

Особенности функционального состояния периферического нейромоторного аппарата на начальных стадиях болезни Паркинсона

Н.В.Титова, Е.А.Катунина, Г.Н.Авакян

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Е.И.Гусев)

Статья посвящена определению нейрофизиологических особенностей ранних стадий болезни Паркинсона с помощью широко распространенных методов электромиографии и электронейромиографии. Полученные данные демонстрируют, что у пациентов с болезнью Паркинсона уже на самых начальных стадиях меняется функциональное состояние периферического нейромоторного аппарата. Параметры электромиографии и электронейромиографии достоверно коррелируют с основными симптомами заболевания. Результаты работы подтверждают, что изменение электрофизиологических показателей может предшествовать клиническому ухудшению, что позволяет их использовать в доклинической диагностике заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, начальные стадии, диагностика, электромиография, электронейромиография

Special features of functional condition of the peripheral neuromotor apparatus at early stages of Parkinson's disease

N.V.Titova, E.A.Katunina, G.N.Avakyan

N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Acad. of RAMS, Prof. E.I.Gusev)

The article is devoted to the detection of neurophysiological features of early stages of Parkinson's disease by using of widespread methods of electromyography and electroneuromyography. Obtained data demonstrate that functional condition of the peripheral neuromotor apparatus works abnormally even at the early stages of Parkinson's disease. Parameters of electromyography and electroneuromyography have statistically significant correlations with the main symptoms of the disease. Results of the study confirm that changing of these electrophysiological indexes can precede the clinical deterioration that allows using them in the preclinical diagnosis.

Key words: Parkinson's disease, early stages, diagnosis, electromyography, electroneuromyography

Актуальность проблемы ранней диагностики болезни Паркинсона (БП) несомненна. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, доклинический период заболевания длительный (по мнению разных авторов – от 5 до 30 лет) и создает предпосылки для профилактики дегенерации нигростриарных нейронов; во-вторых, есть перспектива появления лекарственных средств нейропротективного действия в отношении дофаминергических нейронов [1, 2]. Из дополнительных методов исследования только ПЭТ или ОФЭКТ могут достоверно подтвердить диагноз БП, однако используются они в настоящее время исключительно в научных целях. В связи с этим представляется перспективным изучение электрофизиологических особенностей начальных проявлений БП и поиск дополнительных нейрофизиологических критериев для диагностики ранних

стадий заболевания с помощью широко распространенных и доступных методов электромиографии (ЭМГ) и электронейромиографии (ЭНМГ).

С учетом вышесказанного, целью нашего исследования явилось определение ранних электромио- и электронейромиографических особенностей БП.

Пациенты и методы

В исследование были включены 60 пациентов с 1–2 стадиями БП (38 женщин, 22 мужчины) от 47 до 78 лет, впервые обратившиеся в кабинеты экстрапирамидных заболеваний в окружных неврологических отделениях г. Москвы и не получающие никакой противопаркинсонической терапии на момент первичного обследования. Диагноз БП устанавливался на основании критериев Банка мозга Общества БП Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, 1992). Длительность заболевания колебалась от 2 мес до 5 лет, а средний возраст начала заболевания составил $63,3 \pm 8,1$ года. При этом большая часть пациентов (65%) имела дрожательную форму заболевания (30 человек с 1–1,5 стадией, 9 человек со 2 стадией), меньшая (35%) –

Для корреспонденции:

Титова Наталья Владимировна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 237-4653

E-mail: nattitova@yandex.ru

Статья поступила 08.09.2010 г., принята к печати 01.03.2011 г.

акинетики-ригидную (18 человек с 1–1,5 стадией, 3 человека со 2 стадией).

Нейрофизиологические методики включали ЭМГ (визуальная оценка характера кривых, определение максимальной амплитуды кривой ЭМГ в состоянии «покоя», при тонических пробах и при мышечном напряжении) и ЭНМГ (вычисление скорости проведения импульса по двигательным волокнам срединного и малоберцового нервов с двух сторон; амплитуды, латентности и длительности М-ответа в мышцах кисти и стопы; регистрация Н-ответа с определением амплитуды и соотношения амплитуд максимального Н- и М-ответов, выраженного в процентах). Исследование проводилось на аппарате «Нейрокартограф» (МБН, Москва).

Для клинической оценки состояния больных использовались шкалы: шкала Hoehn & Yahr (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967) в модификации O.Lindvall et al. (1987), шкала повседневной активности Schwab & England (Schwab R.S., England A.C., 1969), унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений БП UPDRS Fahn S., Elton R.L. et al., 1987).

