

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

акад. РАМН Н.Н. Яхно

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
к.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кистенев (Москва)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
А.Г. Меркин (Москва)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
к.м.н. Е.М. Наркевич (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. Н.А. Тювина (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонякин (Москва)

SCIENCE EDITOR

Acad. RAMS N.N. Yakhno

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

N.L. Zuykova, PhD

EDITORIAL BOARD

G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kistenev, MD (Moscow)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
A.G. Merkin, (Moscow)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
E.M. Narkevich, PhD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. N.A. Tyuvina, MD (Moscow)
L.I. Volkova, PhD (Ekaterinburg)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

2 2009

Литературный редактор А.Г. Петрова
Корректор Т.И. Степанова

Дизайн и верстка: ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
123104, Москва, а/я 68, ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 721-48-20
e-mail: info@ima-press.net;
сайт: www.ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35 419 от 20 февраля 2009 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2009, №2, 1–92

Отпечатано в типографии ООО «Графика».

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Л Е К Ц И Я

М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно

Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона	3
---	---

Т.Г. Вознесенская

Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях	9
---	---

В.В. Захаров

Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений	14
---	----

М.В. Замерград

Вестибулярная реабилитация	19
----------------------------------	----

Д.В. Артемьев

Синдром беспокойных ног	23
-------------------------------	----

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Е.В. Подчуфарова

Боль в спине и ее лечение	29
---------------------------------	----

Г.И. Наумова

Организация медицинской помощи пациентам с впервые развившимся судорожным припадком	37
---	----

О Б З О Р

А.В. Фоякин

Антитромботическая терапия в профилактике повторного ишемического инсульта	42
--	----

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

А.М. Бурно

Дифференцированная когнитивная терапия обсессивно-компульсивного расстройства	48
---	----

П.Н. Власов, А.В. Червяков

Значение феномена дежа вю у здоровых	53
--	----

В.А. Парфенов, О.В. Абдулина

Вестибулярное головокружение. Опыт применения бетавера	57
--	----

Н.А. Хитров

Болевой синдром при остеоартрозе	62
--	----

С.В. Вербицкая, В.А. Парфенов, К.Н. Борисов

Острая боль в спине в амбулаторной практике и ее лечение мидокалмом и мирлоксом	68
---	----

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

О.Е. Зиновьева, О.И. Ангельчева

Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии	73
---	----

С.А. Румянцева, В.А. Ступин, Е.В. Силина, В.В. Михальский,

А.И. Переведенцев, Д.Д. Рыжова

Метаболическая коррекция неврологических осложнений сахарного диабета	77
---	----

Ю.А. Старчина

Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы	84
---	----

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ДАННОМ НОМЕРЕ	87
--	----

М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно

ММА им. И.М. Сеченова

Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона

NERVOUS AND MENTAL DISORDERS OF PARKINSON'S DISEASE

M.R. Nodel, N.N. Yakhno

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Parkinson's disease (PD) is a multisystemic neurodegenerative disease involving different mediator systems, which has a wide spectrum of nervous and mental (emotional, cognitive, psychotic, and behavioral) disorders. Nervous and mental diseases are encountered in most patients with PD, at the same time they substantially lower quality of their life. The paper gives the present views of the pathogenesis and clinical presentation of nervous and mental disorders, and approaches to their therapy in PD.

Key words: Parkinson's disease, emotional, cognitive, psychotic, and behavioral disorders.

Marina Romanovna Nodel: nodell_m@yahoo.com

Традиционные представления о болезни Паркинсона (БП) как о заболевании преимущественно двигательной сферы, в основе которого лежит изолированное поражение дофаминергической системы, в настоящее время подвергнуты кардинальной коррекции. БП рассматривается как мультисистемное нейродегенеративное заболевание с поражением различных медиаторных систем и широким спектром как двигательных, так и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, вегетативных) нарушений [1–3].

Значимое негативное влияние на качество жизни пациентов и их близких оказывают нервно-психические (эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие) расстройства, а также патогенетически близкие к этим симптомам нарушения сна и утомляемость. Депрессия, деменция, психотическая симптоматика являются предикторами низкого качества жизни больных независимо от степени тяжести двигательных симптомов заболевания [4, 5]. Однако данные расстройства часто не диагностируются, что лишает пациентов адекватной терапии. Диагностика ряда нервно-психических нарушений осложняется их клинической схожестью («перекрываемостью») с некоторыми двигательными и недвигательными проявлениями БП, а также частой коморбидностью [6, 7].

