когнитивных нарушений является гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, причем объем гиппокампа при БП и болезни Альцгеймера уменьшен в аналогичной степени.

Психотические нарушения.

Наличие психотических симптомов значительно ухудшает прогноз БП и увеличивает смертность. Клинический спектр психоза при БП включает зрительные иллюзии, галлюцинации, параноидный галлюцинаторный психоз, бред и другие симптомы. Малые или экстракамбинные галлюцинации представляют собой феномены «присутствия» и «про-

хождения», когда у больного возникает ощущение присутствия некоего существа (человек или животное) за спиной в комнате или его прохождения по периферии поля зрения. До 40% пациентов с БП имеют зрительные галлюцинации, которые обычно носят яркий хорошо оформленный характер, слуховые и обонятельные галлюцинации встречаются реже. Вероятной причиной возникновения зрительных галлюцинаций при БП является дегенерация педункулопонтинного ядра, голубоватого пятна и ядер шва, которая также приводит к развитию поведенческого нарушения REMфазы сна. Факторами риска возникновения галлюцинаций являются когнитивные нарушения и прием препаратов L-ДОФА; возраст, длительность заболевания и депрессия не играют значительной роли.

Все классы антипаркинсонических препаратов способны провоцировать галлюцинации и психоз. Провокация появляется предположительно по причине возникновения фрагментации сна, приводящей к ярким сновидениям, галлюцинациям и делирию. Ранние галлюцинации в ответ на назначение дофаминергической терапии при БП коррелировали с развитием когнитивных нарушений и деменции.

Диагностика болезни Паркинсона

Доклиническая диагностика

В настоящее время известно, что для БП характерна продромальная фаза, однако выявление людей с субклиническими проявлениями БП остается сложной задачей. Результаты патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что на момент постановки диагноза в черной субстанции отмечается выраженная потеря нейронов, а в последующие 4 года происходит почти тотальная гибель дофаминовых окончаний в дорсальной области стриатума. Путем экстраполяции этих данных было рассчитано, что патологические процессы в головном мозге начинаются за 5—10 лет до появления первых клинических симптомов и постановки диагноза, поэтому перспективным представляется поиск предикторов БП. Среди возможных предикторов БП выделяют: поведенческое расстройство фазы быстрого сна (ПРФБС), идиопатическую аносмию и моногенные мутации, тесно связанные с БП.

ПРФБС характеризуется отсутствием мышечной атонии во время фазы быстрого сна, из-за чего во сне могут возникать вокализации или сложные двигательные акты. Расстройство, как правило, манифестирует у мужчин старше

50 лет (средний возраст 50—65 лет). ПРФБС тесно связано с БП и другими синуклеинопатиями, такими, как деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия, и часто впервые выявляется при этих заболеваниях у людей с отсутствием расстройств сна в анамнезе. Кроме того, почти у всех людей с ПРФБС впоследствии развивается одно из трех заболеваний. ПРФБС как изолированное расстройство и как продромальная фаза БП сочетается с объективными и субъективными признаками моторного и немоторного дефицита, включая нарушение баланса равновесия, изменение походки и другими большими и малыми признаками двигательной заторможенности.

Хроническая аносмия или гипосмия может быть обусловленной рядом состояний: врожденных, посттравматических, постинфекционных, идиопатических, или быть связанной с нейродегенерацией. Аносмия – нередкое явление, оно встречается в 20% популяции. Аносмия характерна для большинства пациентов с БП. У родственников лиц с БП, не имеющих нейропсихических или установленных обонятельных расстройств, нарушения обоняния свидетельствуют о повышенном риске развития БП в течение 2 лет. Потеря обоняния ассоциирована с 5-кратным повышением риска БП в течение 4 лет наблюдения, при поправке на возраст и другие факторы, играющие роль в развитии БП (курение сигарет, потребление кофе, запоры).

