

Получена: 26 апреля 2023 / Принята: 14 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.005

УДК 616.858(574.13)

НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА АКТОБЕ

Айгерим Б. Утегенова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

Айгуль П. Ермагамбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Гульнар Б. Кабдрахманова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

Алима А. Хамидулла¹, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

Жанылсын У. Урашева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

¹ Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Кафедра неврологии, г. Актобе, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Немоторные проявления при болезни Паркинсона (БП) дебютируют задолго до манифестации двигательных нарушений. Распространенность частоты встречаемости немоторных симптомов (НМС) при БП колеблется от 70 до 100% пациентов. К часто встречающимся НМС при БП относятся: когнитивные нарушения, гипосмия, быстрое движение глаз (REM-rapid eye movement), расстройство поведения во сне (RBD-REM sleep behavior disorder), депрессия, запоры и расстройства мочеиспускания. Своевременная диагностика НМС при БП способствует ранней терапевтической коррекции. В данной статье рассматриваются НМС при болезни Паркинсона у пациентов города Актобе.

Цель. Изучить частоту, структуру и степень выраженности НМС у пациентов на различных стадиях БП.

Материалы и методы. Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Исследование проводилось с мая 2019 года по июнь 2021 г. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Западно-Казахстанского Медицинского Университета г. Актобе, протокол № 4 от 17 мая 2019 года. Для оценки НМС применялась 1-ая часть шкалы MDS-UPDRS-немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL). Данная часть шкалы оценивает влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона на повседневную активность пациентов. Использовали следующие статистические критерии: Шапиро-Уилка, описательные статистики: медиана Me, нижний и верхний квартиль, стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена для двух линейных переменных.

Результаты и обсуждение:

1. У всех пациентов с БП отмечаются НМС легкой степени выраженности со средним баллом 7,5 по шкале MDS UPDRS-1.

2. Из всех НМС более выраженными оказались когнитивные нарушения (89,5%) и тревожность (89,5%); наименее выражены симптомы дофаминовой регуляции и нарушения мочеиспускания - в 4,4% и 2,9% случаев соответственно.

3. Установлено наличие положительной связи средней тесноты между шкалой MDS-UPDRS-1(nM-EDL) и продолжительностью заболевания ($r=0,5$, $p<0,05$). Таким образом, при прогрессировании БП происходило нарастание выраженности НМС.

Заключение. Трудности диагностики НМС при БП обусловлены акцентированием внимания неврологов на моторных проявлениях БП. При этом, НМС являются «невидимой» частью айсберга, требующими первоочередного внимания врача. Использование шкалы MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) врачами-неврологами будет способствовать своевременному выявлению НМС, соответствующей терапевтической коррекции и динамическому наблюдению за выраженностью НМС.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, гипосмия, когнитивные нарушения, депрессия, MDS.

Abstract

NON-MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE USING THE EXAMPLE OF AKTOBE PATIENTS

Aigerim B. Utegenova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

Aigul P. Yermagambetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Gulnar B. Kabdrakhmanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

Alima A. Khamidulla¹, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

Zhanilsin U. Urasheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

¹ West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Department of neurology, Aktoobe city, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Non-motor manifestations in Parkinson's disease (PD) make their debut long before the manifestation of motor disorders. The prevalence of the frequency of non-motor symptoms (NMS) in PD ranges from 70 to 100% of patients. Common NMS in PD include: cognitive impairment, hyposmia, rapid eye movement (REM-rapid eye movement), sleep behavior disorder (RBD-REM sleep behavior disorder), depression, constipation and urination disorders. Timely diagnosis of NMS in PD contributes to early therapeutic correction. This article discusses NMS in Parkinson's disease in patients of the city of Aktobe.

The aim of study: to investigate the frequency, structure and severity of NMS in patients at various stages of PD.

Materials and methods: This study is a fragment of the dissertation work "Immunohistochemical markers of degenerative diseases of the nervous system". Study design: single-stage transverse. The study was conducted from May 2019 to June 2021. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the West Kazakhstan Medical University in Aktobe, Protocol No. 4 of May 17, 2019. The 1st part of the MDS-UPDRS scale-non-motor aspects of everyday life (nM-EDL) was used to evaluate the NMS. This part of the scale evaluates the effect of non-motor symptoms of Parkinson's disease on the daily activity of patients. The following statistical criteria were used: Shapiro-Wilk, descriptive statistics: median Me, lower and upper quartile, standard deviation. Correlation analysis was performed using Spearman's nonparametric criterion for two linear variables.

Results and discussion:

1. All patients with PD have mild NMS with an average score of 7.5 on the MDS UPDRS-1 scale.
2. Of all the NMS, cognitive impairment (89.5%) and anxiety (89.5%) were more pronounced; the symptoms of dopamine regulation and urination disorders were the least pronounced - in 4.4% and 2.9% of cases, respectively.
3. The presence of a positive association of the average closeness between the MDS-UPDRS-1 scale (nM-EDL) and the duration of the disease ($r=0.5$, $p<0.05$) was established. Thus, with the progression of PD, there was an increase in the severity of NMS.

