

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» МЗ РФ

К 40-летию Центра экстрапирамидных заболеваний

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Под редакцией проф. *О.С.Левина*

**Москва  
2018**

УДК 616.825.3

ББК 56.12

Д44

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств** / под ред.  
Д44 проф. О.С.Левина. – М., 2018. – 328 с. : ил.  
ISBN 978-5-00030-626-0

Издание посвящено актуальным проблемам диагностики и лечения болезни Паркинсона и других экстрапирамидных расстройств. Подробно изложены современные подходы к персонализированной терапии болезни Паркинсона, основанные на анализе нейрохимических коллизий и оценке гетерогенности заболевания. Представлены современные данные о проблеме дневной сонливости, роли пептидергической нейромедиации, сохранении трудоспособности при болезни Паркинсона, экстрапирамидных проявлениях лобно-височных дегенераций и хронической травматической энцефалопатии. Многие аспекты впервые представлены в отечественной литературе. Собранные в книге работы сочетают научную значимость и практическую ценность. Издание предназначено для врачей – неврологов, психиатров, нейрохирургов, всех клиницистов, оказывающих помощь пациентам с экстрапирамидной патологией. Книга будет также полезна клиническим ординаторам и студентам, решившим изучать современную неврологию.

УДК 616.825.3  
ББК 56.12

ISBN 978-5-00030-626-0

© Левин О.С., 2018

# Содержание

<b>Предисловие</b> .....	5
<b>Список сокращений</b> .....	7
<b>1. Гетерогенность и персонификация терапии болезни Паркинсона</b> .....	9
<i>Яковлева О.В., Левин О.С.</i> Клиническая диагностика болезни Паркинсона. ....	11
<i>Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш., Скрипкина Н.А.</i> МОСКВА: новая система выделения стадий болезни Паркинсона .....	18
<i>Орехова О.А., Федорова Н.В., Гамалея А.А.</i> Камптокормия при болезни Паркинсона. ....	23
<i>Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Левин О.С.</i> Особенности клинической картины болезни Паркинсона у гетерозиготных носителей мутации гена глюкоцереброзидазы А .....	30
<i>Левин О.С.</i> Можно ли предупредить болезнь Паркинсона? .....	42
<i>Левин О.С.</i> «Репетиция оркестра»: нейромедиаторная полифония при болезни Паркинсона. ....	46
<i>Артемьев Д.В.</i> Эволюция дофаминергической терапии при болезни Паркинсона. ....	57
<i>Федорова Н.В., Омарова С.М.</i> Гипердофаминергические симптомы при болезни Паркинсона. ....	61
<i>Скрипкина Н.А.</i> Дефицит норадренергической активности и пути его коррекции при болезни Паркинсона .....	67
<i>Датиева В.К.</i> Проявления болезни Паркинсона, связанные с нарушением серотонинергической передачи, и их коррекция .....	72
<i>Васенина Е.Е.</i> Роль холинергической дисфункции в патогенезе, клинике и лечении пациентов с болезнью Паркинсона. ....	78
<i>Чимагомедова А.Ш.</i> Проявления болезни Паркинсона, связанные с нарушением глутаматергической передачи .....	83
<i>Верюгина Н.И., Ляшенко Е.А., Левин О.С.</i> Гендерные аспекты болезни Паркинсона .....	88
<i>Ляшенко Е.А., Скрипкина Н.А., Левин О.С.</i> Леводоба, Сталево и дискинезии при болезни Паркинсона: уроки исследования STRIDE-PD. ....	110
<i>Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Похабов Д.Д., Воронов Д.Б., Жукова Н.Г., Байтимеров А.Р., Радюк М.А., Боженкина Т.В., Раздорская В.В., Левин О.С.</i> Сохранение трудоспособности у пациентов с болезнью Паркинсона .....	120
<i>Яблонский М.А., Левин О.С.</i> Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с сопутствующим цереброваскулярным заболеванием .....	133
<b>2. Немоторные нарушения при болезни Паркинсона</b> .....	143
<i>Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С.</i> Гетерогенность дневной сонливости при болезни Паркинсона .....	144
<i>Гергова А.А., Замерград М.В., Артемьев Д.В., Левин О.С.</i> Вестибулярные нарушения при болезни Паркинсона .....	163

