



Аленикова О.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Диагностика и лечение немоторных симптомов болезни Паркинсона

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.05.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: 71alenicovaolga@tut.by

Резюме

Немоторные симптомы при болезни Паркинсона (БП) имеют недофармакологические и дофармакологические механизмы и широко варьируют по своей природе, диапазону и клиническим проявлениям, приводя к значительному ухудшению качества жизни и социальной дезадаптации. В связи с этим немоторные проявления БП всегда должны оцениваться параллельно с моторными симптомами заболевания. В данной статье рассматриваются клинические особенности когнитивных, эмоционально-аффективных, вегетативных и поведенческих нарушений, а также расстройств сна и бодрствования у пациентов с БП. Также представлены основные подходы к их диагностике и лечению, которое должно проводиться с пониманием патофизиологических механизмов немоторных симптомов с учетом клинической картины заболевания в целом, побочных эффектов принимаемых пациентом противопаркинсонических препаратов и других факторов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, нервно-психические нарушения, нарушения сна и бодрствования, вегетативная дисфункция

Alenikova O.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Diagnosis and Treatment of Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: 71alenicovaolga@tut.by

Abstract

Non-motor symptoms in Parkinson's disease have non-dopaminergic and dopaminergic mechanisms and vary widely in nature, range and clinical manifestations leading to a significant deterioration in life quality and social maladaptation. In this regard, non-motor



manifestations of PD should always be evaluated in parallel with the motor symptoms of the disease. This article discusses the clinical features of cognitive, emotional-affective, autonomic and behavioral disorders, as well as sleep and wakefulness disorders in patients with PD. The main approaches to their diagnosis and treatment are also presented, which should be carried out with an understanding of the pathophysiological mechanisms of non-motor symptoms, taking into account the clinical picture of the disease as a whole, side effects of antiparkinsonian drugs taken by the patient, and other factors.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, neuropsychiatric disorders, sleep and wakefulness disorders, autonomic dysfunction

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения, приводящие к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, снижению повседневной активности и качества жизни. Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100 000 населения, заболеваемость – от 12 до 20 на 100 000 населения [1]. Заболеваемость паркинсонизмом не зависит от половой и расовой принадлежности, социального положения и места проживания. Однако возрастной фактор имеет существенное влияние на распространенность заболевания в связи с постарением населения и улучшением выживаемости пациентов с БП.

Классическими двигательными признаками идиопатической БП являются трепмор, ригидность, брадикинезия и постуральная неустойчивость, развивающаяся на развернутых стадиях заболевания. Практически у каждого пациента, страдающего БП, в клинической картине присутствует широкий диапазон немоторных симптомов (НМС), возникающих как на продромальном этапе, так и на всех последующих «двигательных» этапах, вплоть до последней паллиативной стадии. Исследования показывают, что в среднем большинство пациентов имеют 8–12 НМС [2, 3]. Клинические проявления БП можно сравнить с айсбергом, в котором видимая, но малая часть представляет собой двигательные симптомы. В то же время другие патофизиологические аспекты БП составляют скрытую подводную массивную часть айсберга и ассоциированы с НМС. Эпидемиологические исследования НМС с использованием валидизированных инструментов оценки выявили, что наиболее частым НМС оказалось нарушение мочеиспускания, далее по убыванию идут запоры, нарушения памяти, тревога, депрессия, утомляемость и инсомния [3] (табл. 1).

Хорошо известно, что в основе БП лежит истощение дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Патологически БП также характеризуется наличием а-синуклеинсодержащих включений и нейритов Леви, которые также встречаются экстрапирамидально с вовлечением как дофаминергических, так и недофаминергических нейротрансмиттерных систем. В связи с этим НМС широко варьируют по своей природе, диапазону и клиническим проявлениям [4]. С практической точки зрения целесообразно классифицировать НМС с учетом их природы возникновения, что дает возможность индивидуального подхода к лечению пациента. В соответствии с предложенной классификацией все НМС, условно разделенные на 4 группы, представлены в табл. 2.

Таблица 1

Распространенность немоторных симптомов по результатам международных когортных исследований с использованием опросника NMSQuest (Титова Н.В., Чадури К.Р., 2017)

Table 1

Prevalence of non-motor symptoms according to the results of international cohort studies using the NMSQuest questionnaire (Titova N., Chauduri K., 2017)

Немоторные симптомы БП	Среднее значение (диапазон), %
Когнитивные нарушения	
Память	45,8 (37,9–62,5)
Концентрация внимания	38,7 (29,6–50)
Депрессия	
Подавленность	42,5 (22,5–56)
Тревожность	43,4 (30,7–55,8)
Сон	
Повышенная дневная сонливость	30,5 (21,2–37,1)
Бессонница	40,9 (17,6–52,5)
Нарушение поведения в REM-фазу сна	34,2 (29,6–38,7)
Синдром беспокойных ног	35,8 (27,7–41,1)
Утомляемость	41,5 (31,1–58,1)
Боль	31,1 (18,2–45,9)
Нарушения функции ЖКТ	
Нарушение глотания	25,4 (16,1–30,3)
Запоры	46,5 (27,5–71,7)
Нарушение мочеиспускания	
Императивные позывы к мочеиспусканию	53,4 (35–61)
Никтурия	53,8 (26,4–66,7)

Таблица 2

Современная классификация немоторных симптомов при болезни Паркинсона [5, 6]

Table 2

Modern classification of non-motor symptoms in Parkinson's disease [5, 6]

