

М.Р.НОДЕЛЬ, к.м.н., кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ

НЕДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) — мультисистемное нейродегенеративное заболевание с поражением различных медиаторных систем и широким спектром двигательных и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, вегетативных) нарушений. Недвигательные нарушения (НН) сопровождают все стадии БП, являясь ведущими факторами, снижающими качество жизни пациентов. В статье отражены современные представления о клинике, патогенезе и подходах к терапии НН при БП.

Ключевые слова: БП, недвигательные нарушения; эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие расстройства, нарушения сна и бодрствования, вегетативные нарушения

Традиционные представления о болезни Паркинсона (БП) как о заболевании преимущественно двигательной сферы, в основе которого лежит изолированное поражение дофаминергической системы, в последнее десятилетие подверглись значительной коррекции. БП рассматривается как мультисистемное нейродегенеративное заболевание с поражением различных медиаторных систем, что обуславливает широкий спектр как двигательных, так и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, вегетативных) нарушений.

Недвигательные нарушения (НН) находятся в фокусе активного внимания неврологов в связи с обобщением результатов многочисленных клинических исследований, согласно которым они нередко доминируют в клинической картине БП, значимо ухудшая качество жизни пациентов [1–6]. В частности, такие нервно-психические расстройства, как депрессия, деменция, психотическая симптоматика, являются предикторами низкого качества жизни больных и их близких независимо от степени тяжести двигательных симптомов заболевания [6–9]. Согласно данным недавнего мультицентрового исследования, проведенного в Великобритании, показатели качества жизни пациентов в большей степени связаны с выраженностью депрессии, утомляемости, боли, вегетативных нарушений, нарушений сна и бодрствования, наличием психозов, чем с оценкой двигательных проявлений БП [9]. Однако многие НН в ряде случаев не диагностируются, что связано отчасти с недостаточной осведомленностью пациентов и специалистов о связи данных симптомов с основным заболеванием. Отсутствие своевременной диагностики НН лишает пациентов возможности адекватной терапевтической коррекции этих расстройств. Клинически значимые НН затрудняют ведение пациентов с БП, нередко являясь причиной полипрагмазии. Таким образом, оптимизация подходов к диагно-

стике, оценке клинической значимости и терапии НН является одним из актуальнейших аспектов изучения БП.

НН сопровождают все стадии БП, их частота в целом возрастает по мере увеличения тяжести и длительности заболевания [5]. Некоторые из НН появляются или усугубляются при развитии флуктуаций симптомов (феномене «изнашивания дозы», синдроме «включения-выключения»). При этом одни расстройства проявляются на фоне ограниченной двигательной активности пациентов (периоде «выключения»), другие — при оптимальном двигательном самочувствии (периоде «включения») или при смене фаз «включения» — «выключения».

В ряде случаев НН опережают манифестацию двигательных расстройств на 5–10 и более лет, проявляясь на «двигательной» стадии заболевания. Как показали результаты недавнего клинико-патологического исследования, проведенного в Великобритании, дебют БП с НН отмечается у 21% пациентов [10]. Гипосмия, запоры, депрессия, синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) являются нарушениями, связь которых с последующим развитием БП наиболее доказательна [11]. К возможным додвигательным симптомам БП относят апатию, утомляемость, тревогу, дневную сонливость, болевые синдромы. Патоморфологическую основу появления НН на додвигательной фазе объясняет популярная концепция N.Braak и соавт. о патоморфологических стадиях БП, в основу которой положены данные о распределении телец Леви в структурах головного мозга, полученные при сопоставлении паттерна иммунореактивности α -синуклеина при БП и в группе контроля по данным аутопсии. Согласно предложенной теории, первыми «мишенями» патологического процесса при БП являются обонятельные луковицы и ядра, а затем ядра нижнего отдела ствола мозга, что проявляется гипосмией, депрессией, нарушениями сна и бодрствования, вегетативной дисфункцией [12].

Патофизиология большинства НН при БП многофакторна. Ведущими причинами появления широкого спектра симптомов при БП, полагают, являются структурные и нейрохимические нарушения. На проявления НН могут оказывать

также влияние двигательные и другие недвигательные симптомы БП; сопутствующая нейродегенеративная патология, соматические заболевания; психосоциогенные, ятрогенные факторы.