<i>Яковлева О.В., Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г.</i> Нарушение функций орексинаргической системы при болезни Паркинсона . . . . .	170
<i>Датиева В.К., Левин О.С.</i> Загадки хронической усталости при болезни Паркинсона. . . . .	184
<i>Аникина М.А.</i> Преморбидные изменения личности при болезни Паркинсона. . . . .	196
<b>3. Другие заболевания, ассоциированные с паркинсонизмом . . . . .</b>	<b>209</b>
<i>Васенина Е.Е., Левин О.С.</i> Паркинсонизм при лобно-височных дегенерациях . . . . .	210
<i>Чимагомедова А.Ш., Васенина Е.Е., Левин О.С.</i> Диагностика деменции с тельцами Леви в продромальной стадии . . . . .	221
<i>Чимагомедова А.Ш., Левин О.С.</i> Ортостатическая гипотензия при деменции с тельцами Леви . . . . .	236
<i>Верюгина Н.И., Васенина Е.Е., Левин О.С.</i> Хроническая травматическая энцефалопатия . . . . .	248
<i>Прянишникова Г.А.</i> Экстрапирамидные нарушения при ВИЧ-инфекции . . . . .	264
<b>4. Другие расстройства движений . . . . .</b>	<b>269</b>
<i>Скрипкина Н.А., Левин О.С.</i> Нейроакантоциоз с генерализованной хореей, оролингвальной дистонией, аффективными нарушениями . . . . .	270
<i>Васечкин С.В., Левин О.С.</i> Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора . . . . .	282
<i>Левин О.С.</i> Фармакотерапия синдрома беспокойных ног: смена вех . . . . .	295
<i>Скрипкина Н.А.</i> Диагностика мозжечковых атаксий . . . . .	308
<i>Левин О.С., Чимагомедова А.Ш.</i> Постинсультные двигательные нарушения . . . . .	320

# Предисловие

Данное издание продолжает традицию, начатую книгой «Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра», которая была выпущена в 2013 г. к 35-летию Центра экстрапирамидных заболеваний, функционирующего на базе кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). Как и предыдущее издание, эту книгу составляют ключевые статьи, написанные сотрудниками Центра.

В сборнике вы найдете работы, посвященные современным подходам к диагностике болезни Паркинсона, основанным на недавно опубликованных критериях, особенностях моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона. Однако главный «нерв» данного сборника – это возможности персонализированной терапии болезни Паркинсона.

Существует множество подходов к персонализации терапии. Они могут быть связаны с фармакогенетикой, которая детерминирует особенности фармакокинетики и фармакодинамики противопаркинсонической терапии. Они могут быть основаны на выделении вариантов болезни Паркинсона, определяемых различиями в генотипе или влиянием внешних (экологических) факторов, но в значительной степени они могут быть основаны на гетерогенности клинических проявлений. Именно этот аспект на сегодняшний день остается главным в выстраивании персонализированной терапии болезни Паркинсона. Значительная часть статей настоящего сборника посвящена нейрохимическим факторам, лежащим в основе гетерогенности болезни Паркинсона. В работах рассмотрена роль тех или иных нейромедиаторов и возможность на основании анализа клинических симптомов определять доминирующий профиль нейромедиаторных расстройств. Немаловажная роль принадлежит немоторным симптомам, помогающим более четко представить клинический профиль того варианта болезни Паркинсона, который вы видите у данного больного, и таким образом найти более точный путь к лечению болезни у этого пациента. Статьи, посвященные новым немоторным аспектам болезни Паркинсона, представлены во втором разделе сборника.

В третьем разделе обсуждаются расстройства движений при других заболеваниях, связанных с паркинсонизмом – от хронической травматической энцефалопатии, представления о которой в последние годы радикально изменились, до ВИЧ-инфекции.

Большое значение в неврологической клинике принадлежит расстройствам движений, которые формально не являются экстрапирамидными, однако их феноменология и лечение во многом перекрываются с клиникой и терапией классических экстрапирамидных синдромов. К этой группе принадлежат мозжечковые атаксии, постинсультные двигательные расстройства, синдром беспокойных ног. Работы, посвященные этим синдромам, представлены в четвертом разделе.

В настоящем сборнике можно найти работы, посвященные современным подходам к диагностике эссенциального тремора, нейроакантоцитоза, диагностике и лечению вегетативных нарушений при различных заболеваниях. Главный критерий, которым мы руководствовались при выборе статей для данного собрания, – это практическая значимость. Не случайно, что предшествующий сборник («Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра»), основанный на том же принципе, был доброжелательно встречен как специалистами, занимающимися лечением экстрапирамидных расстройств, так и клиницистами широкого профиля. Авторы рассчитывают на то, что и на сей раз включенные в издание статьи существенно расширят представление читателей об экстрапирамидной патологии и помогут более эффективно решать проблемы диагностики и лечения заболеваний, изучаемых в рамках этой сложной области неврологии.

Хочется надеяться, что и в дальнейшем деятельность Центра экстрапирамидных заболеваний будет сродни слаженному оркестру, который поведет эстафету от отцов – основателей Центра Л.С.Петелина и В.Н.Штока в будущее.

