

На правах рукописи

КАШЕЖЕВА АКСАНА АНАТОЛЬЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ
РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва-2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России – **Замерград Максим Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики.

Табеева Гюзяль Рафкатовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «24» февраля 2022года в «10» часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «...» _____202_

**Ученый секретарь
Диссертационного Совета
доктор медицинских наук,
профессор**

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неустойчивость при ходьбе, изменения походки, падения присоединяются при прогрессировании болезни Паркинсона (БП) и на развернутых стадиях заболевания встречаются у всех пациентов. О падениях ежегодно сообщают примерно 70% пациентов с БП (Bloem et al., 2003), причем в 50% случаев падения рецидивируют (Wood et al., 2002; Bloem & Bhatia, 2004; Grimbergen et al., 2004).

Причины расстройств равновесия и падений при БП разнообразны, но традиционно, главным образом, связывались с нарушением постуральных рефлексов и ортостатической гипотензией (ОГ). Однако в последние годы стали появляться данные, свидетельствующие о возможной заинтересованности вестибулярной системы в развитии нарушений равновесия при БП. Вестибулярная система не только сама по себе принимает участие в поддержании постуральной устойчивости, но и, по-видимому, играет ключевую роль в мультисенсорной интеграции различных афферентных сигналов, обеспечивающих равновесие.

Несмотря на возросший интерес исследователей к вестибулярным нарушениям при БП, характер этих расстройств и их вклад в развитие постуральной неустойчивости при БП остаются не выясненными. Кроме того, не разработаны способы их коррекции. Актуальность темы исследования определяется высокой распространенностью БП в популяции, недостаточной изученностью механизмов постуральной неустойчивости и, в частности, вклада вестибулярных нарушений в развитие нарушений равновесия и ходьбы при БП. Выявление и анализ вестибулярных расстройств при БП не только позволит уточнить механизмы развития заболевания, но и будет способствовать решению практических задач по ведению таких пациентов. Полученные результаты могут лечь в основу рекомендаций по комплексному лечению расстройств равновесия и профилактике падений у пациентов с БП.

Степень разработанности проблемы

Вестибулярным нарушениям при БП уделяется ограниченное внимание как в отечественной, так и в зарубежной науке. Характер и выраженность вестибулярных нарушений при БП остаются не изученными. Также не ясен вклад вестибулярных нарушений в развитие постуральной неустойчивости при БП. Не разработаны методы коррекции вестибулярных расстройств при БП.

Цель исследования

Изучить клинические особенности вестибулярных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона и разработать способы их коррекции.

Задачи исследования

1. Оценить состояние периферического и центрального отделов вестибулярной системы у пациентов с болезнью Паркинсона.
2. Изучить состояние когнитивных функций, отвечающих за зрительно-пространственные способности и тем самым ассоциированных с вестибулярной системой, у пациентов с болезнью Паркинсона.
3. Исследовать состояние вегетативной нервной системы и ортостатические расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона.
4. Оценить поструральную устойчивость у пациентов с болезнью Паркинсона.
5. Проанализировать особенности взаимосвязи вестибулярных, поструральных и когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.
6. Изучить влияние вестибулярной реабилитации на поструральную устойчивость у пациентов с болезнью Паркинсона.

Материал и методы исследования

Предмет исследования – клинические особенности вестибулярных расстройств у пациентов с БП и анализ эффективности индивидуально подобранной программы вестибулярной реабилитации.

Объект исследования: основная группа (60 пациентов, страдающих БП и имеющих вестибулярные симптомы); контрольная группа (30 пациентов, страдающих БП и не имеющих вестибулярных симптомов).

Критерии включения – пациенты, страдающие БП с 1 – 4 стадией заболевания по Хен-Яру, приверженность пациента к обследованиям и выполнению упражнений вестибулярной гимнастики; готовность подписать информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии невключения – наличие в анамнезе инсульта в вертебрально-базилярном бассейне; прием препаратов, угнетающих вестибулярную систему; деменция; выраженное снижение зрения, затрудняющее ориентацию и передвижения больного; сенситивная и мозжечковая атаксия; парезы ног; ортопедические нарушения, затрудняющие самостоятельное передвижение.

Набор пациентов производился в Центре экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, на базе ГКБ им.С.П.Боткина. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО. От каждого испытуемого было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также согласие на обработку персональных данных в целях проведения научного исследования для реализации полномочий, возложенных на ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России действующим законодательством.

Диагноз БП устанавливался в соответствии с Критериями клинической диагностики БП Международного общества БП и расстройств движений (Postuma et al., 2015). Оценка степени тяжести БП осуществлялась по шкале Хен-Яра (Hoehn M., Yahr M. 1967). Клиническая оценка двигательных симптомов БП проводилась с помощью Унифицированной шкалы оценки БП Международного общества по изучению расстройств движений (Movement Disorders Society - Unified Parkinson's disease rating scale – MDS-UPDRS, Christopher G. Goetz и соавт. 2008).