Нервно-психические нарушения сопровождают все стадии БП, их частота в целом возрастает по мере увеличения тяжести и длительности заболевания [8]. Некоторые из нервно-психических расстройств появляются или усугубляются при развитии флуктуаций симптомов (феномен «изнашивания дозы», синдром «включения—выключения»). При этом одни расстройства проявляются при ограниченной двигательной активности пациентов («выключение»), другие — при оптимальном двигательном самочувствии («включение») или при смене фаз «включения» — «выключения» [9, 10].

В ряде случаев нервно-психические нарушения опережают манифестацию двигательных расстройств на 5–10 лет и более, проявляясь на «додвигательной» стадии заболевания. Депрессия и нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз (БДГ) — симптомы (наряду с гипосмией и запорами), связь появления которых с последующим развитием БП наиболее доказательна. Депрессия отмечается у 20% пациентов с БП еще до установления диагноза. Таким образом, наличие депрессии у лиц среднего и пожилого возраста рассматривается как фактор, в 2–3 раза повышающий риск развития БП. Нару-

шения поведения во сне с БДГ предшествуют двигательным симптомам более чем у 40% пациентов с БП. Данный синдром характеризуется двигательной активностью в фазе БДГ вследствие отсутствия атонии, физиологичной для этой стадии сна. Нарушения поведения проявляются вокализацией, движениями конечностей во сне, связанными со сновидениями. Нейровизуализационные исследования пациентов с изолированным синдромом нарушения поведения во сне с БДГ показали небольшое, но значимое снижение плотности стриарных нейронов, что подтверждает патогенетическую связь синдрома с БП. К возможным «додвигательным» нервно-психическим симптомам, связь которых с дальнейшим развитием БП уточняется, относят тревогу, дневную сонливость, утомляемость, апатию [11]. Возникновение нервно-психических симптомов на «додвигательной» фазе объясняет популярная концепция Н. Браак и соавт., согласно которой одной из первых мишеней дегенеративного процесса при БП становятся ядра нижнего отдела ствола мозга, что проявляется, в частности, депрессией, тревогой, нарушениями сна и бодрствования [12].

Патофизиология большинства нервно-психических симптомов БП многофакторна. Патоморфологической основой появления широкого спектра симптомов служит распространение дегенеративного процесса (телец Леви) по мере прогрессирования заболевания на множество структур головного мозга с нарушением их функционального взаимодействия. Значимую роль в патофизиологии ряда нервно-психических симптомов (депрессии, тревоги, инсомнии, когнитивных расстройств) играет дегенерация ядер ствола мозга с развитием дисфункции нейромедиаторных систем (норадренергической, серотонинергической, ацетилхолинергической, глутаматергической) и нарушением функционирования стволово-подкорковых и стволово-корковых образований мозга. Появляется все больше доказательств вовлечения дофаминергической системы в формирование большинства нервно-психических расстройств [13]. Предполагают, что ряд нервно-психических нарушений (депрессия, апатия, утомляемость, поведенческие нарушения) вызван дисфункцией зон мозга, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. К таким мозговым «центрам вознаграждения» относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга. Ключевой структурой, обеспечивающей функциональное взаимо-

действие этих отделов мозга и модуляцию целенаправленного поведения, считается *nucleus accumbens* [14, 15]. Дофаминергическая дисфункция в гипоталамусе у пациентов с БП, выявленная в недавнем нейровизуализационном исследовании, — вероятно, значимая составляющая патогенеза нарушений сна и дневной сонливости [16]. Требуется дальнейшего уточнения возможность связи гипоталамической дисфункции с проявлениями депрессии и утомляемости. Преморбидные психологические особенности личности, двигательные и другие не двигательные симптомы БП, нежелательные воздействия противопаркинсонических препаратов могут служить дополнительными факторами, способствующими проявлению тех или иных нервно-психических расстройств.