1

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ  
И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ  
ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ  
ПАРКИНСОНА**

# Клиническая диагностика болезни Паркинсона

*О.В.Яковлева, О.С.Левин*

Обязательным условием успешного ведения пациентов с болезнью Паркинсона (БП) является правильный диагноз. Несмотря на достижения в области генетических и нейровизуализационных методов исследования, диагноз БП основывается главным образом на клинических данных. Особенно часто диагностические трудности возникают на начальных стадиях заболевания. Даже в специализированных центрах в 10–30% случаев происходит изменение первоначального диагноза. До недавнего времени клиническая диагностика БП основывалась на критериях Банка головного мозга общества БП Великобритании (Gibb, Lees, 1988), которые включали три шага:

## **1. Шаг 1. Диагностика синдрома паркинсонизма.**

Гипокинезия в сочетании с  $\geq 1$  из следующих симптомов:

- мышечная ригидность;
- тремор покоя 4–6 Гц;
- постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми нарушениями, нарушением глубокой чувствительности.

## **2. Шаг 2. Критерии исключения болезни Паркинсона:**

- повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма;
- повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- энцефалит в анамнезе;
- окулогирные кризы;
- лечение нейролептиками на момент появления симптомов;
- семейный характер заболевания ( $>1$  родственника с аналогичным заболеванием);
- наличие длительной ремиссии;
- строго односторонняя симптоматика  $>3$  лет;
- паралич взора вниз;
- ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность;
- мозжечковые знаки;



- рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса;
- симптом Бабинского;
- наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на компьютерной томограмме (КТ);
- отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (в отсутствие мальабсорбции);
- контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

### 3. Шаг 3. Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона:

- одностороннее начало;
- тремор покоя;
- прогрессирующее течение;
- сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне;
- высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70–100%);
- выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой;
- сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более;
- течение заболевания в течение 10 лет и более.

Указанные критерии обладали очень высокой специфичностью (около 98%), т.е. лишь в 2% случаев диагноз БП, установленный с их помощью, в дальнейшем не подтверждался. Однако чувствительность критериев была более низкой – около 90% (в 10% случаев диагноз БП ошибочно не выставился).

Тем не менее с момента их создания прошло более 25 лет. За этот срок представления о БП значительно изменились, больше внимания стало уделяться немоторным симптомам заболевания, в практику вошли новые методы нейровизуализации. Некоторые пункты в традиционных критериях явно нуждались в корректировке. Так, например, семейный характер заболевания не может исключать наличия БП, а предшествующее лечение нейролептиками требует уточнения дозы препарата и длительности лечения, иначе нельзя исключить дебют БП, «демаскированный» приемом блокаторов дофаминовых рецепторов. Некоторые из поддерживающих диагноз дополнительных критериев, таких как сохраняющаяся асимметрия симптомов, длительно сохраняющаяся реакция на препараты леводопы, могут развиваться в рамках атипичного паркинсонизма. Все это требовало корректировки критериев [1].

Новые критерии были разработаны советом экспертов MDS и опубликованы в конце 2015 г. (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015 [2]). Согласно новым критериям, диагностические признаки разбиты на 4 группы:

#### I. Критерии диагностики паркинсонизма.

Брадикинезия в сочетании с минимум 1 из 2 признаков:

1. Тремор покоя.
2. Ригидность.

**II. Поддерживающие критерии.**

1. Явный и драматический ответ на дофаминергическую терапию.
2. Дискинезии пика дозы.
3. Тремор покоя в конечности.
4. Гипосмия, подтвержденная тестом Пенсильванского университета (UPSIT) *и/или* симпатическая денервация миокарда, подтвержденная скинтиграфией миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином.

**III. Абсолютные исключаяющие критерии.**

1. Мозжечковые знаки.
2. Парез взора вниз или замедление вертикальных саккад.
3. Поведенческий вариант лобно-височной деменции или первичная прогрессирующая афазия в первые 5 лет заболевания.
4. «Паркинсонизм нижней половины тела» более 3 лет.
5. Лечение нейролептиками достаточной продолжительности и в дозе, способной вызвать лекарственный паркинсонизм.
6. Отсутствие явного ответа на терапию леводопой в высоких дозах ( $\geq 600$  мг/сут.).
7. Выпадение высших видов чувствительности (графестезия, стереогноз), апраксия или прогрессирующая афазия.
8. Сохранность пресинаптических дофаминергических структур по данным однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ)/позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).
9. Наличие другого заболевания, способного вызвать синдром паркинсонизма.

**IV. «Красные флажки».**

1. Быстрое прогрессирование нарушений походки, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания.
2. Отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет или больше, в случае, если это не обусловлено адекватно подобранной терапией.
3. Тяжелые бульбарные расстройства в первые 5 лет.
4. Инспираторные дыхательные расстройства: дневной или ночной стридор.
5. Тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания, включая:
  - ортостатическую гипотензию – снижение систолического артериального давления на 30 мм рт.ст. или диастолического на 15 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода из горизонтального в вертикальное положение *или*
  - задержку или недержание мочи в первые 5 лет заболевания (у мужчин задержка мочи должна быть обусловлена наличием гиперплазии простаты и должна быть ассоциирована с эректильной дисфункцией).
6. Частые падения (более 1 раза в год) из-за неустойчивости в первые 3 года.

