

УДК 616.858-008.6-07

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А.В. Росинская¹, В.К. Датиева²

¹ Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57),

² Российская медицинская академия последипломного образования (123995, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5)

Ключевые слова: паркинсонизм, дифференциальный диагноз.

Краткий обзор литературы, посвященный ранней диагностике и дифференциальной диагностике болезни Паркинсона. Рассматриваются характеристики тремора, ранних немоторных нарушений и других неврологических симптомов, а также реакции на дофаминергические средства при болезни Паркинсона. Освещаются вопросы дифференциального диагноза болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма при гепатолентикулярной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе, кортикобазальной дегенерации, мультисистемной атрофии и других заболеваниях. Обсуждаются роль и удельный вес методов нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона.

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием гипокинезии с мышечной ригидностью и/или тремором покоя, а также с позднее развивающейся постуральной неустойчивостью и широким спектром немоторных нарушений, включающих вегетативные, психические, диссомнические и сенсорные симптомы. В качестве основного звена патогенеза БП рассматривается формирование нейротоксических агрегатов небольшого пресинаптического белка альфа-синуклеина (основного компонента телец Леви), сопровождающееся гибелью пигментированных нейронов вентролатеральных отделов компактной части черной субстанции. Однако в последние годы установлено, что с поражением черной субстанции коррелируют лишь основные двигательные симптомы паркинсонизма, в то же время дегенеративный процесс при БП вовлекает и другие группы нейронов в различных зонах головного мозга, а также и в периферической нервной системе, что лежит в основе многочисленных немоторных проявлений болезни [1, 3].

Ориентировочные расчеты, основанные на анализе патоморфологических, нейровизуализационных и клинических данных, показывают, что дегенеративный процесс при БП может начинаться за 7–10 лет до появления симптомов, позволяющих диагностировать заболевание. В связи с этим делаются попытки найти возможность диагностировать БП максимально рано – на продромальной стадии (до появления классических двигательных симптомов) или даже на преклинической стадии (до развития любых клинических проявлений). Однако на сегодняшний день клиническая диагностика возможна лишь после появления хотя бы минимальных признаков гипокинезии, сочетающихся с ригидностью и/или тремором покоя [3].

Росинская Анна Владимировна – заведующая кабинетом экстрапирамидных расстройств ПККБ № 1; тел.: +7 (423) 240-05-16, e-mail: rosinskaya@bk.ru

Эпидемиология

По данным сплошного популяционного исследования, распространенность БП в России составляет 139 случаев на 100 000 населения, заболеваемость – 16 случаев на 100 000 населения в год. С возрастом риск БП увеличивается, и у лиц старше 65 лет она выявляется с частотой около 1 %. Большинство случаев заболевания возникает в возрасте 60–70 лет, однако в 15 % случаев БП дебютирует в возрасте до 45 лет.

Если исходить из имеющихся данных и половозрастной структуры населения России, можно примерно оценить общую численность больных с БП в нашей стране в 210 000, при этом ежегодно заболевание возникает примерно у 20 000 пациентов. Ориентировочные расчеты показывают, что как минимум четверть пациентов (то есть более 50 000) оказываются вне сферы медицинской помощи, причем в большинстве своем это лица с ранней стадией заболевания [3].

Диагностика

Диагностика БП проводится в два этапа. На первом (синдромальном) этапе синдром паркинсонизма требуется отличить от других состояний, имитирующих его. При наличии тремора это – усиленный физиологический, эссенциальный и дистонический тремор, а также гепатолентикулярная дегенерация. В отсутствие тремора дифференциальная диагностика проводится с апатико-абулическим синдромом, депрессией, лобной дисбазией, плечелопаточной периартропатией, гипотериозом, шейным остеохондрозом, деменцией с паратонией и кататонией. Ключевое значение здесь имеет выявление признаков гипокинезии. Ее начальные симптомы могут характеризоваться затруднениями при письме, чистке зубов, печатании на клавиатуре, выполнении других быстрых тонких движений. Пациенты часто сообщают о трудностях при нажатии кнопок на пульте, доставании мелких предметов, например, монет из сумки или кармана, надевании тапочек и т.д. Может обратить внимание неспособность выполнять повторяющиеся ритмические движения, например, в танце или при игре на музыкальном инструменте.