Conclusion. The difficulties in diagnosing NMS in PD are due to the focus of neurologists' attention on the motor manifestations of PD. At the same time, NMS are an "invisible" part of the iceberg, requiring the primary attention of a doctor. The use of the MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) scale by neurologists will contribute to the timely detection of NMS, appropriate therapeutic correction and dynamic monitoring of the severity of NMS.

Keywords: Parkinson's disease, hyposmia, cognitive impairment, depression, MDS.

Түйіндеме

АҚТӨБЕ ҚАЛАСЫНЫҢ ПАЦИЕНТТЕРІ МЫСАЛЫНДА ПАРКИНСОН АУРУЫНЫҢ МОТОРЛЫ ЕМЕС БЕЛГІЛЕР

Айгерим Б. Утегенова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

Айгуль П. Ермагамбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Гульнар Б. Кабдрахманова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

Алима А. Хамидулла¹, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

Жанылсын У. Урашева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

¹ Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Неврология кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы емес көріністер қозғалтқыш бұзылыстарының көрінісі алдын ала дамиды. Паркинсон ауруында моторлы емес симптомдардың кездесу жиілігінің таралуы 70-тен 100% - ға дейін ауытқиды. Жиі кездесетін моторлы емес симптомдар: танымдық бұзылулар, гипосмия, көздің жылдам қозғалысы (REM-rapid eye movement), ұйқының бұзылуы (RBD-REM sleep behavior disorder), депрессия, іш қату және зәр шығару бұзылыстары. Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы емес симптомдарды уақтылы диагностикалау ерте терапиялық түзетуге ықпал етеді. Бұл мақалада Ақтөбе қаласының пациенттерінде Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы емес симптомдардың ерекшеліктері қарастырылады.

Мақсаты. Паркинсон ауруының әр-түрлі сатыларындағы пациенттерде моторлы емес симптомдардың жиілігін, құрылымын және айқындылық дәрежесін зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны: бір сатылы көлденең. Зерттеу 2019 жылдың мамырынан 2021 жылдың маусымына дейін жүргізілді. Зерттеу Ақтөбе қаласындағы Батыс Қазақстан Медицина Университетінің жергілікті этикалық комитетінің отырысында мақұлданды, 2019 жылғы 17 мамырдағы № 4 хаттама. Немоторлы симптомдарды бағалау үшін MDS-UPDRS шкаласының 1-ші бөлігі қолданылды-күнделікті өмірдің моторлы емес аспектілері (nM-EDL) сілтеме. Шкаланың бұл бөлігі Паркинсон ауруының моторлы емес белгілерінің пациенттердің күнделікті белсенділігіне әсерін бағалайды. Келесі статистикалық критерийлер қолданылды: Шапиро-Уилка, сипаттамалық статистика: те медианасы, төменгі және жоғарғы квантиль, стандартты ауытқу. Корреляциялық талдау екі сызықтық айнымалы үшін Спирменның параметрлік емес критерийін қолдану арқылы жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау:

1. БП бар барлық пациенттерде MDS UPDRS-1 шкаласы бойынша орташа 7,5 баллы бар жеңіл дәрежедегі моторлы емес симптом байқалады.

2. Барлық моторлы емес симптомдардың ішінде когнитивті бұзылулар (89,5%) және мазасыздық (89,5%) айқын болды; допаминді реттеу және зәр шығару бұзылыстарының белгілері аз байқалады-сәйкесінше 4,4% және 2,9%.

3. MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) шкаласы мен аурудың ұзақтығы ($r=0,5$, $p<0,05$) арасындағы орташа тығыздықтағы оң байланыс бар екендігі анықталды. Осылайша, Паркинсон ауруы үдеген кезде моторлы емес симптомдардың артуы айқынды болды.

Қорытынды. Дәрігердің бірінші кезектегі назарын талап ететін моторлы емес симптомтарды айқындап алу керек, себебі бұл «айсбергтің көрінбейтін» бөлігі болып табылады. Невролог дәрігерлердің моторлы емес симптомдарды анықтауда MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) шкаласын қолдануы дертті уақтылы анықтауға, тиісті терапевтік түзетуге және симптомдардың ауырлығын динамикалық бақылауға ықпал етеді.

Түйінді сөздер: Паркинсон ауруы, гипосмия, танымдық бұзылулар, депрессия, MDS.

