

*На правах рукописи*

**КУЗНЕЦОВ НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**

**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И СОСУДИСТЫЙ  
ПАРКИНСОНИЗМ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

14.00.13 – нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**МОСКВА - 2009**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:**

академик РАМН, профессор

**Евгений Иванович Гусев**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Сергей Викторович Котов**

доктор медицинских наук, профессор

**Валерий Петрович Зыков**

**Ведущая организация:**

Московская Медицинская Академия им. М.И. Сеченова

Защита диссертации состоится «28» декабря 2009 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 при ГОУ ВПО РГМУ Росздрава по адресу: 117997, г. Москва ул. Островитянова, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «27» ноября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, профессор

**Леонид Васильевич Губский**

Болезнь Паркинсона (БП) - одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, приводящее к выраженному неврологическому дефициту и нарастающей инвалидизации. Частым следствием цереброваскулярных расстройств является синдром сосудистого паркинсонизма. В основе указанных состояний лежит прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов nigростриарных систем и приводящая в конечном итоге к выраженным двигательным нарушениям, значительному ограничению социально-бытовой адаптации и снижению качества жизни пациентов (Гусев Е.И. и соавт., 2000; Голубев В.Л., 2001). Заболеваемость и распространенность БП увеличиваются с возрастом, достигая 55 случаев на 100 000 населения до 70 лет, и 220 случаев на 100 000 населения в возрасте до 85 лет (Каменецкий В.К., 2001; Fahn S., 1995). По данным ВОЗ, в 90-е годы около 4 миллионов человек в мире страдало БП, что составило 0,06% населения (Отчет ВОЗ, 1997). На 2001 год в Европе, включая Россию, проживало около 5 млн. больных БП (EPDA, 2002).

Дифференциальная диагностика БП и сосудистого паркинсонизма сопряжена с определенными сложностями вследствие сходства клинической картины, возможности сочетания нейродегенеративного и сосудистого механизмов развития заболевания. Нуждаются в уточнении клинические и инструментальные критерии диагностики указанных состояний. Актуальной проблемой является выбор адекватной терапии данного контингента больных. Применение дофазаместительной терапии нередко сопряжено с повышенным риском развития нежелательных побочных эффектов. Сложную проблему представляют собой двигательные флюктуации и дискинезии, возникающие спустя 3-5 лет после начала лечения препаратами леводопы и значительно ухудшающие качество жизни больных. Требуют уточнения вопросы оптимизации терапии с учетом гетерогенности патогенеза заболевания. Достижение достаточного уровня ежедневного функционирования и социальной адаптации пациентов с акинетико-

ригидным синдромом, улучшение качества их жизни в течение длительного времени, достигается применением дофазаместительной терапии, агонистов дофаминовых рецепторов (Голубев В.Л., 2002; Гусев Е.И., 2000; Brooks D.J., 2000). Возможности противопаркинсонической терапии в значительной степени ограничиваются возникновением побочных эффектов, необходимостью повышения дозировок лекарственных препаратов.

Большой интерес вызывает возможность применения противопаркинсонических средств вместе с препаратами, оказывающими положительный эффект на церебральный метаболизм, обмен нейротрансмиттеров, антиоксидантные системы. Имеются работы, посвященные изучению эффективности применения антиоксидантов нового поколения, в частности, мексидола в комбинации с леводопой и агонистами дофаминовых рецепторов (Гусев Е.И. и соавт., 2001; Скоромец А.А. и соавт., 2002). Требуют изучения вопросы их применения наряду с противопаркинсоническими средствами, установление оптимальных режимов дозирования, оценка влияния на состояние двигательной сферы и выраженность когнитивных нарушений.

Таким образом, представляется актуальным проведение, посвященного совершенствованию методов диагностики и дифференцированного лечения пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом с применением противопаркинсонических средств и препаратов нейрометаболического действия.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** разработка методов диагностики и дифференцированного лечения пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом с применением противопаркинсонических средств и препаратов нейрометаболического действия.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом с использованием методов нейровизуализации,

исследования кровотока по экстра- и интракраниальным артериям. Оценить эмоциональное состояние и когнитивные функции у данного контингента больных.

2. Выявить клинические и инструментальные дифференциально-диагностические критерии болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизмом.

3. Провести клинический анализ эффективности применения противопаркинсонических и нейрометаболических препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом.

4. Установить показания для проведения активной метаболической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом. Сформулировать рекомендации по применению противопаркинсонических и нейрометаболических препаратов у данного контингента больных.

#### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Установлены основные клинические и инструментальные диагностические критерии, болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма. Выявлено, что наличие лейкоареоза, лакунарных изменений перивентрикулярного и глубинного белого вещества, стенозирующее поражение магистральных артерий головного мозга достоверно чаще встречаются у больных с сосудистым паркинсонизмом. Установлено, что нарушение когнитивных функций, в особенности, при умеренно выраженных двигательных расстройствах, диагностируемое в клинической практике с использованием шкалы MMSE, в большей степени характерно для сосудистого поражения головного мозга, но не для болезни Паркинсона.

