Немоторные нарушения при болезни Паркинсона

Е.В. ВОСТРИКОВА[1, 2]*, Л.А. ШЕПАНКЕВИЧ[1, 2], П.И. ПИЛИПЕНКО[1, 2], Е.А. КОНОНОВА[2], Л.Э. АХУНДОВА[1, 2], Н.Г. МЯСНИКОВА[2], К.О. ФЕДОРОВА[1, 2]

[1]Новосибирский государственный медицинский университет; [2]Городской научно-практический неврологический центр, Новосибирск

Nonmotor Symptoms in Parkinson Disease

E.V. VOSTRIKOVA, L.A. SHCHEPANKEVICH, P.I. PILIPENKO, E.A. KONONOVA, L.E. AHUNDOVA, N.G. MYASNIKOVA, K.O. FEDOROVA

Novosibirsk State Medical University; City Scientific-Practical Neurological Center, Novosibirsk

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, немоторные флюктуации, наком.*

Key words: *Parkinson's disease, nonmotor symptoms, nonmotor fluctuations, nakom.*

Болезнь Паркинсона (БП) — экстрапирамидное заболевание, относящееся к группе синуклеинопатий и характеризующееся ключевыми моторными (гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость) и немоторными симптомами (НМС). Большой клинический и научный интерес к НМС обусловлен их высокой частотой и значительным влиянием на пациентов. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что НМС ухудшают качество жизни пациентов с БП в большей степени, чем моторные проявления заболевания. Так, например, депрессия и когнитивные нарушения способствуют снижению качества жизни независимо от степени двигательных нарушений, а развитие деменции и психотических нарушений, таких как зрительные галлюцинации, являются ключевыми неблагоприятными прогностическими факторами при БП [12]. НМС выявляются практически у 100% пациентов с БП в зависимости от метода обследования, до 60% больных имеют более одного НМС, 25% имеют 4 или более НМС [17].

Большинство НМС могут быть отнесены к одной из четырех групп: сенсорные (нарушения обоняния, болевые ощущения, в том числе абдоминальная боль, парестезии), вегетативные (слюнотечение, гипергидроз, нарушения деятельности кишечника, ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция), психические и поведенческие нарушения (депрессии, когнитивные расстройства, галлюцинации, психозы, компульсивное поведение), нарушения сна (дневная сонливость, бессонница, нарушения REM-фазы, синдром беспокойных ног) [10, 15, 18, 22]. Также к НМС относятся потеря массы тела, чувство усталости, двоение в глазах, расплывчатое зрение и др.

По данным И.Г. Смоленцевой [5], анализ 300 пациентов с БП показал, что наиболее частыми НМС являлись: усталость (96%), запоры (96%), никтурия (91%), нарушение поведения в ночное время (87%), гиперсомния (86%), гипергидроз (81%), инсомния (79%), слюнотечение (77%), головокружение при изменении позы (74%), депрессия (71%), раздражительность (71%), императивные позывы на мочеиспускание (64%), замедленность мышления (62%), тревога (60%), забывчивость (60%), нарушения внимания (54%), ощущение жара/холода (53%), болевые синдромы в области туловища и конечностей (52%). При этом выраженность вегетативных нарушений (дисфункции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем) и сенсорных нарушений у пациентов с 4—5-й стадиями заболевания по шкале Хена—Яра была выше, чем у пациентов с более ранними стадиями. Таким образом, выраженность большинства НМС нарастает по мере прогрессирования БП. Также необходимо учитывать, что грубая когнитивная и вегетативная дисфункция на ранних стадиях БП является критерием исключения при этом заболевании, и в таких случаях следует подозревать деменцию с тельцами Леви или мультисистемную атрофию. Наиболее инвалидизирующими НМС являются депрессия, когнитивные нарушения, галлюцинации. Появление у пациента зрительных галлюцинаций и деменции сопряжено с увеличением смертности при БП.

НМС имеют сложный механизм развития. Многочисленные исследования демонстрируют, что при БП патологический процесс выходит далеко за рамки не только черной субстанции, но и головного мозга в целом. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) носит стадийный характер, при этом клиническая картина заболевания зависит от степени распространенности патологического процесса, который согласно теории H. Braak и соавт. [9], является восходящим, распространяясь от каудальных отделов до коры головного мозга. Так, впервые тельца Леви выявляются в дорзальном ядре *n. vagus* и *bulbus olfactorius*, а не в *substantia nigra*, что и обусловливает нарушения обоняния, моторики желудочно-кишечного тракта и другие признаки вегетативной недостаточности еще до появления первых моторных симптомов [9, 21]. Это так называемая премоторная стадия заболевания, которая может быть представлена также нарушениями сна, тревогой, депрессией, синдромом беспокойных ног.