7. Асимметричный антероколлиз или контрактуры верхних или нижних конечностей в первые 10 лет заболевания.

8. Отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет, включая нарушения сна, вегетативную дисфункцию, гипосмию, нейропсихиатрические расстройства (депрессия, тревога, галлюцинации).

9. Необъяснимые пирамидные знаки.

10. Симметричность симптомов паркинсонизма.

Первая группа критериев требуется для синдромной диагностики паркинсонизма. Паркинсонизм определяется как гипокинезия в сочетании с тремором покоя и/или мышечной ригидностью. В новых критериях из числа признаков, позволяющих диагностировать синдром паркинсонизма, исключена постуральная неустойчивость, поскольку при БП она возникает лишь на поздней стадии заболевания.

Вторая, третья и четвертая группы критериев (поддерживающие критерии, «красные флажки» и абсолютные исключаяющие критерии соответственно) служат для дифференциальной диагностики БП с другими нозологическими формами паркинсонизма. Диагностика БП возможна только в случае отсутствия абсолютных исключаяющих критериев, наличие которых указывает на другое заболевание. В соответствии с критериями возможны два уровня диагностики болезни Паркинсона – клинически достоверная БП и клинически возможная БП. При наличии 2 подтверждающих критериев и более и в отсутствие «красных флажков» может быть диагностирована клинически достоверная БП. При наличии 1 или 2 «красных флажков» и равного или большего количества поддерживающих критериев диагностируется клинически возможная БП. В случае выявления 3 «красных флажков» и более диагноз БП не может быть выставлен.

Достоверный диагноз БП возможен лишь по данным патоморфологического исследования, выявляющего: 1) снижение численности нейронов и глиоз компактной части черной субстанции; 2) наличие внутриклеточных включений (телец Леви) в сохранившихся нейронах. Классический подход к патоморфологической диагностике БП требует обнаружения телец Леви хотя бы в одной клетке черной субстанции или голубоватого пятна в отсутствие патоморфологических маркеров иных заболеваний.

Одним из наиболее надежных критериев прижизненной диагностики БП является стойкая высокая эффективность препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. Тем не менее ввиду того, что острая фармакологическая проба с леводопой или агонистом дофаминовых рецепторов часто дает не только ложноположительные, но и ложноотрицательные результаты, она в настоящее время не рекомендуется для клинической диагностики БП.

В настоящий момент нет методов лабораторного или инструментального исследования, обязательных к применению у каждого пациента с подозрением на БП.

Рутинное проведение ЭЭГ целесообразно у пациентов с возможной деменцией, однако оно не позволяет дифференцировать БП от других заболе-

# **МОСКВА: новая система выделения стадий болезни Паркинсона**

*О.С.Левин, Е.Е.Васенина, А.Ш.Чимагомедова, Н.А.Скрипкина*

Существующая система выделения стадий болезни Паркинсона (БП) основана преимущественно на моторных нарушениях, в первую очередь на поструральной неустойчивости, и предложена в 1972 г. Хен и Яром (табл. 1). Между тем она имеет существенный недостаток, связанный с недоучетом немоторных нарушений, выраженность которых у части пациентов с БП не уступает тяжести моторных расстройств, а иногда и превосходит их. Деление БП на стадии основано на двигательных функциях и не отвечает сегодняшним представлениям о клинической картине заболевания. В связи с этим представляется актуальным создание новой системы стадий, основанной на учете как моторных, так и немоторных проявлений болезни (сенсорных, вегетативных, психиатрических и др.), а также моторных и немоторных флуктуаций.

Более четкое выделение стадий заболевания, основанное как на моторных, так и на немоторных проявлениях, позволит лучше прогнозировать течение заболевания. Предлагается выделить шесть клинических сфер БП:

1. Моторная.
2. Осложнения лечения (моторные флуктуации и дискинезии, связанные с лекарственной терапией).
3. Сенсорная, с включением хронической усталости, нарушений сна и бодрствования.
4. Когнитивная.
5. Вегетативная.

Аффективная, включающая, наряду с аффективными расстройствами, другие нейропсихиатрические нарушения, прежде всего психотические.

Критерии оценки преимущественно основаны на характеристике соответствующих пунктов шкалы MDS-UPDRS (Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона, версия Общества по изучению двигательных нарушений):

- **М** (моторные нарушения) – оценка по шкале Хен–Яра;
- **О** (осложнения: моторные флуктуации и дискинезии) – пп. 4.1–4.6 MDS-UPDRS;
- **С** (сенсорные расстройства: боль, сон, усталость) – пп. 1.7–1.9, 1.13 MDS-UPDRS;
- **К** (когнитивные и психогические расстройства) – пп. 1.1 и 1.2 MDS-UPDRS;
- **В** (вегетативные нарушения) – пп. 1.10–1.12, 2.2 MDS-UPDRS;
- **А** (аффективные нарушения, включая синдром дофаминовой дисрегуляции) – пп. 1.3, 1.4, 1.6 MDS-UPDRS.