Библиографическая ссылка:

Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Немоторные симптомы при болезни Паркинсона на примере пациентов города Актөбе // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 38-45. doi 10.34689/SH.2024.26.1.005

Utegenova A.B., Yermagambetova A.P., Kabdrakhmanova G.B., Khamidulla A.A., Urasheva Zh.U. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease using the example of Aktobe patients // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 38-45. doi 10.34689/SH.2024.26.1.005

Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Ақтөбе қаласының пациенттері мысалында Паркинсон ауруының моторлы емес белгілер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1(Т.26). Б. 38-45. doi 10.34689/SH.2024.26.1.005

Введение

Диагностика болезни Паркинсона (БП) в настоящее время основывается на наличии двигательных нарушений, включающих в себя брадикинезию, ригидность и тремор. Моторные нарушения при БП возникают вследствие потери дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, вследствие чего симптоматическая терапия, используемая при БП, в настоящее время фокусируется на замещении дофамина

Многочисленные исследования в последние десятилетия резюмируют о наличии продромальной стадии при БП [7, 15, 25, 4].

Продромальная стадия БП характеризуется наличием немоторных симптомов. Критерии исследования MDS (Movement Disorder Society) для диагностики продромального периода БП, опубликованные в 2015 году [32] представляет собой научно обоснованную методологическую основу для статистически значимой и достоверной оценки вероятности наличия у пациента продромальной стадии БП. Данные критерии имеют классифицирующий подход и рассматривают возраст как «априорную» вероятность продромального БП. Критерии были подтверждены в проспективных когортных исследованиях, состоящих из общей популяции, пациентов с REM (rapid eye movement) нарушением сна и носителей мутации гена LRRK2 [9]. В исследовании немоторных симптомов (НМС) при БП можно выделить два направления: разработка биомаркеров для выявления НМС и воздействие на патогенетические механизмы развития дегенерации дофаминергических и недофаминергических нейро-медиаторных систем [2]. В настоящее время известно, что кроме дефицита дофамина, БП связана с недостаточностью и других нейротрансмиттеров, вызывающих немоторные симптомы. К наиболее распространенным НМС относятся: когнитивные нарушения, гипосмия, REM,

расстройство поведения во сне (RBD-REM sleep behavior disorder), депрессия, запоры и расстройства мочеиспускания [7].

Одним из НМС при БП является нарушения функционирования всего зрительного анализатора, начиная со слезного аппарата и заканчивая его корковым отделом в головном мозге. Чаще всего отмечаются симптомы сухого глаза, нарушение цветового зрения, глаукомы на поздних стадиях заболевания, ядерная и заднекапсулярная катаракта. Основным нейромедиатором участвующим в нарушении цветового зрения является дофамин. На поздних стадиях заболевания отмечаются нарушения движения глаз [35]. По данным исследований Archibald N.K. [5] and Armstrong M.J. [6] сообщается, что до 78% пациентов страдают от таких расстройств. Более низкие показатели зрительных нарушений у пациентов с БП в исследовании проведенном Chaudhuri K.R. et al [26] выявили у 22% по сравнению с 4% сопоставимых по возрасту здоровых лиц. Частота зрительных галлюцинаций и диплопии при БП увеличивается с прогрессированием заболевания [5]. Изменения сенсорной функции и появление болевого синдрома различной локализации являются общей чертой БП, поражающей 30-85% популяции пациентов и зачастую остаются без должного внимания медицинских работников. Боль при БП возникает при дисбалансе дофамина, серотонина, норадреналина в базальных ганглиях, голубоватом пятне, шовном ядре, миндалевидном теле, таламусе и проявляется в виде ноцицептивной и нейропатической боли [30]. Тревога затрагивает до 60% пациентов с БП и включает в себя генерализованную тревогу (опасения, страх и беспокойство), панические атаки и социальные фобии. Тревожность у пациентов с БП обусловлена нарушением баланса дофамина и норадреналина в базальных ганглиях. Обычно тревога не сопровождается депрессией. Беспокойство чаще

наблюдается у женщин, пациентов с ранним дебютом заболевания (до 50 лет) и пациентов с поздней стадией заболевания. Уровни тревожности повышаются на фоне усиления моторных флуктуаций, которые связаны с периодами низкого уровня дофамина и на фоне периодов «выключения» [1,11].

Депрессия часто встречается у пациентов с БП и считается клинически значимой в 35% случаев. Патогенетические механизмы развития депрессии обусловлены нарушением дофаминового и норадреналинового обмена в лимбической системе и корковых зонах. По сравнению с депрессией, наблюдаемой у людей без БП, депрессия, связанная с БП, как правило, более мягкая, хотя она чаще включает апатию и ангедонию. Апатия встречается у 60% людей с БП, и она все чаще признается в качестве отдельного немоторного компонента заболевания. Апатия может сосуществовать с депрессией и деменцией при БП, но также может возникать независимо от того и другого состояния [11,24].

