

## 1.2. Моторные симптомы болезни Паркинсона.

### Диагностика и лечение ранней стадии болезни Паркинсона

О.С. Левин<sup>1,2</sup>, А.В. Росинская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия последипломного образования;

<sup>2</sup>Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва); <sup>3</sup>Кабинет экстрапирамидных расстройств Приморской краевой клинической больницы №1 (Владивосток)

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием гипокинезии с мышечной ригидностью и/или тремором покоя, а также с позднее развивающейся поструральной неустойчивостью и широким спектром немоторных нарушений, включая вегетативные, психические, диссомнические и сенсорные симптомы. В качестве основного звена патогенеза БП рассматривается формирование нейротоксических агрегатов небольшого пресинаптического белка альфа-синуклеина (основного компонента телец Леви) сопровождающееся гибелью пигментированных нейронов вентролатеральных отделов компактной части черной субстанции. Однако в последние годы установлено, что с поражением черной субстанции коррелируют лишь основные двигательные симптомы паркинсонизма, в то же время дегенеративный процесс при БП вовлекает и другие группы нейронов в различных зонах головного мозга, а также и в периферической нервной системе, что лежит в основе многочисленных немоторных проявлений болезни [1, 3].

#### Эпидемиология

По данным сплошного популяционного исследования, распространенность БП в России составляет 139 случаев на 100 000 населения, заболеваемость БП – 16 случаев на 100 000 населения в год. С увеличением возраста риск БП увеличивается, и выявляемость БП среди лиц старше 65 лет составляет уже около 1%. Большинство случаев заболевания возникают в возрасте 60–70 лет. Однако в 15% случаев БП дебютирует в возрасте до 45 лет.

Исходя из имеющихся данных и половозрастной структуры населения России, можно примерно оценить общую численность больных с БП в нашей стране в 210 тысяч, при этом ежегодно заболевание возникает примерно у 20 тысяч пациентов. Ориентировочные расчеты показывают, что, как минимум, четверть пациентов (то есть более 50 тысяч) оказываются вне сферы медицинской помощи, причем в большинстве своем это пациенты с ранней стадией заболевания [3].

#### Диагностика

Диагноз БП проводится в 2 этапа. На первом (синдромальном) этапе синдром паркинсонизма требуется отличить от других состояний, имитирующих его (таблица 1).

Таблица 1. Состояния, требующие дифференциальной диагностики с паркинсонизмом.

При наличии тремора	В отсутствие тремора
Усиленный физиологический тремор Эссенциальный тремор Дистонический тремор Гепатолентикулярная дегенерация	Апатико-абулический синдром Депрессия Лобная дисбазия Плечелопаточная периартропатия Гипотиреоз Шейный остеохондроз Деменция с феноменом паратонии (противодействия) Кататония

Ключевое значение в дифференциальной диагностике имеет выявление признаков гипокинезии. Начальные симптомы гипокинезии могут характеризоваться затруднениями при письме, нажатии кнопок на пульте, чистке зубов, печатании на клавиатуре, доставании мелких предметов, например, монет из сумки или кармана, надевании тапочек и т.д. Иногда уже на ранней стадии проявляется слабость и отставание одной из ног при ходьбе с изменением привычного рисунка походки. Характерно ослабление содружественных движений рук при ходьбе (ахейрокинез), нарушение подзарядки часов («симптом ролекса»). Могут обратить внимание ослабление голоса, замедление, ослабление интонирования или нечеткость речи (особенно при быстром произнесении морфологически сложных слов). При осмотре для выявления гипокинезии пациента просят выполнить определённые движения в течение примерно 20 секунд в максимально быстром темпе и с максимальной амплитудой. При этом врачу следует обращать внимание на замедленную инициацию движения, асимметрию движений, но главное — на особую форму истощаемости движений (*декремент*), которые по мере повторения все более замедляются, уменьшаются по амплитуде, требуют от пациента все больших усилий. Феномен истощаемости может выявляться при всех оцениваемых движениях, но иногда отмечается только в одном из тестов. Следует учитывать, что замедленность и неловкость движений, характерные для пациентов с паркинсонизмом, на ранней стадии можно спутать с проявлениями пирамидной и мозжечковой недостаточности, а также тяжелой депрессии, однако для этих состояний не характерен декремент движений по мере их повторения. Следует учитывать, что гипокинезию бывает трудно выявить на фоне грубого тремора в конечности, однако и в этом случае важно не пропустить диагностически значимый феномен: при паркинсонизме после выполнения теста на гипокинезию пациент часто держит руку в фиксированной напряженной позе и не способен быстро расслабиться.

Ригидность мышц проявляется устойчивым (в отличие от спастичности) сопротивлением пассивным движениям в лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставах, а также в шее, а субъективно — скованностью и неприятными болезненными ощущениями в конечностях. У части пациентов при проверке тонуса выявляется феномен «зубчатого колеса». Следует отличать ригидность от феномена противоудержания (*gegenhalten*), характерного для пациентов с деменцией и поражением лобных долей. Противоудержание быстро меняется в зависимости от направления и скорости пассивного движения.

Медленный (3–4 Гц) тремор покоя в одной руке или ноге — одно из частых начальных проявлений паркинсонизма. Наличие классического тремора покоя по типу «скатывания пилюль» или «счета монет» наиболее характерно для БП. Для выявления латентного тремора пациента просят совершать движения другой рукой, ходить, выполнять задачу на отвлечение (например, отнимать от 100 по 7). Для выявления тремора в ноге нужно осмотреть пациента в положении сидя или лежа. Вместе с тем, в отсутствие гипокинезии тремор покоя не позволяет диагностировать ни паркинсонизм, ни БП. Следует учитывать, что, с одной стороны, в покое может наблюдаться эссенциальный и дистонический тремор, с другой стороны, при БП часто наблюдается постуральный и кинетический тремор.

Начальным проявлением БП, особенно у лиц молодого возраста, может быть дистония стопы, появляющаяся или усиливающаяся при ходьбе, значительно реже — дистония иной локализации.

*Ранние немоторные нарушения.* Начиная с самой ранней (продромальной) стадии заболевания пациента могут беспокоить эмоциональная угнетенность, повышенная раздражительность, быстрая утомляемость или ощущение постоянной усталости, а также такие вегетативные нарушения, как расстройства потоотделения («дефектный термостат»), например, профузное потоотделение в холодную погоду, а также склонность к запорам, учащенные и/или императивные мочеиспускания, усиленное слюноотечение в ночное время (симптом «мокрой подушки»), эректильная дисфункция. Гипоосмия часто возникает уже на премоторной стадии БП, однако редко привлекает внимание самого пациента, и для ее выявления необходимо формализованное исследование (с помощью специальных методик, например, обонятельного теста Пенсильванского университета — UPSIT). Важное диагностическое значение может иметь выявление признаков синдрома нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз (тревожные сновидения, вокализации, сноговорение, движения, отражающие содержание сновидений), которые могут опережать другие проявления заболевания на многие годы. Указанные немоторные проявления могут повышать точность диагноза, основывающегося на ранних моторных симптомах болезни.

Дебютными проявлениями БП бывают также хронические болевые синдромы, чаще всего в спине и плечелопаточной области, связанные с повышенным мышечным тонусом, ограничением мобильности и постуральными нарушениями.

Уже на ранней стадии могут выявляться признаки умеренного когнитивного расстройства, в частности неустойчивость внимания и замедленность мышления, трудности поиска слов (феномен «кончика языка»).

*«Красные флажки».* Второй этап — этап нозологической диагностики — сводится к дифференциальной диагностике БП с другими нозологическими формами паркинсонизма. Он требует клинической оценки анамнестических данных и данных, выявляемых при неврологическом осмотре. Важное значение имеет выяснение лекарственного анамнеза. Такие препараты, как метоклопрамид, вальпроат натрия, циннаризин, амиодарон, могут

быть причиной лекарственного паркинсонизма. Отмена препарата, спровоцировавшего развитие паркинсонизма, может не приводить к немедленному регрессу симптомов. Иногда после отмены «виновного» препарата и кратковременного улучшения состояние вновь ухудшается, что указывает на скрыто развивающийся дегенеративный процесс, который был «демаскирован» побочным действием лекарственных средств.

При неврологическом осмотре могут выявляться симптомы, атипичные для БП, требующие исключения иных заболеваний, вызывающих синдром паркинсонизма. Среди них можно выделить: симметричность, быстрое прогрессирование симптоматики с ранней утратой способности к передвижению в течение 5 лет, раннее развитие постуральной неустойчивости с падениями, отсутствие стойкого положительного эффекта адекватных доз препаратов леводопы, раннее развитие вегетативной недостаточности, быстрое присоединение деменции (в течение 1-го года), ограничение подвижности глазных яблок (особенно парез взора вниз), раннее развитие тяжелых псевдобульбарных синдромов, аксиальная дистония, пирамидные и мозжечковые знаки, наличие очаговых нарушений корковых функций.

### Дополнительные методы исследования

В настоящий момент нет методов лабораторного или инструментального исследования, которые были бы обязательны у каждого пациента с подозрением на БП. В последние годы больным с БП часто проводят КТ или МРТ головного мозга, однако чаще всего в этом нет необходимости, и в большинстве случаев диагноз может быть установлен на основе клинических данных. Тем не менее, если клиническая картина у больного с синдромом паркинсонизма отклоняется от классического варианта, свойственного БП, в частности, отсутствует типичная реакция на дофаминергические средства, — необходимо проведение нейровизуализации.

При начале заболевания до 50 лет важно исключить гепатолентикулярную дегенерацию, о которой могут свидетельствовать роговичное кольцо Кайзера—Флейшера, низкий уровень церулоплазмينا, повышение интенсивности сигнала от базальных ганглиев и мозжечка на T2-взвешенных МРТ изображениях, повышенная экскреция меди с мочой.

Диагностическую значимость может иметь и транскраниальная сонография глубинных структур мозга, выявляющее при БП гиперэхогенные изменения в проекции черной субстанции, связанные с накоплением железа и установленные в 92% случаев клинически вероятной БП, однако его результаты можно интерпретировать лишь в клиническом контексте.