Определены показания для проведения регулярной курсовой метаболической терапии у рассматриваемого контингента больных. Установлено, что применение комбинации карнитина, мексидола и пирацетама у больных с сосудистым паркинсонизмом позволяет снизить темпы прогрессирования когнитивных нарушений, обеспечивая положительный эффект терапии в отсутствие наращивания дозировок дофа-

содержащих препаратов. Назначение метаболической терапии пациентам с болезнью Паркинсона обеспечивает повышение эффективности базисной терапии, позволяет предупредить развитие осложнений лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Результаты проведенного исследования расширяют современные представления о механизмах развития БП и сосудистого паркинсонизма, обеспечивают возможности дифференциальной диагностики этих состояний. Выявление изменений мозгового вещества по результатам нейровизуализационных исследований (лакунарные инфаркты, лейкоареоз), оценка состояния сосудистой системы головного мозга обеспечивают возможность диагностики сосудистого паркинсонизма с последующим устранением факторов сердечно-сосудистого риска, своевременного начала антигипертензивной и антиагрегантной терапии. Своевременное и эффективное выявление когнитивных нарушений, в первую очередь, у больных сосудистым паркинсонизмом, позволяет проводить их адекватную коррекцию, что позволяет снизить инвалидизацию больных.

У больных с сосудистым паркинсонизмом применение в комплексном лечении препаратов нейрометаболического действия обеспечивает возможность снижения выраженности когнитивного дефекта, повышает эффективность проводимой противопаркинсонической терапии, в частности, с использованием низких дозировок лекарственных препаратов.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Имеются существенные клинические отличия клинических проявлений БП и сосудистого паркинсонизма. Для больных БП характерно преобладание дрожательной и дрожательно-ригидной форм заболевания, умеренная выраженность когнитивных нарушений преимущественно по подкорковому типу. У пациентов с синдромом сосудистого паркинсонизма преобладают ригидно-акинетические нарушения, наблюдается сочетание подкорковых и кортикальных нарушений высших мозговых функций.

2. Развитие сосудистого паркинсонизма ассоциировано с артериальной гипертензией высокой степени риска, сахарным диабетом 2 типа, перенесенным инфарктом миокарда. Вероятность развития экстрапирамидных и когнитивных нарушений возрастает при сочетании указанных факторов.

3. У больных сосудистым паркинсонизмом по результатам нейровизуализационного обследования выявляются множественные мелкоочаговые изменения (лакунарные инфаркты), выраженный лейкоареоз, тогда как у пациентов с болезнью Паркинсона относительно чаще выявляются атрофические изменения по типу внутренней гидроцефалии при малой частоте очаговых изменений. Ультразвуковые признаки гемодинамически значимого стенозирующего поражения магистральных и интракраниальных артерий достоверно чаще выявляются у больных с сосудистым паркинсонизмом.

4. Применение препаратов нейрометаболического действия (карнитин, мексидол, пирацетам) у больных с болезнью Паркинсона позволяет замедлить прогрессирование течения заболевания, позволяет снизить дозировки противопаркинсонических средств, в частности, дофасодержащих препаратов. Назначение нейрометаболических средств больным с сосудистым паркинсонизмом обеспечивает улучшение когнитивных функций, уменьшение экстрапирамидных расстройств.

#### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения диссертационного исследования докладывались на научно-практических заседаниях кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ. Аprobация работы состоялась 17 марта 2009 года на совместном заседании кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета и ПНИЛ по изучению нарушений мозгового кровообращения ГОУ ВПО РГМУ.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ**

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологических отделений 1 ГКБ им. Н.И. Пирогова, Объединенной клинической больницы УДП РФ, используются при чтении лекционного курса и проведении занятий со студентами лечебного факультета, слушателями ФУВ кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ.

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По материалам исследования опубликованы 16 печатных работ, из них две – в рецензируемых источниках.

## **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, обора литературы, описания использованных методов диагностики и лечения, двух глав, посвященных описанию полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Материал изложен на 158 страницах, иллюстрирован 26 таблицами и 22 графиками. Указатель использованной литературы содержит 241 источник, из которых 186 – работы зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика пациентов и методов исследования**

В основу работы положены результаты обследования 139 пациентов, из них у 69 имелась БП, а у 70 – сосудистый паркинсонизм (СП). Среди обследованных больных - 63 женщины и 76 мужчин в возрасте от 46 до 72 лет (в среднем –  $62,8 \pm 7,9$  лет). Диагноз болезни Паркинсона устанавливался на основании критериев Банка мозга Общества БП Великобритании (UK PDSBB, 1992). Стадия болезни определялась по шкале Hoehn and Yahr (1967).

Критериями включения в исследование явились:

- наличие БП или синдрома сосудистого паркинсонизма;
- согласие больного принимать участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились:



- последствия перенесенного инсульта в каротидной или вертебрально-базиллярной системе со стойким неврологическим дефицитом;
- острый инсульт любой локализации;
- паркинсонизм, возникший вследствие травматического, воспалительного, токсического поражения головного мозга;
- выраженные когнитивные расстройства, препятствующие проведению исследования;
- первичные или метастатические опухоли головного мозга.

Максимальное число заболевших приходилось на возрастную группу 55-65 лет, несколько меньше оказалось пациентов молодого возраста (табл. 1). Преобладали мужчины, однако, в максимальной степени гендерные отличия оказались выражены среди больных младших возрастных групп. Наиболее выраженным преобладание оказалось в возрастных группах 46-50, 51-55 и 56-60 лет, в которых мужчины входили чаще (отличия не носили достоверного характера), в старших возрастных группах отличия не носили достоверного характера и полностью нивелировались среди пациентов в возрасте 71-80 лет. Указанное распределение соответствует результатам исследований, проведенных в российской и европейской популяциях.