Значимое негативное влияние на повседневную активность и качество жизни пациентов с БП оказывают нервно-психические (эмоциональные, когнитивные, психотические и поведенческие) расстройства, а также патогенетически близкие к этим симптомам нарушения сна и утомляемость. Наличие депрессии является фактором, наиболее тесно сопряженным с низкими показателями качества жизни пациентов с БП [3, 9]. Поэтому оценка эмоционального состояния необходима при ведении каждого пациента. Депрессия встречается в среднем у 40–50% пациентов, что превышает частоту данного расстройства в популяции и при других хронических заболеваниях. У большинства пациентов степень тяжести проявления депрессии оценивается как мягкая или умеренная. Депрессия тяжелой степени отмечается примерно в 8–10% случаев. Ведущими симптомами депрессии при БП являются снижение настроения и возможности получать удовольствие (ангедония). Среди характерных проявлений депрессии при БП отмечены дисфорические симптомы: раздражительность, пессимизм, повышенная тревожность. В отличие от депрессии иной этиологии при БП реже наблюдается чувство вины и суицидальные действия [13–15].

Возникновение депрессии у части пациентов с БП за несколько лет до манифестации двигательных расстройств, отсутствие доказательной корреляции депрессии с длительностью и тяжестью двигательных симптомов заболевания косвенно указывают на наличие не только психологических, но и биологических патогенетических факторов появления депрессии при БП. Широко обсуждается значимость общих патофизиологических факторов и сходных морфофункциональных изменений, лежащих в основе паркинсонизма и депрессии. В качестве ведущих механизмов развития депрессии при БП рассматриваются нейромедиаторные нарушения (дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая дисфункция) в лимбической системе мозга вследствие нейродегенерации с формированием вторичной субкортикально-кортикальной дисфункции.

Отмечена большая встречаемость депрессии на начальных этапах заболевания и поздних стадиях [14]. У ряда пациентов депрессия носит в целом перманентный в течение дня характер и может лишь дополнительно усугубляться в периоды «истощения» эффекта разовой дозы препаратов леводопы при наличии двигательных флуктуаций на развернутых этапах БП. В ряде случаев проявление симптомов депрессии тесно связано с колебаниями эффективности дофаминергических препаратов в течение суток — они возникают в пери-

од «выключения» и исчезают в фазе «включения». Наличие депрессии сочетается с более быстрым прогрессированием двигательных и когнитивных (регуляторных) нарушений, появлением психотических симптомов (малых зрительных галлюцинаций, иллюзий).

В настоящее время подходы к терапии депрессии при БП находятся в стадии разработки. Некоторые проблемные аспекты лечения депрессии при БП были выявлены в результате масштабного популяционного исследования «Профиль депрессивных симптомов при болезни Паркинсона» (PRODEST-PD). Было показано, что около половины пациентов, имеющих симптомы депрессии, не получают антидепрессивной терапии. Наиболее часто назначаемыми антидепрессантами являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако примерно у половины пациентов на фоне терапии сохраняются выраженные симптомы депрессии [16]. Потенциал СИОЗС и селективных

ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) при БП продолжает уточняться с позиций доказательной медицины. В ходе недавних небольших контролируемых исследований была отмечена эффективность СИОЗС — циталопрама, пароксетина и СИОЗСН — венлафаксина в сравнении с плацебо [17]. В ходе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было также продемон-

стрировано преимущество трициклических антидепрессантов — дезипрамина и нортриптилина перед плацебо, а нортриптилина также и перед эффектом пароксетина [18]. Однако спектр возможных побочных эффектов трициклических антидепрессантов (усугубление когнитивных и психотических нарушений, ортостатическая гипотензия, нарушение проводимости сердца, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, задержка мочеиспускания) не позволяет рекомендовать средства этой группы в качестве препаратов выбора у пациентов с БП. Альтернативой назначению антидепрессантов при симптомах депрессии при БП является коррекция дофаминергической терапии. В случаях возникновения депрессии в периоды «выключения» коррекция флуктуаций при помощи изменения схемы приема препаратов леводопы и/или комбинирование их с агонистами дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторами катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы-Б (МАО-Б) достаточно эффективны без дополнительного назначения антидепрессантов. Коррекция дофаминергической терапии рассматривается в качестве альтернативы назначению антидепрессантов и при перманентных депрессивных расстройствах. Так, эффективность АДР прамипексола в отношении депрессии при БП была доказана в ходе плацебо-контролируемого исследования. Для исключения влияния противопаркинсонического эффекта терапии в наблюдение включались пациенты с умеренной депрессией и компенси-

■ В качестве ведущих механизмов развития депрессии при БП рассматриваются нейромедиаторные нарушения (дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая дисфункция) в лимбической системе мозга вследствие нейродегенерации с формированием вторичной субкортикально-кортикальной дисфункции.