В исследовании факторов риска БП (The Parkinson At-

Risk Study, PARS) проводился поиск признаков продромальной фазы заболевания. Были обследованы 669 взрослых человек старше 50 лет с гипосмией, как основным продромальным признаком БП, и 4330 человек с интактным обонянием. В группе с нарушением обоняния чаще встречались запоры (21% против 16% в группе с интактным обонянием), тревога (в психическом статусе у 19% против 14%, как черта личности у 23% против 17%) и депрессия (19% против 11%). Признаки ПРФБС также были более распространены у людей с гипосмией (12% против 7% или 3% против 1% для произвольных движений разной интенсивности). В другом аналогичном исследовании около 700 человек в возрасте 50—85 лет с признаками продрома (нарушение обоняния, депрессия или ПРФБС) осматривались дважды в год. Выраженные различия были отмечены в частоте возникновения запоров (7% в группе аносмии, 22% в группе ПРФБС и 25% в группе депрессии), нарушений сна, отличных от ПРФБС (34%, 65% и 53%, соответственно), зрительно-пространственного восприятия (2,2%, 12% и 14%, соответственно), ортостатической гипотензии (13%, 33% и 25%) и когнитивных нарушения (брадифрения: 24%, 36%, 46%, запоминание слов: 37%, 60%, 53%). Таким образом, наиболее тесные связи с остальными признаками были выявлены для ПРФБС.

Методы исследования обонятельного анализатора.
В Европе с 1995 года сертифицирован Sniffin' Sticks test

(Сниффин Стикс тест, ССТ). Сейчас его используют в Германии, Австрии, Швейцарии, Италии. Тест является много-разовым, портативным, функционирует 6—12 мес. Включает скрининг и экстендид (расширенный) тесты (рис. 9).



Рис. 9. Комплект для проведения Sniffin' Sticks test.

ССТ состоит из трех испытаний:

1. Определение порога обоняния, чувствует ли пациент запахи. Порог – это та минимальная концентрация запаха, которую ощущает пациент. В 16 пронумерованных карандашах находится н-бутанол в разных концентрациях от 1 до 16 по убыванию интенсивности запаха. В триплет входит один карандаш с запахом, два без. Тест начинается с того, что испытуемому предлагают определить, чувствует ли он запах в карандаше N1 с самой высокой концентрацией н-бутанола. Затем подносят карандаш N16, 15, 14... и т. д. до правильного определения карандаша с запахом. Каранда-

ши в триplete меняют местами и проводят повторное исследование. Результат считается положительным, когда повторное исследование совпало с предыдущим. Далее проводят то же самое с другой пробиркой с большей интенсивностью запаха и т. д. В тесте должно быть 7 максимальных ответов, по последним 4 из которых выводят среднее значение.

2. Определение дискриминации. Это способность выбрать 2 одинаковых запаха из 3 предлагаемых. Тест состоит из 16 пронумерованных триплетов, каждый карандаш в триplete дается 1 раз. Сумма положительных ответов из 16 является количественным результатом теста.

3. Определение идентификации. Способность определить запах по предложенным 4 наименованиям. Пациенту подносят по 1 карандашу из 16 для вдыхания запаха, перед глазами он имеет 4 названия запахов, один из которых должен выбрать (рис. 10). Результат складывается из суммы положительных ответов на 16 предъявленных запахов.



Рис. 10. Процедура проведения исследования обонятельного анализатора.

Smell identification test или Пенсильванский тест разработан в 1984 году в Пенсильванском университете (США). Тест Пенсильванского университета позволяет выявить большинство нарушений обоняния и исключить симуляцию расстройств обоняния. Тест содержит 40 образцов различных запахов с четырьмя вариантами ответа каждый. Образцы запаха представляют собой пластинки микрогранул, нанесенные на плотную бумагу (рис. 11). Тест снабжен точным количественным расчетом показателей, свидетельствующих о развитии заболевания. Достоинством теста являются: надежность, низкая себестоимость, простота использования, возможность тестирования в любых условиях, даже самотестирования в домашних и полевых условиях. Тест отличается очень высокой воспроизводимостью результатов ($r=0,90—0,92$).



Рис. 11. Smell identification test или Пенсильванский тест.

Методы исследования нарушений почерка.

Современные технологии позволяют оценивать параметры почерка по объективным показателям. Специалистами из Университета Хайфы Сарой Розенблюм и профессором Тамаром Вейссом с этой целью был разработан прибор под названием «ComPET». Он состоит из беспроводной электронной ручки и бумаги, наложенной на электронную табличку, на которой человек пишет. Система состоит из двух блоков: для сбора и для анализа данных. Прибор оценивает время контакта ручки с бумагой и время, когда ручка заводится в воздухе, скорость и ускорение, размер букв и промежутки между буквами, степень давления ручки на бумагу и т. д. Специальный софт проводит графический компьютерный анализ. К его разработке были привлечены специалисты-почерковеды. Образцы почерка сохраняются в оцифрованном виде, что позволяет сравнивать их в разных группах и через разные промежутки времени. В случае БП появляется возможность следить за развитием и прогрессированием заболевания.