**ТАБЛИЦА 1.**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ**

Возраст	Пол		Всего
	мужчины	женщины	
<b>46-50</b>	4 (2,9%)	4 (2,9%)	8 (5,8%)
<b>51-55</b>	8 (5,8%)	7 (5,0%)	15 (10,8%)
<b>56-60</b>	16 (11,6%)	12 (8,6%)	28 (20,2%)
<b>61-65</b>	21 (15,1%)	17 (12,2%)	38 (27,3%)
<b>65-70</b>	17 (12,2%)	14 (10,1%)	31 (22,3%)
<b>71-80</b>	10 (7,2%)	9 (6,5%)	19 (13,7%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>76 (54,7%)</b>	<b>63 (45,3%)</b>	<b>139 (100%)</b>

Группу контроля составили 20 человек, не имевших в анамнезе на момент исследования заболевания нервной системы. Группы больных с БП, ССП и контроля сопоставимы между собой по возрасту и гендерному составу. В зависимости от выраженности и характера клинического синдрома клинической все больные с БП и СП были разделены на две группы: с акинетико-ригидной (72 пациент; 51,8%) и дрожательно-ригидной формами (67 пациентов; 48,2%) (Табл. 2).

Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 12 лет (в среднем –  $5,7 \pm 3,5$  лет). Средний возраст начала заболевания составил  $56,8 \pm 14,4$  года, при этом у пациентов с дрожательной формой возраст дебюта составил  $62,5 \pm 9,7$  года, с акинетико-ригидной формой –  $57,1 \pm 10,5$  года. Наследственная отягощенность имела место у 21 больного - у 9 пациентов родители страдали БП, у 7 больных паркинсонизмом страдали ближайшие родственники, у 4 родственников был диагностирован эссенциальный тремор. Двенадцать пациентов сообщили, что у их родителей во отмечался тремор конечностей и скованность движений, однако диагноз БП не был установлен. У 95 больных наследственность не была отягощена.

**ТАБЛИЦА 2.**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО СТАДИИ И ВЕДУЩЕМУ  
КЛИНИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ**

Клиническая форма	Стадии болезни Паркинсона (по Hoehn and Yahr)					
	1 стадия	1,5 стадия	2 стадия	2,5 стадия	3 стадия	Всего
Акинетико-ригидная	8(5,8%)	15(10,8%)	18(12,9%)	14(10,1%)	17(12,2%)	72 (51,8%)
Дрожательно-ригидная	4(2,9%)	16(11,5%)	20(14,4%)	16(11,5%)	11(7,9%)	67 (48,2%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>12</b> <b>(8,7%)</b>	<b>31</b> <b>(22,3%)</b>	<b>38</b> <b>(27,3%)</b>	<b>30</b> <b>(21,6%)</b>	<b>28</b> <b>(20,1%)</b>	<b>139</b> <b>(100%)</b>

Для установления характера ведущего патогенетического фактора развития заболевания использовались результаты анализа ЭКГ,

мониторирование АД, офтальмоскопия, рентгеноскопии органов грудной клетки, определения в крови уровня холестерина и триглицеридов и фенотипирования выявленной дислиппротеинемии, изучения содержания глюкозы и гликированного гемоглобина в крови и моче. Состояние кровотока по магистральным артериям головы и интракраниальным артериям оценивалось при помощи ультразвуковой доплерографии (Гусев Е.И. и соавт., 2002). При наличии показаний проводились суточное холтеровское мониторирование и эхо-кардиография, МР-ангиография.

Для оценки общего состояния больных была использована визуально-аналоговая шкала (ВАШ) стандартного опросника EuroQoL-5D (Brooks R.G. 1996; EuroQoL Group, 1990), или так называемый «термометр здоровья». Пациент делает отметку на «термометре» в том месте, которое, по его мнению, отражает его состояние здоровья на момент заполнения. Для оценки состояния больных был использован опросник функционального статуса (FSQ), состоящий из 37 вопросов, сгруппированных в 6 подшкал: «основная активность в повседневной жизни», «промежуточная активность в повседневной жизни», «умственное здоровье», «качество общения», «социальная активность», «работоспособность» (Jette A.M. et al., 1987).

Состояние когнитивных функций в процессе лечения оценивалось по результатам стандартного опросника MMSE (Folstein M. et al., 1975). Выраженность депрессивных расстройств оценивалась на основании шкалы Гамильтона (Hamilton F., 1979).

Всем больным была выполнена МРТ головного мозга, анализировались признаки расширения желудочковой системы, расширение базального цистернального пространства, сильвиевых щелей, выраженность диффузного атрофического процесса. С целью количественной оценки показателей рассчитывались индекс тел боковых желудочков и индекс передних рогов, как критерии, в определенной степени отражающие степень выраженности внутренней гидроцефалии. В соответствии с рейтинговыми шкалами оценивались наличие, количество и расположение постишемических

очагов, их преимущественное расположение в подкорковом или перивентрикулярном белом веществе, а также в зонах смежного кровообращения (Liu H. et al., 1992), выраженность лейкоареоза оценивалась полуколичественно (Fazekas H. et al., 1989). Отдельно учитывались количество и локализация лакунарных инфарктов, а также число и расположение «немых» инфарктом мозга – перенесенных очагов ишемии, не имеющих непосредственной связи с клиническими эпизодами цереброваскулярной патологии (ТИА, инсульты).

