

На правах рукописи

Хасанова Диана Магомедовна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ
КАТЕХОЛАМИНОВОГО ОБМЕНА В ДИАГНОСТИКЕ НАЧАЛЬНЫХ
СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Залялова Зулейха Абдуллаязновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, руководитель Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии.

Официальные оппоненты: Нодель Марина Романовна - доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии научно-образовательный клинического центра «Неврология» ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Василенко Андрей Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нервным отделением клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России


Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» сентября 2017 года в _____ часов на заседании объединенного Диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО НижГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации www.kazangmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
канд.мед.наук, доцент

 Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. По данным мета-анализа в РФ распространенность БП составляет 19,8-139,9 на 100 000 населения [Раздорская В.В. и соавт., 2016].

Экономическое бремя лечения таких больных заставляет искать пути решения вопросов диагностики и эффективной терапии БП. Так, например, по результатам фармакоэкономического исследования «Стоимость болезни» было определено, что прямые затраты на 1 пациента с БП в России составляют приблизительно 1340 евро за полгода, а по непрямым затратам – 750 евро, тогда как в Европе данный показатель равен приблизительно 4700-9500 евро и 5000-6600 евро, соответственно [Гусев Е.И. и соавт., 2015]. Специальные расчеты показали, что расходы на лечение и реабилитацию пациентов уменьшились бы вдвое, если бы стало возможным продлить преклиническую стадию на 5 лет [Угрюмов М.В., 2014].

БП является диагнозом, для установления которого требуется наличие моторных признаков: брадикинезии, ригидности, тремора покоя. Клиническая диагностика БП на продвинутых стадиях не представляет сложностей [Goetz C.G. et al., 2007]. Однако на ранних стадиях заболевания, когда еще нет выраженных двигательных проявлений, постановка диагноза БП затруднительна.

Согласно критериям одного из наиболее авторитетных сообществ по изучению расстройств движения Movement Disorders Society, кроме клинической, выделяются преклиническая и премоторная (продромальная) стадии [Pfeiffer, R. F. 2011].

Современные инструментальные методы для преклинической постановки диагноза БП (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная электронная компьютерная томография (ОФЭКТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) со спектроскопией) позволяют выявить и визуализировать функциональную недостаточность специфических нейронов черной субстанции головного мозга [Niethammer M. et al., 2012, Pyatigorskaya N.,

2014]. Однако данные методы преклинической диагностики требуют дорогой эксплуатации и особых технических условий, что значительно ограничивает возможность их использования для выявления групп риска среди здоровой популяции даже в развитых странах.

По этой причине поиск специфичных и высоко чувствительных, экономически выгодных и легкодоступных биомаркеров БП, как объективно измеряемых индикаторов патологического процесса, является перспективной задачей для ранней диагностики и раннего лечения данного заболевания [Atkinson A.J. et al., 2001].

Цель исследования: Определить алгоритм ранней диагностики БП на основании изучения и сопоставления клинических проявлений и показателей катехоламинового обмена у пациентов с начальными стадиями заболевания, не получавших специфического лечения.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости и характер моторных и немоторных проявлений у пациентов с ранними стадиями БП, не получавших специфического лечения, и их зависимость от стадии и формы заболевания.

2. Определить уровень основных катехоламинов (дофамина, норадреналина, их предшественников и метаболитов) в крови пациентов с БП при акинетико-ригидной и дрожательной формах в зависимости от стадии, и сопоставить с уровнями катехоламинов здоровых лиц того же возраста и пола.

3. Установить зависимость клинических моторных и немоторных проявлений от плазменного уровня основных катехоламинов (дофамина, норадреналина, их предшественников и метаболитов) у пациентов с начальными стадиями БП.

4. Разработать комплексный клинико-лабораторный алгоритм диагностики ранних стадий БП.

Научная новизна полученных результатов. Впервые определены значимые немоторные проявления, позволяющие с высокой степенью

чувствительности и специфичности установить диагноз болезни Паркинсона на ранних нелеченных стадиях с невыраженными двигательными проявлениями.

Впервые выявлены, прогрессирующие в зависимости от стадии, изменения соотношения основных катехоламинов плазмы крови к дофамину, степень и направленность которых отличны при акинетико-ригидной и дрожательной формах.

Впервые предложен алгоритм ранней клинико-лабораторной диагностики премоторной и/или ранней моторной стадии БП, в период неполного соответствия диагностическим критериям двигательных проявлений, на основании специфических «больших» немоторных симптомов и показателей катехоламинового обмена.

Теоретическая и практическая значимость.

1. Выявление специфических значимых немоторных симптомов у пациентов с различными формами БП позволит с высокой чувствительностью и специфичностью установить диагноз болезни Паркинсона в период неполного соответствия диагностическим критериям двигательных проявлений и разработать методы ранней модифицирующей терапии.

2. Снижение абсолютных значений катехоламинов плазмы, динамика изменений их отношения к дофамину имеют прогностическое значение для определения скорости прогрессирования заболевания и открывают перспективы заместительной «катехоламиновой» терапии.

3. Разработанный алгоритм диагностики с учетом специфических клинических проявлений и показателей катехоламинового обмена позволяет установить диагноз болезни Паркинсона на ранних стадиях в период неполного соответствия диагностическим критериям двигательных проявлений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Акинетико-ригидная и дрожательная формы БП характеризуются одинаковой частотой встречаемости, наличием предшествующих факторов риска/антириска, балльной выраженностью моторных проявлений, но отличаются спектром немоторных симптомов и изменением обмена катехоламинов.

2. Среди немоторных симптомов ранних стадий БП существуют наиболее значимые или «большие» симптомы, наличие которых в отсутствие определенных двигательных нарушений, повышает возможность диагностики БП.

3. У пациентов с акинетико-ригидной и дрожательной формами БП, не получавших специфическую терапию, имеют значение как абсолютные показатели дофамина, норадреналина, ДОФА и ДОФУК в плазме, так и изменяющееся во времени соотношения основных катехоламинов и их метаболитов.