рованными двигательными симптомами БП. Следовательно, зафиксированное статистически значимое (в отличие от группы плацебо) уменьшение проявлений депрессии в целом не зависело от противопаркинсонического эффекта препарата и может трактоваться как «прямое» воздействие препарата на дофаминовые рецепторы лимбической системы [19].

■ Согласно ряду наблюдений, в структуре тревожных расстройств при БП преобладают панические атаки. Факторами риска появления панических атак, как предполагают, являются более ранний возраст начала заболевания и тяжелые двигательные флуктуации.

Депрессия часто сочетается с тревожными расстройствами. Так, симптомы тревоги выявляются у 60–75% больных БП с депрессией, а частота тревожных расстройств при БП в целом с использованием различной методологии оценки варьирует от 24–75% [20]. Большинство исследований не выявляют зависимости тяжести тревоги от степени выраженности двигательных нарушений. С другой стороны, тревога является частым и иногда ведущим проявлением периодов ограниченной двигательной активности — «выключения», реже — «включения» в рамках флуктуаций симптомов. Тревога при БП может проявляться паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством, социальной фобией, обсессивно-компульсивными нарушениями. Согласно ряду наблюдений, в структуре тревожных расстройств при БП преобладают панические атаки. Факторами риска появления панических атак, как предполагают, являются более ранний возраст начала заболевания и тяжелые двигательные флуктуации [20]. Ключевым звеном патогенеза тревожных расстройств являются нарушения соотношения дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК в лимбической системе мозга. В случаях зависимости проявления тревоги от смены периодов «включения-выключения» нивелированию тревоги способствует терапия флуктуаций симптомов. При недостаточной эффективности дофаминергической терапии дополнительно могут быть назначены антидепрессанты — СИОЗС и СИОЗСН, а в рефрактерных случаях — бензодиазепины (алпразолам) или атипичные нейролептики (кветиапин, азалептин).

Симптомы депрессии частично «перекрываются» проявлениями апатии. Апатия рассматривается как нарушение мотивации и характеризуется снижением целенаправленного поведения, эмоциональной и когнитивной активности, сужением круга интересов. По данным исследований, апатия наблюдается у 17–42% пациентов с БП. Прослежена корреляция частоты и тяжести апатии с наличием депрессии, когнитивных нарушений (преимущественно регуляторных лобных

расстройств), в меньшей степени — с тяжестью двигательных симптомов заболевания [21]. В качестве основных патогенетических механизмов апатии рассматривается дефицит дофамина с нарушением nigrostriарных и striарно-лимбико-кортикальных взаимодействий. Помимо дофаминергической дисфункции, вероятно участие дефицита ацетилхолина в мезолимбических и мезокортикальных отделах мозга. В литературе приводятся единичные сообщения об эффективности при апатии АДР, нивелировании апатии при коррекции флуктуаций симптомов. Продемонстрирована эффективность при апатии ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) ривастигмина у пациентов с БП и деменцией. Определенное сходство с симптомами депрессии и апатии имеют проявления утомляемости. Утомляемость определяется как ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций вследствие БП. Данный феномен рассматривается в качестве самостоятельного симптома заболевания. Утомляемость выявляется у 40–56% пациентов с БП, что превышает в два раза ее встречаемость в возрастной популяции [22]. По результатам нашего исследования 66% пациентов считали утомляемость одним из трех наиболее ограничивающих повседневную жизнь проявлений болезни [23]. Данные о взаимосвязи утомляемости с показателями тяжести двигательных нарушений и других невропсихических симптомов БП достаточно противоречивы. Так, в литературе обсуждается возможная патогенетическая связь проявлений утомляемости с депрессией и повышенной дневной сонливостью. С другой стороны, высокая частота (более 30%) утомляемости у пациентов с БП без депрессии и сонливости свидетельствует в пользу феноменологической самостоятельности данного симптома [24]. В ходе нашего исследования достоверной связи между показателем выраженности утомляемости и возрастом, длительностью, стадией БП, тяжестью двигательных симптомов установлено не было. Наряду с этим нами отмечена статистически значимая связь суммарного показателя утомляемости с выраженностью других невропсихических симптомов — депрессии, нарушения ночного сна.