Для лечения наблюдавшихся больных, наряду с противопаркинсоническими препаратами, использовались лекарственные средства, обладающие нейропротективным и нейротрофическим действием, а также обладающие антиоксидантными свойствами (Табл. 3). Изучение эффективности их применения у больных с БП и СП, включало внутривенное курсовое введение 10 мл 10% раствора карнитина, растворенных в 400 мл изотонического раствора ( $12,8 \pm 1,5$  мг/ кг массы тела) каждые 6 месяцев в сочетании с пирацетамом, который назначался по 800 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 месяцев.

**ТАБЛИЦА 3.**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
ХАРАКТЕРА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ**

	Клинические формы заболевания				Всего
	Акинетико-ригидная		Ригидно-дрожательная		
	М	Ж	М	Ж	
Противопаркинсонические препараты	16	16	15	16	63
Комбинированная терапия	22	18	23	13	76
ВСЕГО	38	34	38	29	139
	72		67		

Мексидол назначался в виде внутривенных инфузий 5% раствора по 4,0 мл на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно, ежедневно, в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму препарата по 0,1 г 3 раза в день в течение 3 месяцев. Курс лечения повторялся каждые 6 месяцев на протяжении 2 лет.

Группу сравнения составили 34 больных паркинсонизмом соответствующего возраста ( $61,8 \pm 9,4$  года), среди которых оказалось 21 мужчина и 13 женщин, которые не получали нейрометаболических препаратов. Основные группы и группа сравнения сопоставимы по возрастному и гендерному составу, и сходной тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии

Клиническое обследование, оценка выраженности неврологического дефицита, характер течения заболевания, психометрическое тестирование проводились до начала лечения, через 12 и 24 месяца наблюдения.

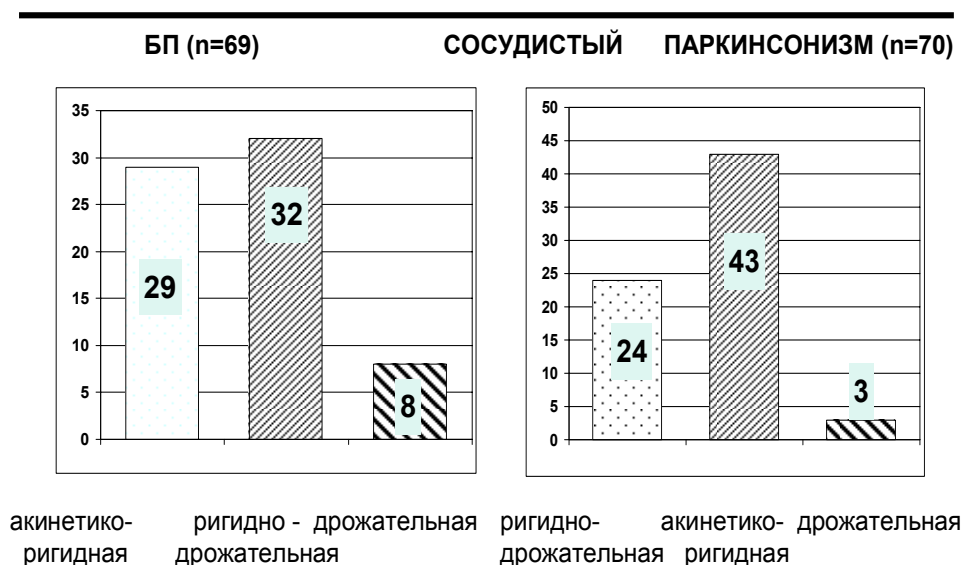
Полученные результаты обработаны статистически с применением программного пакета SPSS 11.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. При анализе межгрупповых различий в распределении качественных признаков использовались  $t$  критерий с использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений и  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Корреляционный анализ параметрических данных проводился по методу Пирсона (коэффициент корреляции  $r$ ), непараметрических признаков - по методу ранговой корреляции Спирмена.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При анализе клинической картины заболевания оказалось, что в обеих группах больных преобладали пациенты с дрожательно-ригидной и акинетико-ригидной формами заболеваниями (Рис. 1). Среди больных с БП оказалось достоверно больше больных с дрожательной или преимущественно дрожательной формами, тогда как среди пациентов с ССП достоверно преобладали больные с акинетико-ригидной формой заболевания ( $p < 0,05$ ). Для больных с цереброваскулярной патологией характерным оказалось

преобладание односторонней симптоматики, при этом на протяжении более длительного периода времени у этих больных сохранялась латерализация неврологического дефекта.

**РИСУНОК 1.  
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**



С наличием сосудистого паркинсонизма оказались тесным образом ассоциированы такие заболевания, как артериальная гипертензия высокой степени риска ( $r=0,433$ ;  $p<0,05$ ), сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа ( $r=0,523$ ;  $p<0,05$ ), перенесенный инфаркт миокарда ( $r=0,365$ ;  $p<0,05$ ) и мерцательная аритмия ( $r=0,377$ ;  $p<0,05$ ). Отсутствовала достоверная связь риска развития СП и гиперхолестеринемия, возраста больных, ангиопатии сетчатки. Более раннее развитие экстрапирамидных нарушений и более тяжелое их течение имело место у пациентов с неэффективным контролем артериального давления и глюкозы крови, с низкой приверженностью к проведению лечения.