Во всех случаях (табл. 1–6) оценка проводится с учетом клинической картины за последний месяц.

**Таблица 1.** Оценка моторных нарушений

Обозначение моторных стадий	Соответствующие стадии по Хен–Яру	Характеристики стадий
M0	ХЯ0	Симптомы паркинсонизма отсутствуют
M1	ХЯ1	Брадикинезия, ригидность и тремор выявляются в конечностях с одной стороны (гемипаркинсонизм)
M2	ХЯ2	Симптоматика становится двусторонней
M3	ХЯ3	Присоединяется постоуральная неустойчивость, но сохраняется способность к самостоятельному передвижению
M4	ХЯ4	Симптомы паркинсонизма резко ограничивают двигательную активность
M5	ХЯ5	Больной оказывается прикованным к постели

**Таблица 2.** Оценка осложнений длительной терапии леводопой

Обозначение стадий осложнений терапии леводопой	Характеристики стадий
O0	Отсутствуют
O1	Легкие: флуктуации или дискинезии ограничивают отдельные виды активности
O2	Умеренные: флуктуации или дискинезии ограничивают многие виды активности
O3	Выраженные: флуктуации или дискинезии ограничивают активность пациента в такой степени, что он обычно не осуществляет некоторые виды деятельности или его взаимодействие с окружающими в значительной степени ограничено
O4	Тяжелые: функциональное влияние флуктуаций и дискинезий столь велико, что во время этих состояний пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или его взаимодействие с окружающими резко ограничено

**Таблица 3.** Оценка сенсорных нарушений (болевых синдромов, акатизии, аносмии и др.), хронической усталости, нарушений сна и бодрствования

Обозначение сенсорных стадий	Характеристики стадий
C0	Отсутствуют
C1	Эпизодические, легкие: ограничивают отдельные виды активности
C2	Частые, умеренные: ограничивают многие виды активности
C3	Постоянные, выраженные: ограничивают активность пациента в такой степени, что он обычно не осуществляет некоторые виды деятельности или некоторые взаимодействия с окружающими
C4	Постоянные, тяжелые: в силу сенсорных нарушений, усталости, нарушений сна и бодрствования пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или большинство взаимодействий с окружающими

**Таблица 4.** Оценка когнитивных нарушений

Обозначение когнитивных стадий	Характеристики стадий
K0	Отсутствуют
K1	Легкие: ограничивают отдельные виды активности
K2	Умеренные: ограничивают многие виды активности (умеренное когнитивное расстройство)
K3	Выраженные: ограничивают активность пациента в такой степени, что он обычно не осуществляет некоторые виды деятельности или некоторые взаимодействия с окружающими (легкая деменция)
K4	Тяжелые: в силу когнитивных нарушений пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или большинство взаимодействий с окружающими (деменция)

**Таблица 5.** Оценка вегетативных нарушений (ортостатической гипотензии, дыхательной недостаточности, нарушений мочеиспускания, сексуальной дисфункции, нарушений слюноотделения и др.)

Обозначение вегетативных стадий	Характеристики стадий
V0	Отсутствуют
V1	Эпизодические, легкие: ограничивают отдельные виды активности
V2	Частые, умеренные: ограничивают многие виды активности
V3	Постоянные, выраженные: ограничивают активность пациента в такой степени, что он обычно не осуществляет некоторые виды деятельности или некоторые взаимодействия с окружающими
V4	Постоянные, тяжелые: в силу вегетативных нарушений пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или большинство взаимодействий с окружающими

**Таблица 2.** Коэффициенты пересчета дозы дофаминергических средств для определения суммарной эквивалентной дозы леводопы [17]

Препараты	Коэффициент пересчета на 100 мг леводопы
<i>Леводопа</i>	
Стандартный препарат	1
Препарат с контролируемым высвобождением	0,75
Дуодопа	1,11
<i>АДР</i>	
Ропинирол	20
Прамипексол	100
Пирибедил	1
Ротиготин	30
Бромокриптин	10
Апоморфин	10
<i>Ингибиторы MAO типа B</i>	
Селегилин	10
Разагилин	100
<i>Ингибиторы КОМТ</i>	
Энтакапон (200 мг)	Доза леводопы · 0,33*
Толкапон (100 мг)	Доза леводопы · 0,5

\* При приеме Сталево эквивалентная доза рассчитывается путем суммации дозы леводопы, содержащейся в соответствующей лекарственной форме, и эквивалентной дозы, вносимой энтакапоном.

тельные эффекты могут суммироваться. Коэффициент пересчета в таблице 2 получен путем метаанализа результатов нескольких десятков исследований, весьма разных по дизайну и исследуемой популяции пациентов, в связи с чем важно понимать условность этого показателя.