Из практически важных, но пока отсутствующих в нашей стране, методов диагностики следует упомянуть позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), позволяющие изучить синаптическую передачу на всех уровнях, а также проводить мониторинг патологического процесса. При выявлении снижения накопления F18-флюородопы при ПЭТ и β-CIT при ОФЭКТ в полосатом теле можно говорить о вовлечении в патологический процесс пресинаптических нигростриарных терминалей (первичный паркинсонизм). Определение снижения накопления 11C-раклоприда (лиганд D2-рецепторов) при ПЭТ будет указывать на уменьшение количества дофаминовых рецепторов в полосатом теле (паркинсонизм «плюс»).

### Общие принципы начала лечения

Поскольку на данный момент способность замедлять процесс дегенерации за счет нейропротективного эффекта (возможность защищать интактные клетки от повреждения) или нейрорепаративного эффекта (возможность восстанавливать активность частично поврежденных клеток) ни у одного из применяющихся средств убедительно не доказана, лечение основывается пока на симптоматическом действии. Тем не менее потенциальная возможность нейропротективного эффекта, подтверждаемая экспериментальными или клиническими данными, должна учитываться при назначении лечения.

В настоящее время широкое распространение получила концепция, подчеркивающая важность раннего назначения дофаминергической терапии — немедленно после установления диагноза — с тем, чтобы быстрее скорректировать нейрохимический дисбаланс в мозге и поддержать процессы компенсации.

Если ранее подчеркивалась необходимость возможно более длительного сохранения монотерапии, то в настоящее время преимущества такого подхода не представляются очевидными — по сравнению с ранним переходом к комбинации средств с разным механизмом действия. Вопрос о необходимости монотерапии или комбинированной терапии должен решаться индивидуально. В любом случае при выборе препаратов и их дозы следует стремиться не к полному устранению симптомов, а к существенному улучшению функций, позволяющему поддерживать бытовую и профессиональную активность. В то же время следует избегать внесения в схему лечения сразу нескольких изменений (например, повышения дозы сразу нескольких средств или добавления сразу нескольких препаратов), это позволяет оценить отдельно эффективность и безопасность каждого из назначаемых средств.

### Принципы выбора противопаркинсонического препарата

Выбор препарата на начальном этапе лечения проводят с учетом возраста, выраженности двигательного дефекта, трудового статуса, состояния нейропсихологических функций, наличия сопутствующих соматических заболеваний, индивидуальной чувствительности пациента. Помимо достижения оптимального симптоматического контроля, выбор препарата определяется необходимостью отсрочить момент развития моторных флуктуаций и дискинезий (таблица 2).

Таблица 2. Выбор препарата для начального лечения болезни Паркинсона.

Препараты	Возможность использования в качестве средства первого выбора	Степень симптоматического улучшения	Нейро-протективный потенциал	Риск побочного действия	
				Флуктуации и дискинезии	Другие побочные эффекты
Леводопа	+	+++	+?	↑	↑
Агонисты дофаминовых рецепторов	+	++	+?	↓	↑
Ингибитор MAO B	+	+	+?	↓	↑
Амантадин	+	+	+?	↓	↑
Холинолитики	-	+	-	?	↑

У лиц моложе 50 лет при легкой или умеренной выраженности двигательных нарушений в отсутствие выраженных когнитивных нарушений назначают один из следующих препаратов: агонист дофаминовых рецепторов, ингибитор моноаминоксидазы типа B, амантадин. При более легком двигательном дефекте может быть назначен ингибитор MAO B, при более выраженном дефекте предпочтительнее начинать с лечения с одного из агонистов дофаминовых рецепторов. Неэрголиновые агонисты (например, прамипексол, ропинирол, ротиготин или проноран) ввиду более благоприятного профиля побочных эффектов предпочтительнее, чем эрголиновые (бромкриптин, каберголин). При недостаточной эффективности или плохой переносимости одного из агонистов дофаминовых рецепторов может быть испробован другой агонист дофаминовых рецепторов или препарат другой фармакологической группы. Рациональна комбинация агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора MAO типа B и амантадина, к которой следует переходить постепенно, добавляя препарат новой группы, если ранее назначенное средство не обеспечило ожидаемого эффекта.

Антихолинергические средства (например, бипериден) показаны при наличии выраженного тремора покоя либо болезненной дистонии при условии сохранности нейропсихологических функций. Их целесообразно добавлять к комбинации агониста дофаминовых рецепторов с ингибитором MAO B и/или амантадином, если она у пациента относительно молодого возраста не обеспечила подавления тремора в той степени, в которой это необходимо для поддержания его трудоспособности.

Если указанные препараты в максимально переносимых дозах и их комбинация не обеспечивают адекватного состояния двигательных функций и социальной адаптации больных, назначают препарат леводопы в минимальной эффективной дозе [4].

У лиц в возрасте 50–70 лет при умеренном двигательном дефекте и относительной сохранности когнитивных функций лечение начинают с ингибитора MAO типа B (при легких симптомах паркинсонизма) или одного из агонистов дофаминовых рецепторов. В дальнейшем целесообразен постепенный переход к комбинации агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора MAO типа B и амантадина (при условии хорошей переносимости). Больным после 60 лет антихолинергические средства, как правило, не следует назначать из-за риска ухудшения познавательных функций и других побочных эффектов. При недостаточной эффективности комбинации указанных выше препаратов добавляют препарат леводопы в минимальной эффективной дозе (200–400 мг в сутки).

У лиц в возрасте 50–70 лет при выраженном двигательном дефекте, ограничивающем трудоспособность и (или) возможность самообслуживания, а также при наличии выраженных когнитивных нарушений и необходимости получения быстрого эффекта лечение начинают с препаратов, содержащих леводопу. Если небольшие или средние дозы леводопы (300–500 мг леводопы в сутки) не обеспечивают необходимого улучшения, к ним последовательно могут быть добавлены агонист дофаминовых рецепторов, амантадин и ингибитор MAO B.

У пожилых лиц (старше 70 лет), особенно при наличии выраженного когнитивного снижения и соматической отягощенности, лечение следует начинать с препаратов леводопы. Указанные возрастные границы относительны, и общий принцип скорее заключается в том, что чем моложе больной, тем позже следует вводить препараты леводопы. Кроме того, решающее значение играет не столько хронологический, сколько биологический возраст больных.

### Применение препарата прамипексола с длительным высвобождением на ранней стадии БП

Разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их длительное высвобождение и допускающих однократный прием в течение дня, не просто делает лечение более удобным, но и, улучшая приверженность пациентов лечению, повышает долгосрочную эффективность терапии. Кроме того, при медленном высвобождении препарата в течение суток достигается более стабильная его концентрация в крови, что может обеспечить его лучшую переносимость и эффективный контроль симптомов заболевания в течение всего дня (как в дневное, так и в ночное время).

Новая лекарственная форма прамипексола с длительным (контролируемым) высвобождением, предполагающая однократный прием в течение дня, применяется в европейских странах и США с 2009 года, а в нашей стране – с 2012 года. Она представляет собой матриксную таблетку, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе. В желудочно-кишечном тракте матрикс впитывает жидкость и превращается в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 ч. Поскольку прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде, независимо от ее pH, активное вещество высвобождается из матрикса и всасывается на протяжении всего кишечника. Скорость опорожнения желудка и моторика кишечника не оказывают существенного влияния на действие препарата. Параметры всасывания не зависят также от того, принимается препарат натощак или после еды [2].

При разработке новой лекарственной формы была учтена возможность простого, одномоментного перехода от традиционной формы препарата к новой. Условием этого является то, что равные суточные дозы препарата с немедленным высвобождением (принимаемым 3 раза в день) и длительным высвобождением (принимаемым 1 раз в день) оказывают одинаковое противопаркинсоническое действие. Различие между новой и традиционной лекарственными формами прамипексола заключается лишь в скорости высвобождения активного вещества. Период полужизни прамипексола при применении обеих форм один и тот же, но благодаря контролируемому высвобождению обеспечивается более длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в крови [5].

Эквивалентность действия равных суточных доз препаратов прамипексола с немедленным и длительным высвобождением была подтверждена в целом ряде клинических испытаний.

Следует подчеркнуть особое удобство новой лекарственной формы прамипексола, которую достаточно принимать один раз в день, для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать. Во избежание побочного действия препарат назначается путем медленного титрования – по той же схеме, что и препарат с немедленным высвобождением. Для этого таблетки прамипексола с длительным высвобождением выпускаются в нескольких дозировках: 0,375, 0,75, 1,5, 3 и 4,5 мг. Лечение начинают с дозы 0,375 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 4,5 мг/сут (таблица 3). После достижения дозы 1,5 мг/сут титрование иногда целесообразно проводить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может потребовать нескольких недель. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии (как на ранней, так и на развернутой или поздней стадиях заболевания) может колебаться от 0,375 до 4,5 мг/сут. Наиболее часто применяемая доза – 3 мг/сут.

Таблица 3. Схема титрования прамипексола с длительным высвобождением.

Неделя	Доза
1-я	0,375 мг 1 раз в день
2-я	0,75 мг 1 раз в день
3-я	1,5 мг 1 раз в день
4-я	2,25 мг 1 раз в день
5-я	3 мг 1 раз в день
6-я	3,75 мг 1 раз в день
7-я	4,5 мг 1 раз в день

### Лекарственные средства, эффективность которых при БП не доказана

В клинической практике широко применяют лекарственные средства, эффективность которых при БП не доказана и которые, следовательно, не могут быть рекомендованы к применению при этом заболевании. Прежде всего, к ним относятся так называемые ноотропные, нейрометаболические и вазоактивные препараты. Возможно, некоторые из этих средств оказывают определенное лечебное действие, но прежде, чем рекомендовать конкретный препарат, следует провести адекватную оценку его эффективности. Специалисты, занимающиеся лече-

нием БП, прекрасно знают, что определенная часть больных хорошо реагирует на плацебо, причем этот эффект оказывается нестойким. Соответственно, затраты на подобное лечение оказываются бессмысленными.

**Литература**

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ, 1999.
2. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Рус. мед. журн. 2000; 15–16: 643–646.
3. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
4. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. Пробл. стандартизации в здравоохран. 2005; 3: 74–166.
5. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release in Parkinson's disease. CNS Drugs 2010; 24: 327–336.
6. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20: 1502–1507.
7. Hauser R., Salin L., Koester J. Double-blind evaluation of pramipexole extended-release (ER) in early Parkinson's disease. Neurology 2009; 72 (11 Suppl. 3): A412–413.
8. Kernmo T., Härtter S., Bürger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. Clin. Therap. 2006; 28: 1065–1078.
9. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of Pramipexole Extended Release (ER) and switching from Pramipexole Immediate Release (IR) to ER in Japanese advanced Parkinson's disease (PD) patients. In: XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders: Miami Beach, 2009: Poster 2.192.
10. Möller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments. Expert Rev. Neurother. 2005; 5: 581–586.
12. Poewe W., Rascol O., Barone P. et al. Pramipexole extended-release in early Parkinson's disease. Neurology 2011; 77: 759–766.



# Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона

*З.А. Залялова*

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

Около 70% пациентов с болезнью Паркинсона (БП) имеют тремор, при этом впервые диагностированное дрожание в виде тремора покоя и тремора действия одинаково часто.

Тремор при БП возникает, прямо или косвенно, в результате дегенерации nigrostriарного дофаминергического пути. Это повреждение системы дофаминовой регуляции движения приводит к потере торможения определенных структур мозга, что позволяет им задавать патологические ритмичные колебания. Такие ритмические импульсы, например, регистрируются в ядрах таламуса, что позволило применять нейромодуляцию этих ядер с лечебной целью.

Многие пациенты с БП характеризуются двумя вариантами дрожания конечностей: низкочастотным тремором покоя и более высокочастотным постуральным тремором действия. В связи с этим, в 1981 году, Findley и Gresty выдвинул эту клиническую картину в качестве диагностического маркера БП [12].

В заявлении на основе консенсуса Общества расстройств движения по тремору принято различать четыре типа тремора при БП [8]:

Тип I – классический тремор, то есть тремор покоя в руках и постуральный/ кинетический тремор той же частоты и той же локализации, то есть тремор покоя в этой же мышечной группе сохраняющиеся в постуральной позе.

Тип II – тремор покоя в руках и постуральный/кинетический тремор той же локализации, изменяющий частоту.

Тип III – изолированный постуральный кинетический тремор. Асимметричный, более выраженный на стороне превалирования ригидности. Напоминает дрожание при эссенциальном треморе.

Тип IV – моносимптомный тремор покоя, то есть чистый тремор в состоянии покоя, уменьшающийся при движении.

Таким образом, в самом первом современном консенсусе по характеристике дрожания при БП заложено понимание того, что у пациентов с БП можно увидеть тремор практически любой модальности, что вносит путаницу в постановку диагноза для невролога, с одной стороны, а с другой – возникают сомнения в моноэтиологии заболевания.

На сегодняшний день предпринимаются масштабные клинические, физиологические, нейровизуализационные, генетические, морфологические исследования в попытке объяснить такую феноменологическую гетерогенность дрожательной формы БП. В частности, становится очевидной размытость границы между БП и эссенциальным тремором (ЭТ), появляются новые клинические формы самой БП (доброкачественный дрожательный паркинсонизм) и т.д.

Исходя из сведений литературы, ЭТ предшествует БП намного чаще, чем другим нейродегенеративным заболеваниям, таким как прогрессирующий надъядерный паралич или кортикобазальная дегенерация. Так, ЭТ в течение 5 лет в 12,2% случаев предшествовал БП, в 9% – прогрессирующему надъядерному параличу и ни в одном случае – кортикобазальной дегенерации [11].

Таким образом, часто у пациентов с ЭТ появляются признаки БП. Но нередко при длительном стаже БП у пациентов с тремором покоя начинает значительно преобладать постуральный и/или кинетический тремор и, наоборот, у пациентов с ЭТ на продвинутых стадиях болезни появляется тремор покоя без признаков гипокинезии.

Напомним, что в отличие от ЭТ постуральное дрожание при БП обычно возникает с латентным периодом в несколько секунд или даже минут [1]. Этот тремор имеет ту же частоту, что и тремор покоя и предполагается общая патофизиологическая основа с единым центральным пейсмейкером. Отсутствие латентного периода предполагает сочетание с ЭТ. В настоящее время надежно дифференцирующих постуральный тремор при ЭТ и БП нейрофизиологических маркеров не существует [2]. В клинической картине одним из ключей для дифференциации является тремор верхних конечностей при ходьбе. Как известно, при БП тремор в руке провоцируется ходьбой, что не характерно для пациентов с ЭТ. Другой ключ к распознаванию ЭТ у пациентов с преклиническим вариантом БП – наличие тремора головы. Тремор головы выявляется у 34,9% при ЭТ и не встречается в типичных проявлениях БП. Однако отмечены редкие наблюдения тремора головы с подтвержденной БП с помощью функциональ-

ной нейровизуализации [3,5]. Аналогично и с тремором голоса или тремором при письме, типичными для ЭТ. Их присутствие у пациентов с БП может служить индикатором сосуществования с ЭТ. При ЭТ отмечается крупный почерк с дрожанием при письме и рисовании, а при БП – микрография. У пациентов с БП в сочетании с ЭТ на фоне мелких букв определяется постепенное увеличение амплитуды дрожания [23].

Среди специалистов существует недостаточная согласованность мнений в доле клинических проявлений паркинсонизма, допустимых при ЭТ, но недостаточных для диагноза БП. Например, наряду с ригидностью («зубчатое колесо») и брадикинезией (замедленность в выполнении пробы на повторные движения), допустимых при ЭТ, около 20% пациентов имеют тремор покоя с клиническими и физиологическими характеристиками тремора как при БП. Некоторые эксперты предполагают, что тремор покоя без брадикинезии или ригидности может считаться дрожанием при ЭТ [26]. Хорошо известно, что на продвинутых стадиях тремор покоя нередко наблюдается у пациентов с ЭТ, но он может быть и первым признаком манифестации БП.

Не только пациенты с дрожательной формой БП, но и пациенты с ЭТ страдают различными немоторными симптомами (НМС). При этом проспективное сравнительное исследование немоторных симптомов демонстрирует определенную специфичность самих проявлений и их динамику через год от начала терапии двигательных симптомов [14]. Пациенты с БП безусловно имеют больший спектр НМС в сравнении с пациентами с ЭТ. Однако, для пациентов с ЭТ также характерно чувство тревоги, потеря интереса к окружающему, бессонница. По сравнению с базовыми находками, при последующем наблюдении пациенты с БП отмечали уменьшение никтурии, печали, бессонницы и синдрома беспокойных ног. При этом усилились явления тошноты, необъяснимых болей, изменения веса, и дневной сонливости. У пациентов с ЭТ жалобы, предъявляемые в начале исследования, практически исчезли. Авторы делают вывод о том, что у пациентов с ЭТ может возникнуть спонтанное уменьшение немоторных жалоб из-за изменения восприятия пациентом своего состояния. Узнав о благоприятном диагнозе и ожидаемых прогнозах, у пациента налаживается сон, снижается тревога, появляется интерес к жизни. Видоизменение немоторных симптомов при БП обусловлено появлением желаемых и нежелаемых эффектов специфической терапии. Так, слюнотечение улучшается на фоне дофаминергической терапии (уменьшение акинезии), никтурия положительно реагирует на ротиготин и леводопу, а агонисты допамина имеют определенный антидепрессивный эффект через лимбические D3-допаминовые рецепторы. Состояния, ассоциированные со сном (бессонница и синдром беспокойных ног), также хорошо отвечают на дофаминергическую терапию.

Несколькими масштабными исследованиями, показано значительное возрастание вероятности развития ЭТ у пациентов с БП [15, 18, 30]. Ассоциация ЭТ с дрожательным вариантом БП в сравнении с вариантами с преобладанием постуральной неустойчивости и нарушениями ходьбы предполагает общность патогенетических процессов между ЭТ и тремор-доминантной формой БП. Эта ассоциация подтверждается ОФЭКТ-визуализацией.

Четких сведений об установлении генетической ассоциации двух заболеваний нет. Обнаружено, что риск ЭТ выше среди родственников пациентов с дрожательной или смешанной формой в сравнении с акинетико-ригидной БП [29]. При этом мутации в генах, вызывающих наследственные формы БП, например *LRRK2*, не идентифицированы у пациентов с изолированным ЭТ [24]. Хотя генетический анализ пациента с ЭТ с наличием дополнительно и тремора покоя, показал *LRRK2-R10667Q* мутацию [10].

Новая сложная гетерозиготная *PARKIN*-мутация обнаружена в семьях с комбинацией ЭТ и БП [9]. Мутации в генах *LINGO1* и *LINGO2* также могут детерминировать риск развития и ЭТ, и БП [31].

Функциональная и структурная нейровизуализация (транскраниальная сонография, ПЭТ, ОФЭКТ) также применяется с целью установления взаимосвязи ЭТ и БП. Большинство методов функциональной нейровизуализации демонстрируют дофаминергический дефицит среди пациентов с ЭТ, что повышает кредит доверия в пользу перекрещивания двух заболеваний [6, 16, 17].

Незначительную часть ЭТ обозначают как вариант ЭТ с тельцами Леви. В отличие от БП у этих пациентов обнаруживаются накопление  $\alpha$ -синуклена преимущественно в области голубого пятна [24]. Наличие телец Леви при ЭТ подчеркивает общий патологический механизм с БП. Согласно теории Braak et al., голубое пятно вовлекается в процесс дегенерации одним из первых и в доклинической стадии БП.

В заключение отметим, что, хотя БП и ЭТ являются самостоятельными заболеваниями, увеличивается число доказательств их взаимосвязи, особенно между ЭТ и дрожательной формой БП.

В 2006 году Josephs и коллеги впервые описали 16 пациентов с изолированным паркинсоническим тремором в течение 12 лет. Тремор локализовался в конечностях, был асимметричным. Хотя тремор и прогрессировал с течением времени, брадикинезия и ригидность либо были представлены в минимальной степени, либо отсутствовали. У некоторых из пациентов тремор покоя сочетался с постуральным дрожанием. У большинства этих пациентов ближайшие родственники имели тремор или БП [19] (Josephs, Matsumoto, 2006). У 39 % из них лечение леводопой было эффективным, но у 61 % больных тремор на терапию препаратами леводопы не отвечал. Для определения данного фенотипа авторами был предложен термин – «доброкачественный дрожательный паркинсонизм», или



ДДП (benign tremulous parkinsonism); альтернативное название — «тремор-предоминантный паркинсонизм с легкими дрожательными проявлениями» (tremor-predominant parkinsonism, with mild nontremor components).