При анализе выраженности неврологического дефицита в соответствии со шкалой UPDRS, оказалось, что в обеих группах

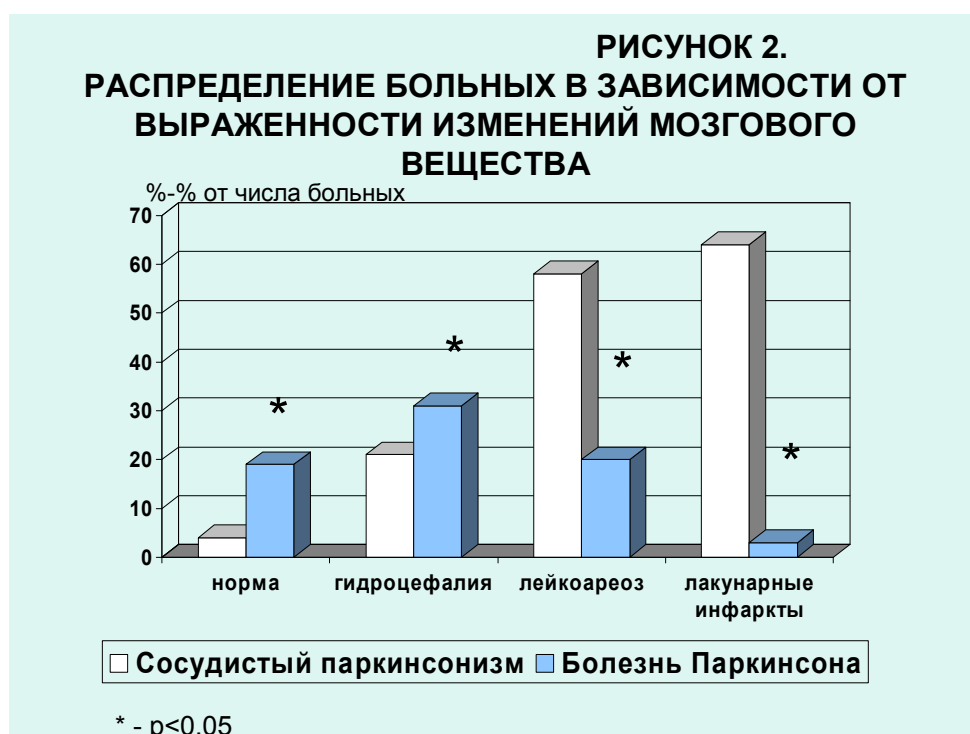
минимальные нарушения имелись у пациентов с преимущественно дрожательной формой заболеваний, тогда как наиболее тяжелые - у больных с акинетико-ригидной формой. Более грубый неврологический дефицит имел место у пациентов с БП, но не с СП.

При анализе состояния когнитивных функций у обследованных больных оказалось, что суммарные значения по шкале MMSE оказались ниже у больных с сосудистым паркинсонизмом ( $24,8 \pm 1,4$ ) по сравнению с БП ( $27,9 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о более выраженных изменениях интеллектуально-мнестических функций. У пациентов с БП преобладали нарушения преимущественно по типу поражения подкорковых структур с замедлением мыслительных процессов, нарушением отсроченного воспроизведения информации, то у больных с СП имели место диффузные изменения, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс как подкорковых, так и корковых структур. Указанные изменения проявлялись элементами речевых и диспрактических нарушений, трудностями формирования речевых ассоциаций.

При анализе результатов нейровизуализационного обследования оказалось, что у пациентов с БП достоверно реже встречались структурные изменения мозгового вещества ( $p < 0,05$ ) и умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия ( $p < 0,05$ ), тогда как лишь в единичных случаях встречались лакунарные инфаркты и умеренно выраженный лейкоареоз (рис. 2). В указанных случаях анализ клинической картины заболевания, характера неврологической симптоматики, отсутствия комплекса факторов сосудистого риска позволяли говорить о БП, но не о СП.

У больных с СП достоверно чаще выявлялись лакунарные очаги ( $p < 0,05$ ) и выраженный лейкоареоз ( $p < 0,05$ ), причем частота их выявления коррелировала с наличием и тяжестью артериальной гипертензии ( $r = 0,412$ ;  $p < 0,01$ ). Целенаправленное изучение анамнестических сведений не позволяло выявить перенесенные ранее эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения, что позволяло расценивать выявленные по данным МРТ

очаговые изменения как «немые» инсульты. В то же время, число пациентов с изолированной внутренней гидроцефалией при отсутствии лакунарных изменений, в этой группе оказалось достоверно меньшим ( $p < 0,05$ ). У больных с СП имелаась зависимость тяжести акинетико-ригидного синдрома, с одной стороны, и выраженности поражения глубинного и перивентрикулярного белого вещества – выраженность акинетических расстройств нарастала при более выраженных изменениях МРТ.



Частота гемодинамически значимых и незначимых стенозов магистральных артерий головы и внутричерепных артерий оказалась значительно выше у больных с СП. Равным образом, у этих пациентов оказались существенно ниже показатели скорости кровотока. У подавляющего большинства пациентов обеих групп существовали удовлетворительные возможности для коллатерального кровотока, о чем свидетельствовали сохранность артерий виллизиева круга и антеградный кровоток по глазничным артериям. Представляется важным, что даже при отсутствии гемодинамически значимых нарушений проходимости



изучавшихся сосудов, у больных с СП наблюдалось снижение сосудистой реактивности, что в меньшей степени было характерно для пациентов с БП.