Что касается комбинации леводопы с ингибитором КОМТ энтакапоном (Сталево), то она показана главным образом у больных с уже возникшими моторными или немоторными флуктуациями, при этом наиболее перспективно применение Сталево у больных с начальными проявлениями феномена «истощения конца дозы». Раннее применение Сталево у пациентов с флуктуациями, когда доза леводопы не превышает порог 400 мг/сут., может оказывать стабилизирующее воздействие на симптомы БП в долгосрочной перспективе. Вынужденным недостатком исследования STRIDE-PD, связанным с его строгостью, была относительно жесткая схема дозирования препаратов. В клинической практике противопаркинсоническая терапия должна быть более гибкой с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Например, дискинезии нередко появляются у пациента во второй половине дня, что объясняется накоплением леводопы. Более гибкая схема с более высокой дозой леводопы (Сталево) утром и последующим приемом препарата в более низкой дозе может обеспечить адекватный противопаркинсонический эффект в течение всего дня при снижении риска дискинезий.

В практическом применении Сталево более низкие дозы препарата, более частый его прием и в целом более гибкий подход к его назначению показывают хорошие результаты. Но для финализации данных необходимы

дальнейшие исследования. Для удобства и большей гибкости титрования дозы таблетки Сталево планируется выпускать не в привычных трех вариантах, а в четырех, которые будут содержать следующие дозы леводопы: 50, 100, 150 и 200 мг (доза карбидопы будет представлена в соотношении 1: 4, а доза энтакапона остается универсальной – 200 мг). Поиск терапевтической стратегии, позволяющей получать наибольший эффект от терапии препаратами леводопы с наименьшим риском развития моторных осложнений, остается одной из важнейших проблем в лечении пациентов с БП.

## Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: МЕДпресс-информ, 1999. – 415 с.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 352.
3. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopamino-mimetics in Parkinson's disease // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 15–18.
4. Dupont E., Andersen A., Boas J. et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients // *Acta Neurol. Scand.* – 1996. – Vol. 93. – P. 14–20.
5. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. for the Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – 351. – P. 2498–2508.
6. Hauser R., McDermott M., Messing S. Factors Associated With the Development of Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson Disease // *Arch. Neurol.* – 2006. – 63. – P. 1756–1760.
7. Koller W.C., Hutton J.T., Tolosa E. et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group // *Neurology*. – 1999. – 53. – P. 1012–1019.
8. Metman L.V., Mouradian M.M. Levodopa therapy of Parkinson's disease and associated long-term motor response complications // In: «Parkinson's Disease. The Treatment Options». P. LeWitt, W.Oertel (Eds.). – London: Martin Dunitz, 1999. – P. 117–140.
9. Miller D.W., Abercrombie E.D. Role of high-affinity dopamine uptake and impulse activity in the appearance of extracellular dopamine in striatum after administration of exogenous L-DOPA: studies in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats // *J. Neurochem.* – 1999. – 72. – P. 1516–1522.
10. Olanow C.W., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopamine receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications // *Lancet Neurol.* – 2006. – 5. – P. 677–687.
11. Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. Scientific and clinical basis for the treatment of PD – 2009 // *Neurology*. – 2009. – 72 (21, suppl. 4). – S1 – S136.
12. Warren Olanow C., Kieburtz K., Rascol O. et al. Factors predictive of the development of Levodopa-Induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* – 2013, Jul. – 28 (8). – P. 1064–1071. DOI: 10.1002/mds.25364
13. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51. – P. S25–S29.
14. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa // *Mov. Disord.* – 2006. – 21. – P. 1844–1850.
15. Smith L.A., Jackson M.J., Al-Barghouthy G. et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produces continuous dopaminergic stimulation and reduces dyskinesia induction in MPTP treated drug naive primates // *Mov. Disord.* – 2005. – 20. – P. 306–314.
16. Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K. et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD study // *Ann. Neurol.* – 2010. – 68. – P. 18–27.
17. Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S. et al. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2649–2685.



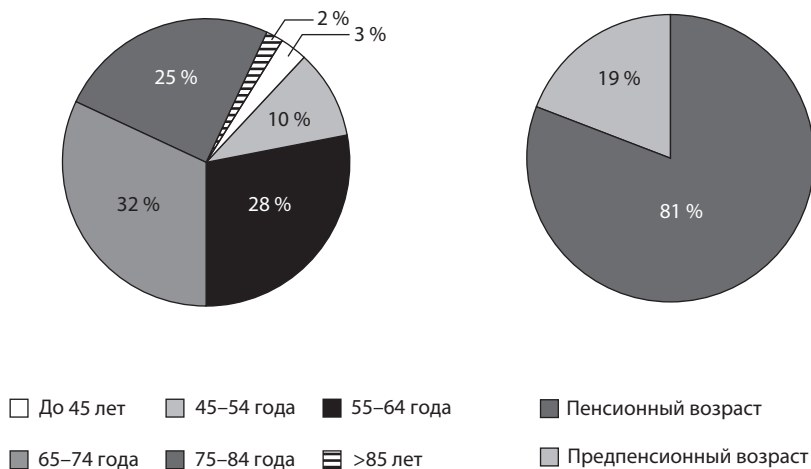
# Сохранение трудоспособности у пациентов с болезнью Паркинсона