К одним из наиболее частых и клинически значимых нервно-психических нарушений относят депрессию, которая является фактором, наиболее тесно сопряженным с низкими показателями качества жизни пациентов [5]. Депрессия встречается у 40—50% пациентов, что превышает частоту данного расстройства в популяции и при других хронических заболеваниях. Ведущие симптомы депрессии при БП — ощущение пустоты и безнадежности, снижение реакции на эмоциональные стимулы, ограничение возможности испытывать радость и получать удовольствие (ангедония). К характерным ее проявлениям при БП относят дисфорические симптомы — раздражительность, грусть, пессимизм [17, 18]. У большинства пациентов степень тяжести депрессии оценивается как мягкая или умеренная, тяжелая степень отмечается примерно в 10% случаев [19]. Частота депрессии при БП не коррелирует с длительностью и тяжестью двигательных симптомов заболевания. Отмечена большая встречаемость депрессии на начальных этапах заболевания и поздних ее стадиях. В ряде случаев проявление симптомов депрессии тесно связано с изменениями действия (в рамках феномена «изнашивания» дозы) дофаминергических препаратов в течение суток — возникновение (усугубление) в периоде «выключения» и уменьшение тяжести (нивелирование) в фазу «включения». Наличие депрессии (умеренной или тяжелой степени) сочетается с более быстрым прогрессированием двигательных и когнитивных (познавательных) нарушений, появлением психотических симптомов (малых зрительных галлюцинаций, иллюзий) [20—21]. В качестве ведущих патогенетических факторов депрессии при БП рассматриваются дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая дисфункция в лимбической системе мозга [18]. Экспериментальные данные о роли различных нейромедиаторов в развитии депрессии при БП косвенно подтверждают результаты масштабного популяционного исследования «Профиль депрессивных симптомов при болезни Паркинсона» — PRODEST-PD, в ходе которого было показано, что симптомы депрессии сохраняются примерно у 50% пациентов, получающих антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [19]. Преимущество трициклических антидепрессантов (ТЦА) нортриптилина и дезипрамина перед плацебо и СИОЗС было продемонстрировано в ходе двух недавних двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [22, 23]. Однако спектр побочных эффектов ТЦА не позволяет рекомендовать препараты этой группы в качестве средств первого выбора у пациентов с БП. Нуждается в дополнительном изучении эффективность при БП селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Альтернативой назначению антидепрессантов при симптомах депрессии при БП является коррекция дофами-

нергической терапии. Так, эффективность агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) прамипексола (Мирапекс) и ропинирола при депрессии у пациентов с БП была доказана в ходе недавних плацебоконтролируемых исследований. Антидепрессивный эффект АДР связывают с воздействием на D₂-рецепторы лимбической системы [24, 25].

Депрессия часто сочетается с тревожными расстройствами. Так, симптомы тревоги выявляются у 60—75% пациентов с БП и депрессией [26, 27], а частота тревожных расстройств при БП варьирует от 24—75% [28]. Результаты большинства исследований не подтверждают зависимости выраженности тревоги от тяжести двигательных нарушений БП. При этом тревога — частое и иногда основное проявление периодов ограниченной двигательной активности — «выключения», реже «включения» в рамках флуктуаций симптомов заболевания. Тревога при БП может проявляться паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством, социальной фобией, обсессивно-компульсивными нарушениями. Согласно данным ряда наблюдений в структуре тревожных расстройств при БП преобладают панические атаки [29, 30]. В качестве факторов риска появления панических атак обсуждаются ранний возраст начала заболевания и тяжелые двигательные флуктуации [30]. Ключевым звеном патогенеза тревожных расстройств служат нарушения соотношения дофамина, норадреналина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты в лимбической системе мозга. В случаях зависимости проявления тревоги от смены периодов «включения—выключения» нивелированию тревоги способствует терапия флуктуаций симптомов. При недостаточной эффективности дофаминергической терапии дополнительно могут быть назначены антидепрессанты — СИОЗС и СИОЗСН, а в рефрактерных случаях — бензодиазепины (алпразолам) или атипичные нейролептики (кветиапин, азалептин).