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: eveta@sibmail.ru

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:6:83

Предположительно длительность премоторной стадии составляет 5—8 лет, а, возможно, и намного более. Так, нарушения REM-фазы сна могут развиться за несколько десятков лет до моторного дебюта БП [11].

Стоит особое внимание уделить болевым ощущениям, так как БП может дебютировать болевым синдромом. Собственный опыт показывает, что у 30% пациентов в среднем за 1—2 года до появления типичных моторных признаков заболевания развивается болевой синдром паравертебрально в области шейного, грудного отделов позвоночника, в поясничной области, в плечевом поясе. Неприятные ощущения описываются как тянущие, скручивающие, ноющие боли в руке, реже в ноге. При этом нередко у пациентов можно выявить повышение тонуса по экстрапирамидному типу. Доминирующие жалобы на неприятные/болевые ощущения, либо скованность, неловкость, слабость в руке приводят к отсроченной постановке диагноза БП.

По мере распространения процесса вовлекаются нигростриарные нейроны с развитием типичных для БП двигательных нарушений, а затем и более высокие структуры, в том числе коры головного мозга с развитием психотических и когнитивных нарушений. Патологический процесс при БП, развиваясь экстрацеребрально, вовлекает многие органы. Тельца Леви обнаружены в вегетативных сплетениях сердца с развитием симпатической денервации [13], желудка — симпатических мышечно-кишечном сплетении Ауэрбаха и подслизистом Мейсснера, распространяющиеся на кишечник, пищевод и глотку. Тельца Леви выявлены также в гормонсекретирующих структурах: надпочечниках и гипоталамусе, что также обусловливает развитие НМС. Таким образом, в основе развития большинства НМС лежит появление телец Леви во многих органах и тканях, что происходит либо одновременно с поражением нигростриарных нейронов, либо даже предшествует этому [19].

Большинство немоторных нарушений имеют экстранигральную природу, т.е. связаны с дисфункцией других систем, развивающейся при БП, — серотонинергической, дофаминергической, холинергической и глутаматергической [7]. Например, когнитивные нарушения, которые могут быть выявлены у 90—100% пациентов с БП в виде «брадифрении» на начальных стадиях и деменции примерно у 30% больных на поздних стадиях связывают с распространением телец Леви в коре, нарушением корково-подкорковых взаимодействий, прежде всего с фронтальной корой [2]. Деменция при БП носит характер «подкорковой» с преобладанием регуляторных и зрительно-пространственных расстройств. Характерны замедленность, инертность мышления, трудности при переключении с одного вида деятельности на другой. При деменции у пациентов с БП помимо дефицита холинергической системы нередкими патоморфологическими находками являются отложения β-амилоида и нейрофибриллярные скопления [16]. Клинически деменцию при БП можно подразделить на типичный (подкорковый) вариант, а также на варианты, напоминающие болезнь Альцгеймера либо деменцию с тельцами Леви.

Также известно, что ряд НМС при БП носит ятрогенный характер, связанный с использованием противопаркинсонических средств. К таким осложнениям могут быть отнесены отеки, ортостатическая гипотензия, галлюцинации, седативный эффект, психоз, спутанность сознания, импульсивно-компульсивные расстройства, синдром дофаминовой дизрегуляции (подавленное настроение на фоне снижения концентрации леводопы в крови и эйфория на фоне приема очередной дозы, сопровождающиеся бесконтрольным наращиванием дозы препарата), пандинг (сложные стереотипные движения, напоминающие целенаправленные действия, в виде бессмысленного перекладывания, собирания, перестановки различных предметов) [6].

Безусловно, патогенез большинства НМС намного сложнее, чем просто побочное действие лекарственного препарата. Так, до 5% пациентов, по собственным наблюдениям, имели малые галлюцинации до терапии противопаркинсоническими препаратами [1]. Тем не менее вероятность усиления НМС на фоне терапии необходимо учитывать.

Немоторные нарушения при БП, как и моторные, могут носить характер флюктуаций. В большинстве случаев немоторные флюктуации (НМФ) возникают при длительном, тяжелом течении заболевания и значительном стаже лечения леводопасодержащими препаратами. По времени появления НМФ соответствуют периодам «включения» либо, чаще, «выключения» [8].