*О.А.Ганькина, Е.Е.Васенина, Д.Д.Похабов, Д.Б.Воронов, Н.Г.Жукова, А.Р.Байтимеров, М.А.Радюк, Т.В.Боженкина, В.В.Раздорская, О.С.Левин*

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний, которое по мере прогрессирования неизбежно приводит к снижению повседневной активности и инвалидизации. Дебют заболевания чаще приходится на возраст 55–65 лет, однако в 10% случаев первые проявления развиваются в возрасте до 40 лет. Ранний дебют заболевания требует поиска стратегий лечения, направленных на максимально возможное сохранение трудоспособности [1].

Ведение пациентов молодого возраста ставит перед врачом не только медицинские проблемы, но и целый ряд социальных вопросов. Так, более высокая распространенность заболевания у мужчин, особенно в более молодом возрасте, и ранний дебют требуют учета социальных гарантий пациентов, возможности продолжения трудовой деятельности, учитывая, что к дебюту заболевания многие пациенты не достигают пенсионного возраста. При этом большая часть пациентов либо не имеет группы инвалидности, либо имеет «рабочую» группу, что обуславливает необходимость поиска стратегий, направленных на максимально длительное сохранение у пациента возможности работать и поддерживать финансовую независимость. Несмотря на то что к 2017 г. в РФ проведено около 20 исследований, направленных на изучение эпидемиологии, распространенности паркинсонизма в разных городах России, вопросам трудоспособности больных уделяется достаточно мало внимания. Так, в работе М.Р.Сапроновой (2014) было показано, что из 132 пациентов с БП продолжали работать только 7 больных, что составило 6% исследуемой популяции. При этом группу инвалидности имели только 60,7% пациентов, из них по БП – менее 50% случаев и чаще всего это были пациенты в IV и V стадии заболевания с очень тяжелым двигательным дефицитом [2]. Между тем в нашей выборке из 397 пациентов с БП 19% даже на момент включения в исследования не достигали пенсионного возраста (рис. 1).

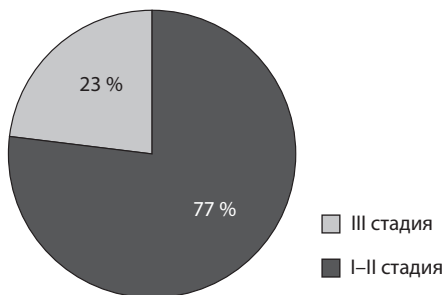
Из 397 лиц с БП (53,6% женщин, 46,4% мужчин) 52 пациента (13%) продолжали работать. Современные лекарственные средства, относитель-



**Рис. 1.** Распределение больных по возрасту.

но медленный темп прогрессирования заболевания позволяют уменьшать двигательный дефицит больных и поддерживать его на стабильном уровне путем корректировки схемы терапии с комбинацией различных групп препаратов, что позволяет поддерживать независимость даже у тех пациентов, которые болеют длительное время. Из 52 пациентов, продолжавших трудовую деятельность, 23% больных, по нашим данным, уже достигли III стадии заболевания, получали препараты леводопы, при этом 68% из них отмечали осложнения терапии, преимущественно в виде снижения периода действия однократного приема препарата (моторные флуктуации) (рис. 2).

Обозначенные в настоящее время тенденции к увеличению пенсионного возраста еще больше актуализируют проблему сохранения трудоспособности. Если предположить порог пенсионного возраста 65 лет, то по той же выборке на момент дебюта заболевания 41% пациентов находились бы вне пенсионного возраста, и у 29% больных длительность БП до момента достижения пенсии по возрасту превышала бы 5 лет, что сопряжено с труд-



**Рис. 2.** Распределение пациентов, продолжающих трудовую деятельность, по стадиям заболевания.

ностями подбора терапии, необходимостью приема препаратов леводопы и учета возможных осложнений леводопотерапии.

Ранее продемонстрированная нами эффективность однократной замены двухкомпонентного препарата леводопы на трехкомпонентный препарат Сталево в часы максимальной дневной активности у пациентов с БП с моторными флуктуациями, позволявшая увеличить период включения на 13% (что составило 30 мин), обозначила необходимость подтверждения результатов на большей выборке пациентов [3]. Кроме того, нами была предпринята попытка посмотреть не просто дневную активность пациентов с БП, а оптимизировать подходы к терапии пациентов, продолжающих трудовую деятельность, с целью улучшения их состояния в периоды максимальной рабочей активности. Таким образом, целью нашего мультицентрового исследования было изучение эффективности однократной замены двухкомпонентного препарата леводопы на трехкомпонентный препарат Сталево у трудоспособных пациентов с БП и моторными флуктуациями в часы максимальной рабочей активности.

