

2. Глозман Ж.М., Шток В.Н., Салтыкова Н.М., Федорова Н.В. Клинико-психологическое исследование депрессивного синдрома при паркинсонизме.//Вестник МГУ, сер.14-Психология.-1995.-С.29-36.
3. Голубев В.Л. Депрессия и паркинсонизм.//М. 2000;с.1-3.
4. Смулевич А.Б. Клиника и систематика депрессий у соматически больных.//Русский медицинский журнал. 1998, №2;с.10-15.
5. Barone P. Managment of non-motor complications. //Abstracts of the Eight International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Rome, Italy 2004. P6.
6. Cummings J.L. Depression in Parkinson's disease.//Am J Psychiatry 1992; 149:443-454.
7. Dooneief G., Mirabello E., Bell K., et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease//Arch Neurol 1992;49:305-307.
8. Hillen M., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease.//Neurology 1996;47:1180-1183.
9. Olanow C.W., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines // Neurology - 2001. - V. 50 (suppl. 3). - P. 1-63.
10. Schrag A. Depression in Parkinson's disease.//Abstracts of the 4-th International Scientific Symposium. Italy 2005. P56-57.
11. Starkstein S.E., Berthier M.L., Bolduc P.L., et al. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease.//Neurology 1989;39:1441-1445.
12. Starkstein S.E., Preziosi T.J., Bolduc P.L. and Robinson R.G. Depression in Parkinson's disease. //J Nerv Mental Dis., 1990.V.178. -P.27-31.

САККАДИЧЕСКИЕ ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ДИНАМИКА ИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПИРИБЕДИЛОМ

Л.Г.Турбина, Р.Р.Богданов, П.О. Ратманова, А.М Брынских, Е.И. Евина, Д.А. Напалков, А.В. Латанов, В.В.Шульговский

**Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова**

Диагностика и лечение болезни Паркинсона (БП) остается одной из наиболее значимых проблем современной неврологии, несмотря на последние достижения в изучении биохимических изменений при этой патологии (1). Актуальность изучения различных аспектов БП определяется достаточно широкой распространенностью заболевания, социально-психологической дезадаптацией и инвалидизацией больных, неуклонно прогрессирующим течением заболевания, резко снижающим качество жизни пациентов (1)

Статистические данные, опубликованные в разных странах, в том числе – и в России, свидетельствуют о том, что БП может встречаться с частотой до 1% населения, то есть до 50.000 больных в Московской области. Особенно высока заболеваемость среди лиц пожилого возраста, она может достигать 1,5% – 2% и даже 5 %. БП не имеет серьезно обоснованных методов профилактики, единственно реальным является разумное использование лекарственных препаратов. Правильно выбранный для того или иного больного препарат в адекватной дозе и формуле приема значительно улучшает качество жизни пациента. В настоящее время появился класс лекарственных средств, которые по данным литературы обладают нейропротективными свойствами при болезни Паркинсона (ряд агонистов дофаминовых рецепторов, в том числе пирибедил) (1,5,6), в связи с чем, становится актуальным ранняя диагностика и лечение БП с применением указанных средств.

Объективным признаком функциональной недостаточности экстрапирамидной системы на ранних этапах развития патологического процесса является нарушение регуляции саккадических движений глаз у больных БП (2,3,4). Целью нашей работы было определение нарушений в системе регуляции движения глаз при БП на основе регистрации саккадических движений глаз методом монокулярной электроокулографии в процессе лечения пририбедилом. (совместно с кафедрой Высшей нервной деятельности МГУ им. М. В. Ломоносова.)