В эксперименте с участием 40 испытуемых прибор «ComPET» по анализу почерка выявил БП на ранней стадии с точностью 95%. Ранее с помощью этой же методики ученые из Университета Хайфы выявляли детей с синдромом гиперактивности с нарушением внимания, почерк которых имеет характерные особенности. Кроме того, такую систему можно использовать и для коррекции нарушений почерка, в этом случае она работает по принципу биологической об-

ратной связи.

Диагностика на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона

Анамнез, жалобы и клинические проявления.

Диагностические критерии.

Жалобы:

- тремор (мелкое дрожание конечностей, головы) в конечностях, голове. Обычно возникает в покое, уменьшается при попытке двигать конечностями;
- скованность в мышцах – усиливается при повторных движениях (каждое движение выполняется все сложнее);
- нарушение походки (ходьба мелкими шаркающими шажками);
- частые падения (возникают из-за развившейся неустойчивости пациента);
- замедленность движений;
- бедность мимики (отсутствие мимики, лицо практически не выражает эмоций);
- ухудшение памяти, мышления;
- эмоциональные нарушения: склонность к ворчливости, подавленное настроение;
- повышенное слюноотделение изо рта.

Анамнез:

- необходимо уточнить в каком возрасте началось заболевание, какие симптомы были его первым проявлением;

- необходимо уточнить, как началось заболевание (постепенно (незаметно) /внезапно, в связи с какими-либо факторами);
- обратить внимание на наличие когнитивных нарушений, депрессии, галлюцинаций;
- выяснить наличие в семейном анамнезе БП/других нейродегенеративных заболеваний (либо их отдельных симптомов, например, тремора) у родственников, наличие в анамнезе повторных травм головы, профессионального/бытового контакта с токсичными веществами;
- в отношении принимаемых в настоящее время лекарственных средств, уточнить наличие сопутствующих заболеваний.

Физикальное обследование.

Неврологический статус:

- гипокинезия (акинезия);
- ригидность;
- тремор в покое, представляющий ритмическое дрожание II, III и противопоставленного им I пальца кисти с частотой 4—6 Гц, напоминающий скатывание пальцами хлебного шарика (по типу «катания пилюль»/«счёта монет»). В начале заболевания тремор односторонний/асимметричный, усиливается на холоде, при эмоциональном напряжении и усталости, ходьбе, движениях в контралатеральной руке. При движении конечности тремор уменьшается/исчезает, во время сна отсутствует. По мере прогрессирования становится дву-

сторонним, присоединяется дрожание стоп, челюсти, языка, век. Редко возможен дебют с асимметричного, одностороннего тремора покоя стоп;

- вегетативные расстройства;
- аффективные нарушения;
- когнитивные дисфункции;
- психотические нарушения.

Гипокинезия:

- замедленностью движений;
- нарушением инициации;
- снижением скорости и амплитуды повторяемых движений;
- гипомимия;
- редкое мигание;
- замедленная речь (брадилалия);
- гипофоничная и монотонная речь;
- дисфагия с затруднением глотания слюны;
- утрата содружественных движений (ахейрокинез);
- шаркающая, короткими шагами походка;
- мелкий почерк (микрография);
- затруднения при поворотах в постели; · замедленность в повседневной активности.

Ригидность:

- скованность/чувство стягивания в шее, нижней части спины, в мышцах руки/ноги (в начале заболевания ригидность носит асимметричный, односторонний характер уси-

ливается при отвлечении внимания/движениях в контралатеральной конечности);

- мышечный тонус вязкий, пластический, монотонный, усиливается при каждом повторном пассивном движении в процессе проверки (феномен «восковой куклы», феномен «свинцовой трубы») толчкообразно меняется (феномен «зубчатого колеса»).

Постуральная неустойчивость:

- нарушение способности удерживать равновесие тела/ходьбе; Нарушение способности удерживать равновесие тела/ходьбе предрасполагает пациента к частым падениям чаще вперед, реже назад при ходьбе, поворотах на месте, вставании с кресла или постели. Для выявления поздних нарушений проводят толчковую пробу на пропульсию/ретропульсию. В ранних стадиях БП затрудняются преимущественно тонкие движения в конечностях. Для выявления лёгкой степени гипокинезии можно попросить больного побарабанить пальцами по столу, постучать стопой о пол, быстро сжимать и разжимать кулаки, пронировать и супинировать предплечья. Следует обращать внимание на асимметрию движений, на феномен «истощаемости» (декремент) – замедление движения при его повторении с уменьшением амплитуды.