Частота НМФ у пациентов с двигательными флюктуациями может достигать 100%. Наиболее частые НМФ — вегетативные флюктуации (в среднем у 68% пациентов: чаще гипергидроз, ощущение жара/холода, покраснение/бледность лица, приливы, сухость во рту, слюнотечение, дискомфорт в животе, учащенное мочеиспускание, сердцебиение, кардиалгии, диспноэ/навязчивый кашель, нарушение аккомодации); психические флюктуации (до 100% пациентов, чаще тревога, дисфория/депрессия, панические атаки, раздражительность, брадифрения, нарушения памяти, усталость, более характерные для периода «выключения», и эйфория, характерная для периода «включения»; сенсорные флюктуации (до 90% пациентов — чаще акатизия, дизестезии (парестезии), болевые ощущения) [3, 4, 20].

Такие сложные флюктуации, представленные колебаниями двигательных и немоторных проявлений и нередко сопровождающиеся двигательными дискинезиями, труднее поддаются коррекции. В возникновении НМФ, равно как и моторных флюктуаций, важное значение имеет колебание уровня дофамина. Эти ситуации развиваются при длительном течении БП, когда нигростриарные нейроны утрачивают «буферную функцию», перестают накапливать и плавно высвобождать дофамин, становясь зависимыми от уровня поступающей в кровь леводопы.

Истощение разовой дозы леводопы и развитие периода «выключения» возможно уже через 1—2 года от начала приема леводопасодержащих препаратов. Кроме того, нельзя исключить, что пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов в стриатуме (на фоне неравномерного профиля концентрации экзогенной леводопы в плазме крови) приводит к дисфункции других нейромедиаторных систем — норадренергической, серотонинергической, холинергической, колебания активности которых происходят синхронно или асинхронно с колебаниями концентрации дофамина в базальных ганглиях [3]. При этом моторные симптомы (скованность, ригидность, тремор, постуральная нестабильность) и немоторные проявления (вегетативные, психические, сенсорные расстройства) уменьшаются с началом действия очередной дозы леводопы [6].

Оптимизация противопаркинсонической терапии является одним из главных путей коррекции НМФ, в основе которого лежит стратегия, подобная лечению моторных

флюктуаций. При возникновении НМФ на пике дозы стоит уменьшить разовую дозу леводопы, увеличивая частоту приема (например, до 5—6 раз в сутки) без изменения общей суточной дозы. При возникновении НМФ во время периода «выключения» рекомендуется увеличение разовой дозы леводопы (например, со 125 до 250 мг, либо переход на препараты, в которых отношение ДОФА-декарбоксилазы и леводопы составляет не 1:4, а 1:10), также возможно увеличение частоты приемов либо усиление терапии другими дофаминергическими средствами (агонистами дофаминовых рецепторов). Можно получить эффект от перехода на комбинированные препараты, содержащие леводопу, ингибитор ДОФА-декарбоксилазы и ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), в более редких случаях возможно добавление к двухкомпонентным препаратам леводопы ингибиторов моноаминоксидазы типа В. В ряде случаев (ночные и ранние утренние НМС) может быть полезен переход на препараты леводопы с замедленным высвобождением, но необходимо учитывать, что эффективность противопаркинсонических препаратов с замедленным высвобождением ниже в сравнении со стандартным, что обусловлено уменьшением биодоступности пролонгированных форм по сравнению со стандартной леводопой (на 20—30%). Эффективность терапии возрастает и при приеме леводопы за час до еды или через два часа после, а также при ограничении в рационе белковой пищи (что позволяет улучшить всасывание препарата).

Одним из препаратов выбора в лечении пациентов на ранних, развернутых и поздних стадиях БП, в том числе при наличии феномена «истощения» дозы, двигательных и НФМ, связанных с гиподофаминовым состоянием, является наком, в котором соотношение ДОФА-декарбоксилазы и леводопы составляет 1:10 (25 мг карбидопы и 250 мг леводопы). Исследования продемонстрировали положительный эффект препарата в отношении моторных флюктуаций и улучшения показателей повседневной активности после коррекции суточной дозы леводопы [6]. Более того, рациональная противопаркинсоническая терапия средствами с длительным периодом действия разовой дозы леводопы может уменьшать выраженность и других нефлюктуирующих НМС, например уменьшать степень зрительных нарушений (известно, что определенный вклад в развитие зрительных проблем при БП вносит снижение уровня дофамина в сетчатке) [14].