НМС дофаминергической природы	НМС недофаминергической природы	НМС, связанные с лекарственной терапией	Генетически детерминированные
Депрессия Апатия Ранняя когнитивная дисфункция Боль в периоде OFF и некоторые аспекты центральной боли Нарушение цветного зрения Галлюцинации Чувствительные, когнитивные и вегетативные симптомы Немоторные флюктуации Синдром беспокойных ног	Тревога Нарушение вегетативных функций Гипосмия Деменция Утомляемость Нарушение сна (нарушение поведения в REM-фазу, инсомния, повышенная дневная сонливость)	Галлюцинации, делирий, бред, другие проявления психоза Импульсивно-компульсивные нарушения Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов Немоторные флюктуации Синдром паркинсонизма-гиперпирексия	Деменция или умеренное когнитивное расстройство в случаях БП с мутацией в гене глюкоцереброзидазы (GBA) Депрессия и нарушения сна в случаях БП с мутацией в гене LRRK2

Во многих руководствах уже указано, что при осмотре пациента с БП немоторные проявления всегда должны оцениваться параллельно с моторными симптомами заболевания (шкала Хен – Яра). Рутинная диагностика БП начинается с выяснения жалоб и анамнеза пациента. На этом этапе немаловажное значение уделяется выявлению так называемых «красных флагов», которые указывают на наличие другого заболевания, в клинической картине которого присутствует синдром паркинсонизма, что значительно облегчит проведение дифференциальной диагностики. Также необходимо выяснить, принимает ли пациент противопаркинсоническую терапию (если принимает, то какие препараты и в течение какого срока), а также следует уточнить время последнего приема лекарственного средства. Это необходимо для того, чтобы оценить, связаны ли определенные симптомы (падение АД, появление галлюцинаций и др.) с прогрессированием заболевания или с потенциально возможными побочными эффектами принимаемого препарата. Также нужно учитывать, что на пике дозы препаратов леводопы симптомы БП могут значительно нивелироваться. Необходимо выяснить наличие немоторных нарушений: нарушений обоняния, сна (особенно нарушение поведения в REM-фазу), дневной сонливости, склонности к запорам, мочеполовой дисфункции, ортостатической гипотензии, депрессии и когнитивных нарушений, а также наличия галлюцинаторной и бредовой симптоматики. Рекомендуется проводить опрос не только у пациентов, но и у родственников или ухаживающих лиц для уточнения анамнеза [1].

При неврологическом осмотре необходимо оценить речь пациента (ее громкость, модуляцию, четкость), выразительность лица, общую двигательную активность, наличие мышечной ригидности, тремора покоя, постурального и кинетического тремора. Двигательная активность оценивается при пробах на пронацию-супинацию кистей, пробе с постукиванием носками стоп. В обязательном порядке следует попросить пациента встать и пройти как минимум на 10 метров. Следует оценить, как пациент встает со стула или кресла, походку (длину шага, высоту подъема стопы, скорость поворотов, амплитуду движений рук, а также наличие застываний), позу и постуральную устойчивость при помощи пробы Тевенара. При осмотре также рекомендовано проведение ортостатической пробы.

Другие методы исследования могут быть информативными у пациентов с «красными флагами» или имеющих атипичную для БП клиническую картину с целью диагностики иных причин синдрома паркинсонизма. Так, нейровизуализационные методы исследования могут выявить некоторые относительно специфические для атипичных форм паркинсонизма (атрофические изменения и гиперинтенсивность склерупы, симптом «креста», симптом «колибри», расширение III желудочка и др.) признаки. При этом нужно помнить, что основным методом диагностики БП остается клинический. Не рекомендуется проводить ПЭТ-КТ головного мозга, ОФЭКТ с радионуклидными лигандами для рутинной диагностики БП [1]. Однако при помощи этих методов исследования были выявлены основные нейротрансмиттерные подтипы БП, учет которых необходим для разработки персонифицированного подхода в лечении пациентов с БП, оценки прогрессирования заболевания и прогноза.

Высокая эффективность препаратов леводопы – отличительная особенность болезни Паркинсона, позволяющая отдифференцировать ее от большинства других заболеваний, вызывающих синдром паркинсонизма. Оценка эффективности дофаминергических средств у пациентов может производиться с помощью: 1) острой

фармакологической пробы с леводопой; 2) длительного назначения дофаминергических средств (прежде всего препаратов леводопы). Острая фармакологическая пробы заключается в однократном приеме 250–1000 мг препаратов допа и ее производных и оценке двигательной сферы (часть III шкалы MDS UPDRS) до и через час после приема препарата. Положительной считается пробы, в результате которой отмечается улучшение по шкале не менее чем на 30%. В настоящее время вместо острой фармакологической пробы рекомендовано проводить оценку эффективности терапии спустя 1–3 месяца после инициации противопаркинсонической терапии.

Для выявления и оценки выраженности НМС существуют специальные шкалы, рекомендованные Международным обществом двигательных расстройств: опросник НМС (NMS assessment scale (NMSS)) и анкета НМС (PD NMS Questionnaire) [7]. Последняя состоит из 30 вопросов, на которые следует ответить «да» или «нет». Опросник заполняется самими пациентами, а также их родственниками. В анкете NMSS по мере увеличения количества баллов увеличивается выраженность НМС.

■ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Среди спектра всех недвигательных симптомов БП нервно-психические нарушения (НПН) занимают особое место в связи с их клиническим разнообразием и их значимым влиянием на качество жизни пациентов и их родственников. Под НПН понимают нарушения со стороны психической сферы, имеющие в основе структурные и/или нейрохимические изменения головного мозга. К таким расстройствам у пациентов с БП можно отнести когнитивные, эмоционально-аффективные, поведенческие, психотические расстройства, нарушения сна и бодрствования.