Повторное клинико-нейрофизиологическое обследование пациентов проводилось через 6 мес. Группу «нейрофизиологического» контроля составили 20 человек без признаков заболеваний центральной и периферической нервной системы, сопоставимых по полу и возрасту.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное нейромиографическое исследование показало, что у больных БП уже на начальных стадиях меняется структура кривой ЭМГ. У больных с дрожательной формой заболевания на стороне двигательных нарушений регистрировалась залповая активность с частотой 4–7 Гц; у больных с акинетики-ригидной симптоматикой наблюдалось урежение кривой, появлялся треморовидный паттерн. Надо отметить, что залповая активность, выявляемая только в «покое», была отмечена всего у 7,7% пациентов с дрожательной формой, а проведение проб на ближнюю/дальнюю синергию и максимальное мышечное сокращение позволяло выявить «скрытые» экстрапирамидные нарушения, не регистрируемые при записи в состоянии «покоя». Анализ структуры ЭМГ-кривых в зависимости от выраженности тремора показал, что факт наличия залповой активности при той или иной пробе не зависел от выраженности тремора. Важно также отметить, что на стадии гемипаркинсонизма в мышцах «интактных» конечностей залповая активность реги-

стрировалась у 5 человек (10,4% от числа пациентов со стадией 1–1,5).

При анализе проб в режимах «покоя» и тонического напряжения было показано, что у пациентов с дрожательной формой на стадии 1–1,5 амплитуда кривых была выше на стороне двигательных нарушений и достоверно превышала контрольные показатели. По мере развития заболевания, т.е. на 2 стадии, вышеописанная асимметрия выравнивалась и значимых отличий между сторонами уже не выявлялось. При акинетики-ригидной форме заболевания при анализе проб в режимах «покоя» и тонического напряжения в мышцах рук и ног отмечалась лишь статистически незначимая тенденция к симметричному, в отличие от дрожательной формы, увеличению амплитуд кривых при рефлекторной активации. В пробах на максимальное мышечное напряжение при дрожательной форме заболевания не было выявлено достоверных отличий от контрольной группы, а при акинетики-ригидной форме происходило снижение амплитуд кривых, которое на 2 стадии приобретало статистически значимый характер (табл. 1).

Корреляционный анализ по Спирмену выявил достоверную положительную корреляцию между амплитудой «покоя» в «больной» руке и выраженностью тремора (16 пункт шкалы UPDRS, $r = 0,28$; $p < 0,05$; 20 пункт шкалы, $r = 0,28$; $p < 0,05$), а также амплитудой в режиме «покоя» в «пораженной» ноге и выраженностью дрожания – 16 пункт шкалы ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Амплитуда кривой максимального мышечного напряжения на стороне преимущественных двигательных нарушений в руке имела достоверную обратную корреляцию с выраженностью симптоматики по III части шкалы UPDRS ($r = -0,29$; $p < 0,05$), с выраженностью двигательных расстройств (22 пункт шкалы UPDRS – ригидность ($r = -0,36$; $p < 0,05$), 23 – проба с постукиванием пальцев ($r = -0,33$; $p < 0,05$); 24 – движение кистей рук ($r = -0,28$; $p < 0,05$); 25 – проба на пронацию-супинацию ($r = -0,29$; $p < 0,05$); 29 – походка ($r = -0,41$; $p < 0,01$); 31 – брадикинезия ($r = -0,29$; $p < 0,05$)), а в ноге – с выраженностью брадикинезии при движениях в стопе – 26 пункт шкалы ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Таким образом, на амплитуду кривой ЭМГ, регистрируемую в разных режимах, влияли разные симптомы заболевания: в режиме «покоя» и тонического напряжения – тремор (достоверная положительная корреляция), а в режиме максимального мышечного напряжения – акинетики-ригидный симптомокомплекс (достоверные отрицательные корреляции).

Таблица 1. Амплитудная характеристика ЭМГ у пациентов с БП на стадиях 1–1,5 и 2 (мкВ)