Иногда уже на ранней стадии заболевания проявляется слабость и отставание одной из ног при ходьбе с изменением привычного рисунка походки. Характерно ослабление содружественных движений рук при ходьбе (ахейрокинез), что может нарушать подзарядку часов (симптом ролекса). Могут обратить на себя внимание ослабление голоса, замедление,

ослабление интонирования или нечеткость речи (особенно при быстром произнесении морфологически сложных слов).

При осмотре для выявления гипокинезии пациента просят выполнить определенные движения в течение примерно 20 с в максимально быстром темпе и с максимальной амплитудой. Чаще всего просят выполнить следующие действия:

- ♦ сжимать и разжимать кисть в кулак,
- ♦ сводить и разводить большой и указательный пальцы,
- ♦ имитировать игру пальцами на фортепиано или аккордеоне,
- ♦ постукивать носком стопы или всей стопой о пол.

При этом врачу следует обращать внимание на замедленную инициацию движения, асимметрию движений, но главное – на особую форму истощаемости (декремент) движений, которые по мере повторения все более замедляются, уменьшаются по амплитуде, требуют все больших усилий. Феномен истощаемости может выявляться при всех оцениваемых движениях, но иногда отмечается только в одном из тестов.

Истощаемость можно выявить и при проверке почерка. Чтобы оценить почерк, не следует ограничиваться написанием двух-трех слов – пациента следует попросить написать несколько фраз. При этом можно заметить, что величина букв к концу строки снижается, а сама строчка неуклонно «ползет» вверх.

Необходимо учитывать, что замедленность и неловкость движений, характерные для больных паркинсонизмом, на ранней стадии можно спутать с проявлениями пирамидной и мозжечковой недостаточности, а также тяжелой депрессии, однако для этих состояний не характерен декремент движений по мере их повторения. Следует учитывать, что гипокинезию бывает трудно выявить на фоне грубого тремора конечности, однако и в этом случае важно не пропустить диагностически значимый феномен: при паркинсонизме после выполнения теста на гипокинезию пациент часто держит руку в фиксированной напряженной позе и не способен быстро расслабиться.

Ригидность мышц проявляется устойчивым (в отличие от спастичности) сопротивлением пассивным движениям в лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставах, а также в шее, а субъективно – скованностью и неприятными болезненными ощущениями в конечностях. У части пациентов при проверке тонуса выявляется феномен «зубчатого колеса». Следует отличать ригидность от феномена противоудержания (*gegenhalten*), характерного для лиц с деменцией и поражением лобных долей. Противоудержание быстро меняется в зависимости от направления и скорости пассивного движения.

Медленный (3–4 Гц) тремор покоя в одной руке или ноге – одно из частых начальных проявлений паркинсонизма. Наличие классического тремора покоя по типу «скагивания пиллюль» или «счета монет» наиболее характерно для БП. Для выявления латентного тремора пациента просят совершать движения другой рукой,

Таблица

Дифференциальная диагностика паркинсонического и эссенциального тремора

Паркинсонический тремор	Эссенциальный тремор
Максимально выражен в покое конечности, при движении исчезает, но может появляться при удержании определенной позы спустя некоторое время (возобновляющийся тремор)	Максимально выражен при удержании позы и при движении. Феномен «возобновляющегося тремора» не характерен
Первоначально вовлекает одну из конечностей, может быть односторонним	Дебют с более или менее симметричного вовлечения рук
Тремор головы и голосовых связок не характерен	Часто вовлекает голову и голосовые связки
Сочетается с другими симптомами паркинсонизма	Симптомы паркинсонизма отсутствуют, но возможны легкая атаксия при ходьбе и феномен «зубчатого колеса»
Инвалидизация часто наступает в течение 5–10 лет	Заболевание прогрессирует очень медленно

походить, выполнить задачу на отвлечение (например, отнимать от 100 по 7). Для выявления тремора в ноге нужно осмотреть пациента в положении сидя или лежа. У части больных тремор кратковременно усиливается при зевании и натуживании. Вместе с тем в отсутствие гипокинезии тремор покоя не позволяет диагностировать ни паркинсонизм, ни БП. Следует учитывать, что в покое может наблюдаться эссенциальный и дистонический тремор, с другой стороны, при БП часто наблюдается постуральный и кинетический тремор.