4. Существует корреляционная связь между клиническими проявлениями и показателями катехоламинового обмена пациентов с различными формами БП, что может служить основой диагностики ранних субклинических стадий болезни.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на Всероссийской конференции «Бехтеревские чтения» (С. Петербург, 2012 г.), III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений с международным участием (Москва, 2014 г.), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 10-летию организации службы оказания помощи пациентам с болезнью Паркинсона и другими расстройствами движения в республике Татарстан, «Расстройства движения: новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации» (Казань, 21 ноября 2014 г.), Конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2017 г.), на Международном Конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения (Ванкувер, Канада, 2017, постерный доклад).

Апробация работы была проведена на заседании научно-проблемной комиссии «Неврология, нейрохирургия, психиатрия и реабилитация» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.06.2017 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 – в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора. Данная работа является частью научно-исследовательской инициативы «Способ диагностики преκлинической стадии болезни Паркинсона», являющейся способом реализации проекта, победившего на конкурсе «Выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по приоритетным направлениям развития науки и техники» в рамках реализации программы «СТАРТ-2011» под руководством проф., академика РАМН Угрюмова Михаила Вениаминовича. Весь объем клинических наблюдений осуществлен при участии диссертанта. Автором составлен дизайн, определены цели и задачи, выбраны методы, спланировано проведение исследования по всем разделам диссертации, проведен обзор научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертант самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных, сформулировал основные научные положения работы, выводы и представил практические рекомендации. Лабораторные исследования пациентов проводились на базе научно-исследовательского института фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва (к.б.н. В.С. Кудрин).

Данная исследовательская инициатива финансировалась инвестиционным венчурным Фондом республики Татарстан (ИВФ РТ) и Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (ФСРМФП) (Договор о научном сотрудничестве, п.1, от 21.03.2011).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии (РКДЦЭПиБТ), г. Казань; ГАУЗ «Госпиталь ветеранов войн», консультативная поликлиника, г. Казань; НУЗ "Отделенческая клиническая больница на станции Казань ОАО "РЖД", поликлиническое отделение. Материалы диссертации используются в педагогическом процессе при обучении студентов, интернов, ординаторов на кафедре неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 26 рисунками. Работа

состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 191 источник, в том числе 21 отечественных и 170 зарубежных авторов. Все разделы диссертации выполнены лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. В исследование были включены всего 130 человек, которые находились на амбулаторном наблюдении в Республиканском консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии (РКДЦЭПиБТ) в период с 2012 по 2015 гг., и 56 человек группы контроля.

В основную группу посредством сплошного отбора включались пациенты со впервые клинически выявленной болезнью Паркинсона различного возраста и пола, которые ранее не получали специфическую противопаркинсоническую терапию. Среди них было 59 пациентов мужского пола (45,38%) и 71 пациент женского пола (54,62%), возраст исследуемых распределялся от 37 до 82 лет (средний возраст – $59,34 \pm 8,42$ лет).

Группу контроля составили 56 человек, которые отбирались на базах Госпиталя ветеранов войн, отделения кардиологии и РКДЦЭПиБТ в период с 2012 по 2015 гг. Группу контроля составили относительно здоровые пациенты без клинических признаков болезни Паркинсона с возможными иными хроническими заболеваниями, неэкстрапирамидного генеза. Среди пациентов данной группы было 23 пациента мужского пола (41,1%) и 33 пациента женского пола (58,9%), возраст исследуемых распределялся от 36 до 85 лет (средний возраст $58,3 \pm 12,8$ лет). Таким образом, обследованные лица обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Дизайн исследования включал в себя сопоставление клинических и лабораторных данных у больных с ранними стадиями впервые выявленной болезни Паркинсона в зависимости от формы и стадии заболевания, как внутри основной группы, так и с группой контроля.

Клинико-неврологическое исследование проводилось по стандартной методике с оценкой по общепринятой Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)), и шкале Хена и Яра. При оценке состояния больных уточнялась клиническая форма заболевания (преимущественно ригидная или преимущественно дрожательная), а также был заполнен опросник немоторных проявлений БП и шкала Гамильтона по оценке депрессии.

Лабораторное исследование включало в себя анализ крови на определение концентрации основных плазменных катехоламинов: дофамина (ДА), норадреналина (НА), предшественника дофамина – дигидроксифенилаланина (ДОФА) и его метаболита – дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК). Лабораторные исследования пациентов проводились на базе научно-исследовательского института фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва (к.б.н. В.С. Кудрин).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Intel Core i5 – 450M processor с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2016, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя, среднего квадратического отклонения, стандартной ошибки среднего, относительных величин (частота, %). Для усложненного математического анализа использовалась программа Statistica 12.1. Для оценки связи между признаками непараметрических данных применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), критерии вероятности корреляции Кендалл-Тау и Гамма-коэффициент; для параметрических данных - критерий Пирсона. Корреляцию более 0,6 считали сильной, от 0,3 до 0,6 – средней силы, менее 0,3 – слабой [Реброва О.Ю., 2001]. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий. За

статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$ [Реброва О.Ю., 2001]. Проверка статистической значимости непараметрических данных (в том числе номинальных и категориальных величин) проводилась с помощью критериев Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни с установлением уровня достоверности ($p < 0,05$ считался значимым). С помощью программного обеспечения Statistica 12.1 также был проведен многомерный дисперсионный анализ (ANOVA) с построением генерализованных нелинейных моделей (ROC-кривая).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате клинико-анамнестического исследования выявлено, что пациенты с АРФ БП и ДФ БП имеют сопоставимую частоту встречаемости (56,9% пациентов с ДФ БП, 43,1% пациентов с АРФ БП). Пациенты с ранними стадиями БП обращаются за помощью в среднем через 1,65 год с момента, когда они стали замечать какие-либо симптомы болезни. При этом не было выявлено достоверного различия в данном показателе в зависимости от формы БП. Таким образом, средний возраст начала БП у всех пациентов составил 59,34 года. Пациенты с АРФ достоверно раньше заболевают БП (в среднем в 55,91 лет), чем пациенты с ДФ БП (в среднем в 61,95 лет). По общемировым данным АРФ БП имеет более раннее начало и более тяжелое течение [Залялова З.А., 2014; Jancovich J., 2014].