Вопросы патофизиологии утомляемости у пациентов с БП остаются пока не решенными. Предполагается, что утомляемость, наряду с депрессией и апатией при БП, может являться следствием дисфункции зон мозга, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. К таким мозговым «центрам вознаграждения» относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга. Связь утомляемости с другими невропсихическими нарушениями может быть обусловлена как общими патофизиологическими механизмами этих расстройств, так и их коморбидностью. Подходы к терапии утомляемости также нуждаются в уточнении. Потенциальная эффективность леводопы при утомляемости была показана в результате плацебо-контролируемого исследования ELLDOPA, сравнившего влияние раннего и отложенного назначения леводопы на пациен-

тов с БП в начальной стадии [24]. По данным наших исследований, на фоне коррекции дофаминергической терапии — назначении АДР прамипексола или ингибитора МАО-Б ризагилина — отмечается достоверное уменьшение выраженности утомляемости. В ряде случаев эффект достигается еще до уменьшения тяжести двигательных симптомов БП. Отсутствие связи динамики утомляемости на фоне терапии с изменениями двигательных и нервно-психических функций, по нашим данным, может косвенно указывать на самостоятельный дофаминергический генез феномена [23, 25].

Когнитивные нарушения отмечаются на всех стадиях БП. Риск развития деменции при БП в шесть раз превышает вероятность ее появления в популяции. Умеренные когнитивные расстройства отмечаются у 39% пациентов уже к моменту постановки диагноза. Дисрегуляторные нарушения в виде расстройств памяти и внимания, а также зрительно-пространственная дисфункция характеризуют начальные проявления когнитивных нарушений. Через 3,5 года от начала болезни у 57% пациентов выявляются умеренные когнитивные нарушения, а у 10% больных они достигают степени деменции [26]. Результаты проспективного популяционного исследования пациентов, страдающих БП, показали наличие деменции через 17 лет течения заболевания у 78% больных [27].

Патофизиология когнитивных нарушений комплексна и включает нейромедиаторные нарушения (в первую очередь дефицит дофамина, ацетилхолина) с нарушением функциональных связей между базальными ганглиями и лобными долями мозга, дегенерацию ассоциативных зон коры, гиппокампа; влияние сопутствующих цереброваскулярных или дегенеративных заболеваний. Ведущим фактором риска развития деменции является пожилой возраст. Риск ее развития повышают предшествующие умеренные когнитивные нарушения, а также постуральная неустойчивость и нарушения речи [28]. Дофаминергические препараты могут положительно влиять на некоторые аспекты когнитивной деятельности (регуляторные лобные и нейродинамические функции) при мягких или умеренных нарушениях. Однако в случае деменции при БП дофаминергические препараты, главным образом АДР, могут провоцировать появление психотических расстройств. Доказана эффективность ингибиторов АХЭ ривастигмина и донепезила при деменции на фоне БП, в качестве дополнительной терапии или альтернативы при плохой переносимости может назначаться антагонист NMDA-рецепторов мемантин.

Психотические симптомы при БП представлены иллюзиями, ощущением «присутствия», простыми или комплексными галлюцинациями, делирием. Зрительные галлюцинации являются наиболее частой формой психотических расстройств и встречаются у 16–75% пациентов. Галлюцинации других модальностей наблюдаются реже и обычно отмечаются наряду со зрительными галлюцинациями. Дофаминергические препараты традиционно считаются одной из основных причин развития психотических расстройств. Однако недавние проспективные исследования не выявили зависимости возникновения галлюцинаций от доз и длительности приема

дофаминергических препаратов. Ведущими факторами риска галлюцинаций являются пожилой возраст, длительность и тяжесть БП, деменция, повышенная дневная сонливость, нарушения сна, зрения [29]. Значимая роль в генезе галлюцинаций отводится дегенерации ядер ствола мозга (педункулопонтинного ядра, голубоватого пятна, ядра шва) с нарушением соотношения ацетилхолина, норадреналина, дофамина в стволе и коре мозга. Согласно концепции комплексной модели генеза зрительных галлюцинаций данные феномены являются результатом дисрегуляции поступления и «фильтрации» внешней информации, а также «внутренней продукции» образа. Факторами, способствующими дисрегуляции на этапе «входа» информации, являются нарушения зрения (в т.ч. дофаминергическая дисфункция в сетчатке глаза, обусловленная БП), дефицит внимания вследствие когнитивных и эмоциональных нарушений. Предполагается, что в ответ на частичную

■ Доказана эффективность ингибиторов АХЭ ривастигмина и донепезила при деменции на фоне БП, в качестве дополнительной терапии или альтернативы при плохой переносимости может назначаться антагонист NMDA-рецепторов мемантин.