Показатели		Стадия 1–1,5		Стадия 2		Контроль
		сторона дебюта	противоположная сторона	сторона дебюта	противоположная сторона	
Дрожательная форма						
<i>m. thenar</i>	А покоя	117,5 ± 14,5*,^	58,3 ± 8,9	120,4 ± 20,3*	80,3 ± 17,9	71,2 ± 9,2
	А тон.	176,9 ± 20,4*	119,7 ± 18,8	248,5 ± 81,6*	105,9 ± 27,7	100,8 ± 11,9
	А макс.	2247, 7 ± 239,2	2361,7 ± 253,8	2172,7 ± 610,2^	3009,3 ± 406,1	2797,3 ± 249,1
Акинетики-ригидная форма						
<i>m. thenar</i>	А покоя	60,4 ± 16,2	55,1 ± 12,3	69,6 ± 23,1	74,6 ± 24,9	71,2 ± 9,2
	А тон.	110, 5 ± 16,4	123,3 ± 44,2	131,9 ± 14,7	155,2 ± 40,2	100,8 ± 11,9
	А макс.	2217,6 ± 420,5	2456,0 ± 324,0	1183,5 ± 205,4*	1505,4 ± 220,5*	2797,3 ± 249,1

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; ^ $p < 0,05$ при сравнении между сторонами. Здесь и далее: «А покоя» – амплитуда кривой ЭМГ, регистрируемая в состоянии «покоя» мышцы; «А тон.» – в состоянии тонической активации мышцы; «А макс.» – в состоянии максимального мышечного напряжения.

Таблица 2. Показатели проведения импульса по двигательным волокнам п. medianus у пациентов с БП на стадиях 1–1,5 и 2

Показатели	Стадия 1–1,5		Стадия 2		Контроль
	сторона дебюта	противоположная сторона	сторона дебюта	противоположная сторона	
Дрожательная форма					
Латентность (мс)	2,18 ± 0,12*	2,32 ± 0,12	2,24 ± 0,15	2,55 ± 0,25	2,5 ± 0,1
Скорость (м/с)	57,6 ± 0,9*	58,4 ± 0,58***	58,8 ± 1,2*	59,6 ± 1,9*	55,3 ± 0,5
Акинетики-ригидная форма					
Латентность (мс)	2,06 ± 0,16*	1,99 ± 0,11*	2,20 ± 0,15*	2,05 ± 0,35*	2,5 ± 0,1
Скорость (м/с)	60,1 ± 1,2**	59,4 ± 1,6*	52,3 ± 3,1**	52,1 ± 3,9*	55,3 ± 0,5
*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 при сравнении с контрольной группой.					

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой.

Важным диагностическим нейрофизиологическим параметром на начальных стадиях БП явилась скорость проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам периферических нервов, а также показатель дистального проведения импульса (латентность М-ответа). На 1 стадии выявлены достоверно более высокие значения СПИ у больных БП с двух сторон по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Также усиление проведения на самых дистальных участках нервов выражалось в уменьшении латентностей М-ответа. По мере развития заболевания при акинетики-ригидной форме проведение импульса по нервным стволам уменьшалось.

При этом корреляционный анализ подтвердил, что с увеличением выраженности симптомов брадикинезии и скованности, но не тремора, показатели СПИ имеют тенденцию к снижению. В частности, значения СПИ достоверно коррелируют по методу Спирмена с выраженностью клинических симптомов по показателям суммарного балла II и III частей шкалы ($r = -0,33$, $p < 0,05$), суммарного балла шкалы UPDRS ($r = -0,30$, $p < 0,05$), уровнем активности в повседневной жизни по шкале Schwab & England ADL ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Более детально проведенный корреляционный анализ выявил достоверную обратную корреляцию между СПИ в мышцах кисти и брадикинезией (31 пункт шкалы UPDRS ($r = -0,29$; $p < 0,05$)), изменениями осанки (28 пункт шкалы ($r = -0,37$; $p < 0,01$)), нарушениями при ходьбе (15 пункт шкалы ($r = -0,31$; $p < 0,05$) и 29 пункт шкалы ($r = -0,29$; $p < 0,05$)) и гипомимией (19 пункт шкалы ($r = -0,30$; $p < 0,05$)), а также такими показателями повседневной активности, как затруднения при нарезании продуктов – 9 пункт шкалы ($r = -0,29$; $p < 0,01$), трудности при одевании – 10 пункт шкалы ($r = -0,33$; $p < 0,05$), сложности при гигиенических процедурах – 11 пункт шкалы ($r = -0,35$; $p < 0,05$), затруднения поворотов в постели – 12 пункт шкалы UPDRS ($r = -0,39$; $p < 0,01$).