Немоторные симптомы БП.

1. Вегетативные расстройства, как на ранней, так и, особенно, в развёрнутой стадии: запоры; ортостатическая гипо-

тензия; недержание мочи и кала; эректильная дисфункция; слюнотечение; слезотечение; расстройство терморегуляции; нарушение потоотделения (гипогидроз/гипергидроз); себорея.

2. Сенсорные расстройства в виде ощущения покалывания, онемения, жжения, зуда (50% пациентов); нарушение обоняния (90% пациентов).

3. Психические нарушения (развернутой стадии). · возможно депрессия и тревога (на ранней стадии). · возможно развитие обсессивно-компульсивного синдрома (на поздней стадии).

4. Когнитивные нарушения легкой и умеренной степени выраженности в первые 5 лет отмечаются у большинства больных. Признаки деменции появляется спустя 5 лет и более, крайне редко в первые годы болезни. Расстройства сна – обусловлены как самой БП (пробуждение в ночное время вследствие ригидности и гипокинезии), так и побочным действием лекарств, особенно АДР (дневная сонливость, приступы внезапного засыпания). Психотические нарушения (галлюцинации, иллюзии, бредовые расстройства, нарушение идентификации, делирий) могут возникать у 20—30% больных на любой стадии болезни и в любом возрасте, но чаще у пожилых пациентов с поздней стадией БП, у больных акинетико-ригидной формой и постуральной неустойчивостью в сочетании с деменцией.

Острая декомпенсация БП:

- нарастание основных клинических проявлений паркинсонизма, особенно гипокинезии, ригидности, постуральной неустойчивости;
- нарушение речи (вплоть до анартрии) и глотания;
- усиление моторных флуктуаций и дискинезий;
- психические расстройства (спутанность сознания, галлюцинации, параноидный бред, кататония);
- вегетативная нестабильность (ортостатическая гипотензия, нарушения сердечного ритма, терморегуляции, потоотделения, моторики ЖКТ, мочеиспускания);
- разновидность декомпенсации – акинетический криз, характеризующийся резким нарастанием гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, анартрии и нарушения глотания, а также акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром, для которого, помимо проявлений акинетического криза, характерна гипертермия (гиперпирексия), вызванная дисфункцией гипоталамуса. Сопровождающееся существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющееся более 24 часов, несмотря на продолжение/возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии.

Алгоритм диагностики паркинсонизма.

В диагностическом алгоритме БП (рис.12) можно выделить два этапа.

Первый этап – установление синдрома паркинсонизма и дифференциальная диагностика его с внешне сходными

состояниями, в том числе эссенциальным/дистоническим тремором, аффективными нарушениями (апатия, депрессия, абулия), паратонией, истерией, апраксией ходьбы (лобной дисбазией) при сосудистых поражениях головного мозга/гидроцефалии, гипотиреозом.

Второй этап предполагает установление нозологического диагноза паркинсонизма и дифференциальную диагностику БП с другими заболеваниями, вызывающими этот синдром.