зрительную депривацию происходит патологическая активация ассоциативной зрительной и лобной коры с «высвобождением» сноподобных феноменов и формированием галлюцинаций [30]. Таким образом, в свете новых данных галлюцинации рассматриваются как результат прогрессирования заболевания, где дофаминергические препараты являются дополнительным провоцирующим фактором их возникновения. В случае появления галлюцинаций у пациентов с БП следует отменить препараты с антихолинэргическим эффектом, снизить дозу или по возможности отменить АДР (наряду с соответствующим повышением дозы леводопы). При неэффективности этих мер и дезадаптирующем характере галлюцинаций целесообразно назначить атипичный нейролептик (азалептин, кветиапин). Учитывая эффективность при галлюцинациях ингибитора АХЭ ривастигмина, отмеченную у пациентов с БП и деменцией, препарат может рекомендоваться в качестве патогенетической терапии этих нарушений.

С нервно-психическими расстройствами при БП патогенетически и клинически тесно взаимосвязаны нарушения сна и бодрствования. Встречаемость нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП составляет в среднем 60–98%, что превышает частоту этих расстройств в возрастной популяции и при других нейродегенеративных заболеваниях [31]. Спектр этих нарушений при БП широк и включает инсомнию, парасомнии и гиперсомнию. Наиболее частым и значимым нарушением, ухудшающим повседневную активность

пациентов с БП, является инсомния. Проявлениями инсомнии являются затруднения засыпания, частые пробуждения (фрагментарность сна) и ранние пробуждения, приводящие к снижению общей продолжительности и эффективности сна. По результатам нашего клинического исследования частые ночные пробуждения (более двух за ночь) и ранние утренние пробуждения отмечаются более чем у 80% пациентов, нарушения засыпания — несколько реже: у 63,5% пациентов. По самооценке пациентов наиболее распространенными причинами затрудненного засыпания являлись сенсорные нарушения (боли/парестезии в теле); акатизия («двигательное беспокойство, необходимость часто менять положение тела в постели»); тремор, проявления гипокинезии/ригидности. Пациенты с нарушениями засыпания отличались большей частотой и тяжестью проявлений депрессии и тревоги. Среди причин ночных пробуждений чаще отмечались проявления гипокинезии/ригидности и позывы на мочеиспускание. Как наиболее значимые причины ранних утренних пробуждений назывались позывы на мочеиспускание, дрожание, реже — дистонические спазмы и крампи [32].

Усиление симптомов паркинсонизма, дистонии в ночное время особенно характерно для пациентов с двигательными флюктуациями и является начальными проявлениями феномена «изнашивания дозы». Ночные боли и другие неприятные сенсорные феномены при БП гетерогенны и могут вызываться как скелетно-мышечными нарушениями на фоне двигательных симптомов заболевания, так и заинтересованностью центральных механизмов вследствие участия базальных ганглиев и дофамина в антиноцицепции и модуляции боли. Акатизия в виде неприятного чувства внутреннего двигательного беспокойства, потребность двигаться или менять позу является одним из симптомов развернутых стадий БП, появление которого связывают с дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути. Никтурия отмечается более чем у половины пациентов с БП лишь с незначительным преобладанием у пациентов-мужчин. Однако наряду с нейрогенными нарушениями мочеиспускания (гиперактивностью детрузора, диссинергией детрузора и сфинктера), обусловленными, вероятно, дегенерацией дофаминергических нейронов мостового центра мочеиспускания при БП, учащенные позывы на мочеиспускание могут являться не причиной, а следствием нарушений сна.

Парасомнии при БП проявляются главным образом синдромом нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (НПФСБДГ), а также яркими сновидениями, ночными кошмарами, галлюцинациями. Синдром НПФСБДГ характеризуется избыточной двигательной активностью (сноговорением, криками, стонами, движениями конечностей во сне) вследствие ее недостаточного торможения. Данное расстройство встречается примерно у 30–58% пациентов с БП и сочетается с более быстрым прогрессированием когнитивных нарушений, присоединением зрительных галлюцинаций. Возможным объяснением сочетания этих нервно-психических нарушений БП являются общие патофизиологические механизмы их развития, связанные с большей распространенностью нейродегенеративного процесса

на ядра нижнего отдела ствола мозга (в частности, холинергического педункулопонтинного ядра) и тяжестью структурно-функциональных нарушений в системе стволово-корковых проекций [34].