Анализ амплитудных показателей М-ответа выявил особенности в зависимости от формы заболевания. Амплитуда М-ответа на стороне преимущественных двигательных нарушений в руках превышала контрольные показатели достоверно в группе больных с дрожательной формой БП. Так, этот показатель при дрожательной форме заболевания составил $8,24 \pm 0,39$ мВ, при акинетики-ригидной форме – $7,71 \pm 0,81$ мВ (в контрольной группе – $6,7 \pm 0,5$ мВ). Особенности амплитудных параметров М-ответа в зависимости от формы подтверждаются корреляционным анали-

зом по методу Спирмена, где получены достоверные прямые корреляции амплитуды М-ответа и выраженности дрожания – 20 пункт шкалы UPDRS ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и обратные корреляции амплитуды М-ответа с выраженностью акинетики-ригидного симптомокомплекса (23 пункт шкалы – проба с ритмичным постукиванием пальцами ($r = -0,33$; $p < 0,05$), 25 пункт шкалы – проба на пронацию-супинацию ($r = -0,28$; $p < 0,05$), 31 пункт шкалы – брадикинезия ($r = -0,39$; $p < 0,01$), 28 пункт шкалы – осанка ($r = -0,46$; $p < 0,001$)), а также с общим баллом по II части шкалы UPDRS «Повседневная активность», которая в большей степени определяется также проявлениями акинетики-ригидного синдрома ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

При исследовании Н-рефлекса было показано, что как при дрожательной, так и при акинетики-ригидной формах заболевания показатель соотношения Н/М имел односторонние изменения. На самой начальной стадии нормированный показатель амплитуды Н-рефлекса на стороне начала заболевания достоверно превышал контрольные показатели и показатели противоположной стороны. С течением времени и утяжелением двигательных расстройств на стороне дебюта двигательных нарушений этот показатель имел тенденцию к снижению (табл. 3).

Выявленные изменения со стороны сегментарного нейромоторного аппарата (высокие значения скорости проведения импульса, снижение латентностей, повышение амплитуды М-ответов, а также высокое соотношение Н/М), по-видимому, объясняются уменьшением нисходящих тормозных влияний на сегментарные структуры спинного мозга и повышением возбудимости спинальных мотонейронов, что приводит к увеличению их синхронизации [3, 4]. Эти данные согласуются с результатами транскраниальной магнитной стимуляции, где также выявлено увеличение амплитуды вызванного моторного ответа и укорочение времени центрального моторного проведения по пирамидному тракту при БП [5, 6]. Полученные результаты согласуются и с экспериментальными работами, где на моделях паркинсонизма у животных с помощью введения нейротоксинов также отмечалось нарастание скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов [7].

Всем больным было проведено динамическое наблюдение через 6 мес. Для анализа пациенты были разделены на груп-

Таблица 3. Показатели соотношения амплитуд Н- и М-ответов (в %) у пациентов с БП на стадиях 1–1,5 и 2

Форма БП	Стадия 1–1,5		Стадия 2		Контроль
	сторона дебюта	противоположная сторона	сторона дебюта	противоположная сторона	
Дрожательная	32,53 ± 3,4*,^	19,69 ± 3,38	21,63 ± 3,64	18,01 ± 2,14	21,2 ± 2,7
Акинетики-ригидная	27,80 ± 2,4*,^	16,8 ± 2,3^	22,42 ± 2,42	12,34 ± 1,02	21,2 ± 2,7

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; ^ $p < 0,05$ при сравнении между сторонами.

пы в зависимости от тактики лечения (согласно Протоколу ведения пациентов с БП, 2005). У 11 (18,33%) больных начальными препаратами терапии были препараты леводопы, у 40 (67%) – недофасодержащие препараты (амантадины у 8 человек, 13,33%; или агонисты дофаминовых рецепторов у 32 человек, 53,34%). Девяти пациентам (15%) было решено отсрочить начало специфического лечения.

В процессе динамического наблюдения было показано, что через 6 мес состояние пациентов (оцениваемое по интегральным показателям шкалы UPDRS и Schwab & England ADL) достоверно не изменилось, независимо от факта назначения препарата и от группы назначенных противопаркинсонических лекарственных средств, что, вероятно, связано с небольшим сроком наблюдения (6 мес) и недостаточной противопаркинсонической терапией (пациенты принимали малые дозы препаратов).

Анализ изменений параметров миографии через 6 мес показал, что в группе пациентов, не получающих лечение, на фоне недостоверной тенденции к увеличению показателей шкалы UPDRS отмечалась отрицательная динамика в виде повышения амплитуд электромиографических кривых на стороне преимущественных двигательных нарушений в режимах «покоя» и тонической активации мышц, а также достоверного снижения проведения по периферическим нервам на «интактной» стороне (табл. 4), а у пациентов, получающих лечение, независимо от группы препаратов, статистически значимых изменений показателей ЭМГ и ЭНМГ выявлено не было. Это свидетельствует в пользу того, что именно показатели проведения являются наиболее чувствительными маркерами изменения состояния больных, что позволяет использовать их для оценки динамики клинко-нейрофизиологических показателей у пациентов с начальными стадиями БП. Кроме того, факт выявления изменений миографических показателей на фоне недостоверного ухудшения клинических симптомов дает возможность говорить о том, что изменение показателей ЭМГ и ЭНМГ может предшествовать клиническому ухудшению и может быть использовано в доклинической диагностике заболевания.