Методы нейровизуализации подтвердили общность изолированного тремора покоя и БП. У пациентов с изолированным тремором покоя отмечено уменьшение поглощения флуородопы полосатым телом. При этом снижение превалирует в скорлупе, контралатеральной к более вовлеченным конечностям, составляя 50–80 % от нормы [13, 25].

Изолированный тремор покоя может быть классифицирован как клиническая разновидность БП, но почему у пациентов с доброкачественным дрожательным паркинсонизмом в течение многих лет не развиваются брадикинезия и ригидность, остается без ответа [13]. Использование DAT-сканирования у пациентов со смешанным тремором (постуральный и покоя) и контрольной группы того же возраста и пола показало, что у пациентов со смешанным тремором целостность нигростриарного пути сохраняется и через 5 лет после начала дрожания, и даже негрубая ригидность и брадикинезия не являются индикаторами дофаминергического дефицита [22].

Следует отметить, что наследственные формы доброкачественного дрожательного паркинсонизма встречаются более чем в 60%, что значительно чаще, чем при обычном течении БП. *LRRK2* и *PARKIN* — два гена, мутации в которых были зарегистрированы у пациентов с ДДП [21, 27, 28]. Селихова и др. [28] на основании нейropатологического анализа в 16 случаях обнаружили характерные для БП патологические изменения, в 5 — нет. В 4 из 16 пациентов с ДДП и патологически подтвержденной БП начальные диагнозы звучали как эссенциальный тремор (ЭТ), медикаментозный тремор, дистонический тремор, и ЭТ с тремором покоя. С другой стороны, у 4 из 5 пациентов с ДДБ без патологически подтвержденной БП первоначальный диагноз был БП. Кроме того, дискинезии и/или моторные флуктуации и/или типичные проявления поздних стадий болезни (падения, галлюцинации и деменция) появились во всех патологически подтвержденных случаях ДДП, но значительно позже. Эти результаты показывают, что ДДП является подтипом БП только тогда, когда по мере прогрессирования заболевания присоединяются все типичные клинические атрибуты поздних стадий БП.

Патологически подтверждена менее выраженная потеря нейронов черной субстанции, чем при типичной БП, что соотносится с более медленным клиническим прогрессированием ДДП. При ДДП дегенерация преимущественно затрагивает медиальную часть черной субстанции, особенно ретрорубральная область [5]. Тремор покоя при БП, как правило, устойчив к противопаркинсонической терапии [20].

Дрожательная форма характеризуется разнообразными фенотипами. Накапливаются научные сведения о ее генетической и морфологической неоднородности, что требует разработки более современных критериев диагноза «дрожательная форма болезни Паркинсона».

#### Литература

1. Голубев В. Л. Тремор. Неврол. журн. 2003; 2: 4-11.
2. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ вариабельности частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 1: 43-48.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Рук.—во для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
4. Залилова З.А. Современные представления о треморе. Неврол. вестн. 2012; 3: 81-92.
5. Залилова З.А. Дрожательные фенотипы при болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук.—во для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 55-59.
6. Чететкин А.О., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и фенотип эссенциального тремора в одной семье: новые возможности нозологической верификации с использованием транскраниальной сонографии. Неврол. журн. 2008; 5: 10-15.
7. Clarimon J., Pagonabarraga J., Paisan-Ruiz C. et al. Tremor dominant parkinsonism: Clinical description and LRRK2 mutation screening. Mov Disord. 2008; 15: 518-523.
8. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Adhoc Scientific Committee. Mov Disord. 1998; 13 (Suppl. 3): 2-23.
9. Deng H., Le W.D., Hunter C.B. et al. A family with Parkinson disease, essential tremor, bell palsy, and parkin mutations. Arch. Neurol. 2007; 64: 421-424.
10. Deng H., Le W., Davidson A.L. et al. The LRRK2 I2012T, G2019S and I2020T mutations are not common in patients with essential tremor. Neurosci. Lett. 2006; 23: 97-100.
11. Feketa R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26: 391-398.
12. Findley L.J., Gresty M.A. Tremor. Brit. J. Hos. Med. 1981; 26: 16-43.
13. Ghaemi M., Raethjen J.R. et al. Monosymptomatic resting tremor and Parkinson's disease: a multitracer positron emission tomographic study. Mov Disord. 2002; 17: 782-788.
14. Giorelli M., Bagnoli J., Consiglio L. et al. Change in non-motor symptoms in Parkinson's disease and essential tremor patients: a one-year follow-up study. Tremor Other Hyperkinet. Mov. 2014; 14: 216.
15. Hedera P., Fang J.Y., Phibbs F. et al. Positive family history of essential tremor influences the motor phenotype of Parkinson's disease. Mov Disord. 2009; 15: 2285-2288.
16. Isaias I.U., Marotta G. et al. Imaging essential tremor. Mov Disord. 2010; 30: 25: 679-86.
17. Isaias I.U., Canesi M., Benti R. et al. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. Nucl. Med. Commun. 2008; 29: 349-353.
18. Jankovic J., McDermott M., Carter J. et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology 1990; 40: 1529-1534.
19. Josephs K.A., Matsumoto J.Y., Josephs K.A., Ahlskog J.E. Benign tremulous parkinsonism. Arch. Neurol. 2006; 63: 354-357.
20. Kano O., Okonogi Sh., Hanashiro S. et al. Levodopa-responsive benign tremulous parkinsonism. Neurology 2013; 5: 139-142.
21. Kulisevsky J. Tremor dominant parkinsonism: clinical description and LRRK2 mutation screening. Mov. Disord. 2008; 23: 518-523.
22. Leventoglu A., Baysal A.I. Benign tremulous Parkinson's disease. Acta Neurol. Belg. 2008; 108: 48-52.
23. Lorenz D., Papengut F., Frederiksen H. et al. Evaluation of a screening instrument for essential tremor. Mov. Disord. 2008; 23: 1006-1012.
24. Louis E.D., Ford B., Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. Mov. Disord. 2003; 18: 432-436.
25. Piccini P., Brooks D.J., Björklund A. et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. Nat. Neurosci. 1999; 2: 1137-1140.
26. Rajput A.H., Rozdilsky B., Ang L., Rajput A. Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. Can. J. Neurol. Sci. 1993; 20: 114-117.
27. Rizzo G., Marconi S., Capellari S. et al. Benign tremulous parkinsonism in a patient with dardarin mutation. Mov Disord. 2009; 24: 1399-1401.
28. Selikhova M., Kempster P.A., Revesz T. et al. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. Mov Disord. 2013; 28: 145-152.
29. Spanaki C., Plaitakis A. Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background. Mov Disord. 2009; 15: 1662-1668.
30. Vilariño-Guell C., Ross O.A., Wider C. et al. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2010; 16: 109-111.

# Нарушение позы у больных с болезнью Паркинсона

*Н.В. Федорова, О.А. Орехова*

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

Среди постуральных нарушений можно выделить такие крайние проявления, как камптоцефалия (синдром «свисающей головы»), синдром «пизанской башни» (тоническое латеральное сгибание туловища) и камптокормия (синдром «согнутой спины»). Эти симптомы значительно инвалидизируют пациентов, приводят к нарушению передвижения и самообслуживания. Две первые формы более характерны для мультисистемной атрофии, в то время как камптокормия (КК) встречается в основном при болезни Паркинсона (БП). Камптокормия (КК) клинический феномен, проявляющийся значительным произвольным наклоном туловища кпереди. КК нарастает при ходьбе, исчезает в положении лежа, приводит к вынужденной позе, нарастанию постуральной нестабильности и увеличивает риск падений при БП. Вопросы патогенеза до конца не изучены. Изначально КК считали крайним вариантом характерной для БП сторбленной позы, возникающей вследствие ригидности мышц туловища. В последующем предположили, что КК может быть связана с миопатическими изменениями или является одной из форм сегментарной дистонии при БП [33]. Целесообразно заметить, что различные концепции патогенеза КК при БП по своему содержанию не противоречат друг другу, а скорее отражают его отдельные звенья. Так, фокальная миопатия паравертебральных мышц может формироваться вторично на фоне первичной туловищной дистонии и ригидности, отражая хроническое напряжение мышц, задействованных в компенсаторном выпрямлении туловища.

Кроме того, КК часто сопровождается болевым синдромом. Данные о распространённости и частоте КК при БП противоречивы: от 3,5% (Wenhui Fan et al., 2009) до 27,3% (Weintraub. et al., 2006).

КК при БП обычно появляется по мере прогрессирования заболевания. По данным некоторых авторов, пациенты с БП и КК характеризуются более старшим возрастом, большей длительностью заболевания, более выраженной степенью тяжести БП, большей продолжительностью терапии препаратами леводопы, большей суточной дозой леводопы, ранним присоединением аксиальных симптомов и более частой сопутствующей деменцией. Другие авторы, напротив, не находят корреляции между степенью сгибания туловища и возрастом, длительностью БП, стадиями заболевания и продолжительностью лечения и дозами леводопы. Для клинической оценки степени выраженности КК используют гониометрическое измерение степени тораколумбальной флексии, рассчитываемой как угол между вертикальной плоскостью и плоскостью, проходящей через край акромиона. Как правило, КК считают переднюю флексию, превышающую угол наклона 45°.

Для дифференциальной диагностики КК из лабораторно-инструментальных тестов важны определение СОЭ, С-реактивного белка, электролитов (кальций и фосфор), креатинфосфокиназы (КФК), витамина Д, пирувата и лактата для исключения миозитов и митохондриальной патологии. Данные лабораторных обследований при КК обычно показывают нормальный или повышенный уровень КФК. По данным ЭМГ поясничных и грудных паравертебральных мышц отмечаются обильные фибрилляции, положительные острые волны и патологические разряды высокой частоты.

При КК целесообразно проведение нейровизуализационных методов исследования (КТ и МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника, паравертебральных мышц, головного мозга), позволяющих исключить скелетно-мышечные заболевания или структурные изменения базальных ганглиев, однако данные этих методов при БП с КК не обладают специфичностью. Гистологическое исследование паравертебральных мышц при КК выявляет обширный фиброз и наличие жировой ткани с дегенеративными волокнами. Возможности терапии КК при БП достаточно ограничены. При всей сложности терапии КК в ее основе всегда лежит лечение основного заболевания.

Лечение должно включать консервативные мероприятия, отмену медикаментов, способных вызвать КК, хирургическую коррекцию или глубокую стимуляцию мозга.