Отягощенный семейный анамнез прослеживался у каждого третьего пациента с БП (33,84% пациентов). При этом, 28% пациентов имели отягощенный семейный анамнез по «дрожанию» или «дрожанию с замедленностью» со стороны матери. У пациентов с АРФ БП, наоборот, преобладает отягощенная семейная история с отцовской стороны: 25% пациентов указали на «дрожание с замедленностью» (7,15% от всех пациентов с АРФ БП) или «дрожание» (17,85% пациентов), имевшиеся у отца или его ближайших родственников. Таким образом, у каждого четвертого пациента с АРФ БП имеются указания на «дрожание» или «дрожание с замедленностью» преимущественно со стороны отца. По данным литературы положительный семейный анамнез прослеживается у 2%-40%

пациентов со спорадической БП [Clarimon J. et al., 2008]. Наиболее частой причиной БП считается генетическая мутация гена LRRK2, встречаемость которой у ДФ БП достигает 60% случаев [Clarimon J. et al., 2008; Hernandez D.G et al., 2016]. Кроме того, существует ассоциация между эссенциальным тремором и БП, генетические основания которой однозначно не установлены [Залялова З.А., 2014]. Однако, эти данные не объясняют зависимость формы заболевания от стороны наследования.

Пациенты с БП часто указывают на сопутствующие заболевания, которые в большинстве характерны и для группы контроля, сопоставимой по возрасту. У всех пациентов с БП, вне зависимости от формы, имеется достоверно более высокая частота нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата (артрозы, артриты, периартриты, мышечно-тонические болевые синдромы и прочее) по сравнению с пациентами группы контроля ($p < 0,01$). У пациентов с АРФ БП была достоверно повышена частота встречаемости онкологических заболеваний (злокачественных новообразований, болезней крови) ($p < 0,0004$), аллергических реакций и нарушений функции мочевого тракта (циститы, уретриты, нейрогенный гиперактивный мочевого пузыря) ($p < 0,04$). В литературе появились новейшие данные о высокой частоте ассоциации БП с риском онкологических заболеваний [Lin P.Y. et al., 2016]. Основа данной взаимосвязи неизвестна и требует дальнейшего изучения.

Тяжесть двигательных проявлений у пациентов, сопоставимых по стадиям, но различных по полу, возрасту и форме БП, достоверно не отличалась.

Немоторные проявления были выявлены у всех пациентов с БП и у 89,29% пациентов из группы контроля. Количество НМС достоверно выше у пациентов с БП вне зависимости от пола и формы болезни по сравнению с контролем. При этом количество НМС достоверно не отличалось у пациентов с АРФ и ДФ БП. Нелинейный регрессионный анализ показал, что, опираясь только на количество НМС, нельзя достоверно сказать о наличии или отсутствии БП, так как такая модель не отвечает требованиям к медико-биологическим результатам в размере (не более) 5% ошибки. Методом дискриминантного анализа нами были выделены

наиболее специфичные для БП НМС (различие между пациентами с БП и добровольцами группы контроля было значительно, $p < 0,0005$). Этими симптомами явились: 1) изменение способности чувствовать запахи (**гипосмия**), 2) **запоры** (количество дефекаций меньше 3 раз в неделю), 3) **никтурия**, 4) **изменение массы тела** неясной причины (не связанное с диетой), 5) **синдром беспокойных ног**. Как минимум 1 из этих симптомов имели все пациенты с БП, а исследуемые из группы контроля - в 62,5% случаев. При этом 2 и более симптома встречались у 73,85% пациентов с БП и лишь у 21,4% добровольцев группы контроля. Соответственно, чувствительность использования данных симптомов для диагностики БП составляет 73,85%, специфичность 78,57%. При выделении трех и более «больших» НМС специфичность метода повышается до 91,1%, но чувствительность снижается до 45,38% (Рисунок 1).

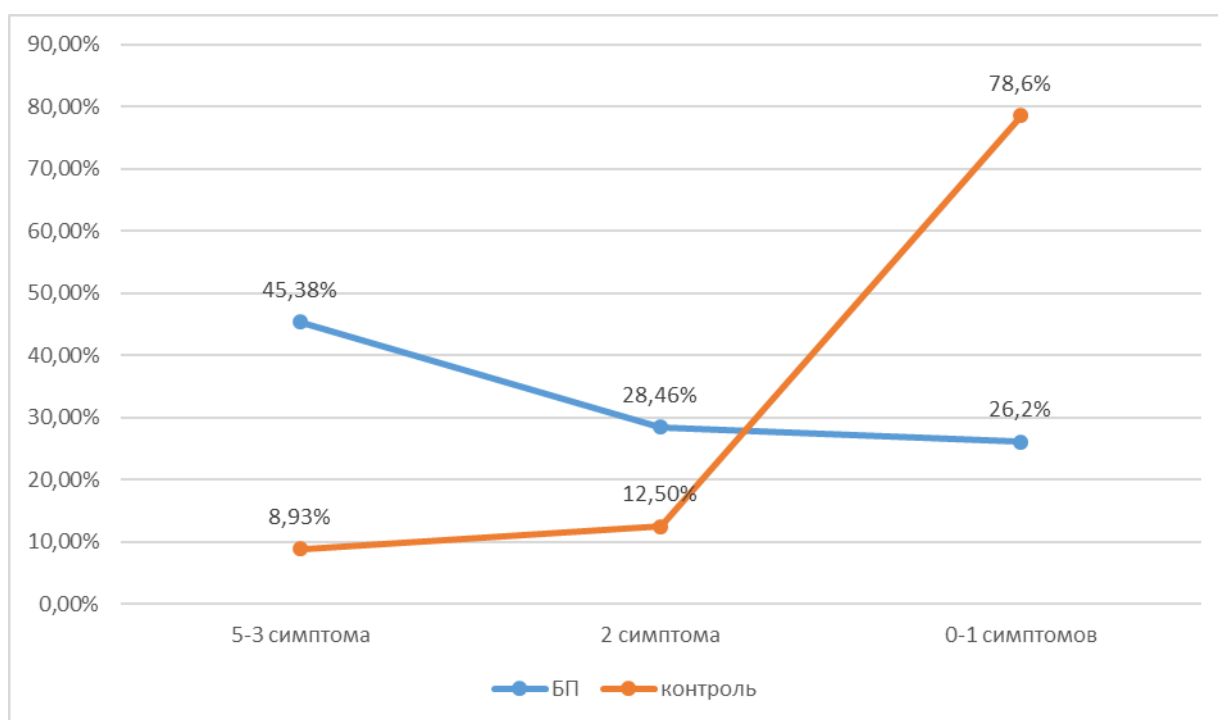


Рисунок 1 - Частота встречаемости «больших» НМС у пациентов с БП и группы контроля

Построенная ROC-кривая, подтвердила хорошее соответствие предложенной модели ожидаемым результатам (Рисунок 2).