Дифференциальная диагностика паркинсонического и эссенциального тремора основывается на целом ряде признаков (табл.), в ряду которых важное место занимает возобновляющийся (*re-emergent*) тремор, который появляется в вытянутых руках через определенный латентный интервал – обычно несколько секунд. При эссенциальном треморе тремор появляется немедленно при вытягивании рук вперед. Начальным проявлением БП, особенно у лиц молодого возраста, может быть дистония стопы, появляющаяся или усиливающаяся при ходьбе, значительно реже – дистония иной локализации.

Ранние немоторные нарушения. Начиная с самой ранней (продромальной) стадии заболевания пациента могут беспокоить эмоциональная угнетенность, повышенная раздражительность, быстрая утомляемость или ощущение постоянной усталости, а также такие вегетативные нарушения, как расстройства потоотделения («дефектный термостат»), например, профузное потоотделение в холодную погоду, а также склонность к запорам, учащенные и/или императивные мочеиспускания, усиленное слюнотечение в ночное время (симптом «мокрой подушки»), эректильная дисфункция. Гипоосмия часто возникает уже на премоторной стадии БП, однако редко привлекает внимание самого больного, и для ее выявления

необходимо формализованное исследование (с помощью специальных методик, например, обонятельного теста Пенсильванского университета – UPSIT). Важное диагностическое значение может иметь выявление признаков синдрома нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз (тревожные сновидения, вокализации, сноговорение, движения, отражающие содержание сновидений), которые могут опережать другие проявления заболевания на многие годы. Указанные немоторные проявления могут повышать точность диагноза, основывающегося на ранних моторных симптомах болезни.

Дебютными проявлениями БП бывают также хронические болевые синдромы, чаще всего в спине и плечелопаточной области, связанные с повышенным мышечным тонусом, ограничением мобильности и постуральными нарушениями. По поводу этих и других жалоб больные нередко обращаются в поликлинику к врачам разных специальностей, которые не обращают внимание на ранние моторные симптомы БП.

Выраженное когнитивное снижение, достигающее степени деменции, развивается при БП сравнительно поздно (спустя 5–10 лет), однако уже на ранней стадии могут выявляться признаки умеренного когнитивного расстройства, в частности неустойчивость внимания и замедленность мышления, трудности поиска слов (феномен «кончика языка»). Нейропсихологические тесты должны оценивать память, внимание, зрительно-пространственные и регуляторные функции. Оценка когнитивных функций требует также опроса пациента о способности контролировать прием лекарств, обращаться с домашним оборудованием и других сторонах его повседневной жизни.

«Красные флажки». Второй этап – этап нозологической диагностики – сводится к дифференциации БП и других форм паркинсонизма. Он требует клинической оценки анамнестических данных и симптомов, выявляемых при неврологическом осмотре. Важное значение имеет лекарственный анамнез. Такие препараты, как метоклопрамид, вальпроат натрия, циннаризин, амиодарон, могут быть причиной лекарственного паркинсонизма. Отмена препарата, спровоцировавшего развитие паркинсонизма, может не приводить к немедленному регрессу симптомов. Иногда после отмены «виновного» препарата и кратковременного улучшения состояние вновь ухудшается, что указывает на скрыто развивающийся дегенеративный процесс, который был «демаскирован» побочным действием лекарственных средств.