Когнитивные нарушения

В соответствии с клиническими рекомендациями РФ 2021 (Россия) рекомендуется проводить скрининговое исследование когнитивных функций всем пациентам с БП [1] в связи с их большой распространенностью. Наличие умеренных когнитивных нарушений (КН) на ранних стадиях БП является предиктором развития деменции. Для выявления КН применяется ряд нейропсихологических шкал, наиболее удобными в клинической практике являются краткая шкала оценки психического статуса и Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Концепция КН описывает состояние снижения когнитивных функций, которое недостаточно серьезно для постановки диагноза деменции с рядом различных когнитивных профилей. Легкие и умеренные когнитивные нарушения (ЛКН) при БП неоднородны по своей природе, что нужно учитывать при анализе данных нейропсихологического тестирования. Наиболее характерные и распространенные ЛКН связаны с исполнительной функцией, то есть способностью планировать, организовывать, контролировать и регулировать целенаправленное поведение. Считается, что лобные доли лежат в основе многих ключевых исполнительных процессов, поэтому лобно-стриарная дисфункция является вероятной основой для большей части когнитивных изменений при БП. Нередко у пациентов на начальных этапах заболевания преобладает дисфункция задних областей мозга с развитием зрительно-пространственных и зрительно-перцептивных нарушений, выражающихся в трудности ориентации тела в пространстве, снижении зрительного внимания и памяти, сложности в конструировании, линейной ориентации и распознавании объектов.

В третьем случае КН являются следствием дисфункции гиппокампа или височной области, что приводит к преимущественно амнестическому типу нарушений. В соответствии с классификацией ЛКН при БП разделены на следующие подтипы (домены): внимание и рабочая память, исполнительные функции, язык, память и зрительно-пространственный. Для целенаправленного выявления того или иного подтипа ЛКН необходимо применять соответствующие тесты [8–10].

КН также разделяют по количеству вовлеченных в патологический процесс когнитивных доменов, придавая значение связи между определенными моторными и/или немоторными симптомами БП и характером когнитивных расстройств. Так, например, у лиц с изначально мультидоменным когнитивным профилем (недофаминергические механизмы лежат в основе когнитивной дисфункции) быстро развиваются нарушение ходьбы и постуральные нарушения, в то время как лица с tremordominантной формой БП подвержены меньшему риску развития снижения когнитивных функций. Независимо от того, рассматривается поздняя или ранняя стадия болезни, «нетреморные» варианты сопровождаются широким спектром немоторных проявлений, среди которых ранними НМС являются вегетативные, а поздними – когнитивные [11].

Лечение пациентов с когнитивными расстройствами при БП определяется тяжестью когнитивного дефекта и его влиянием на разные стороны повседневной жизни пациента, а также основным и сопутствующими заболеваниями. Подходы к лечению принципиально разнятся в зависимости от того, достигают ли КН степени деменции. Они включают как лекарственные, так и немедикаментозные методы и подразумевают коррекцию не только когнитивных, но и других нервно-психических (поведенческих, психотических, аффективных) нарушений. КН могут быть прямым следствием приема препаратов с седативным и холинолитическим действием, бета-адреноблокаторов, что подчеркивает важность анализа и коррекции сопутствующей медикаментозной терапии. Основной целью лечения ЛКН является профилактика развития деменции и уменьшение их влияния на жизнь пациента. По мере возможности рекомендуется отмена препаратов с потенциально негативным действием на когнитивные функции у всех пациентов с БП. Эффективными могут быть нефармакологические методы коррекции КН – варианты неинвазивной стимуляции мозга с использованием трансмагнитной стимуляции мозга, упражнения для стимуляции когнитивных функций (проведение когнитивного тренинга) для улучшения повседневной активности. При этом назначение антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) не рекомендуется для коррекции ЛКН ввиду отсутствия доказанной эффективности и повышения частоты нежелательных явлений. При развитии легкой и среднетяжелой степени деменции рекомендовано применение АХЭП и мемантин (20 мг в сутки) [1].

При лечении КН при БП немаловажную роль отводят ноотропным препаратам полимодального действия, которые сочетают в себе ряд эффектов (нейропротекторный, нейротрофический, сосудистый и др.). Примером такого препарата, применяемого для коррекции неврологических и психических симптомов, связанных с нейродегенеративным процессом, является винпоцетин (кавинтон). Один из нейропротекторных механизмов препарата обусловлен влиянием на потенциалзависимые Na^+ - и Ca^{2+} -каналы и увеличением в тканях цГМФ и цАМФ. Многочисленные исследования показали, что препараты, повышающие уровни цАМФ или цГМФ, облегчают спонтанную и вызванную кортикостриарную передачу [12], что является особенно ценным

при связанной с БП дисфункцией функциональных петель «таламус – базальные ганглии – кора», играющих важную роль в таких процессах, как двигательные функции, познание и память, поведение, эмоции и др. Еще один важный механизм действия кавинтона опосредуется через стимуляцию нейротрофического фактора мозга (BDNF). BDNF участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в центральной нервной системе, способствует функциональному созреванию нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [13]. Установлено, что снижение экспрессии BDNF наблюдается при болезни Альцгеймера и других формах деменции, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и ряде психиатрических заболеваний [14]. В связи с тем что кавинтон препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков) [15, 16], полученные результаты позволяют рекомендовать применение винпоцетина (30 мг/сут) для лечения не только цереброваскулярных, но и нейродегенеративных заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности.