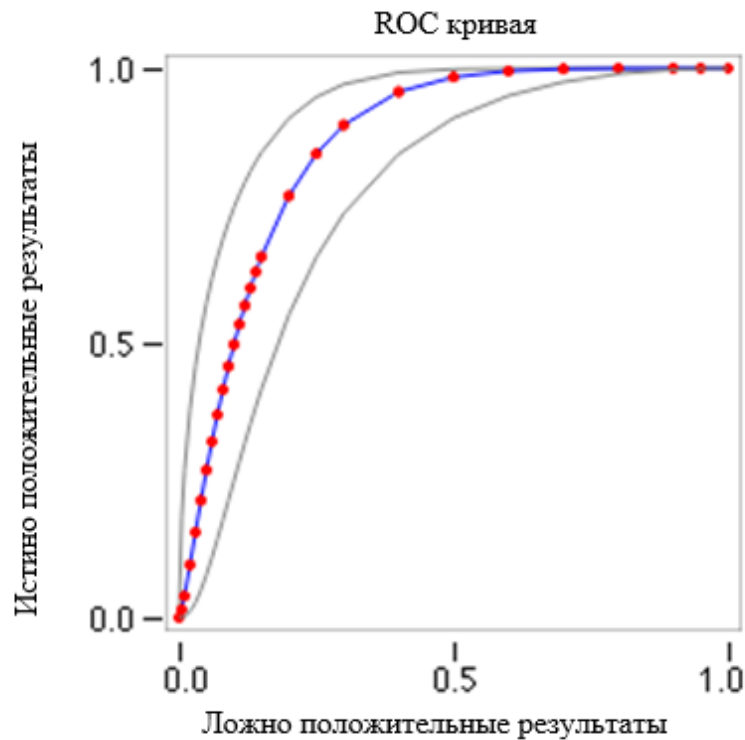


Рисунок 2 – ROC-анализ по связи «больших» немоторных симптомов БП с формой заболевания

В данной работе были выделены наиболее специфичные «большие» немоторные симптомы, в качестве клинических маркеров начальных стадий БП, которые могут быть использованы для ранней высокочувствительной и высокоспецифичной диагностики заболевания. Полученные результаты согласуются с общемировыми данными, которые описывают ряд НМС [Sauerbier A. et al, 2016, Jost, W. H., Schrank B., 1998, Klingelhoef L., Reichmann H., 2015, Кривобородов и соавт., 2007]. На сегодняшний день практических рекомендаций для ранней диагностики БП в мире не существует. Данных о выделении наиболее специфичных («больших») немоторных симптомов БП и алгоритма ранней диагностики по НМС в литературе не найдено.

Признаки депрессии по шкале Гамильтона наблюдались у 39,6% пациентов с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания. Пациентов с БП характеризовали пониженное настроение, ранняя и поздняя бессонница, снижение работоспособности и активности, заторможенность/ажитация, психическая и соматическая тревога, ипохондрия, потеря веса и суточные колебания состояния. Для депрессии у пациентов с БП не характерно чувство вины и суицидальные тенденции, а также такие симптомы большой депрессии как деперсонализация и

дереализация, которые не встречались ни у одного из пациентов. В группе контроля депрессия встречалась только в легкой форме в 3,5% случаев. Данная группа исследуемых характеризовалась преимущественно ранней бессонницей и психической тревогой. Анализ отдельных пунктов оценочной шкалы выявил достоверное различие пациентов с БП от группы контроля по большинству симптомов. Таким образом, выявлено достоверное увеличение частоты депрессии у людей с БП, нежели без нее (более чем в 10 раз).

Клинические портреты пациентов обоего пола с различными формами БП на ранних стадиях заболевания также отличаются друг от друга.

Портрет пациента с дрожательной формой БП представляет собой мужчину или женщину около 64 лет, у которого болезнь начала проявляться около 62 лет. Пациент имеет сопутствующие заболевания, не выделяющие его среди остальных лиц мужского и женского пола, за исключением более частых нарушений опорно-двигательного аппарата. Больной в трети случаев может иметь положительный семейный анамнез по дрожанию со стороны матери. Средний балл по шкале UPDRS (двигательные нарушения, часть 3) составляет около 21 балла. Помимо жалоб на дрожание и замедленность, такой пациент отмечает изменение веса неясной причины и нарушение способности чувствовать запахи, испытывает проблемы со стулом (запоры или чувство неполноты опорожненного кишечника) и мочеиспусканием (никтурия, императивные позывы), отмечает неприятные ощущения в ногах ночью или во время отдыха. Так же для пациента с ДФ БП более характерны чувство беспокойства, страха или паники и трудности в сохранении концентрации и сосредоточенности, жалобы на снижение настроения могут отсутствовать. Таким образом, у пациентов с ДФ БП более выражена тревожность и жалобы на соматическое благополучие. Средний балл по шкале Гамильтона (около 6 баллов) может не указывать на депрессию.