Когнитивные нарушения при БП являются одними из часто встречающихся проявлений и возникают при нарушении регуляции нейротрансмиттерных систем: серотонинергической, норадренергической и холинергической. Патоморфологические изменения при когнитивных нарушениях происходят в коре лобной доли. С прогрессированием нейродегенерации и прогрессированием заболевания немоторные проблемы, такие как когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция и нарушения сна, начинают доминировать в клинической картине и являются основными факторами, определяющими качество жизни. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что БП может иметь несколько эндотипов, и в некоторых из этих эндотипов преобладают немоторные симптомы [1,6,10,12,15].

Когнитивные расстройства и деменция различной степени выраженности обычно считаются компонентом поздней стадии БП или следствием старения. При этом нарушается обмен ацетилхолина в височных, теменных и затылочных долях головного мозга. Среди пациентов с БП сочетание когнитивных расстройств и деменции встречается в 83% случаев. Лица с преимущественно брадикинетически-ригидной формой БП более подвержены риску последующего развития деменции, чем люди, у которых преобладает тремор-доминантная форма заболевания [10,14,17,18,22].

Нарушения сна и бодрствования затрагивают большинство пациентов с БП и их распространенность возрастает с увеличением продолжительности заболевания. Нейротрансмиттерные нарушения дофамина, норадреналина и гипокретина вовлекают в процесс гипоталамус и ретикулярную формацию [3]. Нарушения ночного сна включают бессонницу, которая может быть связана с болезнью или приемом дофаминергических препаратов и проявляются фрагментацией сна с частыми длительными пробуждениями, RBD, периодическими движениями конечностей, синдромом беспокойных ног и акатизией. Моторные флуктуации, дискинезии и/или дистонии, связанные с действием препаратов леводопы, ночные

кошмары, галлюцинации и никтурия - все это может усугубить нарушения сна [13].

Дисфункция мочевого пузыря при БП включает в себя никтурию, а также повышенную частоту мочеиспускания, которые связаны с гиперрефлексией детрузора. Также как и при других НМС, при этом происходит нарушение обмена дофамина и ацетилхолина в базальных ганглиях. Регуляция мочеиспускания зависит от автономной дуги крестцовых сегментов спинного мозга, но тоническая фаза контролируется понтичным центром мочеиспускания; резервуарная функция мочевого пузыря контролируется гипоталамусом, мозжечком, лобной корой и базальными ганглиями. Считается, что гиперрефлексия мочевого пузыря при БП связана с потерей ингибирующей роли базальных ганглиев. Дисфункция ЖКТ возникает по всей длине желудочно-кишечного тракта и включает чрезмерное слюноотделение, дисфагию, нарушение функции желудка опорожнение, запор и нарушение дефекации [34].

Сердце иннервируется симпатическими (норадренергическими и адренергическими) и парасимпатическими (холинергическими) вегетативными волокнами, которые контролируют частоту сердечных сокращений и сократительную способность. Сердечная вегетативная дисфункция может поражать до 80% пациентов с БП. Эта дисфункция включает ортостатическую гипотензию и лабильную гипертензию. Ортостатическая гипотензия является маркером симпатической дисфункции и часто встречается у пациентов с БП в 30-58% случаев. Круглосуточный мониторинг артериального давления показал, что изменения профиля артериального давления и гипертензия в положении лежа часто возникают при БП, как правило, у пациентов, у которых развивается ортостатическая гипотензия. Было показано, что ночная гипертензия при БП связана с повреждением органов-мишеней, а также повышенным риском инсульта и сердечно-сосудистых катастроф [23,31].

Гипосмия или anosmia (обычно двусторонняя) развивается более чем у 90% пациентов с БП, при этом пациенты не часто сообщают о снижении обоняния. Гипосмия объясняется нарушением обмена субстанции Р и ацетилхолина в миндалевидном теле и обонятельной луковице. Наличие или прогрессирование гипосмии может представлять собой биомаркер ранней премоторной БП, особенно если она сочетается с другими ранними клиническими, визуализационными и / или биохимическими маркерами, такими как снижение норадренергической денервации сердечной ткани и когнитивная дисфункция. Исследования с применением МРТ головного мозга показали, что, по сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с БП выявлено уменьшение объема и глубины борозд в обонятельных луковицах [33].

С 2006 года были разработаны объективные измерения НМС с помощью проверенных инструментов (вопросников и шкал), которые в настоящее время широко используются в практической медицине и клинических испытаниях. Одной из этих шкал является 1 часть шкалы MDS-UPDRS, дающая количественную оценку немоторным аспектам повседневной жизни (pM-EDL) [16].

Цель исследования: изучить частоту, структуру и степень выраженности НМС у пациентов на различных стадиях БП

Материалы и методы. Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Исследование проводилось с мая 2019 года по июнь 2021 г. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Западно-Казахстанского Медицинского Университета г. Актобе, протокол № 4 от 17 мая 2019 года. По обращаемости нами было осмотрено 133 пациента с БП, состоящих на диспансерном учете у врачей-неврологов поликлиник г. Актобе, из них мужчин – 54, женщин – 79. Средний возраст исследуемых пациентов составил 63,3 года. **Критерии включения в исследование:** 1) пациенты, с установленным нами диагнозом БП, в соответствии с диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании [21] и MDS-2015 г. [32]: сочетание брадикинезии с одним из следующих симптомов (тремор покоя, мышечная ригидность, постуральная неустойчивость; 2) пациенты, давшие письменное информированное согласие на осмотр. **Критерии исключения:** пациенты с клинической картиной паркинсонизма «плюс», вторичного паркинсонизма, эссенциального тремора.