Исходя из полученных данных об особенностях развития БП и сосудистого паркинсонизма, характера клинических проявлений заболевания, было проведено изучение эффективности комбинированной терапии, включающей стандартные противопаркинсонические средства и препараты, оказывающие положительное воздействие на церебральный метаболизм. Для оценки эффективности проводимой терапии были сформированы две группы больных. В первую группу (больные с БП; n=44) вошли 24 мужчины и 20 женщин. Возраст больных составил от 42 до 77 лет (в среднем  $60,5 \pm 9,5$  года). Длительность заболевания колебалась от одного года до 5 лет (в среднем  $2,8 \pm 0,8$  лет). По степени тяжести по шкале Hoehn & Yahr у 12 больных (27,3%) имела место 2 стадию заболевания, у 22 (50%) - 2,5 стадия, у 10 (22,7%) - 3 стадия заболевания. При этом у 15 пациентов (34,1%) имелась преимущественно дрожательная форма, у 13 пациентов (29,5%) - ригидная и 16 (35,4%) - акинетико-ригидная форма заболевания. Вторую группу (пациенты с СП) составили 27 мужчины и 24 женщины (всего 51 больной) в возрасте от 43 до 76 лет (в среднем  $54,8 \pm 5,9$  лет) с длительность заболевания 1,5 до 5 лет (в среднем  $3,7 \pm 1,1$  года). По степени тяжести по шкале Hoehn & Yahr 14 больных (21,8%) имели 2 стадию заболевания, 21 (46,5 %) - 2,5 стадию, 16 (27,2 %) - 3 стадию заболевания. У 9 пациентов (17,6 %) наблюдалась преимущественно дрожательная форма заболевания, у 23 (45,1 %) - ригидную форму и у 19 (37,32%) - акинетико-ригидная форма.

При анализе характера терапии оказалось, что 22 (50%) больных первой группы получали мидантан, 18 (41%) – агонисты дофаминовых рецепторов, 4 (9%) дофасодержащие препараты. Среди больных 2-ой группы 20 (39,2%) получали мидантан, 26 (51%) - агонисты дофаминовых рецепторов и 5 (9,8%) – препараты L-ДОФА. Таким образом, группы

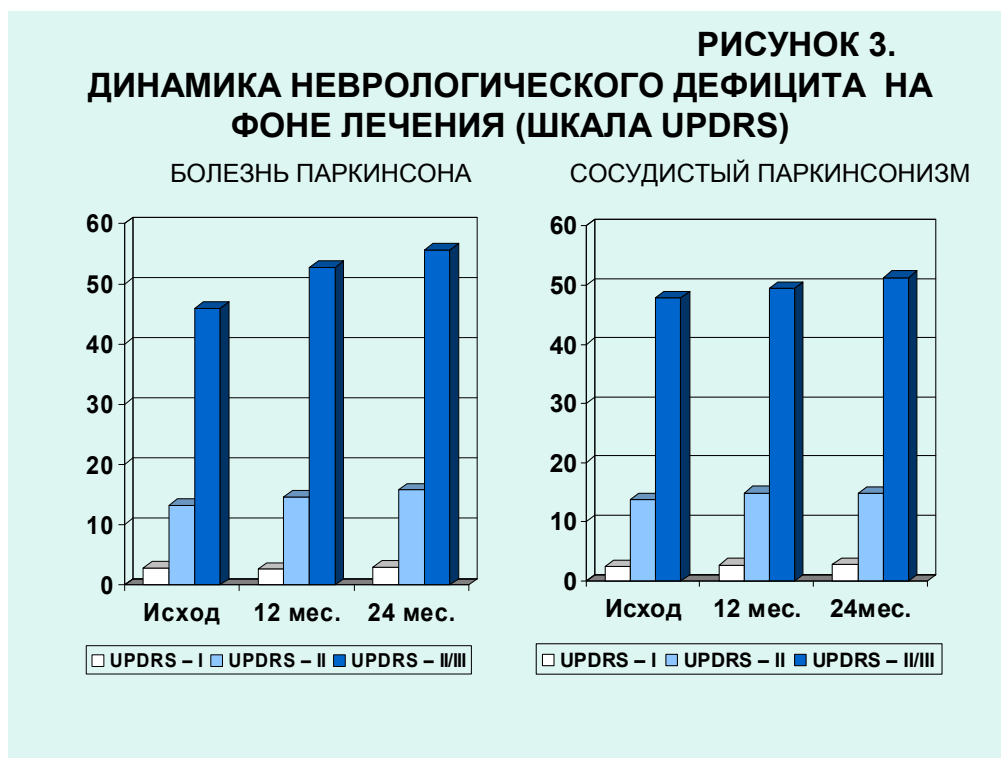
оказались сопоставимыми между собой по основным демографическим и клиническим показателям и характеру противопаркинсонической терапии.

В результате проведенной терапии оказалось, что выраженность неврологического дефицита у больных с БП и СП, незначительно нарастала - прирост по шкале UPDRS 1 к 12 месяцу составил 7,8%, к 24 месяцу - порядка 8,9% (отличия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,05$ ) (Рис. 3). По шкале UPDRS 11 к 12 и 24 месяцам значения увеличивались, соответственно, на 4,6% и 6,2% (отличия недостоверны), прирост по шкале UPDRS 11/111 к 12 месяцу составил 7,4% , а к 24 месяцу – 8,5%, отличия также не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем.

Во 2-ой группе (больные с СП) также имела место тенденция к некоторому нарастанию неврологического дефицита - по шкале UPDRS 1 к 12 месяцу оно составило 4,7%, к 24 месяцу - 6,4% (отличия не носили достоверного характера), значения по шкале UPDRS 11 увеличивались на 12 и 24 месяцы наблюдения на 5,7% и 7,4% (отличия также недостоверны), а по шкале UPDRS 11/111 прирост к 12 месяцу составил 6,1% , а к 24 месяцу – 7,2% (отличия недостоверны).