Симптомы депрессии частично «перекрывают» проявления апатии, которая рассматривается как нарушение мотивации и характеризуется снижением целенаправленного поведения, эмоциональной и когнитивной активности, сужением круга интересов. Апатия наблюдается у 17—42% пациентов с БП [31]. Широкая вариабельность апатии обусловлена отсутствием единых методов оценки симптома. Прослежена корреляция частоты и тяжести апатии с наличием депрессии, когнитивных нарушений (преимущественно регуляторных лобных расстройств), в меньшей степени — с тяжестью двигательных симптомов заболевания [32, 33]. По данным недавнего популяционного норвежского исследования, апатия отмечалась у 38% пациентов; при этом в 5% случаев этот симптом встречался как самостоятельный феномен независимо от наличия депрессии, умеренных или выраженных когнитивных нарушений, приема антидепрессантов и антипсихотических препаратов [34]. В качестве основных патогенетических механизмов апатии рассматривается дефицит дофамина с нарушением нигростриарных и стриарно-лимбико-кортикальных взаимодействий. Помимо дофаминергической дисфункции, в развитии апатии вероятно участие дефицита ацетилхолина в мезолимбических и мезокортикальных отделах мозга. Необходима дальнейшая разработка подходов к терапии апатии при БП. В литературе приводятся единичные сообщения об эффективности при апатии АДР, нивелировании апатии при коррекции флуктуаций симптомов [35]. Продemonстрирована эффективность при апатии ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) ривастигмина у пациентов с БП и деменцией [36].

Определенное сходство с симптомами депрессии и апатии имеют проявления утомляемости, которая определяется как ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, расстройством двигательных функций вследствие БП. Данный феномен рассматривается в качестве самостоятельного симптома заболевания [37, 38]. Утомляемость наблюдается у 40—56% пациентов с БП, что в 2 раза превышает ее встречаемость в возрастной популяции. На ранних этапах болезни утомляемость отмечается примерно в трети случаев [39]. Многолетнее наблюдение за пациентами выявляет наличие утомляемости у 74% больных [40]. Ретроспективный многолетний анализ динамики утомляемости показал, что у одних пациентов данный симптом отмечается постоянно, у других — периодически лишь на определенных этапах болезни [40, 41]. Около трети пациентов с утомляемостью описывают данный симптом как наиболее инвалидизирующий [41]. Данные о взаимосвязи утомляемости с показателями тяжести двигательных нарушений при БП неоднозначны. Однако в 2 крупных наблюдательных исследованиях была отмечена достоверная ассоциация утомляемости с тяжестью и длительностью заболевания [39, 41]. Для объяснения генеза утомляемости прорабатываются 3 основные теории: воспалительная, нейроэндокринная и нейрофункциональная. В основе нейрофункциональной гипотезы, лишь в общих чертах объясняющей происхождение утомляемости, лежит предположение о ведущей патогенетической роли нейромедиаторно-функциональной дисфункции в системе стриато-таламо-корковых связей [42]. Частота проявления утомляемости возрастает при наличии депрессии и повышенной дневной сонливости. При этом высокая частота (>30%) проявления утомляемости у пациентов с БП без депрессии и сонливости свидетельствует в пользу феноменологической самостоятельности данного симптома [41]. Вопросы ведения пациентов с утомляемостью уточняются. Потенциальная эффективность леводопы при утомляемости была показана в результате плацебоконтролируемого исследования ELLDOPA, сравнивающего влияние раннего и отложенного назначения леводопы у пациентов на начальных этапах БП [39].

Нами была продемонстрирована высокая эффективность в отношении утомляемости при БП АДР Миралекса. Так, если до терапии выраженная степень утомляемости по соответствующей шкале оценки утомляемости отмечалась у 64% больных, то после лечения — лишь у 26%. Важно, что достоверной корреляции между динамикой показателей утомляемости и двигательных функций, депрессии, нарушений сна на фоне терапии не обнаружено, что косвенно свидетельствует о самостоятельном генезе данного симптома и специфичности эффекта Миралекса. Выявленное нами положительное влияние препарата на проявления утомляемости может быть связано с его действием на D₃-рецепторы мезолимбической дофаминергической системы [43].