Эмоционально-аффективные нарушения

Среди немоторных нарушений при БП депрессия и тревога, по результатам многочисленных исследований, являются независимыми от двигательного дефицита факторами. Они могут возникать как на протяжении всего течения болезни, так и даже предшествовать двигательным симптомам. Депрессия при БП может носить эндогенный и экзогенный характер. Экзогенная депрессия связана с реакцией пациента на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание. Эндогенная депрессия связана с дефицитом моноаминов (дофамин, серотонин и норадреналин), возникающим в результате нейродегенеративного процесса в подкорковых ядрах, префронтальной коре и стволе мозга, что является, по-видимому, общим в патогенезе развития БП и депрессии [17]. Частыми признаками депрессии у пациентов с БП служат стойкое угнетение настроения, торможение интеллектуальной и моторной деятельности, ангедония, снижение аппетита, изменение веса, быстрая утомляемость, нарушение сна, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, суицидальные мысли, различные соматовегетативные нарушения. В то же время такие характерные для эндогенной депрессии симптомы, как чувство вины, ощущение жизненного краха или самобичевания, встречаются при БП существенно реже. Симптомы депрессии претерпевают изменения в процессе течения заболевания. Обычно более выраженные аффективные нарушения наблюдаются в первые три года болезни, затем происходит адаптация к заболеванию и личностная переработка ситуации со снижением психоэмоциональной реакции на болезнь. По мере прогрессирования заболевания в структуре депрессии все более значимое место занимает апатия [17].

Повышенная тревожность – одна из характерных черт так называемой паркинсонической личности. Некоторые авторы считают тревогу психологической реакцией на болезнь. Однако повышенная частота тревожных расстройств отмечается задолго до появления клинических симптомов БП, что подтверждает связь тревоги при БП

с нейротрансмиттерными расстройствами (нарушение синтеза норадреналина, серотонина, дофамина, ГАМК) [18]. Тревожные расстройства при БП могут проявляться в виде общего беспокойства, усталости, быстрой утомляемости, нарушения концентрации внимания, повышенной раздражительности, мышечного напряжения, нарушения сна и др. Факторами риска повышенной тревожности являются женский пол, стадия БП, другие немоторные симптомы (когнитивные нарушения и депрессия). Отмечено, что в 90% случаев панические атаки возникают в период «выключения», когда заканчивается действие противопаркинсонических средств и возникает нарастание двигательных нарушений. Иногда симптомы тревоги развиваются при передозировке дофаминергических средств. Показано, что уровень тревожности пациентов возрастает с развитием болезни и усилением выраженности двигательных нарушений [17].

Апатия проявляется снижением эмоциональности, работоспособности, мотивации и интереса к окружающему. Апатия часто ошибочно диагностируется как депрессия при БП, хотя в ряде случаев может с ней сочетаться. Также апатия часто сочетается с когнитивным дефицитом и дневной сонливостью. Депрессия и апатия проявляются такими общими симптомами, как гипомимия, снижение интереса к увлечениям, социальная изоляция. Предполагают, что при апатии у пациентов с БП нарушается функция лобной коры. Сочетание апатии и депрессии при БП может быть обусловлено дисфункцией структур лимбической системы и медиоорбитальной префронтальной коры, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. Диагностические критерии апатии, используемые в неврологической практике, включают снижения мотивации (в течение ≥ 4 недель) наряду с наличием по крайней мере 2 из 3 характеристик апатии: ограничения целенаправленного поведения, снижения когнитивной активности, эмоциональных реакций (как на позитивные, так и на негативные стимулы). Симптомы апатии должны достигать степени клинической значимости при нарушении какого-либо аспекта повседневной активности пациента [19].

Эмоционально-аффективные нарушения при БП отличаются стойкостью и в целом хуже поддаются лечению, чем таковые в общей популяции. Правильная коррекция дофаминергической терапии, в том числе назначение агонистов дофаминовых рецепторов, сама по себе может дать эффект, сравнимый с действием антидепрессантов. Было доказано, что адекватная коррекция моторных расстройств противопаркинсоническими препаратами способна ослабить реактивную (ситуационную) депрессивную симптоматику [20]. В большинстве случаев, когда оптимизация противопаркинсонической терапии не привела к существенному уменьшению выраженности депрессивной симптоматики и тревоги, необходимо назначить антидепрессанты. Поскольку, помимо дофаминергического дефицита, в патогенезе депрессии у пациентов с БП большое значение имеют серотонинергическая и норадренергическая дисфункции в лимбической системе мозга, для успешного лечения эмоционально-аффективных нарушений должны применяться лекарственные препараты, влияющие на указанные нейротрансмиттерные системы. Для коррекции депрессии и тревоги при БП применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Сегодня лечение депрессии остается эмпирическим и может включать применение антидепрессантов различных фармакологических групп, которые имеют свои недостатки и преимущества.

СИОЗС, типичным представителем которых является пароксетин (рексетин), остаются препаратами первого ряда и антидепрессантами, которые чаще всего назначаются для лечения депрессии и тревоги при БП, учитывая их благоприятную переносимость, особенно пожилыми, удобство применения и отсутствие необходимости в длительном титровании дозы. Пароксетин, в частности, эффективно уменьшает проявления депрессии и тревоги у пациентов с аффективными расстройствами, хорошо переносится пациентами с сопутствующей соматической патологией.

В лечении тревожных расстройств при БП могут быть назначены небольшие дозы короткодействующих бензодиазепинов, однако необходимо учитывать, что при их применении повышается риск падений, кроме того, могут усугубляться когнитивные, вегетативные нарушения, нарушения сна и даже ограничение подвижности. В связи с этим СИОЗС являются препаратами первого выбора при лечении панических расстройств [21].