Оценка параметров саккадических движений глаз, как средства контроля эффективности лечения нами применялась исходя из патогенеза нарушений саккад при БП. Процесс регуляции саккадической системы достаточно сложен, и в рамках данной публикации полностью описать его механизм не представляется возможным (в том числе, учитывая отсутствие единой точки зрения в кругах нейрофизиологов). В связи с этим, коснемся механизмов, непосредственно заинтересованных в патогенезе БП, а именно регуляции саккад на уровне дофаминовой системы мозга. Основным центром, участвующим в запуске саккадических движений глаз, является верхнее двухолмие. Так, при активации нейронов правой или левой части верхнего двухолмия, выполняется саккада в контралатеральном направлении. В то же время, верхнее двухолмие находится под постоянным тормозным влиянием со стороны ретикулярной части черной субстанции. В присутствии значимого стимула в поле зрения, на котором осуществляется фиксация, это ингибирование особенно сильно, поскольку одной из функций ретикулярной части черной субстанции является предотвращение спонтанных саккад в период фиксации взора. Таким образом, для того, чтобы осуществить запуск саккады с верхнего двухолмия, необходимо каким-либо образом снять с него тоническое ингибирование. Это может быть реализовано разными путями, например, за счет прихода сигнала от различных корковых зон, принимающих участие в программировании саккадических движений глаз. В то же время, запуск саккады может быть осуществлен и без участия коры (что существенно укорачивает латентный период саккады). В этом случае, облегчающее влияние на систему генерации саккадических движений может оказать дофамин, источником которого является компактная часть черной субстанции. Как известно, гибель дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции лежит в основе патогенеза БП. При этом, нехватка дофамина приводит к повышению уровня активности нейронов ретикулярной части черной субстанции, и, в результате, для снятия тонического торможения с верхнего двухолмия требуется дополнительное время. Учитывая особенности строения саккадической системы, можно предположить, что дефицит дофамина должен привести к изменениям параметров саккадических движений глаз. В связи с этим, представляет интерес оценить динамику изменений параметров саккадических движений глаз у пациентов с БП на фоне лекарственной терапии. Исходя из распределения ЛП саккадических движений глаз, были выделены три класса саккад, отличающихся величиной ЛП: экспресс-саккады, латентный период (ЛП) которых составляет 90-140 мс, быстрые регулярные (ЛП 141-190 мс) и медленные регулярные (ЛП 191-500 мс) саккады. Разделение саккад на отдельные классы обусловлено тем, что в их программировании принимают участие разные структуры саккадической системы (Fischer, 1987). В рамках данного исследования наибольший интерес представляют экспресс-саккады, поскольку именно саккады этого класса нарушаются при БП. При генерации экспресс-саккад преимущественно задействуется путь, проходящий через верхнее двухолмие.

Материалы и методы: В клинике нервных болезней МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского было обследовано в динамике 33 пациента с диагнозом болезнь Паркинсона, из них 19(57,6%) женщин и 14(42,4%) мужчин, средний возраст

составил $57,5 \pm 3,3$ лет, средняя продолжительность заболевания - $1,7 \pm 0,9$ лет. Диагноз ставился согласно клинко-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании (Gibb, Lees, 1988) Для оценки стадии заболевания использовалась шкала Хен-Яр (M.Hoehn & M.Yahr, в модификации Линдвалла с соавт., 1987). Данные объективного неврологического обследования оценивались по шкале UPDRS (по Fahn S., Elton R.). Части пациентов (10) проводилась регистрация саккадических движений глаз методом монокулярной электроокулографии В качестве агониста дофаминовых рецепторов пациенты получали пирибедил. Пациенты трех выше описанных групп получали пирибедил по следующей схеме 1 неделю – 50 мг вечером после еды, 2 и 3 нед. – 100мг/сут. (50 мг утром и 50 мг вечером после еды), начиная с 4 нед. 150 мг/сут. (50 мг x 3 раза в день после еды). Для оценки безопасности пирибедила в ходе клинического исследования пациентам проводилась электрокардиограмма, лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) до лечения и в ходе терапии.

Обследование пациентов по выше описанным шкалам, а также регистрация саккадических движений глаз проводилась на основе монокулярной электроокулографической методике по мере титрования уровня дозы пирибедила.

Обследование саккадических движений глаз Целью нашей работы было определение нарушений в системе регуляции движения глаз при БП на основе регистрации саккадических движений глаз методом монокулярной электроокулографии в процессе лечения пирибедилом. (совместно с кафедрой Высшей нервной деятельности МГУ им. М. В. Ломоносова.)