В настоящее время определено, что эффективная терапия для КК при БП не найдена. В большинстве описанных в литературе наблюдений КК оказывается нечувствительной к стандартной противопаркинсонической терапии. Только в редких случаях возможно некоторое уменьшение выраженности КК, или же, напротив, ее усиление, чаще при приеме АДР. Поэтому при возникновении КК, связанной с изменениями дофаминергической

терапии, целесообразна попытка коррекции медикаментозного лечения, прежде всего, исключение или замена одного препарата АДР на другой. Стероиды, по данным различных авторов, являются эффективными лишь в редких случаях БП с КК [26].

Данные об эффективности противосудорожных препаратов при КК противоречивы. Назначение препаратов других фармакологических групп (миорелаксантов, антиконвульсантов) чаще всего не эффективно. Однако, по мнению некоторых авторов, применение противосудорожного препарата клоназепама снижает выраженность КК при БП.

В комплексной терапии при КК обязательным должно быть включение физиотерапевтических и психотерапевтических методик. Иногда аномальное положение туловища улучшается при использовании заплечного рюкзака. Некоторые авторы предлагают использование для облегчения КК классических поясничных корсетов, кожаных ортезов. В настоящее время предлагается использование новых специальных ортезов, изготовленных по принципу торако-тазовой передней фиксации, которые дают неплохие результаты в лечении КК.

Локальные инъекции ботулинистического токсина (БТ) в клинически заинтересованные мышцы (подвздошную мышцу, прямую мышцу живота) при КК, ассоциированной с БП, дают неоднозначные результаты. При этом часто необходимо применение высоких доз БТ, обуславливающих развитие побочных эффектов. Различные авторы отмечают как положительную динамику, так и практически полное отсутствие эффекта на фоне регулярных инъекций БТ.

Хирургическое лечение КК складывается из стабилизирующих вертебральных вмешательств, а также хронической стимуляции глубоких структур мозга (DBS). Среди спектра хирургических операций на позвоночнике применяют заднюю тораколумбальную фиксацию в сочетании с передним межпозвоночным артродезом на уровне нескольких позвоночных сегментов. При этом почти всегда лечение сопряжено с необходимостью длительной иммобилизации, стационарного наблюдения, повторными хирургическими вмешательствами и связанным с ними высоким риском осложнений.

В современной литературе постепенно накапливаются данные об использовании DBS в лечении ассоциированной с БП КК. Однако результаты применения DBS в этих случаях остаются противоречивыми. Кроме того, среди исследователей не сложилось единого мнения относительно выбора оптимальной структуры для DBS.

Таким образом, КК встречается при многих неврологических заболеваниях, самым частым из которых является БП. КК проявляется патологической позой с насильственным наклоном туловища вперед. Она возникает в вертикальном положении, усиливается при длительном стоянии или ходьбе и уменьшается в горизонтальном положении. В качестве причин развития КК при БП предполагают сегментарную аксиальную дистонию или локальную миопатию паравертебральных мышц, однако точные механизмы патогенеза изучены недостаточно. КК, ассоциированная с БП, значительно инвалидизирует пациентов, приводит к нарушению передвижения и самообслуживания.

**Цель исследования:** Определить клинические проявления синдрома КК при БП и влияние его на качество жизни больных.

#### Пациенты и методы исследования

В исследование было включено 90 больных БП, разделенных на две группы. Основную группу составили 70 больных БП с КК, средний возраст пациентов составил  $68,9 \pm 7,8$  лет (от 53 до 86). Группу сравнения составили 20 пациентов БП без КК. Группа сравнения соответствовала основной по возрасту, полу, продолжительности заболевания и степени тяжести. Средняя степень тяжести по шкале Хен–Яру составила  $3,4 \pm 0,7$  баллов, средняя продолжительность БП –  $9,9 \pm 5,6$  лет. У 46 больных отмечалась смешанная форма заболевания (66%), у 19 – акинетико-ригидная форма (27%), дрожательно-ригидная форма наблюдалась у 5 больных (7%). Для оценки степени тяжести БП использовалась шкала Хен–Яра в модификации Линдвалла (Hoehn, Jahr, 1967; Lindvall et al., 1987); для оценки выраженности основных симптомов БП – унифицированная рейтинговая шкала БП (Unified Parkinsons Disease Rating Scale – UPDRS, Fahn. et al., 1987); для оценки постуральной нестабильности – шкала Берга (Berg et al., 1992), шкала Тиннети (Tinetti et al., 1986), шкала нарушений ходьбы и равновесия (Gait and Balance Scale, Jancovic, 2002); для оценки повседневной активности больных – шкала Schwab и England (1967); для оценки качества жизни больных БП – шкала PDQ-39 (Peto et al., 1995); для оценки степени выраженности КК и степени выраженности болевого синдрома – опросник КК (Margraf et al., 2010); для оценки влияния дофаминергических препаратов на выраженность КК использовался дневник Хаузера (Hauser et al., 2004).

#### Результаты и обсуждение

Средняя длительность КК составила  $3,6 \pm 3,0$  лет. В общей группе преобладали пациенты с возрастом дебюта БП от 51 до 60 лет, в то время как КК возникала преимущественно у пациентов в возрасте от 61 до 70 лет. У 55 больных (78,6%) отмечался наклон вперед, у 15 больных (21,4%) – сочетание наклона вперед с наклоном в стороны. Тораколумбальный угол составил  $63,5 \pm 17,2$  градусов, цервикокраниальный угол –  $43,2 \pm 22,5$  градусов. Боле-

вой синдром наблюдался у 62 больных (88,6%). У 53 больных (75,7%) отмечалась четкая связь между появлением болевого синдрома в позвоночнике и началом развития КК. Болевой синдром был представлен в виде корешковой симптоматики у 20 пациентов (32,2%), в виде мышечно-тонического синдрома – у 37 пациентов (59,7%), у 5 пациентов (8,1%) наблюдалось сочетание корешкового и мышечно-тонического синдромов. Выраженность болевого синдрома оценивалась по опроснику КК и составила  $54,9 \pm 24,5\%$ . Предшествующий вертеброгенный анамнез был выявлен у 46 больных (66%) в виде компрессионных переломов тел поясничных позвонков на фоне остеопороза, протрузий и грыж дисков на пояснично-крестцовом уровне, подтвержденных на основании КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника; имелись также проявления остеопороза, остеохондроза, спондилоартроза, подтвержденные данными рентгенографии грудного и пояснично-крестцового отделов. У 44 пациентов КК возникала уже в положении сидя (62,9%), у 21 – сразу при приеме вертикального положения (30%), у 2 – после прохождения 50 м (2,9%), у 3 (4,3%) – только после значительной нагрузки в вертикальном положении. У 54 пациентов (77,1%) КК наблюдалась в течение всего дня, у 4 (5,7%) – только в течение нескольких часов в дневное время, у 12 (17,1%) – возникала только вечером. КК вызвала ограничение повседневной активности на  $51,6 \pm 25,6\%$ . Факторами, усиливающими проявления КК, были статические нагрузки (2,9%), в 10% – стрессовые ситуации; физические нагрузки провоцировали развитие КК у 40 больных (57,1%); стрессовые и физические нагрузки вместе вызывали ухудшение КК у 6 больных (8,6%).

Для коррекции КК 10 пациентов (14,3%) использовали корсет; одному пациенту (1,4%) помогало ношение заплечного рюкзака; применение рюкзака и корсета были эффективны в одном случае (1,4%), в то время как 58 пациентов (82,9%) не использовали корректирующие приемы для уменьшения выраженности КК. Тридцать шесть пациентов (37,1%) с КК использовали при ходьбе трость, 4 (5,7%) были вынуждены использовать ходунки; сочетание трости и ходунков использовали 4 пациента (5,7%), 26 пациентов (37%) не нуждались в помощи при ходьбе. Падения наблюдались у 29 пациентов (41,4%).

У большинства больных (65,7%) преобладал медленно прогрессирующий тип течения КК – постепенное начало в течение 1–6 месяцев и нарастание КК на протяжении нескольких лет.

Общая сумма баллов по шкале повседневной активности Schwab и England составила  $68,3 \pm 19,5$  баллов в основной группе и  $72,0 \pm 15,8$  баллов в группе сравнения; по шкале выраженности основных симптомов БП (UPDRS) –  $54,7 \pm 17,9$  баллов в основной группе и  $53,2 \pm 18,9$  баллов в группе сравнения; по шкале оценки качества жизни больных БП PDQ-39 –  $106,0 \pm 21,3$  баллов в основной группе и  $100,1 \pm 25,3$  баллов в группе сравнения).

У 58 больных (82,9%) четкой связи между появлением КК и началом приема дофаминергических препаратов не отмечалось, только у 18 больных (25,7%) выявлена четкая связь появления КК с началом дофаминергической терапии.

У 27 больных (38,6%) отмечалось ухудшение позы в off-периоде, у 8 пациентов (11,4%) в утренние часы после ночного перерыва в приеме препаратов отмечалось явное ухудшение позы, нивелирующееся в дневное время. Тридцати пяти пациентам с БП, у которых отмечалось нарастание позных расстройств в период выключения

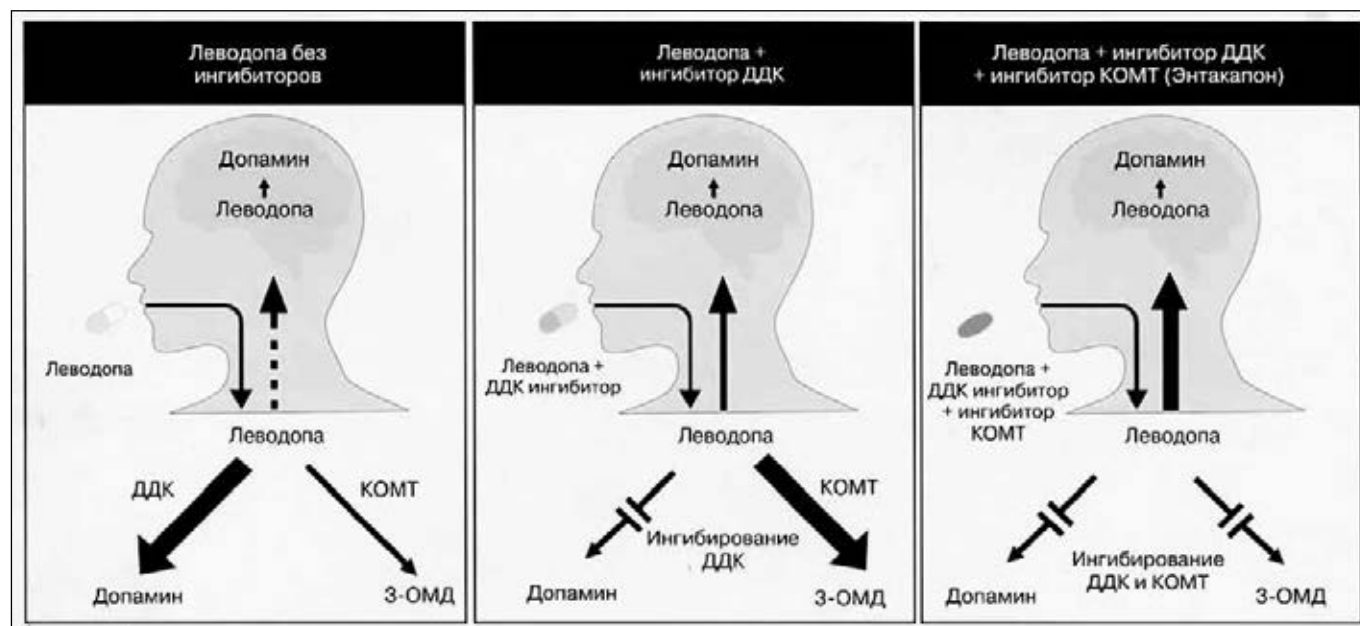


Рисунок 1. Оптимизация фармакокинетики леводопы.