Таким образом, несмотря на то, что темпы прогрессирования заболевания оказались менее выраженными у больных с ССП, достоверные отличия между группами отсутствовали. В то же время, имели место достоверные отличия между группами, в которых проводилась активная метаболическая терапия и в группе сравнения, в которой прирост составил, соответственно, по шкале UPDRS 1 к 12 месяцу 8,9% ( $p < 0,05$ ) и 9,8% - к 24 месяцу ( $p < 0,05$ ). Нарастание значений по шкале UPDRS 11 составило, соответственно 7,9 (отличия недостоверны) и 8,6% ( $p < 0,05$ ). Суммарные показатели по UPDRS 11/111 к указанному периоду увеличились, соответственно, на 8,8% ( $p < 0,05$ ) и 9,4% ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что систематически проводимая метаболическая терапия приводит к уменьшению темпов прогрессирования заболевания как у

пациентов с БП, так и СП, причем, отличия нарастают по мере увеличения срока лечения. Для всех групп больных характерной оказалась тенденция к замедлению прогрессирования акинетических расстройств на фоне метаболической терапии по сравнению с контрольной группой.



Как у больных сосудистым паркинсонизмом, так и у пациентов с БП на протяжении всего периода наблюдения имела место выраженная динамика показателей по визуально-аналоговой шкале (Табл. 4). Так, если существенные отличия с группой сравнения на момент начала исследования отсутствовали, к 12 и 24 месяцам они приобретали достоверные различия, причем достоверно меньшие показатели регистрировались у больных с СП. Такая динамика, очевидно, была обусловлена нарастанием неврологического дефицита у пациентов с БП, а также в группе сравнения, что негативно сказывалось на качестве их жизни.

В процессе наблюдения у больных двух основных групп имели место стабильные значения показателей по шкале MMSE, причем у трети пациентов с СП отмечался прирост значений на  $1,5 \pm 0,4$  балла в среднем

( $p < 0,05$ ), что оказалось характерным для больных со значениями по указанной шкале, превышающими 24 балла. То есть, менее выраженные когнитивные нарушения оказались связанными с большей эффективностью проводимой терапии. Указанная зависимость позволяет предположить, что применение систематической нейрометаболической терапии у больных с СП у ряда пациентов позволяет замедлить когнитивное снижение. При этом больший эффект следует ожидать при максимально раннем начале лечения, до формирования выраженных когнитивных нарушений. Относительно менее выраженным оказался эффект от применения метаболических препаратов у пациентов с БП, у которых отсутствовали существенные изменения показателей MMSE в процессе терапии.

**Таблица 4**

**ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ**

	ИСХОД	12 МЕС.	24 МЕС.
Болезнь Паркинсона	61,8 $\pm$ 3,8	58,5 $\pm$ 2,8 <sup>&amp;</sup>	55,6 $\pm$ 3,1 <sup>*&amp;</sup>
Сосудистый паркинсонизм	62,9 $\pm$ 4,1	61,5 $\pm$ 0,9	60,2 $\pm$ 1,4 <sup>*</sup>
Группа сравнения	63,8 $\pm$ 4,5	52,8 $\pm$ 3,0	48,8 $\pm$ 3,7

\* – отличия достоверны по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ );

& - отличия достоверны по сравнению с группой больных с ССП ( $p < 0,05$ ).

Представляется важным, что в группе пациентов с БП, получавших стандартную противопаркинсоническую терапию, на протяжении периода наблюдения нежелательные побочные эффекты возникли в 7 случаях (14,3%); наиболее часто встречались желудочно-кишечные и дискинетические расстройства. Частота нежелательных побочных эффектов, присущих применению противопаркинсонических препаратов, оказалась несколько меньшей у больных с СП ( $n=5$ ; 11,6%), однако, различия не

носили достоверного характера. Ни у одного из наблюдавшихся больных в процессе лечения не возникло побочных явлений, потенциально связанных с метаболической терапией, повлекших за собой необходимость госпитализации, дополнительных обследований или медикаментозной коррекции осложнений.

На основании результатов сравнительного изучения эффективности различных терапевтических режимов у пациентов с БП и СП было установлено, что активная систематическая метаболическая терапия у пациентов с БП позволяет уменьшить необходимость повышения дозировок противопаркинсонических препаратов. У больных с сосудистым паркинсонизмом применение нейропротекторов предупреждает когнитивное снижение, обеспечивает повышение эффективности лечения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Клиническая картина синдрома сосудистого паркинсонизма характеризуется преобладанием мышечной ригидности и акинетических расстройств, когнитивными нарушениями с проявлениями сочетания корковых и подкорковых расстройств. У пациентов с БП преобладает дрожательно-ригидная форма заболевания, когнитивные нарушения преимущественно по подкорковому типу.

2. Развитие СП достоверным образом ассоциировано с артериальной гипертензией, в первую очередь - высокой степени риска, сахарным диабетом 2 типа, перенесенным инфарктом миокарда, мерцательной аритмией. Вероятность развития экстрапирамидных нарушений значительно возрастает при сочетании указанных факторов. Важным фактором риска развития сосудистого паркинсонизма является неадекватный контроль артериального давления.