проводилось по следующей методике: пациент помещался в затемненную, звукоизолированную, экранированную камеру в положении сидя. Кресло оборудовано подголовником, исключающим движения головы. Саккадические движения глаз регистрируют согласно монокулярной электроокулографической методике. Для автоматизированного предъявления стимулов и регистрации электроокулограммы используется аппаратно-программный комплекс под контролем интегрированной системы «CONAN». Стимулы предъявляются бинокулярно, положение периферических стимулов меняется в случайном порядке. Пациента инструктируют фиксировать взор на центральном фиксационном стимуле, а при появлении периферического стимула – как можно быстрее и точнее переместить взор в его направлении. Временной интервал между сменой стимулов (выключением периферического и включением центрального фиксационного стимула) изменяется случайным образом в заданных пределах, препятствуя образованию рефлекса на время. Обработку электроокулограммы проводят с использованием интегрированной системы «CONAN». В отобранных безартефактных реализациях определяют латентные периоды (ЛП) и время реакции (Т) саккадических движений глаз, выполненных к периферическим стимулам. Латентным периодом считают период времени от момента включения периферического стимула до начала саккады. Время реакции саккадических движений глаз определяется как период времени между началом саккады и ее завершением (рис. 1). В том случае, когда для достижения зрительной цели выполняется не одна, а несколько, следующих друг за другом саккад меньшей амплитуды (мульти-саккадность), определяют латентный период первой саккады и общее время, необходимое для достижения глазом зрительной цели (время реакции). Также подсчитывают процент мульти-саккад относительно общего количества саккадических движений глаз, выполненных в ходе обследования.

Результаты: Исходя из асимметричного дебюта заболевания нами отдельно оценивались параметры саккад в сторону клинически интактных конечностей, а также отдельно оценивались саккады в сторону конечностей с

клиническими признаками заболевания. При обследовании пациентов до начала терапии отмечались статистически значимые различия во временных параметрах саккад, а именно величина латентного периода (ЛП) (различия статистически значимы с $p < 0,00005$), время реакции (Т) (различия статистически значимы с $p < 0,05$) и доля мультисаккад (различия статистически значимы с $p < 0,00005$) больше, при латерализации взора (в горизонтальной плоскости) в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания. Также, эти параметры превышали нормальные показатели характерные для данного возраста, а именно ЛП = 177 ± 4 мс (при норме 161 ± 4 мс), Т = 136 ± 8 мс (при норме 64 ± 2 мс), доля мультисаккад $37,6 \pm 3,6\%$ (при норме $4,9 \pm 4\%$). При этом, доля экспресс-саккад в данном направлении взора статистически значимо меньше (различия статистически значимы с $p < 0,001$), чем в направлении клинически интактных конечностей. Статистически значимые различия в отношении быстрых (FR) и медленных (SR) регулярных саккад нами не получены. Величина ЛП саккад при латерализации взора в сторону клинически интактных конечностей составила 162 ± 6 мс, что соответствует нормальным значениям, в то время как среднее значение Т = 78 ± 6 мс и для мультисаккадности $10,9 \pm 2,6\%$ превышают нормальные показатели. На основании этих данных, динамика параметров саккадических движений глаз на фоне терапии рассматривалась нами отдельно для каждой подгруппы.

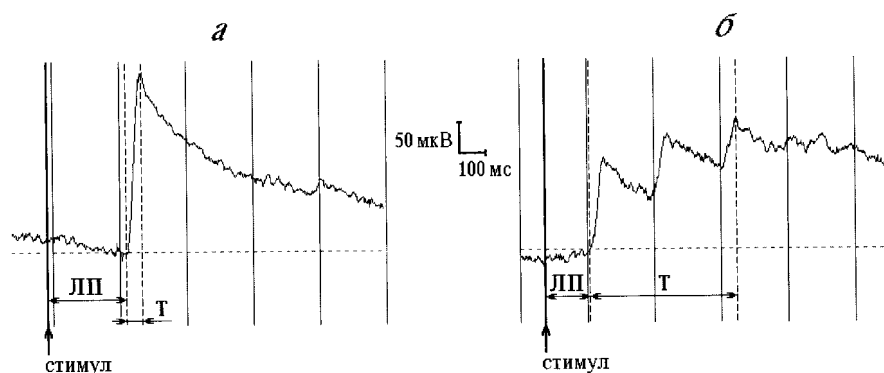


Рис. Запись саккадических движений глаз, выполненная с применением электроокулографической методики.