Портрет пациента с акинетико-ригидной формой БП представляет собой мужчину или женщину около 57 лет, у которого болезнь начала проявляться приблизительно в 55-56 лет, что часто соответствует трудоспособному периоду. Такой пациент имеет сопутствующие нарушения опорно-двигательного аппарата,

онкологические заболевания, а также нарушение функционирования мочеполового аппарата и, возможно, различные аллергические реакции в анамнезе. Примерно в трети случаев такой пациент может иметь положительный семейный анамнез по дрожанию преимущественно со стороны отца. По шкале UPDRS он имеет около 19 баллов. Помимо жалоб на двигательные нарушения пациент с АРФ БП отмечает большое количество неспецифических жалоб: изменение веса неясной причины, избыточную саливацию, нарушение чувствительности к запахам и вкусам, нарушения стула и мочеиспускания (по типу никтурии и императивных позывов), изменение веса неясной причины, нарушения сна с непроизвольными движениями во сне и сноговорением, а также на неприятные ощущения в ногах ночью или в покое с желанием встать и размяться. У пациентов АРФ БП снижена работоспособность и активность, отмечаются заторможенность, общесоматические проявления тревоги. При этом чувство беспокойства, страха или чувство грусти встречается не чаще, чем у исследуемых группы контроля. Однако, несмотря на отсутствие явных жалоб на снижение настроения общий балл по шкале Гамильтона может указывать на депрессию.

Полученные в результате исследования клинические данные оценивались во взаимосвязи с концентрацией катехоламинов плазмы крови. Анализ уровня концентрации каждого отдельного определяемого катехоламина выявил ряд особенностей. Во-первых, во всех группах пациентов, разделенных по признаку формы или стадии БП было выявлено снижение концентрации ДА в крови, но ни в одном из случаев оно не было достоверным. В ряде подгрупп это может быть связано с недостаточной степенью свободы расчетов и нуждается в дополнительной проверке на большем объеме пациентов. Вероятно, стабилизация уровня ДА в плазме крови происходит за счет компенсаторных механизмов. Одним из них может быть наличие дополнительных источников ДА на периферии – APUD-клетки, локализованные в разных органах человека и нейроэндокринные хромоафинные клетки мозгового слоя надпочечников содержат ферменты, необходимые для синтеза ДА из тирозина [Pearse A.G., 1969, Goldstein DS, Holmes

С 2008, Wahbe F. et al., 1982]. Они могут являться своеобразной нейроэндокринной буферной системой.

Во-вторых, было обнаружено достоверное резкое снижение уровня концентрации НА в плазме крови пациентов с БП, вне зависимости от формы и стадии БП. Полученные результаты согласуются с теорией Браака о последовательном каудо-ростральном поражении головного мозга при БП с более ранней дегенерацией голубого пятна по сравнению с черной субстанцией. Теория «двойного удара» [Braak et al., 2008] предполагает поражение симпатических нервов ПНС, которые являются одним из ключевых источников НА плазмы крови, что тоже подтверждает полученные нами результаты. При этом, снижение уровня норадреналина у пациентов с АРФ БП более значительное, чем у пациентов с ДФ БП и увеличивается по мере прогрессирования заболевания.

Был проведен анализ концентрации НА у группы контроля и пациентов с БП с расчетом доверительного интервала (СІ), уровень ошибки не более 5%. Выяснилось, что 95% пациентов с БП имели значения уровня концентрации НА в пределах 124 пкг/мл – 200 пкг/мл; 95% исследуемых из группы контроля имели значения уровня концентрации НА в пределах 205 пкг/мл – 428 пкг/мл. Полученные данные можно использовать для определения референсных значений уровня НА при сомнительном клиническом диагнозе БП.

Уровень ДОФУК был достоверно ниже у пациентов со второй стадией БП ($p < 0,05$). Был проведен анализ концентрации ДОФУК у группы контроля и пациентов с БП с расчетом доверительного интервала (СІ), уровень ошибки не более 5%. Выяснилось, что 95% пациентов с БП имели значения уровня концентрации ДОФУК в пределах 232 пкг/мл – 507 пкг/мл; 95% исследуемых из группы контроля имели значения уровня концентрации ДОФУК в пределах 561 пкг/мл – 954 пкг/мл. Полученные данные можно использовать для определения референсных значений уровня ДОФУК при сомнительном клиническом диагнозе БП. Выявленная закономерность может служить основанием для выделения НА и в качестве биомаркера БП и ДОФУК в качестве поддерживающего фактора.

На сегодняшний день накапливается все больше доказательств различного патогенеза АРФ и ДФ БП. Эти формы отличаются как по клиническим проявлениям [Thenganatt M.A. et al., 2014, Marras C. et al., 2016, Selikhova M. et al., 2009], так и по нейровизуализационным признакам поражения катехоламиновых систем [Siderowf A. et al., 2005, Niethammer M. et al., 2012, Залялова З.А., 2014]. По данным нашего исследования уровень НА у пациентов с ДФ БП по отношению к ДА не снижается по мере прогрессирования заболевания, а, напротив, растет. Это может говорить о его возможной компенсаторной роли. Ведь известно, что НА оказывает нейропротекторное действие на нейроны, в том числе дофаминергические, защищая их от нейродегенеративного процесса [Delaville C. et al., 2011]. Клинически это может проявляться в более медленном прогрессировании БП. При АРФ, напротив, уровни всех катехоламинов снижаются равномерно (Таблица 1), то есть все катехоламиновые системы вовлекаются в патологический процесс одновременно. Это, вероятно, отражает большую скорость прогрессирования и тяжесть клинических проявлений, усиливающихся со временем.

Таблица 1 - Соотношение концентраций главных моноаминов крови по отношению к дофамину у пациентов и здоровых добровольцев

Группа	ДА	НА	ДОФА	ДОФУК
Контроль общее	1,0	31,9	105,2	63,7
БП общее	1,0	49,8	181,7	62,9
АРФ БП	1,0	28,9	95,6	32,4
ДФ БП	1,0	62,4	238,0	82,8
ДФ 1 стадия	1,0	29,4	108,4	64,9
ДФ 2 стадия	1,0	144,9	529,6	123,1
АРФ 1 стадия	1,0	34,2	105,3	39,7
АРФ 2 стадия	1,0	11,6	63,8	8,8

У пациентов с АРФ было выявлено падение соотношения ДОФУК/ДА, который показывает скорость утилизации ДА, в то время как у пациентов с ДФ оно растет (Рисунок 3).