Клиническое обследование проводилось по общепринятой схеме: оценка объективного соматического, неврологического статуса, анамнеза жизни, при анализе данных учитывали возраст дебюта БП и продолжительность болезни. Стадию заболевания устанавливали по шкале Хен-Яра [20].

Для оценки НМС применялась 1-ая часть шкалы MDS-UPDRS-немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL) [16]. Данная часть шкалы оценивает влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона на повседневную активность пациентов. Она содержит 13 вопросов. Часть 1А (6 вопросов) выполняется исследователем (врачом) и ориентирована на оценку сложного поведения. Данная шкала оценивает различные НМС: когнитивные функции, галлюцинации и психоз, депрессия, тревога, апатия, проявления синдрома дофаминовой дисрегуляции, нарушения сна, дневная сонливость, боль и другие сенсорные нарушения, нарушение мочеиспускания, запоры, усталость и головокружение при вставании. При этом 1-10 баллов - легкая степень нарушений, 11-21 баллов – средняя степень нарушений, 22 и выше – тяжелая степень нарушений.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана Me, нижний и верхний квартиль, стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена для двух линейных переменных.

Данное исследование представляет собой фрагмент диссертационной работы «Иммуногистохимические маркеры дегенеративных заболеваний нервной системы».

Результаты

Оценка тяжести БП у исследованных пациентов по шкале Хен-Яра выявила: 1-я стадия была диагностирована у 55,6%, 2-ая стадия – у 24%, 3-я – у 16,5%, 4-ая у 2,2% и 5-ая стадия – у 1% пациентов с БП.

Когнитивные нарушения различной степени

выраженности были выявлены у 89,5% пациентов. КН у пациентов выражались брадифренией, нарушением краткосрочной памяти, внимания, зрительно-пространственных и исполнительных функций памяти, абстрактного мышления. Галлюцинации и психоз были выявлены у 2,2% пациентов с БП и проявлялись чаще всего в виде зрительных галлюцинаций, при этом они отмечали ощущение присутствия кого-то или чего-то еще, сзади или сбоку, то есть вне поля зрения. Депрессивные расстройства диагностированы у 12,6% пациентов, Депрессивные расстройства проявлялись преимущественно в виде астенического и тревожного состояния вариантов депрессии. Ведущими симптомами были ситуационно обусловленные: подавленное настроение, снижение уровня интересов и трудности в принятии решений. Симптомы тревоги были выявлены у 89,5% больных с БП. Отмечались также эмоциональная лабильность, боязливость обидчивость. На апатию предьявляли жалобы 35,8% пациентов. При этом пациенты отмечали замкнутость, ограничение общения, потерю аппетита, безынициативность.

Синдром дофаминовой дисрегуляции был диагностирован у 4,4% пациентов с БП. Симптомы проявлялись при избыточном приеме препаратов леводопы без назначения врача. Пациенты при этом самовольно повышали количество препарата, обосновывая это выраженной скованностью и усилением тремора. Синдром дофаминовой регуляции проявлялся пандингом, импульсивно-компульсивными расстройствами - игроманией, гиперсексуальность, переедание, компульсивный шопинг. Нарушения сна были диагностированы у 47,7% пациентов и выражались в основном инсомниями, ранними пробуждениями и фрагментацией ночного сна. Дневная сонливость была выявлена у 35,8% пациентов была обусловлена недостаточным количеством дневного сна, при этом у некоторых пациентов не было сопротивления дневному сну, засыпание происходило даже во время активных действий. У 44,7% исследуемых лиц возникали болевые ощущения различной степени выраженности, такие как: боль в спине, головная боль, распространенная суставная боль. Пациенты отмечали покалывание в мышцах вовлеченных конечностей. Нарушение мочеиспускания были выявлены у 2,9% пациентов. Нарушения проявлялись недержанием мочи, чувством неполного опорожнения пузыря. Возникали императивные позывы на мочеиспускание.

Запоры были диагностированы у 28,3% пациентов с БП. Запоры характеризовались отсутствием стула более 3-х дней, при этом для опорожнения кишечника больным было необходимо принять препарат от запора. Головокружение при вставании отмечались у 22,3% пациентов с БП и проявлялось помимо головокружения головной болью, мышечной слабостью, потерей координации и шумом в ушах. Усталость была выявлена у 47 % пациентов с БП и выражалась крайним утомлением, слабостью, истощением, упадком сил наступающее в результате выполнения привычной для больного нагрузки и ограничивающее его функциональную активность.