Психотические нарушения

Психотические нарушения (ПН) при БП образуют широкий спектр, в рамках которого условно можно выделить следующие типы: экстракампильные (малые) галлюцинации, истинные галлюцинации различных модальностей (зрительные, слуховые, тактильные, соматические, мультимодальные), иллюзии, бредовые расстройства, делирий.

Типичным для ранних этапов заболевания является появление размытых зрительных галлюцинаций в форме ощущения присутствия кого-либо или чего-либо в комнате, которые называют экстракампинными галлюцинациями [22]. Такое название они получили вследствие того, что присутствие ощущается на крайней периферической границе поля зрения, позади или рядом с пациентом. Эти галлюцинации могут также быть в виде ощущения бокового движения (в основном животные или тени, бегущие где-то в стороне). Экстракампильные галлюцинации часто являются начальным этапом развития ПН, предвещая появление более выраженных их вариантов.

Истинные галлюцинации представляют собой непроизвольно возникающие у бодрствующего человека чувственно яркие ощущения и образы, проецирующиеся в окружающее пространство и носящие характер объективной реальности. Зрительные галлюцинации (ЗГ) разделяют на простые и комплексные (сложные). Простые ЗГ характеризуются отсутствием формы воображаемого объекта и чаще представлены вспышками света или цветовыми фотопсиями. Иногда это могут быть геометрические фигуры, которые движутся в окружающем пространстве. Комплексный или сложный галлюциноз характеризуется четкими и определенными видениями, имеющими форму (животные, предметы, люди). Зрительные галлюцинации могут сопровождаться бредом, связанным с ними по содержанию, который таким образом можно рассматривать как их вторичную бредовую интерпретацию [23].

Слуховые галлюцинации встречаются реже. Они проявляются «внешними» голосами, звоном, шумом, шаркающими шагами, стуком в дверь. Пациент может «слышать», как его окликают по имени, слышать музыку или шепот. «Внутренний голос», директивно отдающий команды пациенту, не характерен. Слуховые галлюцинации чаще всего сопровождают зрительные галлюцинации и соответствуют им

по содержанию (например, пациент слышит голос привидевшегося человека), но у небольшой части пациентов (примерно 10%) описаны изолированные слуховые галлюцинации.

Галлюцинации иных модальностей: возможны обонятельные, вкусовые, тактильные, соматические галлюцинации.

Иллюзии являются искажением восприятия реально существующих предметов. Иллюзии нельзя считать начальным этапом развития ПН, они могут появляться как до зрительных галлюцинаций, так и на фоне развернутой полиморфной психотической симптоматики.

Бредовые нарушения: наиболее часто встречаются бред ревности и супружеской неверности, ущерба, преследования, отношения. К особой разновидности бредоподобных нарушений относятся синдромы, связанные с нарушением идентификации людей, домашних животных, предметов, окружающей обстановки [23].

Делирий характеризуется эпизодами острой спутанности сознания, сопровождающейся флюктуирующими нарушениями внимания, вегетативной активацией, дезориентацией во времени и пространстве, нарушением интерпретации событий и восприятия внешних стимулов, исчезновением критики, мультимодальными галлюцинациями и бредом.

К основным факторам риска развития ПН относятся когнитивные нарушения, пожилой возраст, продолжительность заболевания, наличие нарушений сна, депрессии, сенсорной депривации (например, слепоты или глухоты). Некоторые варианты ПН (например, экстракампильные или зрительные галлюцинации) у пациентов с БП могут развиваться на фоне относительно сохранного когнитивного статуса, но и в этом случае они служат предикторами последующего когнитивного снижения. Раннее развитие ПН (в первые годы заболевания – на фоне легких проявлений паркинсонизма и применения малых доз противопаркинсонических средств) свидетельствует в пользу деменции с тельцами Леви. К основным провоцирующим факторам относятся действие противопаркинсонических и седативных средств, интэркуррентные заболевания (инфекции, цереброваскулярные и соматические заболевания), метаболические нарушения, травмы, оперативные вмешательства, особенно проводимые под общей анестезией, дегидратация, интоксикации и болевые синдромы.

При появлении галлюцинаций и психозов в первую очередь рекомендуются выявление и коррекция возможных провоцирующих психотические нарушения факторов (обезвоживания, инфекции, декомпенсации сопутствующего соматического заболевания, изменения схемы приема противопаркинсонических препаратов). Целесообразна коррекция противопаркинсонической терапии с переходом на монотерапию препаратами леводопы и ее производными. Далее в порядке очередности проводятся [1]:

- 1) отмена холинолитиков;
- 2) отмена амантадинов;
- 3) отмена ингибиторов МАО-Б;
- 4) снижение дозы агонистов дофаминовых рецепторов;
- 5) назначение антихолинэстеразных препаратов;
- 6) назначение атипичных нейролептиков.

Нарушения сна и бодрствования

Нарушения сна обнаруживаются у 80–90% пациентов с БП и затрагивают весь цикл «сон – бодрствование». Наиболее частыми жалобами являются частые пробуждения, сокращение времени сна (ранние пробуждения), никтурия, скованность, снижение подвижности (трудности изменить положение тела в постели) и болезненная дистония. Основные нарушения сна при БП представлены инсомнией, повышенной дневной сонливостью, нарушением поведения в фазу быстрого сна. Причиной их возникновения предположительно является дегенерация центральных стволовых структур и таламокортикальных путей [24].

Инсомния при БП представлена пресомническими расстройствами – нарушениями засыпания, интрасомническими нарушениями – частыми ночных пробуждениями (фрагментарностью сна) и ранними утренними пробуждениями. При этом значительно снижаются общая продолжительность и эффективность сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели). Постсомнические расстройства проявляются утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна. Нужно помнить, что инсомния может являться возможным нежелательным эффектом амантадина, поэтому прием препарата должен осуществляться в первой половине дня или задолго до сна.