Основными проявлениями гиперсомнии у пациентов с БП являются перманентная дневная сонливость и внезапные короткие засыпания днем. По нашим данным, перманентная дневная сонливость выявлена у 41%, внезапные засыпания — у 15% пациентов с БП. Внезапные дневные засыпания длительностью от 2 до 15 минут могут происходить во время отдыха, чтения, а также приема пищи, разговора, в потенциально опасных ситуациях, требующих повышенного внимания (например, при вождении автомобиля) [32]. Вопросы самостоятельности феномена внезапных засыпаний или его связи с повышенной перманентной сонливостью являются предметом дискуссий. Клинические наблюдения свидетельствуют о возникновении большинства приступов засыпаний у пациентов с предшествующей перманентной сонливостью, что является основанием для внимательной оценки этого симптома в повседневной практике [35]. Гиперсомнический синдром при БП отличается патофизиологической гетерогенностью. В ряде случаев причинами гиперсомнии могут являться нарушения ночного сна, хотя в отличие от возрастной популяции прямой связи между тяжестью перманентной сонливости и нарушениями ночного сна при БП не прослеживается. По данным нашего клинического исследования, внезапные засыпания в отличие от перманентной сонливости чаще фиксировались у пациентов с расстройствами ночного сна [32]. У пациентов с вегетативной недостаточностью эпизоды сонливости, обусловленные постпрандиальной артериальной гипотензией, могут отмечаться после приема пищи. Факторами возникновения гиперсомнии может являться прием препаратов с седативным действием (анксиолитиков, антидепрессантов). Одной из причин появления или усиления имеющейся перманентной сонливости, а также ведущим фактором риска возникновения внезапных засыпаний у пациентов с БП, как полагают, является прием дофаминергических препаратов — АДР и леводопы. Наряду с этим, согласно результатам ряда клинических исследований, гиперсомния может являться самостоятельным феноменом БП, не связанным с качеством ночного сна или сопутствующей терапией [31]. Пациенты с гиперсомнией отличаются большей степенью тяжести БП и когнитивных нарушений [36]. Вопросы наличия общих патофизиологических механизмов этих нервно-психических расстройств при БП или параллельности их развития по мере прогрессирования БП требуют дальнейшего разрешения.

Патофизиология нарушений сна и бодрствования при БП, как и других НН, многофакторна и нуждается в дальнейшем уточнении. Помимо вторичных факторов их возникновения — двигательных, сенсорных, эмоциональных, психических симптомов БП, никтурии, воздействия фармакотерапии, значимая роль отводится так называемым первичным факторам, к которым относят патологический нейродегенеративный процесс, приводящий к дисфункции структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования.

Представляют особый интерес экспериментальные данные о потенциальной роли дофаминергической дисфункции в развитии нарушений сна и бодрствования [37]. В регуляции механизмов, обеспечивающих смену сна и бодрствования, значимая роль отводится хронобиологическим или циркадным ритмам, которые еще не полностью изучены. В синхронизации циркадных ритмов активное участие принимают супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса и гормон эпифиза мелатонин. У пациентов с БП выявлено уменьшение секреции мелатонина наряду с отсрочкой достижения пика секреции в сравнении с аналогичной возрастной популяцией [38]. Выявленное в недавнем исследовании сокращение числа мелатонинергических рецепторов в черной субстанции и миндалине у пациентов с БП в сравнении с группой контроля, возможно, также объясняет один из патофизиологических механизмов нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования при этом заболевании [39].

Для разработки адекватной тактики терапии инсомнии в каждом индивидуальном случае требуется анализ возможных причин, нарушающих сон. Наличие у пациента затруднений засыпания или пробуждений на фоне тремора, трудностей при поворотах в постели, болезненных дистонических спазмов или крампи указывает на недостаточную коррекцию двигательных симптомов БП и является показанием для усиления дофаминергической терапии в ночной период. При этом могут быть с эффектом назначены стандартный или пролонгированный препараты леводопы, произведена замена вечерней дозы стандартного препарата леводопы на комбинированный с ингибитором КОМТ — леводопа/карбидопа/энтакапон, АДР длительного действия — прамипексол, ротигодин (трансдермальная система), ропинирол, ингибитор МАО-Б разагилин. Для коррекции инсомнии, обусловленной депрессией и тревогой, могут использоваться антидепрессанты — СИОЗС с седативным эффектом (например, миансерин). При ухудшении сна вследствие психотической симптоматики (ночного возбуждения, галлюцинаций, страхов) целесообразно назначение атипичных нейролептиков на ночь (азалептина, кветиапина).

Наряду с коррекцией клинически значимых вторичных факторов, расстраивающих сон, терапия инсомнии при БП включает воздействие на нарушения суточных ритмов сна и бодрствования, обусловленные возрастом и прогрессированием заболевания, путем назначения синтетического аналога мелатонина. Эффективность мелатонина при инсомнии у пациентов с БП подтверждена в ходе небольших плацебо-контролируемых исследований [40–41]. Помимо положительного воздействия мелатонина на проявления инсомнии, отмечена его эффективность при парасомнии — синдроме НПФСБДГ в виде уменьшения двигательной активности во

время сна, увеличения длительности фазы сна с БДГ [42]. Терапия избыточной сонливости у пациентов с БП включает прежде всего коррекцию имеющихся нарушений ночного сна. При наличии связи между появлением сонливости и назначением АДР требуется снижение дозы или отмена препарата. В ряде случаев замена одного АДР на другой препарат этой группы позволяет уменьшить выраженность сонливости. По возможности следует отменить все препараты с седативным действием.