а – запись одиночной саккады; б – запись мультисаккады. ЛП – латентный период саккады, Т – время перемещения взора

На фоне приема пирибедила, параметры саккадических движений глаз при латерализации взора в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания достигают нормальных значений, характерных для данного возраста на второй неделе терапии ЛП = 156 ± 5 мс (при норме 161 ± 4 мс) и остается стабильным, включая 3 месяц лечения, при обследовании через 6 месяцев после начала лечения, различия по сравнению с исходным уровнем нами не обнаружены, что связано с большим разбросом значений ЛП на данном этапе, т.е. у части пациентов имеется нестабильность достигнутого эффекта с возвращением параметров к исходному уровню. Параметры ЛП саккад при латерализации взора в сторону клинически интактных конечностей, на фоне терапии пирибедилом, также уменьшаются (при этом, не выходя за рамки нормальных для данного возраста значений).

На этапе титрования дозировки пирибедила (первые четыре недели терапии) была проведена оценка изменений соотношений классов саккад в зависимости от уровня дозировки пирибедила, отдельно для каждой подгруппы латерализации взора. В частности выделялись экспресс-саккады (EX), быстрые регулярные саккады (FR) и медленные регулярные саккады (SR).

Исходно (до начала терапии) при латерализации взора в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания преобладал класс быстрых регулярных саккад (FR) $37,1 \pm 3,6\%$, экспресс-саккады (EX) $32,8 \pm 3,5\%$ занимали промежуточное положение и меньше всего обнаруживался класс медленных регулярных саккад (SR) $30,1 \pm 3,4\%$. На фоне титрования дозы пирибедила отмечалось статистически значимое увеличение доли экспресс-саккад (EX) до $53,6 \pm 9,6\%$ (на фоне уровня дозы пирибедила в 150 мг/сут), которые начинали превалировать в общем пуле саккадических движений глаз в данном направлении, а также отмечается снижение доли регулярных саккад преимущественно за счет класса быстрых регулярных саккад (FR) до $3,6 \pm 3,6\%$ (на фоне уровня дозы пирибедила в 150 мг/сут). При латерализации взора в направлении клинически интактных конечностей, в отличие от предыдущей подгруппы, класс экспресс-саккад (EX) изначально преобладал в общем числе саккадических движений глаз и составлял $54,8 \pm 4,1\%$, тогда как быстрые и медленные регулярные саккады составили $27,4 \pm 3,7\%$ и $17,8 \pm 3,2\%$ соответственно. В данной подгруппе на фоне титрования дозы пирибедила доля экспресс-саккад статистически значимо увеличивается и достигает максимума в $73,5 \pm 3,3\%$ на уровне дозы пирибедила в 100 мг/сут, в то время как доля быстрых и медленных регулярных саккад статистически значимо уменьшается до $2,9 \pm 2,9\%$ (уровень дозы пирибедила 150 мг/сут) и $6,5 \pm 1,8\%$ (уровень дозы пирибедила 100 мг/сут) соответственно.

Выводы: По полученным нами данным у пациентов, страдающих БП на начальных этапах развития заболевания отмечается асимметрия саккадических движений глаз в горизонтальной плоскости, а именно ЛП саккад в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания (если исходить из патогенеза поражения на уровне среднего мозга – в сторону конечностей контралатеральных очагу поражения) статистически значимо больше, чем ЛП саккад в ипсилатеральную (по отношению к очагу) сторону, что можно объяснить меньшим количеством экспресс-саккад (различия также статистически значимы), программируемым с верхнего двухолмия в контралатеральном очагу поражения направлении, при этом доля мультисаккад также преобладает в данном направлении. Данную асимметрию можно объяснить преимущественным поражением компактной части черной субстанции на начальных этапах заболевания с одной стороны. О том, что процесс двусторонний, можно судить по наличию большей, чем в норме доли мультисаккад при направлении саккад в сторону клинически интактных конечностей. На фоне терапии пирибедилом отмечается статистически значимое уменьшение латентных периодов до физиологической для данного возраста нормы у большинства пациентов, за счет увеличения общей доли класса экспресс-саккад в общем пуле саккадических движений глаз, что статистически значимо коррелировало с разделом двигательных нарушений (раздел III) шкалы UPDRS ($r=0,5$ с $p < 0,05$). Таким образом, применение метода оценки саккадических движений глаз, а именно таких параметров как ЛП, доля мультисаккадности, представляется целесообразным использовать в качестве ранней диагностики БП и контроля эффективности терапии агонистами дофаминовых рецепторов (в частности пирибедилом).