Когнитивные нарушения отмечаются на всех стадиях БП. Риск развития деменции при БП в 6 раз превышает вероятность ее появления в популяции. Умеренные когнитивные расстройства имеют место у 39% пациентов уже к моменту установления диагноза [44]. Дисрегуляторные нарушения в виде расстройств памяти и внимания, а также зрительно-пространственная дисфункция характеризуют начальные проявления когнитивных нарушений [45]. К 3,5 годам после начала болезни у 57% пациентов выявляются уме-

ренные когнитивные нарушения, а у 10% они достигают степени деменции [46]. Результаты проспективного популяционного исследования пациентов, страдающих БП, показали наличие деменции через 17 лет течения заболевания у 78% больных [47]. Патопфизиология когнитивных нарушений комплексна и включает нейромедиаторные нарушения (в первую очередь дефицит дофамина, ацетилхолина) с расстройством функциональных связей между базальными ганглиями и лобными долями мозга, дегенерацию ассоциативных зон коры, гиппокампа, влияние сопутствующих цереброваскулярных или дегенеративных заболеваний. В качестве ведущего фактора риска развития деменции рассматривается пожилой возраст. Другими факторами, независимо связанными с более высоким риском развития деменции, являются предшествующие умеренные когнитивные нарушения, а также постуральная неустойчивость и нарушения речи [46—48]. Дофаминергические препараты могут положительно влиять на некоторые аспекты когнитивной деятельности (регуляторные лобные и нейродинамические функции) при мягких или умеренных нарушениях [49, 50]. Однако в случае деменции их применение (главным образом АДР) способно провоцировать появление при БП психотических расстройств. В случаях деменции показаны ингибитор АХЭ ривастигмин, антагонист NMDA-рецепторов акатинол мемантин.

Психотические симптомы при БП представлены иллюзиями, ощущением «присутствия», простыми или комплексными галлюцинациями, делирием. Зрительные галлюцинации, наиболее частая форма психотических расстройств, встречаются у 16—75% пациентов [46]. Галлюцинации других модальностей наблюдаются реже и обычно отмечаются наряду со зрительными галлюцинациями. Дофаминергические препараты традиционно считают одной из основных причин развития психотических расстройств. Однако последние проспективные исследования не выявили зависимости возникновения галлюцинаций от доз и длительности приема дофаминергических препаратов. Обсуждается различная этиология и феноменология галлюцинаторного синдрома при БП. Как возможный провоцирующий фактор малых галлюцинаций и иллюзий рассматривается, в частности, депрессия. К ведущим факторам риска галлюцинаций относят пожилой возраст, длительность и тяжесть БП, деменцию, повышенную дневную сонливость, нарушения сна, зрения [51]. Значимая роль в генезе галлюцинаций отводится дегенерации ядер ствола мозга (педункулопонтинного ядра, голубоватого пятна, ядра шва) с нарушением соотношения ацетилхолина, норадреналина, дофамина [52]. Дисфункция этих же структур и нейромедиаторов вовлечена в механизмы развития синдрома нарушения поведения во сне с БДГ. Наличие доказательной связи галлюцинаций с эпизодами сна с БДГ в ночные и дневные часы легло в основу предположения о схожести генеза галлюцинаций при БП с механизмом возникновения гипнагогических галлюцинаций при нарколепсии, т.е. о внедрении эпизодов сновидений в бодрствование [53, 54]. Согласно концепции комплексной модели генеза зрительных галлюцинаций данные феномены — результат дисрегуляции поступления и «фильтрации» внешней информации, а также «внутренней продукции» образа. Факторами, способствующими дисрегуляции на этапе «входа» информации, являются нарушения зрения (в том числе дофаминергическая дисфункция в сетчатке глаза, обусловленная БП), дефицит

внимания вследствие когнитивных и эмоциональных нарушений. Предполагают, что в ответ на частичную зрительную депривацию происходит патологическая активация ассоциативной зрительной и лобной коры с «высвобождением» сноподобных феноменов и формированием галлюцинаций [52]. Таким образом, в свете новых данных галлюцинации рассматриваются как результат прогрессирования заболевания, при котором дофаминергические препараты служат дополнительным провоцирующим фактором их возникновения. В случае возникновения галлюцинаций у пациентов с БП следует отменить препараты с антихолинергическим эффектом, снизить дозу или по возможности исключить АДР (наряду с соответствующим повышением дозы леводопы). При неэффективности этих мер и дизадаптирующем характере галлюцинаций целесообразно назначить атипичный нейролептик (азалептин, кветиапин). С учетом эффективности при галлюцинациях ингибитора АХЭ ривастигмина, отмеченную у пациентов с БП и деменцией, препарат можно рекомендовать в качестве патогенетической терапии этих нарушений.