В рамках БП возможно развитие поведенческих расстройств, включающих синдром дофаминовой дисрегуляции, импульсивные нарушения поведения. Синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД) характеризуется развитием психологического пристрастия к дофаминергическим препаратам, что проявляется неконтролируемым их потреблением. При этом пациенты принимают препараты в дозах, избыточных для коррекции двигательных нарушений заболевания. На фоне снижения эффективности дозы испытывают угнетенность, тревогу, дисфорию, кото-

рые сменяются ощущением удовольствия, эйфории при возобновлении действия очередной дозы дофаминергических препаратов. СДД встречается в 4% случаев БП. Факторами, предрасполагающими к его появлению, являются высокие дозы леводопы или дофаминергических препаратов в целом, раннее начало БП, депрессия. Импульсивные нарушения поведения (ИНП) представлены пристрастием к азартным играм (гамблинг), совершению покупок (патологический шопинг); гиперсексуальностью, нарушением пищевого поведения (гиперфагия), агрессивным поведением. Частота ИНП, по данным разных исследований, варьирует в пределах от 3 до 13% [43]. Факторами риска ИНП считаются: мужской пол — для гамблинга и гиперсексуальности, женский — для гиперфагии; а также раннее начало БП (средний возраст — 42–51 год), длительное течение заболевания, прием АДР (в качестве моно- или комбинированной с леводопой терапии). Депрессия, тревога часто предшествуют и/или сопровождают СДД и ИНП [44]. Отмечена ассоциация нарушений поведения (преимущественно СДД и пандинга) с выраженными хореическими дискинезиями, что указывает на общие звенья патогенеза двигательных и поведенческих расстройств. Предполагается, что на фоне прогрессирования заболевания и приема дофаминергических препаратов возникают нарушения дофаминовой регуляции в вентральном стриатуме и структурах мезолимбической системы с формированием их гиперчувствительности. Вероятно, нарушения контроля над приемом препаратов и ИНП реализуются на фоне снижения активности префронтальной лобной коры мозга [43]. Для коррекции СДД в первую очередь требуется снижение дозы леводопы с соблюдением графика приема препарата. При

■ Наряду с коррекцией клинически значимых вторичных факторов, расстраивающих сон, терапия инсомнии при БП включает воздействие на нарушения суточных ритмов сна и бодрствования, обусловленные возрастом и прогрессированием заболевания, путем назначения синтетического аналога мелатонина.

ИНП целесообразна отмена или снижение дозы АДР, на фоне приема которого возникло расстройство поведения. Возможен перевод пациента на прием другого АДР в меньшей эквивалентной дозе. В ряде случаев эффективно дополнительное назначение атипичных нейролептиков. Целесообразно проведение когнитивно-поведенческой психотерапии.

Вегетативные нарушения отмечаются фактически у всех пациентов с БП. Они представлены нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия, снижение вариабельности сердечного ритма), нарушениями мочеиспускания (учащенное мочеиспускание, императивные позывы, никтурия), сексуальными расстройствами (эректильная дисфункция, аноргазмия), дисфункцией желудочно-кишечного тракта (запоры, нарушение всасывания препаратов), потоотделения (гипо- или гипергидроз). Разнообразие вегетативных синдромов обусловлено распространением дегенеративного процесса на центральные и периферические вегетативные структуры (парасимпатические ядра ствола мозга, мостовой центр мочеиспускания, симпатические нейроны и ганглии, пре- и постганглионарные волокна). Вегетативные симптомы могут являться одним из первых признаков заболевания (запоры), отмечаться на ранних этапах болезни (симпатическая кардиальная денервация). Характерно прогрессирование вегетативных расстройств по

мере увеличения возраста, а также длительности и тяжести БП. Качество жизни пациентов в первую очередь страдает от ортостатической гипотензии (ОГ) и нарушений мочеиспускания на развернутых и поздних стадиях БП [45]. Коррекция ОГ заключается в использовании нелекарственных мер (диета с обильным приемом жидкости и повышенным содержанием соли, ношение эластичных гольфов и др.), коррекции противопаркинсонической терапии (сокращение дозы АДР или препаратов леводопы), назначении домперидона перед приемом дофаминергических препаратов, применении антигипотензивных препаратов (мидодрин, флудрокортизона). Нивелирование расстройств мочеиспускания в ряде случаев обеспечивает усиление дофаминергической терапии (повышение дозы препаратов леводопы, назначение АДР), при ее неэффективности могут применяться м-холиноблокаторы (толтеродин, оксibuтинин).