Средний балл по шкале MDS-UPDRS (nM-EDL) составил - 7,5 баллов, что соответствует легкой степени выраженности немоторных проявлений. Частота распределения НМС представлена на рисунке 1.

Средняя продолжительность заболевания - 3,6 лет. Результаты исследования коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявили наличие положительной

связи средней тесноты между шкалой MDS-UPDRS 1 (nM-EDL) ($r=0,5$, $p<0,05$) и продолжительностью заболевания.

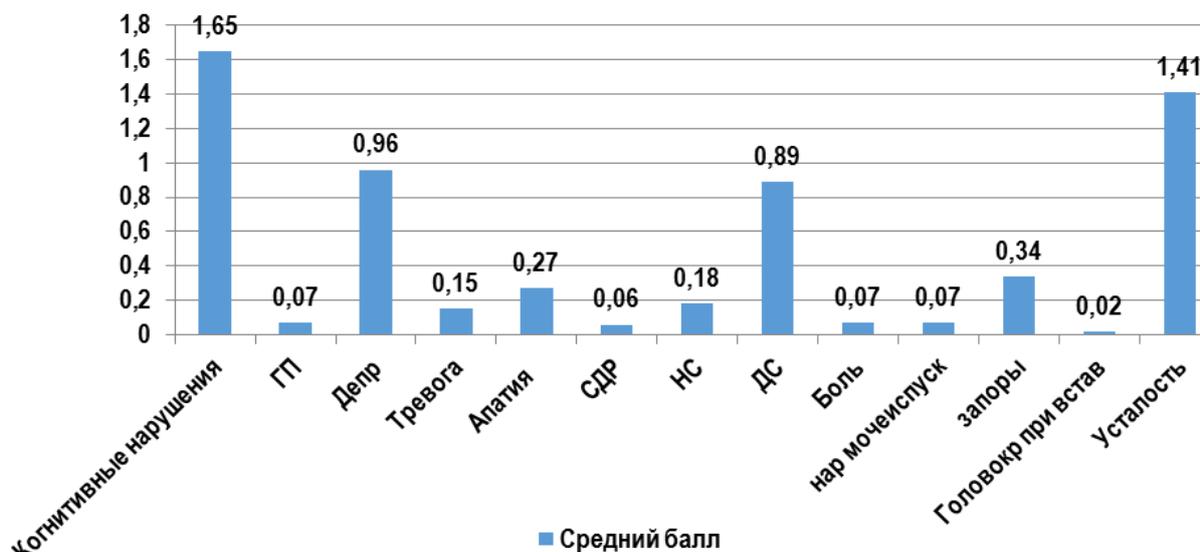


Рисунок 1. Частота встречаемости немоторных проявлений у пациентов с БП.

(Figure 1. Frequency of non-motor manifestations in patients with PD).

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что у всех пациентов были выявлены НМС, при этом имело место сочетание трех и более проявлений. При этом, некоторые пациенты не акцентировали свое внимание на клинических проявлениях НМС и для выявления НМС требовались дополнительные наводящие вопросы. В нашем исследовании выявлена положительная корреляция выраженности НМС с длительностью заболевания. Статистическая значимость корреляции показателей возраста и выраженности симптомов не была подтверждена в данном исследовании. Наши данные согласовываются с результатами ряда научных работ исследователей. В двух независимых исследованиях *Krishnan S.* [28] и *Witjas T.* [36] выявилось, что у 100% пациентов были выявлены хотя бы один из НМС в течение заболевания, хотя авторы подчеркивают, что у 68-88% здоровых людей пожилого возраста могут наблюдаться НМС как часть старения. Для избежания гипердиагностики НМС у пациентов с БП необходимо применение специализированных шкал. Однако у людей с БП, как правило, количество различных НМС по сравнению со здоровыми лицами ($M\ 8,4 > 2,8$), НМС у лиц с БП, как правило, чаще и тяжелее [27].

В исследуемой выборке выявлены гендерные особенности заболевания в анализируемой популяции - преобладание женщин, что противоречит данным большинства исследований, свидетельствующих о преобладании БП среди мужчин, обосновывая данный факт протективной ролью эстрогенов [19], в данном исследовании из НМС более высокие показатели среднего балла по шкале MDS UPDRS 1 показали когнитивные нарушения (1,65), усталость (1,41) и депрессия (0,96). Также часто встречалась дневная сонливость (0,89), в основном обусловленная влиянием дофаминергических препаратов и беспокойным ночным сном. Наименее выраженными НМС в данной

популяции оказались головокружение при вставании, синдром дофаминовой дизрегуляции и нарушение мочеиспускания. По данным *Maillet A. et al* [29] гипосмия, быстрое движение глаз, нарушение поведения во сне, депрессия, запор становились выраженнее по мере прогрессирования заболевания. Аналогичные результаты были представлены *Barone P., Erro R. et al* [8] в ходе лонгитюдных исследований, изучавших влияние НМС на качество жизни. Авторы выявили, что немоторные симптомы прогрессировали по мере прогрессирования заболевания. Результаты данного исследования о частоте встречаемости синдромом дофаминовой дизрегуляции согласовываются с данными зарубежной литературы о разнообразиях синдрома дофаминовой дизрегуляции при БП.