С нервно-психическими нарушениями патогенетически и клинически тесно связаны нарушения сна, которые при БП представлены инсомнией, парасомнией и гиперсомнией. Первичными факторами нарушения сна и бодрствования при БП считаются структурно-функциональные расстройства в системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса (синтезирующих гормон «поддержания бодрствования» гипокретин) с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций [3]. Наиболее значимое влияние на повседневную активность пациентов оказывает инсомния. В большинстве случаев она представлена фрагментарностью сна и ранними пробуждениями. При этом значительно снижаются общая продолжительность и качество сна. Вторичные причины нарушения сна связаны с двигательными (гипокинезия, тремор, дистония, периодические движения конечностей во сне), сенсорными (боли, синдром «беспокойных ног»), эмоциональными, психотическими, дыхательными (апноэ во сне) и урологическими симптомами БП [55, 56]. Влияние дофаминергической терапии на проявления инсомнии продолжают изучать. Известно, что воздействие дофаминергических препаратов на структуру сна является дозозависимым: низкие дозы вызывают индуцирование сонливости, высокие дозы, наоборот, — учащение пробуждений [3]. При этом увеличение вечерней или ночной дозы леводопы, применение пролонгированных форм леводопы, назначение АДР в большинстве случаев позволяют улучшить качество сна благодаря уменьшению тяжести ночной гипокинезии, дискинезий, сенсорных нарушений. При сопутствующих инсомнии депрессии и тревоге можно назначать антидепрессанты с седативным эффектом (миансерин, миртазапин).

Парасомнии при БП проявляются нарушениями поведения во сне с БДГ, яркими сновидениями (ночными кошмарами), ночными галлюцинациями. Нарушения поведения во сне с БДГ встречаются примерно у 15—30% пациентов с БП, они служат фактором риска прогрессирования когнитивных расстройств, присоединения психотических расстройств [57]. При дизадаптирующем характере двигательной активности во сне может потребоваться коррекция фармакотерапии. Все антидепрессанты оказывают негативное влияние на течение синдрома, поэтому, если возможно, следует отменить препараты этого класса. Наиболее эффективным средством кор-

рекции синдрома считается клоназепам, сообщается также о положительном воздействии габапентина и мелатонина.

Гиперсомния при БП является гетерогенным синдромом с мультифакторным патогенезом. Основные проявления гиперсомнии — это избыточная дневная сонливость и внезапные короткие периоды сна днем (атаки сна). Избыточная дневная сонливость (ИДС) встречается у 15—50%, а внезапные засыпания — у 4—8% пациентов с БП. Частота ИДС при БП превышает частоту данного расстройства в возрастной популяции примерно в 2 раза, что косвенно указывает на связь синдрома с БП [58, 59]. У 40% больных с дневной сонливостью отмечается подобный нарколепсии ее фенотип с сокращением времени засыпания (менее 5 мин) и началом сна со стадии БДГ [53]. Частота возникновения дневной сонливости в целом возрастает по мере увеличения длительности БП. У пациентов с ИДС отмечаются большая степень тяжести БП, когнитивных нарушений, вероятность появления галлюцинаций. С ИДС ассоциировано более быстрое прогрессирование БП и развитие деменции [60]. В отличие от возрастной популяции прямой корреляции степени ИДС со степенью нарушений ночного сна при БП не прослеживается [53, 61]. Известны наблюдения обратной зависимости ИДС от качества ночного сна, т.е. ассоциации более выраженной дневной сонливости с высокой продолжительностью и качеством ночного сна [62]. Связь ИДС с отдельными факторами, нарушающими ночной сон (синдром апноэ, периодические движения ног) нуждается в дальнейшем уточнении. Вопросы самостоятельности феномена внезапных засыпаний (атак сна) или его связи с ИДС остаются спорными. Ряд наблюдений свидетельствует о возникновении большинства атак сна у пациентов с фоновой ИДС (по данным опросника Эпворта). Вероятно, субъективное ощущение неожиданного, внезапного начала сна связано с амнезией пациентами предшествующей сонливости. В качестве основных факторов, повышающих риск возникновения атак сна, рассматриваются длительность БП и прием АДР [58]. Пациенты с гиперсомнией должны быть предупреждены об опасности вождения автомобиля и другой деятельности, требующей повышенного внимания. Целесообразны уточнение качества ночного сна и коррекция его нарушений. В случае появления ИДС после назначения дофаминергической терапии требуется снижение дозы препарата или его замена. Эффективность препаратов с психостимулирующим действием при БП с ИДС уточняется.