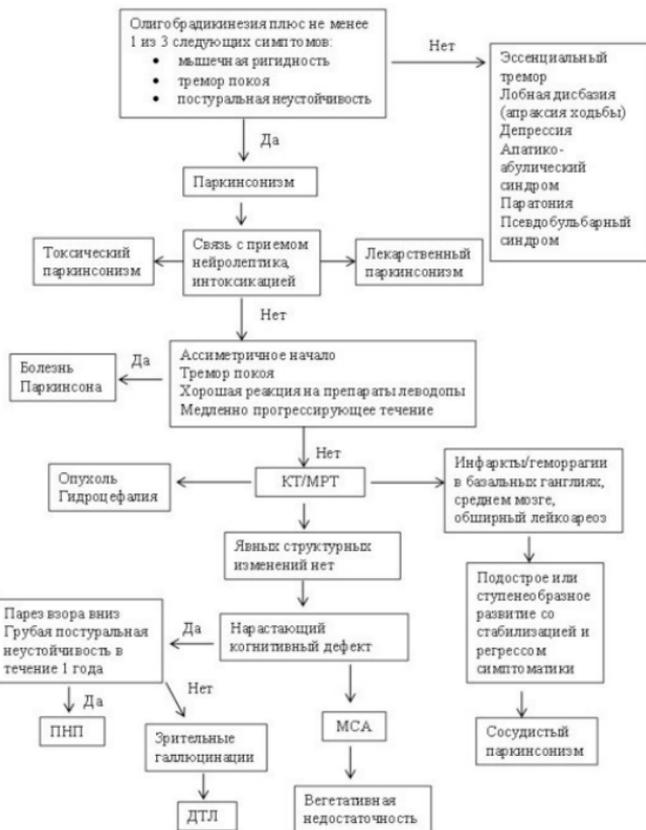


Рис. 12. Алгоритм диагностики паркинсонизма (ДТЛ – деменция с тельцами Леви, ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич, МСА – множественная системная атрофия).

Для клинической диагностики БП используют критерии Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. С помощью данных критериев можно устано-

вить лишь вероятный диагноз (при наличии не менее трех признаков, относящихся к третьей группе) или возможный диагноз (при наличии менее трех признаков) БП. Достоверный диагноз БП возможен лишь по данным патоморфологического исследования.

Критерии Банка Головного мозга Общества Болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria)

В настоящее время диагноз БП ставится в соответствии с утвержденными клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании (Gibb, Lees, 1988, 2009). Диагностика основана на оценке клинических критериев: наличие синдрома паркинсонизма, отсутствие признаков, исключающих БП и наличие признаков, подтверждающих диагноз. Данные критерии обладают высокой специфичностью (в 98% случаев в дальнейшем подтверждается БП), чувствительность данных критериев приближается к 90%, что означает, что лишь в 10% случаев БП не выставляется при ее наличии.

I этап. Синдром паркинсонизма.

– Гипокинезия.

+ один из симптомов

- Мышечная ригидность;
- Тремор покоя;
- Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными.

II этап. Критерии исключения болезни Паркинсона вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.

- Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма;
- Повторные ЧМТ в анамнезе;
- Энцефалит в анамнезе;
- Окулогирные кризы;
- Лечение нейролептиками на момент появления симптомов;
- Семейный характер болезни;
- Наличие длительной ремиссии;
- Односторонняя симптоматика более 3 лет;
- Паралич взора вниз;
- Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность;
- Мозжечковые знаки;
- Рано развивающаяся деменция с нарушением памяти, речи и праксиса;
- Симптом Бабинского;
- Наличие сообщающейся гидроцефалии на КТ;

- Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы;
- Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

III этап. Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона.

- Одностороннее начало;
- Тремор покоя;
- Прогрессирующее течение;
- Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне;
- Высокая эффективность леводопы;
- Хореоформные дискинезии, индуцируемые леводопой;
- Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и больше;
- Течение заболевания 10 лет и больше.

Методы нейровизуализации.

Изменения, выявляемые у пациентов с БП при проведении компьютерной томографии (КТ) и/или МРТ в стандартных режимах являются весьма неспецифичными. Преимущественно по данным нейровизуализации выявляется различной степени выраженности уменьшение объема вещества головного мозга: конвекситальная атрофия корковых отделов мозга, расширение желудочковой системы, которые не являются патогномоничными признаками этой патологии (рис. 13).

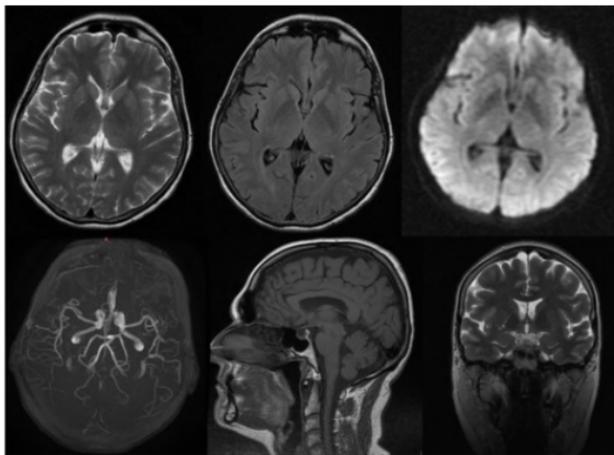


Рис. 13. Пример МР-томограмм пациентки 59 лет с БП.