При неврологическом осмотре могут выявляться симптомы, атипичные для БП, требующие исключения иных заболеваний, вызывающих синдром паркинсонизма. Так, для последнего характерны симметричность симптомов, быстрое прогрессирование с утратой способности к самостоятельному передвижению в течение 5 лет, раннее развитие постуральной неустойчивости, отсутствие значимого эффекта от леводопы. При БП на ранней стадии (в течение первых двух лет)

не возникает выраженная вегетативная недостаточность со значимой ортостатической гипотензией, недержанием или накоплением остаточной мочи. Также при БП в течение первых двух лет не развиваются тяжелые псевдобульбарные симптомы (дизартрия, дисфагия), аксиальная дистония и деменция. На любой стадии БП в отличие от паркинсонизма не регистрируются пирамидные и мозжечковые знаки, ограничение подвижности глазных яблок, очаговые нарушения корковых функций (апраксия, афазия и др.).

Так, при проверке глазодвигательных функций могут выявляться замедленность вертикальных саккад, характерная для прогрессирующего надъядерного паралича, нарушение инициации горизонтальных саккад, свойственная кортикобазальной дегенерации, нистагм, являющийся вероятным признаком мультисистемной атрофии. Резкое замедление мигания и апраксия открывания глаз свидетельствуют в пользу паркинсонической формы надъядерного паралича, часто имитирующей БП. Важное значение имеет оценка голоса: раннее его ослабление с появлением носового оттенка характерно для мультисистемной атрофии, тогда как хриплый, низкий, огрубевший голос более типичен для прогрессирующего надъядерного паралича. Рефлекс Бабинского может указывать на сопутствующую шейную миелопатию, инсульт, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию или другую мультисистемную дегенерацию. Появление признаков деменции на фоне легкого паркинсонического синдрома позволяет диагностировать деменцию с тельцами Леви.

Раннее развитие выраженной ортостатической гипотензии, хотя и возможно при БП, наиболее характерно для мультисистемной атрофии или деменции с тельцами Леви.

Реакция на дофаминергические средства. Диагноз БП подтверждает значительный стойкий эффект дофаминергической терапии, но на ранней стадии заболевания его бывает трудно оценить. В определении реакции на дофаминергические средства может быть полезна количественная оценка по 2-й и 3-й частям шкалы UPDRS, проводимая с интервалом в 3 месяца [2].

Если даже после назначения средней дозы леводопы (300–450 мг/сутки) остаются сомнения в ее эффективности, рекомендуется увеличить дозу в 1,5–2 раза и вновь оценить состояние пациента через месяц. Если нет явного улучшения при приеме леводопы в дозе 600–750 мг/сутки или если оценка по UPDRS снижается менее чем на 2 балла, в отдельных случаях проводят так называемый острый тест с леводопой: больной принимает 200–250 леводопы в растворенном виде, и через 1 и 2 часа осуществляется формализованная оценка эффекта с помощью теппинга или определения времени прохождения 10 м. Перед этим тестом все противопаркинсонические средства должны быть временно отменены [4, 5]. При тошноте применяется домперидон по 20 мг 3 раза в день в течение 24 часов.

Дополнительные методы исследования. В настоящий момент нет методов лабораторного или

инструментального исследования, которые были бы обязательны для каждого пациента с подозрением на БП. В последние годы лицам с БП часто проводят компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, однако чаще всего в этом нет необходимости, и в большинстве случаев диагноз может быть установлен на основе клинических данных. Тем не менее, если клиническая картина у пациента с паркинсонизмом «отклоняется» от классического варианта, свойственного БП, в частности отсутствует типичная реакция на дофаминергические средства, – необходимо проведение нейровизуализации.

Для исключения гидроцефалии, опухоли мозга, обширных цереброваскулярных изменений, внутримозговой кальцификации достаточно компьютерной томографии, однако для выявления более тонких структурных изменений, помогающих установить диагноз мультисистемных дегенераций, необходима магнитно-резонансная томография. При начале заболевания до 50 лет важно исключить гепатолентикулярную дегенерацию, о которой могут свидетельствовать роговичное кольцо Кайзера–Флейшера, низкий уровень церулоплазмينا, повышение интенсивности сигнала от базальных ганглиев и мозжечка на T2-взвешенных магнитно-резонансных томограммах, повышенная экскреция меди с мочой.