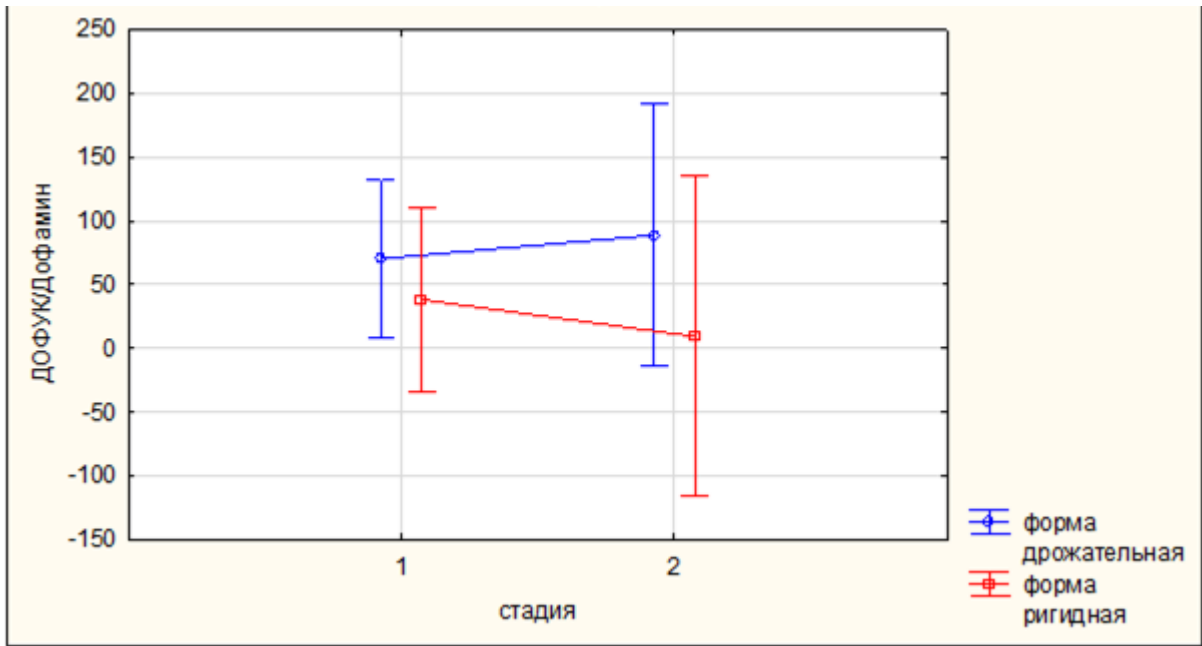


Рисунок 3 – Сравнение скорости утилизации дофамина (соотношение ДОФУК/дофамин) у пациентов с БП в зависимости от формы и стадии

Объяснением данного феномена может быть, вероятно, различный патогенез АРФ и ДФ БП. При ДФ БП наблюдается, вероятно, преимущественное поражение черной субстанции, что избирательно ухудшает синтез ДА без нарушения его утилизации и продукции предшественников. У пациентов с АРФ БП, как указано выше, происходит параллельная дегенерация анатомического субстрата (голубого пятна, черной субстанции и других центральных и периферических локусов синтеза катехоламинов) моноаминных функциональных систем.

Совокупность всех выше указанных признаков наглядно продемонстрирована в Таблице 2.

Анализ взаимосвязи уровней концентрации катехоламинов и моторными признаками заболевания среди пациентов с БП показал отсутствие корреляций вне зависимости от пола и формы. У группы контроля, которая также как и пациенты с БП, оценивалась по опроснику немоторных симптомов для выявления значимости того или иного признака, ни один из двигательных симптомов не имел корреляции с уровнем концентрации определяемых катехоламинов ($r < 0,2$).

Таблица 2 - Общая характеристика пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формами БП

Признак	ДФ БП		АРФ БП	
	1 стадия	2 стадия	1 стадия	2 стадия
Возраст начала БП	63,73±7,19		57,5±8,83	
Отягощенный семейный анамнез	32% (преимущественно со стороны матери)		36% (преимущественно со стороны отца)	
Сопутствующие нарушения:				
- опорно-двигательные		+++		+++
-онкологические		-		++
-аллергии		-		+
-мочеполовые		-		+
Немоторные нарушения:				
-запоры				
-гипоосмия		++		++
-акатизия в ногах по ночам		+		+++
-изменение веса		++		++
-никтурия				
-беспокойство, тревога		++		++
-чувство грусти, плохое настроение		++		++
		++		+
		++		-
Депрессия по шкале Гамильтона (>7 баллов)		+		+++
НА		↓↓		↓↓↓
	↓↓	↓	↓↓	↓↓↓
ДОФА		↓		↓↓↓
	↓/-	↓↓	↓↓	↓↓↓
ДОФУК		↓		↓↓↓
	↓/-	↓↓	↓↓	↓↓↓
ДА:НА:ДОФА:ДОФУК	1:62:238:82		1:29:96:32	
	1:29:108:65	1:145:530:123	1:34:105:40	1:12:64:9

Примечание: + -признак присутствует, ++-признак присутствует часто, +++-признак присутствует очень часто (достоверно), - - признак может отсутствовать, ↓-показатель снижен, ↓↓-показатель снижен выраженно, ↓↓↓-показатель значительно достоверно снижен.

Сильной корреляции (от 0,7 до 1 или от -0,7 до 1) между немоторными признаками и показателями обмена ДА и НА в общей группе пациентов с БП выявлено не было. Был проведен корреляционный анализ «больших» немоторных признаков и уровней катехоламинов плазмы крови. Исследуемые из группы контроля не имели значимых взаимосвязей между указанными параметрами.

У пациентов с БП также не выявлено значимых корреляций между «большими» немоторными симптомами и уровнями катехоламинов крови. Однако, обобщенный анализ всех исследуемых (как пациентов с БП, так и относительно здоровых добровольцев) обнаружил обратные взаимосвязи средней

силы частоты встречаемости запоров и уровня ДОФУК ($r=-0.35$), частоты встречаемости жалоб на изменение веса и уровней НА ($r=0,29$) и ДОФА ($r=0,34$), что может указывать на необходимость большей свободы расчетов.