Было отобрано 19 центров по всей России, специализирующихся на экстрапирамидной патологии.

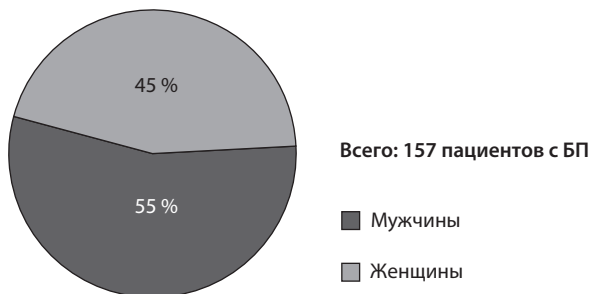
Критерием включения были пациенты с установленным диагнозом БП согласно критериям Международного общества по изучению расстройств движения 2015 г. [4], получающие препараты леводопы, с осложнением терапии в виде моторных флуктуаций. Кратность приема препаратов леводопы – более 3 раз в сутки. Критериями исключения были выраженные когнитивные нарушения (оценка по Шкале краткого исследования психического статуса [MMSE] <26 баллов), наличие психотических эпизодов на момент включения или анамнестически, а также тяжелые лекарственные дискинезии.

У каждого пациента индивидуально анализировался рабочий период с выделением времени наибольшей активности и предшествующий этому периоду прием двухкомпонентного препарата леводопы заменялся на трехкомпонентный препарат Сталево в эквивалентной дозе. Коррекции остальной схемы противопаркинсонической терапии на момент проведения исследования не проводилось. Длительность наблюдения составила 1 мес.

Всем пациентам проводилась оценка:

- степени двигательного дефицита (III раздел шкалы UPDRS [Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона]) [5];
- моторных флуктуаций (шкала выраженности моторных флуктуаций [6], модифицированная визуально-аналоговая шкала, IV раздел шкалы UPDRS [5]);
- длительности периодов включения и выключения по дневнику рабочей активности пациентов;
- функциональной активности (I раздел шкалы UPDRS) [5];
- немоторных симптомов (II раздел шкалы UPDRS) [5];
- общего клинического впечатления врача и пациента [7].

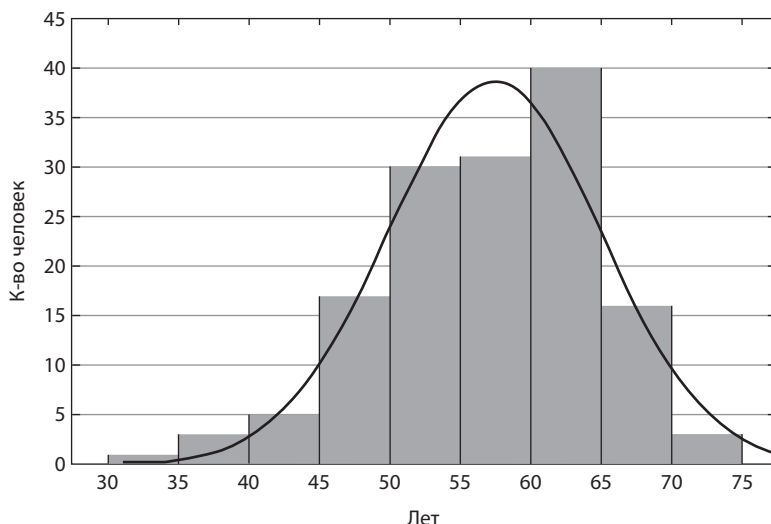
**Рис. 3.** Распределение пациентов с БП по гендерному признаку.



Всего в исследование было включено 157 больных с установленным диагнозом БП (86 мужчин и 71 женщина) (рис. 3). Средний возраст пациентов составил  $57,4 \pm 7,6$  года.

Средний возраст дебюта заболевания по выборке составил  $51,5 \pm 7,7$  года. Необходимо отметить, что на момент появления первых клинических симптомов среди лиц женского пола все включенные пациенты не достигали пенсионного возраста (были моложе 55 лет), а среди лиц мужского пола 24 пациента на момент дебюта были старше 60 лет, что составило только 28%, при этом данная группа пациентов, несмотря на достижение пенсии по возрасту, продолжала работать (рис. 4).

Подавляющее большинство пациентов на момент включения в исследование составляло группу от 50 до 65 лет, т.е. часть из них продолжала работать, несмотря на достижение пенсионного возраста, а часть пациен-



**Рис. 4.** Распределение пациентов с БП по возрасту.