Заключение.

Таким образом, результаты данного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У всех пациентов с БП отмечаются НМС легкой степени выраженности со средним баллом 7,5 по шкале MDS UPDRS-1.
2. Из всех НМС более выраженными оказались когнитивные нарушения (89,5%) и тревожность (89,5%); наименее выражены симптомы дофаминовой регуляции и нарушения мочеиспускания - в 4,4% и 2,9% случаев соответственно.
3. Установлено наличие положительной связи средней тесноты между шкалой MDS-UPDRS-1(nM-EDL) и продолжительностью заболевания ($r=0,5$, $p<0,05$). Таким образом, при прогрессировании БП происходило нарастание выраженности НМС.
4. Трудности диагностики НМС при БП обусловлены акцентированием внимания неврологов на моторных проявлениях БП. При этом, НМС являются «невидимой» частью айсберга, требующими первоочередного внимания врача. Использование шкалы MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) врачами-неврологами будет способствовать своевременному выявлению

НМС, соответствующей терапевтической коррекции и динамическому наблюдению за выраженностью НМС.

Вклад авторов:

Утегенова А.Б. – сбор и обработка материала, написание текста, **статистическая обработка;**

Ермагамбетова А.П. – написание текста, концепция и дизайн исследования;

Хамидулла А.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка;

Кабдрахманова Г.Б. – концепция и дизайн исследования, монтаж;

Урашева Ж.У. - сбор и обработка материала.

Конфликт интересов не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрение другими издательствами.

Финансирование. Нет.

Литература:

1. Aarsland D., Creese B., Politis M., Chaudhuri K.R., Fyfe D.H., Weintraub D., Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease // *Nat Rev Neurol*, 2017. 13(4), 217-231. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.27>
2. Adler C.H., Dugger B.N., Hentz J.G., Hinni M.L., Lott D.G., Driver-Dunckley E., Mehta S., Serrano G., Sue L.I., Duffy A., Intorcchia A., Filon J., Pullen J., Walker D.G., Beach T.G. Peripheral Synucleinopathy in Early Parkinson's Disease: Submandibular Gland Needle Biopsy Findings // *Movement Disorders*, 2016. 31(2), 250-256. <https://doi.org/10.1002/mds.26476>
3. Al-Qassabi A., Tsao T.S., Racolta A., Kremer T., Cañamero M., Belousov A., et al. Immunohistochemical Detection of Synuclein Pathology in Skin in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism [Article]. // *Movement Disorders*. 2021, 36(4), 895-904. <https://doi.org/10.1002/mds.28399>
4. Alexoudi A., Alexoudi I., Gatzonis S. Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review [Review] // *Revue Neurologique* 174(10), 699-704. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.12.2018>
5. Archibald N. K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia // *Mov Disord*. 2011, 26(13), 2387-2395. <https://doi.org/10.1002/mds.23891>
6. Armstrong M.J. Advances in dementia with Lewy bodies Review // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2021. 14. <https://doi.org/10.1177/17562864211057666>
7. Asahina M., Vichayanrat E., Low D.A., Iodice V., Mathias C.J. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: Assessment and pathophysiology // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013, 84(6), 674-680. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303135>
8. Barone P., Erro R., Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease // *Int Rev Neurobiol*. 2017. 133, 499-516. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.023>
9. Booth H.D.E., Wessely F., Connor-Robson N., Rinaldi F., Vowles J., Browne C., Evetts S. G., Hu M. T., Cowley S.A., Webber C., Wade-Martins R. RNA sequencing reveals MMP2 and TGFB1 downregulation in LRRK2 G2019S Parkinson's iPSC-derived astrocytes // *Neurobiology of Disease*. 2019, 129, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.05.006>
10. Carelli V., Musumeci O., Caporali L., Zanna C., La Morgia C., Del Dotto V., Porcelli A.M. et al. Syndromic parkinsonism and dementia associated with OPA1 missense mutations // *Annals of Neurology*. 2015, 78(1), 21-38. <https://doi.org/10.1002/ana.24410>
11. Chang A., Fox S.H. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management // *Drugs*. 2016. 76(11), 1093-1118. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0600-5>
12. Chompoopong P., Reiter-Campeau S. Recent updates in autonomic research: orthostatic hypotension and cognitive function in Parkinson disease and multiple system atrophy, the skin as a window into synuclein pathology, and RFC1 repeat expansions in hereditary sensory autonomic neuropathies // *Clinical Autonomic Research* 2023. 33(4), 387-389. <https://doi.org/10.1007/s10286-023-00968-4>
13. Csóka M., Molnár S., Kellos É., Domján G. Problem solving care models of Parkinson's disease introduction: Parkinson's disease // *Orvosi Hetilap*, 2016., 157(22), 855-868. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30479>
14. Donadio V., Incensi A., Rizzo G. et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: Skin nerve alpha-synuclein deposits // *Neurology*. 2017, 89(4), 318-326. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004146>
15. Donaghy P.C., McKeith I.G. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis // *Alzheimer's Research and Therapy*. 2014, 6(4), Article 46. <https://doi.org/10.1186/alzrt274>
16. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R., Stebbins G. T., Fahn S., Martinez-Martin P. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results // *Mov Disord*. 2008, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
17. Goldstein D.S., Low P.A. Clinical evaluation of the autonomic nervous system // *Continuum Lifelong Learning in Neurology*. 2007. 13(6), 33-49. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000299965.28266.ec>
18. Guo W., Xu B., Sun H., Ma J., et al. Case Report: Progressive Asymmetric Parkinsonism Secondary to CADASIL Without Dementia // *Frontiers in Neurology*. 2022. 12, 760164. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.760164>
19. Hirsch L., Jette N., Frolkis A., Steeves T., Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Neuroepidemiology*. 2016. 46(4), 292-300. <https://doi.org/10.1159/000445751>
20. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology*. 1967, 17(5), 427-442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
21. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3), 181-184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
22. Ikemura M., Saito Y., Sengoku R., Sakiyama Y., Hatsuta H., Kanemaru K., Sawabe M. et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2008, 67(10), 945-953. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318186de48>