При анализе результатов визуализации следует обращать внимание на возможные признаки мультисистемной атрофии (атрофия моста, мозжечка, симптом «креста» в области моста, гиперинтенсивная полоса по краю скорлупы в режимах T2 и FLAIR) или прогрессирующего надъядерного паралича (атрофия среднего мозга и верхних ножек мозжечка), сосудистого паркинсонизма (например, обширный лейкоареоз или двусторонние стриатокангулярные инфаркты). Повышение интенсивности сигнала от средних ножек мозжечка (на T2-взвешенных изображениях) у пациентов мужского пола с тремором, атаксией и паркинсонизмом указывает на синдром ломкой X-хромосомы (особенно при наличии у внуков больного умственной отсталости).

Некоторую диагностическую значимость может иметь и транскраниальное ультразвуковое сканирование глубинных структур мозга, выявляющее при БП гиперэхогенные изменения в проекции черной субстанции, связанные с накоплением железа и установленные в 92 % случаев клинически вероятной БП, однако его результаты можно интерпретировать лишь в клиническом контексте.

Другие методы диагностики. Из практически важных, но пока отсутствующих в нашей стране методов диагностики следует упомянуть позитронно-эмиссионную томографию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, позволяющие изучить синаптическую передачу на всех уровнях, а также проводить мониторинг патологического процесса. При выявлении снижения накопления F18-флюородопы при позитронно-эмиссионной томографии и β -СIT при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в полосатом

теле можно говорить о вовлечении в патологический процесс пресинаптических нигростриарных терминалей (первичный паркинсонизм). Определение снижения накопления I1C-раклоприда (лиганд D2-рецепторов) при позитронно-эмиссионной томографии будет указывать на уменьшение количества дофаминовых рецепторов в полосатом теле (паркинсонизм-«плюс»).

Как сообщать диагноз пациенту

Информирование пациента о диагнозе – исключительно ответственный момент, который неизбежно сопряжен с психологической травмой. Врач должен найти спокойные слова, максимально смягчающие «удар», не усиливающие страхи пациента, но при этом правдивые и не отклоняющиеся от реальности, помогающие больному психологически «принять» заболевание. Следует обозначить возможности долговременной терапии, которая будет максимально учитывать потребности пациента. Нужно подчеркнуть, что болезнь будет вносить изменения в сложившийся уклад жизни, но жизнь не кончается и с помощью лечения к этим изменениям можно адаптироваться. Важно отметить активную роль самого больного, который в меру своих возможностей должен участвовать в выборе лечения или, по меньшей мере, понимать логику выбора врача, а также максимально увеличить объем физической активности, что может быть не менее важно в долгосрочной перспективе, чем правильно выбранная фармакотерапия [3].

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999. 416 с.
2. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. 2000. № 15–16. С. 643–646.
3. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 351 с.
4. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Пробл. стандартизац. в здравоохран. 2005. № 3. С. 74–166.
5. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of pramipexole extended release and switching from pramipexole immediate release to ER in Japanese advanced Parkinson's disease patients // Poster 2.192, XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders Miami Beach, 2009.

Поступила в редакцию 22.04.2013.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSING EARLY PARKINSON'S DISEASE

A.V. Rosinskaya¹, V.K. Datieva²

Primorsky Krai Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690091 Russian Federation), Russian Medical Academy of Postgraduate Education (5 2nd Botkinskiy Proyezd Moscow 123995 Russian Federation)

Summary – The paper reviews bibliography related to early diagnostics and differential diagnostics of Parkinson's disease and discusses characteristics of tremor, non-motor disorders and other neurological symptoms and responses to dopaminergic medications prescribed to treat Parkinson's disease. Considering the issues of differential diagnostics of Parkinson's disease and parkinsonian syndrome associated with hepatolenticular disease, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, multiple system atrophy, and some other diseases, the authors discuss the role and share of neuroimaging techniques in diagnosing the Parkinson's disease.

Key words: Parkinsonism, differential diagnosis.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 3, p. 8–11.