Выраженная дневная сонливость наблюдается у 50% пациентов с БП, значительно влияя на качество их жизни [25]. Сонливость вызывает нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, может явиться причиной дорожно-транспортных происшествий и травм. Причинами сонливости могут быть заболевание само по себе, фрагментация ночного сна, побочные эффекты антипаркинсонических препаратов. У пациентов с гиперсомнией наблюдается более тяжелое течение БП и когнитивных нарушений. При этом отмечено сочетание гиперсомнии с более быстрым прогрессированием когнитивных нарушений [26].

Среди всех видов расстройств сна при БП особое внимание уделяется нарушению поведения в фазе быстрого сна (REM-фаза), которое представляет собой форму парасомнии, характеризующуюся двигательной и/или речевой активностью, соответствующей содержанию сновидений, с потерей нормальной атонии скелетной мускулатуры, что позволяет пациенту физически «осуществлять» свои сны. Данное расстройство встречается примерно у 30–58% пациентов с БП и сочетается с более быстрым прогрессированием когнитивных нарушений, присоединением зрительных галлюцинаций [27]. Нередко нарушения поведения в REM-фазу сна задолго предшествуют развитию двигательных симптомов у пациентов с БП, а многими специалистами могут рассматриваться как один из важных предрасполагающих факторов развития паркинсонизма. Проявлениями рассматриваемой патологии являются разговор, крики, ругань, плач или смех во сне, сопровождающиеся общей двигательной активностью, которая варьирует от отдельных толчков до сложных движений, в результате которых могут быть получены травмы как у самого пациента, так и у находящихся рядом лиц. Поведение пациента отражает переживаемое сновидение, которое по своему содержанию наиболее часто представлено преследованием, нападением животных или людей, падением со скалы, скорой или спором с кем-то. Чаще проявляется ищущими, хватающими движениями, жестикуляциями, падениями с кровати, криками, ударами кулаками или ногами, поскольку сновидения часто

включают агрессивные компоненты. У ряда пациентов наблюдаются сложные действия, имитирующие движения во время приема пищи, курения, танцев, сексуально-го поведения и включающие длительную речь, пение и др. Необходимо помнить, что усугубление рассматриваемой патологии возможно при повышении дозы дофаминергических средств, назначении некоторых антидепрессантов, липофильных бета-блокаторов (бисопролол).

Объективная детализация сна при БП с помощью полисомнографии показывает фрагментацию сна, низкую эффективность сна, отсутствие атонии во время REM-фазы сна, периодические движения конечностей во сне, а также специфические ЭЭГ-паттерны (короткая латентность сна, отсутствие веретен сна, отсутствие или значительное сокращение медленного сна), отражающие нарушение таламокортикалъного возбуждения.

При лечении инсомнии также необходима оптимизация дофаминергической терапии. Немаловажное значение придается коррекции циркадных нарушений и соблюдению гигиены сна. Эффективными могут быть Мелатонин 3–6 мг перед сном пациентам с легкими или умеренными нарушениями, а также бензодиазепиноподобные средства (зопиклон 7,5 мг) временно (длительностью не более 4 недель) пациентам с эпизодическими нарушениями засыпания или при психофизиологической инсомнии. Из немедикаментозных методов лечения хорошо зарекомендовала себя когнитивно-поведенческая терапия и светотерапия. Также необходимо адекватное лечение недвигательных симптомов БП, нарушающих сон, таких как депрессия, тревога, галлюцинации, боли, нейрогенный мочевой пузырь,очные апноэ и др.

При лечении нарушений поведения в фазе быстрого сна в первую очередь нужно обратить внимание на схемы приема противопаркинсонических препаратов, так как возможно усугубление данного расстройства при повышении дозы дофаминергических средств, назначении липофильных бета-блокаторов. Из лекарственных препаратов рекомендован клоназепам за 40 минут до сна, мелатонин, модафинил. Ривастигмин с постепенной титрацией дозы до 3–12 мг/сут рекомендован пациентам с проявлениями нарушений поведения в фазе быстрого сна и деменцией для уменьшения тяжести когнитивных нарушений и парасомнии [1].

Вегетативные нарушения

Развитие вегетативной дисфункции – одно из характерных проявлений БП, связанное с поражением вегетативных структур ствола головного мозга, боковых рогов спинного мозга, периферической вегетативной нервной системы. Но, в отличие от других форм паркинсонизма, не достигает таких выраженных степеней, как при атипичных формах паркинсонизма, и развивается на развернутых стадиях заболевания спустя 5–10 лет и более. Вегетативные нарушения включают в себя сердечно-сосудистые нарушения (20–63%), желудочно-кишечные расстройства (20–97%), мочеполовые нарушения (60–92%), кожно-трофические нарушения (20–34%), нарушения терморегуляции (10–50%) [28].

Сердечно-сосудистые нарушения при БП представлены ортостатической гипотензией (ОГ), постпрандиальной гипотензией (чрезмерное снижение АД после приема пищи), артериальной гипертензией в положении лежа, нарушением вариабельности сердечного ритма, которое выражается в значительном его снижении, а также в недостаточных симпатических влияниях на сердечный ритм. Наиболее простым

методом диагностики ОГ является ортостатическая проба. Проводят измерение АД в положении лежа (перед этим пациент должен лежать не менее 10 минут), а затем после вставания (не ранее 3-й минуты). Падение систолического давления не менее чем на 20 мм рт. ст. и/или диастолического не менее чем на 10 мм рт. ст. будет свидетельствовать о наличии ОГ. Необходимо отметить, что ОГ может проявляться в двух вариантах:

- инициальный вариант, при котором симптомы гипоперфузии головного мозга возникают сразу после перемены положения тела из горизонтального в вертикальное и делятся непродолжительное время (до нескольких минут);
- отставленный вариант, когда симптомы возникают при длительном стоянии (более 3 минут).