23. Iodice V., Low D.A., Vichayanrat E., Mathias C.J. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences // *J Neurol Sci.* 2011, 310(1-2), 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.014>
24. Jagadeesan A. J., Murugesan R., Vimala Devi S., Meera M., Madhumala G., et al. Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review // *Acta Biomed.* 2017. 88(3), 249-262. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i3.6063>
25. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease // *Parkinsonism and Related Disorders*, 2011. 17(2), 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.022>
26. Kass-Iliyya L., Javed S., Gosal D., Kobylecki C., Marshall A., Petropoulos I.N. et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study // *Parkinsonism and Related Disorders.* 2015. 21(12), 1454-1460. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.019>
27. Khoo T.K., Yamall A.J., Duncan G.W., Coleman S., O'Brien J.T., Brooks D.J., Barker R.A., Burn D.J. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. // *Neurology.* 2013, 80(3), 276-281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb74>
28. Krishnan S., Sarma G., Sarma S., Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? // *Mov Disord.* 2011, 26(11), 2110-2113. <https://doi.org/10.1002/mds.23826>
29. Maillat A., Krack P., Lhommée E., Météreau E., Klingler H., Favre E., Le Bars D., Schmitt E. et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease // *Brain.* 2016. 139(Pt 9), 2486-2502. <https://doi.org/10.1093/brain/aww162>
30. Nègre-Pagès L., Regragui W., Bouhassira D., Grandjean H., Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey // *Mov Disord* (2008), 23(10), 1361-1369. <https://doi.org/10.1002/mds.22142>
31. Orimo S., Suzuki M., Inaba A., Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis // *Parkinsonism Relat Disord.* 2012., 18(5), 494-500. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.01.009>
32. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., Obeso J. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord* 2015, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
33. Saito Y., Shioya A., Sano T., Sumikura H., Murata M., Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders // *Mov Disord,* 2016. 31(1), 135-138. <https://doi.org/10.1002/mds.26463>
34. Sakakibara R., Kishi M., Ogawa E., Tateno F., Uchiyama T., Yamamoto T., Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* 2011. 924605. <https://doi.org/10.4061/2011/924605>
35. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease // *J Neurochem.* 2016, 139 Suppl 1, 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
36. Witjas T., Kaphan E., Azulay J. P., Blin O., Ceccaldi M., Pouget J., Poncet M., Chérif A. A. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling // *Neurology,* 2002, 59(3), 408-413. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.408>

Сведения об авторах:

Ермагамбетова Айгуль Пазылбековна – к.м.н., руководитель кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 87472193323; aiguler72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Кабдрахманова Гульнар Баяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 87013094021; arinov93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

Хамидулла Алима Абаевна – PhD, доцент кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 8 7071230612; alimakhamidulla@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

Урашева Жаньылсын Урымбасаровна – PhD докторант, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 87078863777; janylsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

*** Контактная информация:**

Утегенова Айгерим Беркиновна – PhD, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 030000, г.Актобе, ул. Гришина 72 Б, квартира 14,

E-mail: 87012226598@mail.ru

Тел: 8 701 222 65 98