и в утренние часы (дистонии периода выключения и раннего утра), для удлинения эффекта однократной дозы леводопы и стабилизации концентрации препарата в крови был назначен комбинированный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон (Сталево) в средней суточной дозе 610 мг. Применение такого препарата, включающего ингибитор фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) — энтакапон, является одним из конструктивных подходов к улучшению эффективности леводопатерапии. Процесс метилирования леводопы происходит на периферии (в желудочно-кишечном тракте и в кровеносном русле) и в головном мозге. При этом КОМТ отвечает за 10% катаболизма леводопы на периферии. Метилирование может быть заторможено путем назначения ингибитора КОМТ периферического действия энтакапона (рис. 1).

Ингибиторы КОМТ увеличивают биодоступность леводопы, уменьшая уровень ее неактивных метаболитов. Энтакапон не проходит ГЭБ и препятствует метилированию леводопы в желудочно-кишечном тракте и кровеносном русле, благодаря этому сохраняется более высокий уровень леводопы, которая после прохождения ГЭБ служит материалом для синтеза дофамина в головном мозге. На фоне приема энтакапона период полужизни леводопы удлиняется на 25–75% (рис. 2).

Назначение Сталево больным БП с ухудшением поздних расстройств в период окончания действия дозы леводопы позволило снизить выраженность тораколумбального угла на 10% и болевого синдрома — на 35%, и тем самым улучшить качество периода «выключения». Терапия Сталево позволила значительно уменьшить выраженность моторных флуктуаций.

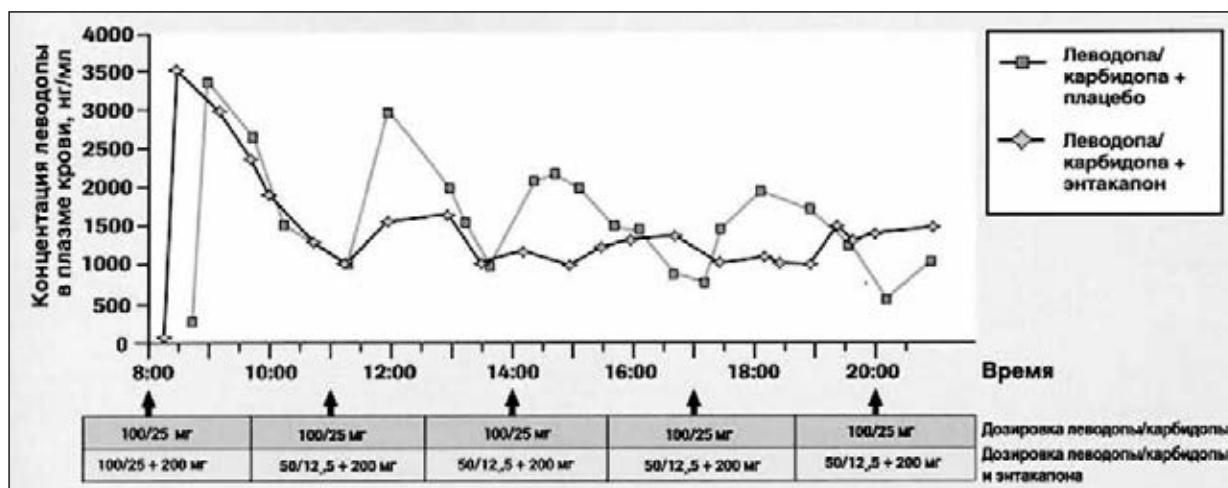


Рисунок 2. Изменение периода полужизни леводопы в плазме при добавлении энтакапона.

**Заключение.** Таким образом, согласно клиническим наблюдениям, большинство пациентов страдали от КК даже в положении сидя (62,9%), КК наблюдалась в течение всего дня (77,1%), ухудшение КК отмечалось после физической нагрузки или стресса (57,1% и 10% соответственно). В основном пациенты использовали для передвижения трость (37,1%); некоторые из-за тяжести КК даже вынуждены были использовать ходунки (5,7%). Более отдаленным последствием КК являлись нарастание постуральной нестабильности и увеличение частоты падений. У большинства пациентов БП с КК наблюдались боли в спине (88,6%) и имелся предшествующий вертеброгенный анамнез (66%). В значительном большинстве случаев КК была более инвалидирующим фактором для пациентов, чем классические двигательные симптомы БП. У 25,7% пациентов выявлена четкая связь между появлением КК и началом дофаминергической терапии. У 51,4% больных отмечалась четкая зависимость степени выраженности КК от моторных флуктуаций: ухудшение в период выключения действия дофаминергических препаратов зафиксировано у 38,6% больных; у 11,4% пациентов отмечалось ухудшение позы в утренние часы. В данном исследовании выявлена эффективность нового трехкомпонентного препарата леводопа/карбидопа/энтакапон (Сталево) в лечении поздних расстройств (дистонии мышц туловища) периода окончания дозы за счет стабилизации концентрации леводопы в крови и удлинения периода ее полужизни в плазме.

#### Литература

1. Тамалея А.А., Федорова Н.В. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2012; 4: 10–16.
2. Нодель М.Р., Артемьев Д.В. Камптокормия при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2004; 1: 19–26.
3. Abe K., Uchida Y., Notani M. Camptocormia in Parkinson's disease. Parkinson's Dis. 2010; 2010: 267640.
4. Alterman R.L., Snyder B.J. Deep brain stimulation for torsion dystonia. Acta Neurochir. Suppl. 2007; 97(Pt 2): 191–199.
5. Azher S.N., Janjovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. Neurology 2005; 65: 353–359.
6. Benatru I., Vaugouyeau M., Azulay J.P. Postural disorders in Parkinson's disease. Neurophysiol. Clin. 2008; 38: 459–465.



7. Berg K., Wood-Dauphinee S., Williams J. et al. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. *Can. J. Pub. Health*, 1992; 7-11.
8. Bonneville F., Welter M.L., Elie C. et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*. 2005; 64: 1598-1604.
9. Bonneville F., Bloch F., Kurys E. et al. Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 1710-1719.
10. Cannas A., Solla P., Floris G. et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. *J. Neurol.* 2009; 256: 390-395.
11. Capelle H.H., Schrader C., Blahak C. et al. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011; 258: 96-103.
12. Dietz V., Berger W., Horstman G. Posture in Parkinson's disease: impairment of reflexes and programming. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 660-669.
13. Djaldetti R., Morsberg – Galili R., Sroka H. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease – characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov. Disord.* 1999; 14: 443-447.
14. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ, USA: Macmillan Health Care Information; 1987; 153-164.
15. Finsterer J., Strobl W. Presentation, etiology, diagnosis, and management of camptocormia. *Eur. Neurol.* 2010; 64: 1-8.
16. Garcia-Rill E., Homma Y., Skinner R.D. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: I. Descending modulation. *Prog. Brain Res.* 2004; 143: 283-290.
17. Gdynia H.J., Sperfeld A.D., Unrath A. et al. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and dropped head/'bent spine' syndrome. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 633-639.
18. Hauser R., Deckers F., Leheret P. Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1409-1413.
19. Hellmann M.A., Djaldetti R., Israel Z., Melamed E. Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 11: 2008-2010.
20. Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
21. Inzelberg R., Hattori N., Nisipeanu P. et al. Camptocormia, axial dystonia, and parkinsonism: phenotypic heterogeneity of a parkin mutation. *Neurology* 2003; 60: 1393-1394.
22. Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. *Mov. Disord.* 2010; 25: 527.
23. Laroche M., Cintas P. Bent spine syndrome (camptocormia): a retrospective study of 63 patients. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 593-596.
24. Lenoir T., Guedj N., Boulu P. et al. Camptocormia: the bent spine syndrome, an update. *Eur. Spine J.* 2010; 8: 1229-1237.
25. Lepoutre A.-C., Devos D., Blanchard-Dauphin A. et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 1229-1234.
26. Margraf N.G., Wrede A., Rohr A. et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov. Disord.* 2010; 25: 542-551.
27. Melamed E., Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2006; 253 (Suppl. 7): VII14-16.
28. Peek A.C., Quinn N., Casey A.T., Etherington G. Thoracolumbar spinal fixation for camptocormia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 1275-1278.
29. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. et al. The development of a short measure of functioning and wellbeing for individuals with Parkinson's disease. *Quality Life. Res* 1995; 4: 241-248.
30. Sako W., Nishio M., Maruo T. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(7): 1076-1079.
31. Schwab R., England J. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, eds. *Third symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: E&S Livingstone, 1969:152-157.
32. de Sèze M.P., Creuzé A., de Sèze M., Mazaux J.M. An orthosis and physiotherapy programme for camptocormia: a prospective case study. *J. Rehabil. Med.* 2008; 40: 761-765.
33. Shabitz W.R., Glatz K., Schuhan C. et al. Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disease: focal myopathy of the paraspinal muscles mimicking camptocormia. *Mov. Disord.* 2003; 18: 408-414.
34. Slawek J., Derejks M., Lass P. Camptocormia as a form of dystonia in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 107-108.
35. Spuler S., Krug H., Klein C. et al. Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Mov. Disord.* 2010; 25: 552-559.
36. Suzuki M., Hirai T., Ito Y. et al. Pramipexole-induced antecollis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 264: 195-197.
37. Tinetti M., Williams T., Mayewski R. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J. Med.* 1986; 80: 429-434.
38. Tiple D., Fabbri G., Colosimo C. et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 145-148.
39. Upadhyaya C.D., Starr P.A., Mummaneni P.V. Spinal deformity and Parkinson disease: a treatment algorithm. *Neurosurg. Focus.* 2010; 28: E5.
40. Wadia P.M., Tan G., Munhoz R.P. et al. Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 2: 364-368.
41. Wunderlich S., Csoti I., Reiners K. et al. Camptocormia in Parkinson's disease mimicked by focal myositis of the paraspinal muscles. *Mov. Disord.* 2002; 17: 598-600.
42. Yamada K., Goto S., Matsuzaki K. et al. Alleviation of camptocormia by bilateral subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006; 12: 372-375.