Для диагностики ОГ, связанной непосредственно с БП, нужно проанализировать наличие других причин, приводящих к снижению АД: гиповолемия (рвота, диарея, лихорадка, ограниченное поступление жидкости); прием препаратов, снижающих артериальное давление.

Лечение ОГ должно начинаться с восполнения адекватного объема жидкости и устранения отягчающих факторов (алкоголь, диуретики, трициклические антидепрессанты, венодилататоры (нитраты), антигипертензивные средства (альфа- и бета-адреноблокаторы)). Рекомендуется прием кофе по утрам, увеличение потребления соли (до 2 г/сут), ношение эластичных чулок и поднятие изголовья кровати во время ночного сна на 15–20 см. Необходимо пересмотреть схемы приема противопаркинсонических препаратов со снижением дозы леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов, начиная с последних. При этом всегда есть риск ухудшения паркинсонических симптомов, который может быть уменьшен за счет перевода пациента на агонисты дофаминовых рецепторов пролонгированного действия с соблюдением правил титрования. Также рекомендован прием домперидона, флудрокортизона в дозе 0,1–0,4 мг в вечернее время или мидодрина 15–50 мг/сут [1].

Желудочно-кишечные расстройства также являются частыми немоторными симптомами болезни Паркинсона. Было установлено, что замедление моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушение регуляции оси мозг – кишечный тракт коррелирует с тяжестью БП. Нарушения вовлекают все уровни ЖКТ и проявляются в основном избыточным застоем слюны (70% пациентов), дисфагией (52%), гастрапезом (34–45%) и запорами. Затруднение опорожнения ЖКТ является одним из наиболее важных предикторов нарушения питания при БП и может предсказывать развитие выраженных когнитивных нарушений [29]. Задержка опорожнения желудка может отрицательно влиять на лекарственный контроль моторных симптомов, приводя к непредсказуемым колебаниям уровней дофаминергических препаратов, ухудшая двигательные симптомы паркинсонизма. Лечение запора должно происходить поэтапно, с применением сначала нефармакологических методов, а затем, в случае их неэффективности, фармакотерапии. Лечение запора при БП начинают с изменения стиля жизни с увеличением физической активности и модификации диеты с применением волоконных пищевых добавок. По возможности рекомендована минимизация приема или отмена препаратов, усугубляющих запор. Из медикаментозных препаратов рекомендовано применение осмотических и раздражающих слабительных средств. Домперидон ускоряет опорожнение желудка и снижает дофаминергические желудочно-кишечные симптомы (блокирует периферические эффекты

препарата допа и ее производные, стимулирует моторику ЖКТ), назначается 10 мг за 20–30 минут до еды 3 раза в день. Не рекомендуется применение метоклопрамида, который оказывает периферическое и центральное действие, в связи с которым могут ухудшиться двигательные симптомы паркинсонизма и дискинезии, усиливаться гипотензия, особенно у пациентов с периферической вегетативной недостаточностью.

Нарушения мочеиспускания при БП включают императивные позывы, учащенное мочеиспускание, никтурию, неполное опорожнение мочевого пузыря, недержание мочи и др. Наиболее распространена гиперрефлексия детрузора, в то время как его пониженная активность встречается реже. Гиперактивность детрузора проявляется никтурией с учащенными позывами в дневное время или без них, а недержание мочи является признаком только поздних стадий БП. Наиболее частым симптомом является никтурия: более 60% пациентов с БП сообщают, что им приходится вставать в туалет более двух раз за ночь. Однако частое совпадение никтурии и первичных нарушений сна у пациентов с БП делает этот симптом трудным для наблюдения и лечения [29]. Для правильной оценки состояния мочевыделительной системы рекомендовано проведение уродинамического исследования, которое позволит получить информацию об объеме мочевого пузыря, чувствительности, объеме остаточной мочи, наличии/отсутствии недержания мочи. Также полезными могут быть различные опросники (опросник функции тазовых органов и гиперактивного мочевого пузыря, шкала симптомов нижних мочевыводящих путей). Выявлены парадоксальные сокращения мышц антагонистов уретрального сфинктера, коррелирующие с нарушением опорожнения мочевого пузыря в период «выключения» [24]. Для коррекции нарушения мочеиспускания могут применяться следующие немедикаментозные приемы: 1) восстановление контроля над мочевым пузырем достигается путем полного его опорожнения через каждые несколько часов в течение суток, исключая время ночного сна; 2) ограничение продуктов, которые могут раздражать мочевой пузырь и вызывать учащенное мочеиспускание: чай и кофе, цитрусовые, острые пищи, шоколад, искусственный заменитель сахара; 3) упражнения для тренировки мышц тазового дна.

Нарушение терморегуляции проявляется в виде непереносимости жары и холода, пароксизмального гипергидроза и других нарушений потоотделения. Пациенты, плохо переносящие высокие температуры, как правило, жалуются на прилив тепла и головокружение после физической нагрузки или в жаркий день. Описаны гипо- и гипергидроз, гипогидроз чаще встречается в нижних конечностях, а гипергидроз – на верхней части туловища, шее и лице. Гипергидроз в области головы и шеи может быть компенсаторной реакцией на нарушения потоотделения в других частях тела. У части пациентов профузное потоотделение может отмечаться на всей поверхности тела. Пароксизмальный гипергидроз может возникать у пациентов в off-периоде. Патоморфологические исследования показывают, что в основе нарушений терморегуляции лежат нейродегенеративные изменения, затрагивающие не только преганглионарные и ганглионарные симпатические нейроны, но и центральные структуры вегетативной регуляции (таламус и др.) [30].