Тем не менее ряд НМС может потребовать недофаминергической коррекции. Так, рационально применение ингибиторов обратного захвата серотонина в терапии депрессии при БП (трициклические антидепрессанты могут усугублять когнитивные проблемы). Лечение когнитивных и психотических нарушений после оптимизации противопаркинсонической терапии должно включать ингибиторы холинэстеразы, а в некоторых случаях и атипичные нейролептики. Нормализация потребления жидкости, компрессионные чулки, диета с повышенным содержанием соли, минералокортикоиды эффективны при ортостатической гипотензии, и, наоборот, адекватно подобранная гипотензивная терапия необходима при артериальной гипертензии. При наличии запоров необходимы употребление достаточного количества жидкости (до 2 л в сутки), диета с увеличенным содержанием клетчатки и продуктов с послабляющим действием (чернослив, свекла), могут помочь лечебная гимнастика, массаж живота, в крайнем случае применение слабительных средств. При появлении отеков стоит проанализировать медикаментозную терапию, так как нередко отеки могут быть побочным эффектом противопаркинсонических препаратов. Поскольку спектр НМС при БП крайне широк, любое изменение в самочувствии пациента должно быть внимательно оценено. Также важно своевременное лечение интеркуррентных заболеваний.

Таким образом, НМС — нередко плохо диагностируемые, но весьма значимые симптомы БП. Лечение НМС-симптомов может существенно улучшить качество жизни пациентов с БП и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вострикова Е.В., Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Ахундова Л.Э., Мясникова Н.Г., Кононова Е.А., Федорова К.О.* Клиническая характеристика зрительных нарушений при болезни Паркинсона. Электронный журнал «Медицина и образование в Сибири». Рубрика: медицинские и фармацевтические науки 14.00.00.2011, №0421100060/0038-4.
2. *Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2003; 8: 2: 11—16.
3. *Левин Б.С.* Немоторные флюктуации при болезни Паркинсона. Здоровье Украины 2009; 5/1: 33.
4. *Левин Б.С., Смоленцева И.Г., Иванов А.К.* Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2010; 3: 90—96.
5. *Смоленцева И.Г.* Моторные и немоторные нарушения на развернутых стадиях болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М 2001; 46: 20—21.
6. *Федорова Н.В., Яблонская А.Ю., Бельгушева М.Э.* Препараты леводопы в лечении болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2011; 5: 30—36.
7. *Barone P.* Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. European Journal of Neurology 2010; 17: 3: 364—376.
8. *Bayulkem K., Lopez G.* Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. J Neurol Sci 2010; 15: 289: 1—2: 89—92.
9. *Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U., Bratzke H., Del Tredici K.* Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004; 318: 121—134.
10. *Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.* Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5: 3: 235—245.
11. *Claassen D.O., Josephs K.A., Ahlskog J.E., Silber M.H., Tippmann-Peikert M., Boeve B.F.* REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. Neurology 2010; 75: 6: 494—499.
12. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. Mov Disord 2002; 17: 1: 60—67.
13. *Goldstein D.S., Sharabi Y., Karp B., Bentho O., Saleem A., Pacak K.* Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009; 76: 2: 47—50.
14. *Kesler A., Korczyn A.* Visual disturbances in Parkinson's disease. Practical Neurology 2006; 6: 28—33.
15. *Lohle M., Storch A., Reichmann H.* Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease Matthias. J Neural Transm 2009; 116: 1483—1492.
16. *Pletnikova O., West N., Lee M.K., Rudow G.L., Skolasky R.L., Dawson T.M., Marsh L., Troncoso J.C.* Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. Neurobiol Aging 2005; 26: 8: 1183—1192.
17. *Shulman L.M., Taback R.L., Bean J., Weiner W.J.* Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2001; 16: 3: 507—510.
18. *Silva E., Viana M.A., Quagliato E.M.* Aparecida Barasnevicius. Pain in Parkinson disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. Arq Neuropsiquiatr 2008; 66: 1: 26—29.
19. *Spiegel J., Hellwig D., Jost W., Farmakis G., Samnick S., Fassbender K., Kirsch C., Dillmann U.* Cerebral and Extracranial Neurodegeneration are Strongly Coupled in Parkinson's Disease. The Open Neurology Journal 2007; 1: 1—41.
20. *Witjas T., Kaphan E., Azulay J.P., Blin O., Ceccaldi M., Pouget J., Poncet M., Chérif A.* Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease Frequent and disabling. Neurology 2002; 13: 59: 3: 408—413.
21. *Wolters E.Ch., Braak H.* Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. J Neural Transmiss Suppl 2006; 70: 309—319.
22. *Wolters E.Ch.* Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: 3: 6—12.