# Феномен застывания при ходьбе у пациентов болезнью Паркинсона

*Н.А. Скрипкина, О.С. Левин*

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

Застывания при ходьбе представляют собой уникальный феномен, встречающийся у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и некоторыми другими экстрапирамидными расстройствами, который характеризуется внезапными короткими эпизодами нарушения способности инициировать ходьбу или продолжить движение. Застывания при ходьбе встречаются преимущественно на развернутых и поздних стадиях БП. Если же застывания отмечаются в первый год заболевания, необходимо исключить другие нейродегенерации (прогрессирующий надъядерный паралич, паркинсонический вариант мультисистемной атрофии, кортикобазальную дегенерацию, нейродегенерацию с накоплением железа I типа и др), а также нормотензивную гидроцефалию и сосудистый паркинсонизм [1, 7].

Чаще всего застывания отмечаются при ходьбе, однако существует несколько других вариантов «застываний»: артикуляционные застывания с феноменом логоклонии; апраксия открывания глаз, не связанная с дистоническим блефароспазмом; застывания при движениях верхних конечностей.

Выделяют ситуации, когда стопы пациента буквально «прирастают» к полу, и он не может сдвинуться с места (так называемые абсолютные застывания), а также эпизоды, когда пациент совершает неэффективные мелкие шаги длиной от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров либо топчется на месте (парциальные застывания). К последним относится также дрожание нижних конечностей при попытке начать или продолжить движение.

Застывания, как правило, возникают спонтанно, в момент переключения с одной двигательной программы на другую, например, в начале ходьбы (так называемые, стартовые застывания), при поворотах, преодолении препятствий, прохождении через узкое пространство, например, дверной проем, при достижении цели, например, кресла. В некоторых случаях застывания возникают без какого-либо провоцирующего фактора, при ходьбе по ровной прямой линии на открытом пространстве. Кроме того, окружающая обстановка, а также эмоциональные ситуации могут оказывать поразительный эффект на их возникновение. К обстоятельствам, провоцирующим застывания, относятся одновременное выполнение двойного задания (например, когда во время ходьбы пациента просят посчитать или декламировать стихи), пребывание в ограниченном пространстве (в толпе), выполнение двигательного задания с ограничением времени (например, переход через дорогу на зеленый сигнал светофора). Облегчают застывания эмоции, волнение, использование ритмичной стимуляции шагов, зрительные ориентиры и подъем по ступеням лестницы [1, 8].

В зависимости от фазы действия препаратов леводопы выделяют: а) застывания периода «выключения»; б) застывания периода «включения», когда, несмотря на уменьшение основных симптомов паркинсонизма, увеличивается частота и длительность застываний (в некоторых из этих случаев застывания устраняются дополнительным приемом леводопы); в) застывания, не связанные с фазой действия препаратов леводопы [4].

Застывания возникают в среднем после 5 лет от момента появления первых симптомов, чаще у пациентов более пожилого возраста. С увеличением продолжительности и стадии БП длительность эпизодов застываний увеличивается, нередко они сопровождаются частыми падениями. Четкой связи между гипокинезией и ригидностью с развитием застываний чаще всего не обнаруживается, что может свидетельствовать о дополнительном влиянии на застывания недостаточности других (помимо дофаминергической) медиаторных систем [4]. В то же время наличие и выраженность застываний нередко коррелировали с нарушением речи. Связь нарушения речи и застываний может означать нарушение высшего уровня двигательного контроля, вероятно, с заинтересованностью дополнительной моторной коры [2, 8].

Отмечена связь застываний с когнитивными нарушениями, в первую очередь с регуляторными расстройствами, выраженностью тревоги и депрессии.

Более частое возникновение застываний в период «выключения» и значительное уменьшение эпизодов под влиянием препаратов леводопы указывает на их связь с недостаточностью дофаминергических систем мозга. Обсуждается участие хвостатого ядра, прилежащего ядра и других мишеней мезокортикальных и мезолимбических дофаминергических путей. Вовлечение хвостатого ядра и его фронтальных проекций может лежать в основе по-

явления застываний при поражении лобных долей и объясняет влияние когнитивной нагрузки на развитие застываний [8, 9].

В настоящее время нет единой теории застываний, однако существует несколько гипотез, которые в совокупности помогают понять некоторые патофизиологические аспекты данного феномена. В некоторых исследованиях у пациентов с застываниями отмечены уменьшение длины и увеличение частоты последних трех шагов до возникновения эпизода застывания. Диспропорциональное увеличение частоты шагов может быть расценено как ошибочный ответ, отражающий в большей степени нарушение системы контроля, чем компенсаторную стратегию. Полученные данные свидетельствуют о том, что застывания, возможно, вызываются комбинацией нарушения способности генерировать адекватную длину шага, которое накладывается на неконтролируемое увеличение темпа ходьбы [8].

У пациентов с застываниями нарушено выполнение автоматических действий в результате нарушения связей между базальными ганглиями и дополнительной моторной корой. Нарушением автоматизации можно объяснить, почему застывания возникают чаще при одновременном выполнении других заданий, например, при разговоре или использовании мобильного телефона во время ходьбы. Этим можно также объяснить улучшение паттерна ходьбы при использовании зрительной и слуховой стимуляции у пациентов с застываниями.

Согласно другой теории, застывания представляют собой нарушение взаимосвязи между фронтостриарными проекциями, отвечающими за планирование и программирование движений, и стволоспинальными механизмами, обеспечивающими их выполнение. Рассогласование, возможно, происходит на уровне педункулопонтинного ядра, являющегося аналогом мезенцефальной локомоторной зоны у животных и подвергающегося нейродегенерации по мере прогрессирования заболевания.

Коррекция застываний является непростой задачей; тем не менее, существует ряд способов борьбы с этими состояниями. Выделяют два направления медикаментозной коррекции: применение препаратов, снижающих риск возникновения застываний, и назначение препаратов, уменьшающих частоту и выраженность застываний с момента их появления.

Согласно некоторым исследованиям, ингибиторы MAO типа B уменьшают вероятность появления застываний. Мнение о влиянии на застывания агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) неоднозначно: гипотетически АДР должны уменьшать вероятность застываний периода «выключения», однако существуют данные о повышении риска застываний у пациентов, принимавших АДР, начиная с ранних стадий заболевания. Одна из гипотез, объясняющих появление застываний на фоне приема АДР, связана с более мягким симптоматическим эффектом по сравнению с препаратами леводопы. Вторая гипотеза предполагает, что застывания в большей степени обусловлены воздействием препаратов на D2-рецепторы. Этим можно объяснить появление застываний на фоне приема ропинирола и прамипексола, являющихся агонистами D2-рецепторов, и отсутствие застываний при назначении перголида, воздействующего на D1 и D2-рецепторы [6].

Застывания можно уменьшить использованием различных внешних стимулов и трюков. Использование зрительной и аудиостимуляции способствует улучшению ходьбы и является важной составной частью реабилитационной программы у пациентов с застываниями. Два механизма лежат в основе улучшения ходьбы при внешней стимуляции: во-первых, уменьшается необходимость во внутреннем планировании и подготовке движений, во-вторых, внешние стимулы фокусируют внимание, особенно во время выполнения более сложного задания, и, таким образом, помогают ходьбе стать более приоритетной деятельностью. Кроме того, использование ритмичной аудиостимуляции способствует уменьшению вариабельности цикла шага и десинхронизации шагов, важных факторов возникновения застываний. С нейронатомической точки зрения под действием внешних стимулов происходит активация дополнительных путей, включающих мозжечково-теменно-премоторные связи, позволяющая «разгрузить» базальные ганглии и связанную с ними дополнительную моторную кору для генерации внутренних импульсов [1, 2].

Застывания длительное время считались состояниями, резистентными к медикаментозной терапии. Тем не менее, исследования доказали уменьшение выраженности застываний периода «выключения» на фоне приема препаратов леводопы. Однако, эффект леводопы на застывания значительно снижается на поздних стадиях заболевания, когда на первый план выходят недофаминергические механизмы их развития. При застываниях периода «включения» может быть эффективным снижение избыточной дозы леводопы [6].

По данным Giladi и соавторов, у пациентов с БП на фоне лечения амантадином реже отмечались застывания, что может свидетельствовать о протективном эффекте амантадина. Описаны единичные наблюдения, согласно которым резистентные к леводопе застывания у пациентов с первичным прогрессирующим нарушением ходьбы уменьшались после назначения селегилина в дозе 20 мг в сутки. Вполне возможно, что в этом случае застывания ослаблялись за счет блокирования MAO-B, а за счет метаболитов амфетамина. Эта же гипотеза лежит в основе использования метилфенидата, предшественника амфетамина, который действует как потенциальный ингибитор обратного захвата катехоламинов, повышая уровень норадреналина в мозге. По данным отдельных пилот-

ных исследований метилфенидат улучшал общую мобильность пациентов с БП, уменьшал вариабельность цикла шага, являющуюся фактором риска появления застываний. Однако результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 27 пациентов БП с застываниями не показали улучшения ходьбы и уменьшения выраженности застываний на фоне приема метилфенидата. Предполагают, что сами по себе ингибиторы МАО скорее способны отсрочить момент развития застываний, нежели скорректировать уже развившийся синдром [8].