Нарушения центральной температуры тела при БП требуют оптимизации дофаминергической терапии, которая позволяет уменьшить связанную с гипертермией утомляемость, устраниить температурный дискомфорт и улучшить выполнение

физической нагрузки. Коррекция нарушений потоотделения является одним из наиболее сложных аспектов терапии БП. К консервативным методам лечения локально-гипергидроза относится поверхностная аппликация антихолинергических препаратов (гликопиролат). В ряде исследований было продемонстрировано безопасное и эффективное применение ботулотоксина в лечении гипергидроза в области подмышечных впадин, лица и ладоней [30].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БП представляет собой комплекс моторных и немоторных симптомов, обусловленный параллельными, а в отдельных звеньях и общими патофизиологическими дофаминергическими и недофаминергическими процессами. Осведомленность и своевременное выявление НМС, а также их правильная оценка позволят вовремя выбрать правильные стратегии в лечении, что значительно улучшит социальную адаптацию и качество жизни пациентов с БП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Clinical guidelines Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest parkinsonism syndrome*. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-bolezni-parkinsona-vtorichnyi-parkinsonizm-i-drugie-zabolevanija/> (accessed 28 April 2022). (in Russian)
2. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):717–723. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018
3. Titova N.V., Chaudhuri K.R. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg. *Ann of Clin and Exper Neurol*. 2017;11(4):5–18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1. (in Russian)
4. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):907–914. doi: 10.1007/s00702-016-1667-6
5. Katunina E., Titova N. The epidemiology of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (cohort and other studies). *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:91–110. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.012
6. Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014;14(5):310–322. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741
7. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22(13):1901–1911. doi: 10.1002/mds.21596
8. Foltynie T., Brayne C.E., Robbins T.W. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127(Pt 3):550–560. doi: 10.1093/brain/awh067
9. Musilović D., Schmand B., Speelman J.D. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(6):920–932. doi: 10.1017/S1355617707071160
10. Lewis S.J., Foltynie T., Blackwell A.D. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):343–348. doi: 10.1136/jnnp.2003.033530
11. Slobodin T.N., Starovoitova G.A. Non-motor disorders in Parkinson's disease in terms of clinical portraits of patients. Therapeutic approach. *Neuronews*. 2016;8(82):29–34. (in Russian)
12. West A.R., Grace A.A. The nitric oxide-guanylyl cyclase signaling pathway modulates membrane activity States and electrophysiological properties of striatal medium spiny neurons recorded in vivo. *J Neurosci*. 2004;24(8):1924–1935. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4470-03.2004
13. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9(5):580–586.
14. Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(6):311–322. doi: 10.1038/nrneurol.2009.54
15. Gulyás B., Tóth M., Schain M. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: a PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [(11)C]vinpocetine. *J Neurol Sci*. 2012;320(1-2):110–117. doi: 10.1016/j.jns.2012.06.026
16. Skoromet A.A., Aliev K.T., Lalaian T.V. Cognitive functions and treatment of their impairment in elderly patients with the vertebrobasilar insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(4):18–24. (in Russian)
17. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1–2):54–58. (in Russian)
18. Shiba M., Bower J.H., Maraganore D.M. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*. 2000;15(4):669–677.
19. Nodel M.R. Apathy in Parkinson's disease patients. *Neurol Neuropsych Psychosom*. 2014;6(1):80–84. (in Russian)
20. Levin O.S. Diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Atmosphere. Nervous diseases*. 2006;2:2–8. (in Russian)
21. Chakhava V.O., Budtueva F.S., Borukaev R.R. Efficacy of adepres (paroxetin) in generalized anxiety disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(8):25–29. (in Russian)

22. Alenikova O.A. Visual hallucinations in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):106–113. (in Russian)
23. Levin O.S., Anikina M.A., Shindrieva N.N. Psychotic disorders in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(6):82–88. (in Russian)
24. Tavadian Z.D., Bakunts G.O. Nonmotor signs of Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):81–85. (in Russian)
25. Dhawan V., Healy D.G., Pal S. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2006;35(3):220–228. doi: 10.1093/ageing/afj087
26. Gjerstad M.D., Aarsland D., Larsen J.P. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(10):1544–1546. doi: 10.1212/wnl.58.10.1544
27. Nodel M.R. Sleep and awakening disorders in Parkinson's disease: comprehensive approach to therapy. *Neurol Neuropsych Psychosom*. 2012;4(1):43–48. doi: 10.14412/2074-2711-2012-360. (in Russian)
28. Makhmudov M.M., Fedorova N.V., Bril E.V. Autonomic disorders against the background of chronic bilateral electrostimulation of the subthalamic nucleus in parkinson's disease (literature review). *Farmateka*. 2019;26(9):21–25. doi: 10.18565/pharmateca.2019.9.21-25. (in Russian)
29. Goncharova Z.A., Gelpey M.A., Mutalieva H.M. Non-motor manifestations in patients with Parkinson's disease. *South Rus J of Therap Pract*. 2021;2(4):73–78. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78. (in Russian)
30. Coloman I.I., Levin O.S. Thermoregulatory dysfunction in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-2):69–75. doi: 10.17116/jneuro202112110269. (in Russian)