В рамках БП возможно развитие поведенческих расстройств, включающих синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД), пандинг и импульсивные нарушения поведения. СДД характеризуется развитием психологического пристрастия к дофаминергическим препаратам, что проявляется неконтролируемым их потреблением. Пациенты принимают препараты в избыточных дозах. На фоне снижения эффективности дозы больные испытывают угнетенное настроение, тревогу, дисфорию, которые сменяются ощущением удовольствия, эйфории при возобновлении действия очередной дозы дофаминергических препаратов. СДД встречается в 4% случаев БП. Факторами, предрасполагающими к его возникновению, являются высокие дозы леводопы или дофаминергических препаратов, раннее начало БП, депрессия. Пандингом называют сложные стереотипные действия, приносящие удовольствие, в виде собирания, перекладывания тех или иных предметов. Импульсивные нарушения по-

ведения (ИНП) определяются как нарушения сдерживания побуждений к выполнению действий, потенциально опасных для самого пациента или других людей. Данные расстройства представлены пристрастием к азартным играм (гамблинг), совершению покупок (патологический шопинг), гиперсексуальностью, нарушением пищевого поведения (гиперфагия), агрессивным поведением. Частота ИНП, по данным разных исследований, варьирует от 3 до 13% [63]. Факторами риска ИНП считаются мужской пол для гамблинга и гиперсексуальности, женский пол для гиперфагии, раннее начало БП (средний возраст 42–51 год), длительное течение заболевания, прием АДР (в качестве моно- или комбинированной с леводопой терапии) [14, 64]. ИНП нередко сочетаются с СДД. Депрессия, тревога часто предшествуют и/или сопровождают СДД и ИНП [14]. Отмечена ассоциация нарушений поведения (преимущественно СДД и пандинга) с выраженными хореическими дискинезиями, что указывает на общие звенья патогенеза двигательных и поведенческих расстройств [65]. Предполагают, что на фоне прогрессирования заболевания и приема дофаминергических препаратов возникают нарушения дофаминовой регуляции в вентральном стриатуме и структурах мезолимбической си-

стемы с формированием их гиперчувствительности. Вероятно, нарушения контроля над приемом препаратов и ИНП реализуются на фоне снижения активности префронтальной лобной коры мозга [66]. Для коррекции СДД в первую очередь требуется пересмотр противопаркинсонической терапии — снижение дозы леводопы с соблюдением графика приема препарата. При ИНП эффективна отмена или снижение дозы АДР, вызвавшего расстройство. Возможен перевод на другой АДР в меньшей эквивалентной дозе. В ряде случаев эффективно дополнительное назначение атипичных нейролептиков. Целесообразно проведение когнитивно-поведенческой психотерапии [63].