Важно отметить, что изменение показателей ЭМГ и ЭНМГ на стадии 1–1,5 выявлялось и при обследовании клинически интактных конечностей, которые можно рассматривать в качестве модели субклинической стадии данного заболевания. Эти данные представляют определенный интерес в качестве перспективной возможности применения данной методики как инструмента, облегчающего раннюю диагностику БП.

Таблица 4. Динамика амплитудных параметров ЭМГ и показателей проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов у пациентов с отсроченным лечением после первого визита

Показатель		Исходный	Через 6 мес
Сторона дебюта			
<i>m. thenar</i>	А покоя (мкВ)	109,1 ± 19,6	225,9 ± 42,8*
	А тон. (мкВ)	126,9 ± 28,9	280,7 ± 39,4*
<i>m. peroneus longus</i>	А покоя (мкВ)	69,3 ± 21,4	144,9 ± 45,4*
	А тон. (мкВ)	75,7 ± 25,5	196,8 ± 46,8*
«Интактная» сторона			
<i>n. medianus</i>	Скорость (м/с)	61,5 ± 1,2	58,4 ± 1,0*
<i>n. peroneus</i>	Латентность (мс)	2,84 ± 0,24	3,33 ± 0,22*
	Резидуальная латентность (мс)	1,28 ± 0,23	1,80 ± 0,17*

* $p < 0,05$ при сравнении показателей на первом и втором визите.

Достоверные корреляции между отдельными паркинсоническими симптомами и миографическими показателями делают ЭМГ- и ЭНМГ-исследования удобным методом для контроля состояния пациентов.

Выводы

1. Ранними проявлениями дисфункции нейромоторного аппарата при БП являлись изменения паттерна кривой электромиограммы, увеличение скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов, изменение параметров М-ответа (уменьшение латентности и увеличение амплитуды) в мышцах кистей и стоп, а также увеличение нормированного показателя амплитуды Н-рефлекса.

2. Нарастание тремора коррелировало с увеличением амплитуды «покоя» при ЭМГ и амплитуды М-ответа. Усиление выраженности акинетико-ригидного симптомокомплекса коррелировало с уменьшением амплитуды кривой ЭМГ в режиме максимального мышечного напряжения, показателей проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов и амплитуды М-ответа.

3. У пациентов, не получающих противопаркинсоническую терапию, отсутствие ухудшения клинической симптоматики сопровождалось ухудшением показателей ЭМГ и ЭНМГ в виде повышения амплитуд электромиографических кривых на стороне преимущественных двигательных нарушений в режимах «покоя» и тонической активации мышц, а также снижения проведения по периферическим нервам на противоположной стороне.

Литература

- Wolters E.Ch., Francot Ch., Bergmans P. Preclinical (premotor) Parkinson's disease // J. Neurol. – 2000. – V. 247. – Suppl. 2. – P.103–109.
- Olanow C.W., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease // Neurology. – 1998. – V.50. – Suppl.3. – P.1–57.
- Мачерет Е.Л., Замостьян В.П., Лысенко В.П. Старение и двигательные возможности. – Киев: Изд. КГУ, 1989. – 173 с.
- Kushnir M., Klein C., Rabey J.M. H-reflex behavior in Parkinson's disease patients. Effect of stimulus duration // Parkinsonism and related disorders. – 2000. – V. 6 – P. 243–246.
- Kandler R.H. et al. Abnormalities of central motor conduction in Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. – 1990. – V.100. – P. 94–97.
- Dioszeghy P., Hidas E., Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in PD // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 1999. – V. 39(2). – P.101–105.
- Авакян Г. Н., Воронина Т. А., Вальдман Е. Л., Неробкова Л. Н., Катунина Е. А., Самойлова Е.В. Клинко-нейрофизиологическое и экспериментальное изучение особенностей применения сульфата адамантана при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. – 2004. – №9. – С.18–22.

Информация об авторах:

Катунина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4653
E-mail: elkatunina@mail.ru

Авакян Гагик Норайрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-9632
E-mail: gavakyan@yandex.ru