Боковые желудочки мозга не расширены, симметричны ($D=S$). III-й и IV-й желудочки обычной конфигурации и размеров. Супраселлярная цистерна пролабирует в полость турецкого седла, остальные базальные цистерны не изменены. Субарахноидальные ликворные пространства неравномерно расширены по конвексимальной поверхности в проекции лобных, теменных долей и Сильвиевых щелей. Незначительно расширены периваскулярные пространства Вирхова-Робина по ходу пенетрирующих сосудов. Срединные структуры не смещены. Вертикальный размер гипофиза – до 0,3 см, сохраненная ткань гипофиза имеет обычный МР сигнал.

Более выраженные МР-признаки атрофии отмечаются

у пациентов с акинетикоригидной формой заболевания, а также при наличии в клинической картине значительных когнитивных нарушений. Выраженность атрофии нарастает и по мере увеличения тяжести и продолжительности заболевания. Так, при длительности БП до 3 лет атрофия выявляется у трети пациентов, а при длительности свыше 6 лет возрастает более чем в 2 раза и отмечается у 78% пациентов.

Несмотря на то что МРТ в стандартных режимах не выявляет каких-либо патогномоничных признаков при БП, этот метод позволяет исключить другие структурные поражения мозга, сопровождающиеся синдромом паркинсонизма. К таким патологиям относятся опухоль базальных ганглиев, нормотензивная гидроцефалия, сосудистые поражения, изменения сигнала от базальных ганглиев вследствие болезни Вильсона-Коновалова, отравления марганцем и др. МРТ помогает также в дифференциальной диагностике БП с паркинсонизмом вследствие нейродегенеративных заболеваний, при каждом из которых МРТ имеет ряд специфических симптомов: «глаза тигра» (рис. 14).

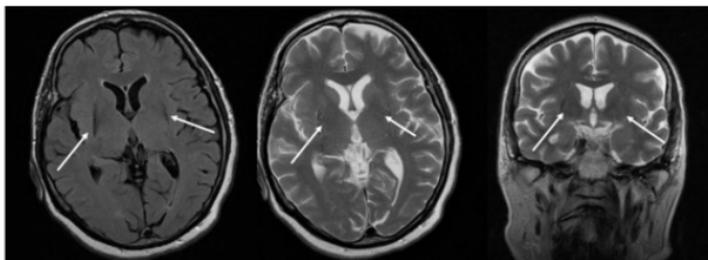


Рис. 14. Пример МР-томограмм пациентки 69 лет с «нейродегенерацией с отложением железа в мозге» (NBIA-Syndrom – Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation). В проекции базальных ганглиев (отмечены стрелками) выявляются симметричные вытянутые зоны изменения МР-сигнала, неоднородного гипоинтенсивного МР-сигнала на T2ВИ, Flair, изоинтенсивные на T1 ВИ, что может соответствовать накоплению железа в базальных ганглиях.

Попытки оценки изменений нейронов в черной субстанции при БП в настоящее время продолжают с использованием новейших методик нейровизуализации, в том числе МРТ-морфометрии. Этот метод получил распространение только в последнее десятилетие в связи с внедрением в клиническую практику режимов высокого разрешения и появлением метода воксельных преобразований трехмерных данных (VBM-voxel-based morphometry). Оценка объема черной субстанции при МРТ-морфометрии пока не показала значимого уменьшения объема черной субстанции у пациентов с БП, возможно, вследствие трудностей в выделении границ черной субстанции. При БП диффузионная тензорная МРТ выявляет специфичное для данного заболевания снижение фракционной анизотропии в каудальных отделах черной субстанции. По данным D. Vaillancourt, этот признак с 100%-ной специфичностью позволяет дифференцировать БП от группы контроля и может являться допол-

нительным диагностическим критерием, подтверждающим БП. Полученные D. Vaillancourt результаты согласуются с патоморфологическими посмертными исследованиями у пациентов с БП, выявляющими наибольшую потерю нейронов в вентрокаудальной части черной субстанции. Диффузионно-тензорная МРТ позволяет выявлять микроструктурные поражения белого вещества при наличии когнитивных нарушений и оценивать их по снижению фракционной анизотропии. Методика диффузионно-взвешенной МРТ обладает большей специфичностью по сравнению со стандартными режимами МРТ и позволяет провести дифференциальный диагноз между паркинсонизмом при нейродегенеративных заболеваниях и БП. Программа DWI выявляет увеличение коэффициента диффузии в скорлупе и в области лентиккулярных ядер в 80—90% случаев клинически возможной МСА и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), в то время как у пациентов с БП в этих зонах он остается в пределах нормы.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.