Таким образом, нервно-психические расстройства встречаются у большинства пациентов с БП, они являются значимыми, а в ряде случаев ведущими факторами, снижающими качество жизни. Схожесть отдельных клинических проявлений ряда нервно-психических нарушений и их частая коморбидность требуют от специалистов тонкого дифференцированного подхода при диагностике этих расстройств. Своевременное выявление данных симптомов предоставляет возможность адекватной терапевтической коррекции широкого спектра проявлений БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зальялова З.А., Яковлева Л.А., Богданов Э.И. Немоторные проявления болезни Паркинсона. Методическое пособие для постдипломного образования. Казань, 2009.
2. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. Из кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. Москва, 22–23 сентября 2008 г.; с. 92–4.
3. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–45.
4. Scaravilli T., Gasparoli E., Rinaldi F. et al. Health related quality of life in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74(2):163–9.
5. Shrag A., Jahanshahi M., Quinn N.P. What contributes to quality life in patients with Parkinsons disease? *J Neurol Neurosurg Neuropsych* 2000;69:308–12.
6. Mc Kinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park and Relat disord* 2008;14:37–42.
7. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallarher D.A. et al. Non motor symptoms as presenting complaints in Parkinsons disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008;23:101–6.
8. Martinez-Martinez P., Schapira A.H.V., Stocchi F. et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinsons disease in an international setting: study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Dis* 2007;22:1623–9.
9. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006; с. 395–420.
10. Смоленцева И.Г., Левин О.С., Иванов А.Ю. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. Москва, 22–23 сентября 2008 г.; с. 108–11.
11. Chaudhuri K.R., Naidu Y. Early Parkinsons disease and non-motor issues. *J Neurology* 2008;255 (Suppl 5):33–8.
12. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease. *Neurology Aging* 2003;24:197–210.
13. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinsons disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–74.
14. Merims D., Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinsons disease. *Park and Relat disord* 2008;14:273–80.
15. Robbins T., Everitt B. Neurobehavioral mechanism of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:228–36.
16. Politis M., Piccini P., Pavese N. et al. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinsons disease: an in vivo 11 C-raclopride study. *Exp Neurol* 2008;214:112–6.
17. Мирещкая А.В., Федорова Н.В., Макаров В.В. Депрессивные расстройства у больных болезнью Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. Москва, 22–23 сентября 2008 г.; с. 97–9.
18. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinsons disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl. 1):21–5.
19. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinsons disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1641–9.
20. Shrag A., Jahanshahi M., Quinn N.P. What contributes to depression in Parkinsons disease? *Psychol Med* 2001;31:65–73.
21. Starkstein S.E., Bolduc P.L., Preziosi T.J. et al. Cognitive impairments in different stages of Parkinsons disease. *J Neuropsychiatry* 1989;1:243–8.
22. Devos D., Dujardin K., Poirot I. et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments with depression in Parkinsons disease: a double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008;23:850–7.
23. Menza M., Dobkin R.D., Marin H. et al. A controlled trial of antidepressants in patients with and depression. *Neurology* 2009 72:886–92.
24. Barone P., Poewe W., Tolosa E. et al. Efficacy of double-blind, placebo-controlled pramipexole against depression in Parkinsons disease. Abstracts of the Movement Disorders Society's Thirteenth International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. June 7–11, 2009 (Suppl.1);p. 291.
25. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: a randomized, controlled study in advanced Parkinsons disease. *Neurology* 2007;68:1108–16.
26. Lydiard R.B. Coexisting depression and anxiety: special diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry* 1991;52 (Suppl.6):48–54.
27. Schiffer R.B., Kurlan R., Rubin A. et al. Evidence of atypical depression in Parkinsons disease. *Am J Psychiatr* 1988;145:1020–2.
28. Menza M., Dobkin R.D. Anxiety. Psychiatric issues in Parkinsons disease. Ed. by Menza M. and Marsh L. London. New York: Taylor & Francis 2006; p. 63–6.
29. Lauterbach E.C., Freeman A., Vogel R.L. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinsons disease. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:225–33.
30. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E. et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinsons disease. *Mov Disord* 2009;23:279–84.
31. Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J. et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinsons disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4(2):134–9.
32. Dujardin K., Sockeel P., Devos D. et al. Characteristic of apathy in Parkinsons disease. *Mov Disord* 2007;22:778–84.
33. Pluck G.C., Brown R.G. Apathy in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Neuropsych* 2002;73:636–42.
34. Pedersen K.F., Larsen J.P., Alves G. et al. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinsons disease: a community-based study. *Park and Relat disord* 2009;15:295–9.
35. Campbell J.J., Duffy J.D. Treatment strategies in amotivated patients. *Psychiatr Ann* 1997;27:44–9.
36. Aarsland D., Mosimann U.P., McKeith I.G. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinsons disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry* 2000;15(5):387–92.
37. Hiltner J.J. van., Wegman M., Velde E.A. Sleep,