Работа выполнена при поддержке РГНФ, проект № 04-06-00261а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шток В. Н., Левин О. С., Федорова Н. В. Экстапирамидные расстройства М. МИА, 2002.
2. B. Fisher, H. Weber/ Express saccades and visual attention. Behavioral and Brain Sciences (1993) 16 (3): 553-610, с. 4.
3. M. E. Goldberg, H. M. Eggers, P. Gouras/ The ocular motor system, с. 661 - 675.
4. E. J. Tehovnik, M. A. Sommer, I-Han Choi, W. M. Slocum, P. H. Schiller/ Eye fields in the frontal lobes of primates. "Brain research reviews" 32(2000), 413- 448.; с. 414-416.

5. Brooks D.J. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000; 68:685-690

6. Ziegler M, Rondot P. Action of piribedil in Parkinson's disease. Multicentre study. Press Med. 1999;28:1414-1418

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ КОМПЬЮТЕРНОЙ СЭМГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Р.Р.Богданов, Л.Г.Турбина, О.Е. Хуторская

**Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Институт проблем управления РАН**

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, основными клиническими признаками которого является сочетание гипокинезии, тремора, ригидности и постуральной неустойчивости. Причины заболевания до конца не выяснены. Предполагается, что они связаны с недостатком дофамина, вырабатываемого клетками черной субстанции. Дегенерация нейронов черной субстанции растянута во времени. Первые клинические признаки БП появляются только при значительном недостатке продукции дофамина (4). В связи с появлением ряда лекарственных средств (некоторые агонисты дофаминовых рецепторов, в том числе пирибедил), обладающих при БП нейропротективными свойствами (5,6), возникает проблема ранней диагностики и лечения с применением указанных средств. Наиболее распространенный метод диагностики – клинический. При всех его несомненных достоинствах, метод обладает существенным недостатком – субъективизмом оценок, что при БП усугубляется еще и высоким порогом распознавания симптомов самим пациентом. (только при гибели 50%-60% нейронов черной субстанции сенсорные системы человека способны ощутить двигательный дефект).

В этой связи, большое значение придается разработке инструментальных методов ранней диагностики БП, а также способов объективного контроля эффективности лечения.

Цель работы - изучение информативности спектральной компьютерной ЭМГ для диагностики и контроля эффективности лечения больных БП.

Материалы и методы:

Под нашим наблюдением было 19 больных БП, смешанная форма, из них 9 женщин и 10 мужчин, средний возраст $56 \pm 4,9$ лет, степень тяжести заболевания по шкале Hoehn и Yahn составляла от 1 до 3. Пациенты до начала обследования не получали специфической противопаркинсонической терапии.

Данные объективного неврологического обследования оценивались по шкале UPDRS (по Fahn S., Elton R.), тяжесть заболевания – по шкале Hoehn и Yahn.

Биоэлектрическую активность мышц исследовали с помощью метода компьютерной сЭМГ до начала терапии и через 1 мес. в течение которого постепенно наращивалась доза агониста дофаминовых рецепторов – пирибедила.

Метод компьютерной электромиографии.

В отличие от общепринятого метода оценки суммарной электромиографии (ЭМГ) покоя, применяемый метод позволяет анализировать ту часть составляющей ЭМГ, которая формирует общие двигательные проявления человека (1,2,3,7). Сигналы электрической активности мышц, отводимые стандартным методом с помощью накожных электродов и усиленные электромиографом, поступают с помощью аналого-цифрового преобразователя в