Недавно опубликованное исследование Lee и соавторов показало положительный эффект внутривенно вводимого амантадина в дозе 400 мг в сутки в течение 5 дней на застывания периода «выключения». Альтернативным методом, уменьшающим застывания период «выключения» при БП, может быть стимуляция субталамического ядра. Однако у части пациентов стимуляция СТЯ, наоборот, индуцирует появление застываний. В настоящее время изучается влияние стимуляции педункулопонтинного ядра на застывания [5].

#### Литература

1. Левин О.С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения. В кн.: Экстрапирамидные расстройства (под ред. В.Н. Штока и др.). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 473-494.
2. Юнищенко Н.А. Нарушения ходьбы и поструральной устойчивости при болезни Паркинсона. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
3. Ahlskog J.E., Muentner M.D., Bailey P.A. et al. Dopamine agonist treatment of fluctuating parkinsonism. D2 (controlled release-release MK-458) vs. combined D1 and D2 (pergolide). Arch. Neurol. 1992; 49: 560-568.
4. Bartels A.L., Balash Y., Gurevich T. et al. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. J. Clin. Neurosci. 2003; 10: 584-588.
5. Davis J.T., Lyons K.E., Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Clin. Neurol. Neurosurg. 2006; 108: 461-464.
6. Espay A.J., Fasanj A., van Nuinen B.F.L. et al. "On" state freezing of gait in Parkinson disease: A paradoxical levodopa-induced complication. Neurology 2012; 78: 454-457.
7. Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. Adv. Neurol. 1995; 67: 53-63.
8. Giladi N., Huber-Mahlin V., Herman T., Hausdorff J.M. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function. J. Neural Transm. 2007; 114: 1349-1353.
9. Hausdorff J.M., Balash J., Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2003; 16: 53-58.
10. Lee M.S., Lyoo C.H., Choi Y.H. Primary progressive freezing gait in a patient with CO-induced parkinsonism. Mov. Disord 2010; 25: 1513-1515.
11. Lewis S.J., Barker R.A. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15: 333-338.
12. Nieuwboer A., Rochester L., Herman T. et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. Gait Posture 2009; 30: 459-463.
13. Nieuwboer A., Verduyssen S., Feys P. et al. Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. Eur. J. Neurosci. 2009; 29: 1422-1430.
14. Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. Mov. Disord. 2008; 23 (Suppl. 2): S475-S481.
15. Nieuwboer A., Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. Mov. Disord. 2013; 28: 1509-1519.
16. Nutt J.G., Bloom B.R., Giladi N. et al. Freezing of gait moving forward on a mysterious clinical phenomenon. Lancet Neurol. 2011; 10: 734-744.
17. Schaafsma J.D., Balash Y., Gurevich T. et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2003; 10: 391-398.
18. Snijders A.H., Leunissen I., Bakker M. et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. Brain 2011; 134: 59-72.
19. Snijders A.H., Nanhoe-Mahabier W., Delval A. et al. Walking patterns in Parkinson's disease with and without freezing of gait. Neuroscience 2011; 182: 217-224.

# Клинические особенности нарушений вертикального взора у пациентов с болезнью Паркинсона

*С.А. Лихачев, О.А. Аленикова*

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)*

Движения человека представляют собой сложные феномены, реализуемые с участием пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой систем, работа которых во многом определяется сохранностью сенсорной афферентации и состоянием вышестоящих образований осуществляющих координацию между сенсорными и моторными процессами. Недостаточность базальных ганглиев при болезни Паркинсона (БП) приводит к характерным двигательным симптомам в конечностях, аксиальной мускулатуре. Окуломоторная система как часть общей моторики также вовлечена в патологические изменения, вызванные БП, и если на выраженных стадиях заболевания нередко можно видеть ограничение вертикального взора при обычном неврологическом осмотре, то на начальных этапах подобные нарушения могут быть выявлены только при использовании специальной аппаратуры.

Правильная оценка окуломоторной функции у пациентов с БП должна вестись с учетом взаимодействия зрительной и вестибулярной систем. Известно, что базальные ганглии контролируют стволовые структуры мозга, осуществляющие генерацию быстрой и медленной фаз нистагма, а также другие невестибулярные типы движений глаз, нарушающиеся при нейродегенеративных заболеваниях. Тесным взаимодействием со зрительной системой обеспечивается скоординированная работа всех звеньев окуломоторного аппарата, что является важным для осуществления содружественных движений глаз и слияния в единое целое статических и динамических объектов. Это достигается при помощи следующих сложных рефлексов: слежения, оптокинетического нистагма (ОКН), вестибуло-окулярных рефлексов (ВОР), саккад и др. Кроме того «зрительная—окуломоторная» система может рассматриваться как модель для изучения взаимодействия между сенсорными и моторными процессами при БП. При БП наибольшую важность приобретает изучение вертикальных окуломоторных рефлексов, поскольку они находятся в тесной сопряженности с гравитационной системой, изменение состояние которой вносят немалый вклад в патофизиологические механизмы постуральной неустойчивости, нарушение поддержания вертикальной позы и ходьбы. При изучении вертикальных окуломоторных рефлексов у пациентов с БП пристального внимания требует исследование состояния функциональной системы «веко—глаз», которая приспособливает движения век к движениям глазного яблока.

Окуломоторные нарушения при БП условно можно подразделить на количественные и качественные.

К количественным относят:

- снижение скорости произвольных и рефлекторных саккад;
- снижение скорости и плавности следящих движений глаз вслед за плавно движущимся объектом;
- парез произвольного вертикального взора (на развернутых стадиях заболевания);
- редкое мигание;
- «застывший» взор.

К качественным окуломоторным нарушениям относятся:

- хореический гиперкинез глазных яблок;
- тремор глазных яблок и век;
- птоз;
- апраксия поднятия век;
- блефароспазм.

Целью исследования явилось изучение вертикальных окуломоторных рефлексов и состояние функциональной системы «веко—глаз» у пациентов с БП.

Движения глаз и век оценивались при клиническом осмотре, а также при проведении видеонистагмографии на аппаратном комплексе «Integacoustcs» (Дания). Обследовано 285 пациентов с БП в возрасте от 30 до 70 лет.

Установлено, что при БП имеет место замедление скоростных характеристик окуломоторных реакций во всех используемых тестах, увеличение латентного времени и уменьшение точности саккад при выполнении саккадического теста, снижение скорости плавного слежения и скорости медленной фазы ОКН, причем эти нарушения в вертикальной плоскости проявляются в большей степени, чем в горизонтальной. Прослеживается прямая за-



висимость между выраженностью нарушений окуломоторной дисфункции и тяжестью заболевания независимо от его продолжительности.

При проведении синусоидального вращения вокруг аксиальной оси в темноте регистрируется вертикальный вращательный нистагм, интенсивность которого также может быть вариабельна и зависит от модулирующего влияния вышестоящих структур головного мозга на дугу вертикального ВОР. Тест оценивается по величине скорости медленной фазы нистагма (СМФ) вверх и вниз. Исследование реакции подавления вертикального ВОР путем фиксации взора на объекте, движущемся вместе с головой, дает полезную информацию о состоянии зрительно-вестибулярного взаимодействия, отражающего функционирование стволовых образований головного мозга. Характерной особенностью всех больных БП является нарушение подавления вертикального нистагма в обоих направлениях фиксацией взора на движущемся вместе с головой объекте уже на ранних стадиях заболевания. С увеличением стадии заболевания реакция подавления нистагма фиксацией еще больше ухудшается, и у пациентов 3–4 стадией БП значения СМФ вертикального нистагма вверх и/или вниз зачастую превышали угловую скорость движения головы.

Выявлены отличительные особенности самих нистагмических циклов у пациентов с БП, вызванных оптокинетиической стимуляцией, а именно – изменение соотношения продолжительности быстрой и медленной фаз нистагма. В норме это соотношение СБФ/СМФ составляет 1 : 8, при БП – 1 : 3–4.

Изучению функции верхнего века стали придавать большое значение лишь в последнее время. Нейрофизиологическая регистрация, анализ и количественное определение степени выраженности того или иного двигательного расстройства со стороны века в настоящий момент разработаны недостаточно или отсутствуют вообще из-за отсутствия надлежащей аппаратуры и /или программно-аппаратных комплексов.

Задача регистрации движений глаз была нами решена с использованием метода видеоокулографии, а для упрощения регистрации движений верхнего века на нём закреплялся бумажный маркер круглой формы. Изображение глаза и верхнего века с маркером осуществляется при помощи инфракрасной видеокамеры. Каждый кадр полученной видеозаписи обрабатывается на компьютере при помощи алгоритма генерализованного преобразования Хафа в модификации авторов таким образом, что на каждом кадре измеряются координаты центра зрачка и маркера во время проведения теста.

Нарушение координации в системе «веко–глаз» лучше всего проявляется при предъявлении вертикальной оптокинетиической стимуляции, теста плавного слежения или при провокации вертикального вестибулоокулярного рефлекса. Было установлено, что наиболее полную информацию о нарушении согласованной работы века и глаза можно получить при анализе коэффициентов корреляции (Pearson, Spearman) между скоростями движения зрачка и метки от времени, а также при измерении сдвига по фазе между движениями глаза и века.

Было выявлено, что у здоровых лиц максимальная корреляция достигается при нулевом сдвиге. Любой сдвиг от нулевого значения свидетельствует о нарушении согласованных движений века и глаза.

При обследовании пациентов мы выявили следующие основные паттерны нарушений в системе «веко–глаз»:

- 1) отставание движений века от глаза (в основном у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом);
- 2) движения века опережают глаз (у ряда пациентов с выраженными стадиями БП);
- 3) веко и глаз движутся в противофазах (у пациентов с наличием выраженного хореического гиперкинеза);
- 4) нистагм век при оптокинетиической стимуляции у пациентов с выраженными стадиями заболевания, у которых наблюдались значительные нарушения вертикального взора при отсутствии вертикального ОКН.

Таким образом, у пациентов с БП нарушение в системе вертикального взора являются одним из симптомов данного заболевания. Регистрация и количественный анализ параметров основных окуломоторных рефлексов позволит оценить адекватность назначаемой терапии, а также решать некоторые экспертные вопросы, а предложенная методика количественной оценки нарушений в системе «веко–глаз» открывает новые диагностические перспективы в изучении патологии вертикального взора.