3. У больных с сосудистым паркинсонизмом при МРТ достоверно чаще выявляются очаговые (лакунарные) изменения очаги и выраженный лейкоареоз, их частота коррелирует с тяжестью артериальной гипертензии ( $r=0,412$ ;  $p<0,01$ ). У пациентов с БП редко выявляются очаговые

изменения мозгового вещества, однако, чаще выявляется внутренняя гидроцефалия. Наличие указанных изменений ассоциировано с более тяжелым течением паркинсонизма является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении эффективности проводимой терапии.

4. Ультразвуковые признаки стенозирующего поражения магистральных и интракраниальных артерий достоверно чаще выявляются у больных с СП, тогда как у пациентов с БП значительно реже встречаются нарушения проходимости церебральных артерий.

5. Систематическое курсовое применение препаратов нейрометаболического действия (карнитин, мексидол, пирацетам) у больных с БП позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания, обеспечивает возможность снижения дозировок противопаркинсонических средств, в частности, дофасодержащих препаратов.

6. Назначение нейрометаболических средств больным с СП обеспечивает улучшение когнитивных функций, способствует уменьшению выраженности экстрапирамидных, когнитивных и других неврологических расстройств.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При проведении дифференциальной диагностики БП и СП следует учитывать клинико-anamnestические данные, результаты ультразвукового доплерографического исследования экстра- и интракраниальных артерий, данные нейровизуализационного обследования.

2. Количественная оценка структурных изменений мозгового вещества, выявляемых при проведении нейровизуализационного обследования (МРТ) может быть использована в качестве способа прогнозирования эффективности противопаркинсонического лечения.

3. В комплекс медикаментозной терапии пациентов с БП и СП целесообразно включение препаратов нейрометаболического действия (картинин, мексидол, пирацетам). Применение этих препаратов позволяет

добиться положительного эффекта при уменьшении дозировок противопаркинсонических средств.

4. У пациентов с СП, наряду с противопаркинсоническими и нейрометаболическими средствами необходимо применение антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Неретин В.Я., Кирьяков В.А., Торшин М.В. Кузнецов Н.В. Применение фузарата кальция – ингибитора дофамин-бета-гидроксилазы при лечении паркинсонизма.// В кн.: Патогенез, клиника и лечение паркинсонизма. Пленум правления Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров. Тезисы докладов. Днепропетровск, 10-12 декабря 1978: 240-243.
2. Неретин В.Я., Кирьяков В.А., Кузнецов Н.В., Торшин М.В. Современные методы лечения паркинсонизма.//Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 1 съезд невропатологов и психиатров Латвийской ССР. Тезисы докладов. Рига, 1979: 159-160.
3. Стасенков Г.Е., Кузнецов Н.В., Тоболов И.Н., Торшин М.В. Новые методы лечения и диагностики в неврологической практике.//Научная медицина – врачебной практике (Сб. научных трудов) М., 1987: 3-8.
4. Кузнецов Н.В. Особенности клиники и лечения болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма у лиц пожилого возраста. //Актуальные вопросы неврологии. М., 1987: 74-77.
5. Бугаев В.С., Шмырев В.И., Кузнецов Н.В. Магнитно-резонансная томография при паркинсонизме. Вопросы клинической медицины.//Итоговый сборник научно-практических работ за 2000 г. М., 2000: 64-65.
6. Бугаев В.С., Шмырев В.И., Кузнецов Н.В. К проблеме лечения паркинсонизма дофаминовыми агонистами.//Вопросы клинической медицины.//Итоговый сборник научно-практических работ за 2000 г. М., 2000: 66-69.

7. Кузнецов Н.В., Бугаев В.С., Шмырев В.И. Лечение паркинсонизма агонистами дофамина. Кремлевская медицина. // 2001; 2: 16-19.
8. Бугаев В.С., Кузнецов Н.В., Шмырев В.И. Применение дофаминовых агонистов в комплексном лечении идиопатического паркинсонизма.// Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001: 21-24.
9. Кузнецов Н.В., Бугаев В.С., Грибунова Л.А. Комплексная терапия пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом.// Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию ОБП. 2001: 109-111.
10. Бугаев В.С., Кузнецов Н.В., Шмырев В.И. К проблеме лечения болезни Паркинсона дофа-содержащими препаратами.//Материалы научно-практ. конференции, посвященной 25-летию ОБП. 2001: 112-115.
11. Бугаев В.С., Кузнецов Н.В., Шмырев В.И. Дофаминовые агонисты в комплексном лечении пациентов с паркинсонизмом.//Материалы научно-практ. конференции, посвященной 25-летию ОБП. 2001: 116-118.
12. Кузнецов Н.В., Бугаев В.С., Грибунова Л.А. Комплексная терапия пациентов с паркинсонизмом.//Новые технологии восстановительной медицины и курортологии. Мат. IX международного симпозиума. Марокко. 2003: 112-114.
- 13.Кузнецов Н.В., Бугаев В.С. Аспекты лечения болезни Паркинсона агонистами дофаминовых рецепторов.//Актуальные вопросы клинической медицины. Москва 2006: 288-293.
14. Катунина Е.А., Кузнецов Н.В., Авакян Г.Н. Применение амантадина сульфата при болезни Паркинсона.//IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль. 2006: 137.
15. Катунина Е.А., Авакян Г.Н., Кузнецов Н.В., Малыхина Е.А. Применение мексидола в комплексной терапии больных болезнью Паркинсона.//IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль. 2006: 138.



16. Катунина Е. А., Малыгина Е. А., Кузнецов Н.В., Авакян Г.Н.  
Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона.//Журнал  
неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 9: 36-42.