Общее количество «больших» НМС у пациентов с БП было связано обратной корреляцией средней силы с уровнями НА ($r=-0.34$) и ДОФУК ($r=-0,35$). Таким образом, выявлена отчетливая связь некоторых «больших» НМС со снижением концентраций катехоламинов.

Таким образом, выявление клинико-лабораторных характеристик пациентов с ранними стадиями медикаментозно некорригированной БП позволило нам достичь цели исследования и разработать алгоритм ранней диагностики БП. В основу алгоритма легли новые данные по немоторным клиническим проявлениям, а также особенностям катехоламинового обмена у пациентов с БП, которые позволили при наличии сочетания субклинических моторных нарушений и оценки «больших» немоторных симптомов рекомендовать определение концентрации катехоламинов в плазме крови как метода, имеющего высокую чувствительность и специфичность. Эти результаты были достоверны ($p<0,05$) как для АРФ, так и для ДФ БП вне зависимости от стадии заболевания.

Разработанный комплексный клинико-лабораторный алгоритм призван помочь практикующим врачам в раннем выявлении БП, что позволит своевременно начать лечение и улучшить качество жизни таких пациентов.

С учетом вышеописанных клинических и лабораторных особенностей нами предложен алгоритм ранней диагностики болезни Паркинсона (Схема 1).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что больные с ранними нелеченными стадиями БП дрожательной и акинетико-ригидной формы не имеют достоверных различий по частоте встречаемости (ДФ БП- 56,9%, АРФ БП - 43,1%), наличию факторов риска/антириска, балльной выраженности моторных проявлений.

2. У всех пациентов с БП встречались немоторные симптомы. На основании дискриминантного анализа из 26 были выделены 5 наиболее значимых, «больших» немоторных симптомов: 1) изменение способности чувствовать

запахи (гипосмия), 2) запоры, 3) никтурия, 4) изменение массы тела, 5) синдром беспокойных ног. Диагностическая чувствительность комбинации двух и более «больших» симптомов у пациентов с минимальными двигательными проявлениями составляет 73,85%, специфичность 78,57%.

3. У пациентов с ранними стадиями БП достоверно снижены концентрации норадреналина (НА) и ДОФУК в плазме крови, имеется тенденция к снижению дофамина (ДА) и ДОФА. Впервые установлено биохимическое основание различий АРФ и ДФ БП:

- акинетико-ригидная форма БП характеризуется прогрессивным снижением НА, ДОФА и ДОФУК в зависимости от стадии. При этом соотношение показателей ДА:НА:ДОФА:ДОФУК (1 стадия - 1:34:105:40, 2 стадия – 1:12:64:9) указывает на быстрое истощение компенсаторных возможностей катехоламиновых функциональных систем. Скорость утилизации дофамина (соотношение ДОФУК/ДА) падает.

- дрожательная форма БП характеризуется общим снижением НА в плазме крови. При этом соотношение показателей ДА:НА:ДОФА:ДОФУК (1 стадия - 1:29:108:65, 2 стадия – 1:145:530:123) указывает на активную компенсаторную роль, в первую очередь, предшественника дофамина ДОФА и НА. Скорость утилизации дофамина растет недостоверно.

4. Установлена корреляция между немоторными клиническими проявлениями БП и уровнями катехоламинов. Общее количество «больших» НМС связано обратной корреляцией средней силы с уровнями НА ($r=-0.34$) и ДОФУК ($r=-0,35$). Выявлены средней силы обратные взаимосвязи частоты встречаемости запоров и уровня ДОФУК ($r=-0.35$), частоты встречаемости изменения веса и уровней НА ($r=0,29$) и ДОФА ($r=0,34$).

5. Разработан алгоритм диагностики ранних стадий БП, позволяющий при наличии сочетания субклинических моторных нарушений и «больших» немоторных симптомов рекомендовать определение катехоламинов как метод, имеющий высокую чувствительность и специфичность (Схема 1).