Таким образом, двигательные расстройства встречаются у большинства пациентов с БП, они значительно снижают качество жизни. Клиническая и патогенетическая общность многих двигательных симптомов лежит в основе их частой коморбидности. Своевременное выявление данных симптомов открывает возможности для адекватной терапевтической коррекции широкого спектра проявлений БП.



ЛИТЕРАТУРА

1. М.Р.Нодель, Н.Н.Яхно. Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. М., 22–23 сентября 2008 г. С. 92–94.
2. М.Р.Нодель. Недвигательные нарушения болезни Паркинсона // Доктор.Ру. Неврология. 2009. №4. С. 12–16.
3. Shrag A., Jahanshahi M., Quinn N.P. What contributes to quality life in patients with Parkinsons disease? // J.Neurol.Neurosurg.Neuropsych. 2000. Vol.69. P.308–312.
4. Scaravilli T., Gasparoli E., Rinaldi F. et al. Health related quality of life in Parkinsons disease // J.Nourol.Neurosurg.Psychiat. 2003. 74 (2). P. 163–169.
5. Martinez-Martinez P., Schapira A.H.V., Stocchi F. et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinsons disease in an international setting: study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. // Mov.Dis. 2007. Vol.22. P.1623–29.
6. Mc Kinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. // Park. and Relat. disord.—2008.—Vol.14.—P.37–42.
7. М.Р.Нодель, Н.Н.Яхно. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2009. №2. С. 3–8.
8. Т.Г.Вознесенская. Некогнитивные нервно-психические нарушения при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте // Неврологический журнал. 2010. №3. С. 4–18.
9. Gallagher D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinsons disease and are we missing them? // Mov.Dis.—2011.— Vol.25 (N 15). — P.2493–2500.
10. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinsons disease. J.of Neurology-2008.—Vol.255.—Suppl.5.—P.—18–32.
11. Chaudhuri K.R., Naidu Y. Early Parkinsons disease and non-motor issues. // J.of Neurology—2008.—Vol.255.—Suppl.5.—P.—33–38.
12. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease // Neurology Aging — 2003.—Vol.24.—P.197–210.
13. F.Liebermann. Depression in Parkinsons Disease- a review //Acta Neurol. Scand. — 2006. — Vol.113 — P.1–8.
14. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinsons disease //Eur.J.of Neurol. — 2008. — Vol.15(Suppl.1). — P.21–25.
15. М.Р.Нодель. Депрессия при болезни Паркинсона // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2010. №4. С. 11–17.
16. Barone P., Goetz C.G., Houben J.J. et al. PRODEST—Depressive symptoms in Parkinson's disease: Effect of antidepressant treatment on symptom items of depression. Poster presented at 60th AAN Annual Meeting, Chicago, IL, USA, April 12–19, 2008, P05.145.
17. Richard I.H., McDermott M.P., Lyness J.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinsons disease. //Neurol.—2012.—Vol.11.—P.12–15.
18. Menza M., Dobkin R.D., Marin H. et al. A controlled trial of antidepressants in patients with and depression // Neurol. — 2009. — Vol.72. — P.886–92.
19. Barone P., Poewe W., Tolosa E. et al. Efficacy of double-blind, placebo-controlled pramipexole against depression in Parkinsons disease // Abstracts of the Movement Disorders Societys Thirteenth International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. June 7–11—2009—Suppl.1 —P.291.
20. Leentjens A. F., Dujardin K., Marsh L. et al. Symptomology and markers of anxiety in Parkinson's disease: a cross-sectional study // Movement Disorders — 2011. — Vol.26. — P.484–492.
21. Pedersen K., F., Larsen J.P., Alves G. et al. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinsons disease: a community-based study //Park. and Relat. disord. — 2009. — Vol.15. — P.295–299.
22. Friedman J.H., Friedman H. Fatigue in Parkinsons disease: a nine-year follow-up // Mov.Dis. — 2001. — Vol.16. — P.1120–1122.
23. М.Р.Нодель. Утомляемость при болезни Паркинсона и ее коррекция агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом //Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика.—2011.—N 4.— С.22–26.
24. Schifitto G., Friedman J.H., Oakes D. et al. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinsons disease // Neurology-2008 — Vol.71. — P.481–485.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.