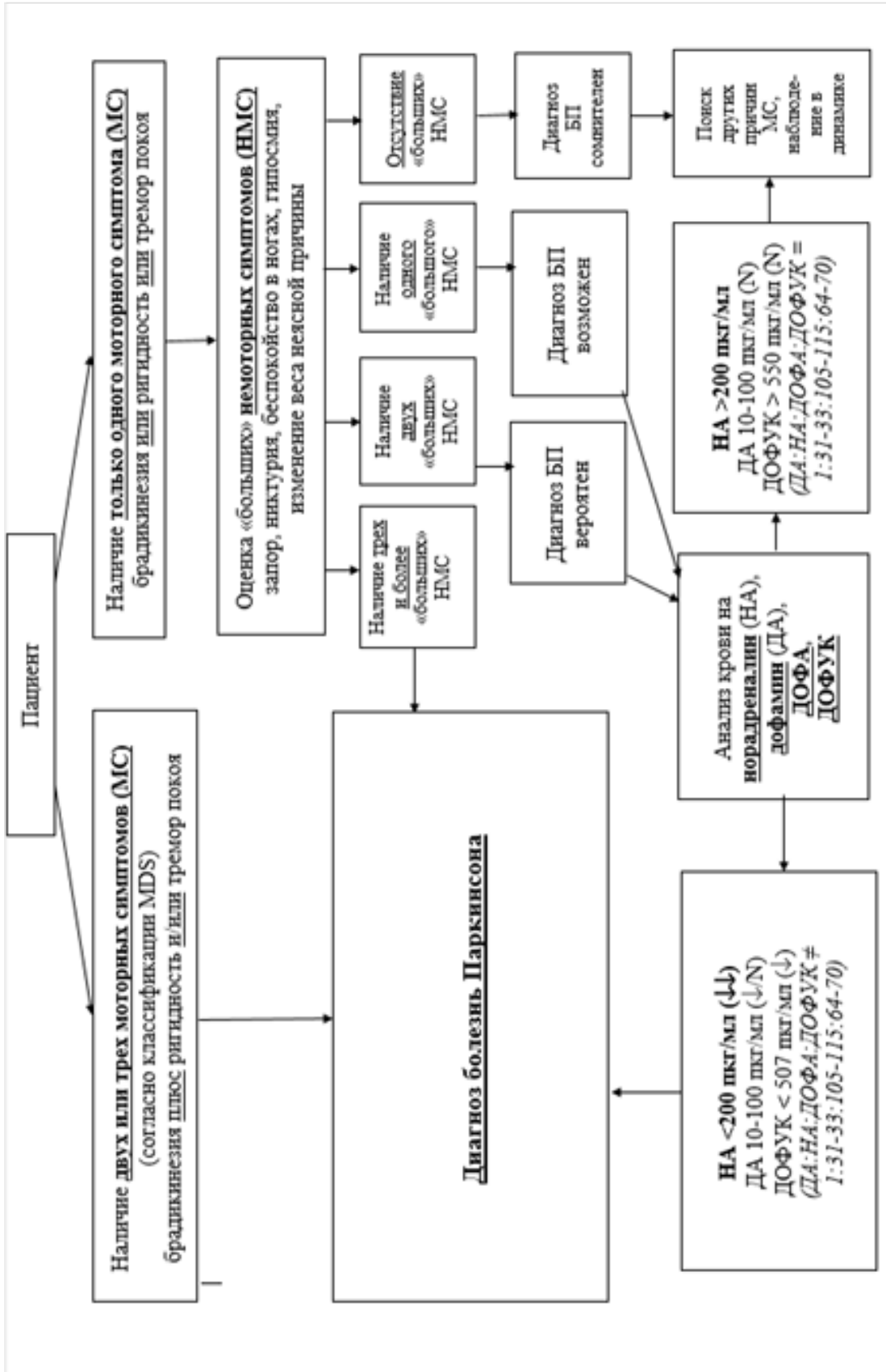


Схема 1 - Алгоритм ранней клинико-лабораторной диагностики БП

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие двух и более значимых или «больших» немоторных симптомов является высокочувствительным и специфичным предиктором премоторной стадии болезни Паркинсона, имеет диагностическое значение в установлении риска заболевания в семейных случаях.
2. Установленный в результате исследования клинико-анамнестический «портрет» пациента позволит прогнозировать формирование акинетико-ригидной или дрожательной формы на этапах премоторной и ранней моторной стадиях болезни Паркинсона
3. В клинически неопределенных случаях снижение уровня норадреналина (НА) и ДОФУК, тенденции к снижению дофамина (ДА) и ДОФА, а также изменение их соотношений в плазме крови подтверждают диагноз болезни Паркинсона.
4. Сочетание субклинических моторных нарушений, «больших» немоторных симптомов, изменение уровня катехоламинов и их метаболитов в плазме, является надежным и доступным методом диагностики ранних и преклинических стадий БП (Схема 1).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Залялова З.А. Эпидемиология паркинсонизма в Республике Татарстан/ З.А. Залялова, О.С. Калашникова, Д.М. Хасанова и др.// **Практическая медицина**. - 2011. - № 7 (55). - С.210-212.
2. Залялова З.А. Паркинсонизм в республике Татарстан по данным работы республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии/ З.А. Залялова, О.С. Калашникова, Д.М. Хасанова // **Неврологический вестник** – 2011. – Т. 43, №2 – С. 92-96.
3. Влияние прамипексола на нарушение сна и бодрствования у пациентов с болезнью Паркинсона/ С.Э. Мунасипова, З.А. Залялова, Д.М. Хасанова // **Материалы Республиканской научно-практической конференции для неврологов, терапевтов, врачей общей практики «Головокружения, нарушения равновесия, ходьбы и когнитивных функций у пожилых»**. – Казань, 2011. - С.22-23.
4. Эффективность прамипексола в лечении депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона/ С.Э. Мунасипова, З.А. Залялова, Д.М. Хасанова и др. // **Материалы Республиканской научно-практической конференции для неврологов, терапевтов, врачей общей практики «Головокружения, нарушения равновесия, ходьбы и когнитивных функций у пожилых»**. – Казань, 2011. - С.23-24.

5. Клинико-биохимические маркеры медикаментозно некорригированной болезни Паркинсона / Д.М. Хасанова, З.А. Залялова // *Материалы Всероссийской конференции «Бехтеревские чтения»*. - С.Петербург, 2012. – С. 70-71.
6. Анализ факторов риска и антириска у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона/ Д.М. Хасанова, Н.И. Багданова, З.А. Залялова и др. // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летию научно-медицинского общества неврологов Республики Татарстан «Актуальные вопросы неврологии»*. – Казань, 2013. - С.119-122.
7. Некоторые биохимические аспекты депрессии при болезни Паркинсона / Д.М. Хасанова, Н.И. Багданова, С.Э. Мунасипова и др. // *Материалы республиканской научно-практической конференции «Расстройства движения: новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации»*. – Казань, 2013 г. - С.34 - 36.
8. Залялова З.А. Депрессия при болезни Паркинсона/ З.А. Залялова, Д.М. Хасанова // *Сборник аннотированных докладов*. - III Национальный Конгресс по болезни Паркинсона. –Москва, 2014. –С. 24-27
9. **Залялова З.А. Депрессия у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона / З.А. Залялова, Д.М. Хасанова // *Трудный пациент*. – 2016. – Т. 14.– С. 22-28.**
10. Khasanova D.M. Catecholamines' concentration ratio in plasma of early diagnosed treatment-naive patients with Parkinson's disease / D.M. Khasanova, Z.A. Zalyalova // *The Materials of of International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. – Vancouver, 2017. – P.377.

Перечень условных сокращений

г	коэффициент корреляции
ROC	Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приёмника
АРФ	акинетико-ригидная форма
БП	болезнь Паркинсона
ДА	дофамин
ДОФА	L-3,4-дегидроксифенилаланин
ДОФУК	дегидроксифенилуксусная кислота
ДФ	дрожательная форма
МРТ	магнитно-резонансная томография
НА	норадреналин
НМС	немоторные симптомы
ОФЭКТ	однофотонная электронная компьютерная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РАМН	Российская академия наук
ЦНС	центральной нервной системы