Оценка вегетативных нарушений проводилась при помощи клинической шкалы вегетативных нарушений при БП (О.С. Левин, 2003) и ортостатической пробы (Freeman R, et al., 2011; Jansen, et al., 1995). Нейропсихологическое исследование включало Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine Z.S. et al., 2005) и шкалу 3 - КТ (О.С. Левин, 2010). Оценка зрительно-пространственных и зрительно-конструктивных функций осуществлялась с помощью теста комплексной фигуры Рея-Остеррита (Rey-Osterrieth complex figure test (ROCF), 1944) и теста на ориентацию линий Бентона (Benton, Hamsher, Varney and Spreen, 1983). Аффективные нарушения оценивались при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983). Оценку степени самообслуживания и повседневной активности проводили при помощи шкалы Шваба и Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1969). Анализ ходьбы и равновесия с оценкой риска падения, осуществлялся с помощью шкалы равновесия Берга и теста на оценку скорости подъема и ходьбы на время (Timed Get-Up and Go – TUG) (Podsiadlo D., Richardson S., 1991). Для объективизации выраженности головокружения и оценки влияния вестибулярных расстройств на физическое и эмоциональное состояние пациента

использовалась Шкала оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, G.Jacobson, C.W.Newman, 1990).

Нейровестибулярное обследование проводилось с использованием видеоокулографии, позволяющей в том числе оценивать глазодвигательные расстройства в условиях депривации зрения. Оценивались следующие параметры: спонтанный нистагм (при взгляде прямо и отведении взора), скрытый нистагм (в пробе с встряхиванием головы) и позиционный нистагм, горизонтальный и вертикальный ОКН, плавное зрительное слежение и рандомизированные саккады. Кроме того, оценивался ВОР (проба Хальмаги), шаговый тест Фукуды. Для оценки отолитовой функции использовался тест на отклонение субъективной зрительной вертикали (Chetana N, 2015).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета Statistica 10.0. Jamovi 1.2.12. программы StatTech v1.0.0. Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки силы связи рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Научная новизна

Проведен комплексный анализ состояния вестибулярной функции, в том числе отолитовой системы, у пациентов с различными стадиями БП.

Впервые проанализированы зрительно-пространственные и навигационные функции при БП, то есть те когнитивные функции, которые ассоциированы с вестибулярной системой.

Выявлены особые варианты вестибулярных нарушений у пациентов с БП, а также получены данные о корреляции вестибулярной дисфункции и зрительно-пространственных нарушений, их зависимости от тяжести заболевания, клинических особенностей и возрастного фактора.

Установлена роль нарушений вестибулярной системы в структуре неустойчивости и нарушения равновесия на различных этапах БП.

Впервые разработаны методы коррекции вестибулярных расстройств у пациентов с БП.

Теоретическая и практическая значимость

На основании выявленных особенностей вестибулярных нарушений при разных стадиях БП, а также анализа взаимосвязи вестибулярных нарушений и когнитивных функций, отвечающих за зрительно-пространственные навыки, сформулирована гипотеза о роли вестибулярных расстройств в развитии постуральной неустойчивости при БП.

Разработан алгоритм исследования вестибулярных функций при БП.

Разработана программа вестибулярной реабилитации для коррекции вестибулярных расстройств у пациентов с БП, сопровождающейся постуральной неустойчивостью, нарушением походки и падениями.

Внедрение результатов проведенного исследования позволяет снизить риск падений и повысить качество жизни пациентов с БП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вестибулярные симптомы в виде головокружения и нарушения равновесия наблюдаются у большинства пациентов с болезнью Паркинсона.
2. Головокружение при болезни Паркинсона может быть обусловлено коморбидными заболеваниями вестибулярной системы, повреждением центральных вестибуло-глазодвигательных функций, ортостатической гипотензией, аффективными и зрительно-пространственными нарушениями.
3. Вестибулярная реабилитация – эффективный метод тренировки постуральной устойчивости и профилактики падения у пациентов с болезнью Паркинсона.

Внедрение результатов исследования

Научные положения и рекомендации, содержащиеся в диссертации, включены в учебный процесс на кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО и подтверждены актами внедрения. Результаты диссертационной работы нашли применение в клинической и образовательной работе кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, а также в работе неврологических отделений ГКБ им. С. П. Боткина.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В диссертационном исследовании доказана высокая частота встречаемости головокружения и равновесия у пациентов с БП. Выделены основные причины, приводящие к головокружению и нарушению равновесия у пациентов с БП. Выявлены нарушения центральных механизмов управления взором. Разработан комплекс обучающий протокол по вестибулярной реабилитации. Работа соответствует областям исследования: п. № 1 – «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы» и п. № 20 – «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация» паспорта специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Соответствие диссертации требованиям, установленным п.14 «Положения о присуждении учёных степеней»

В соответствии с Заключение «Экспертного центра РАН» от 24.02.2021г, установлено, что «оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, составляет 93,86%, оставшимся 6,14% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Таким образом, по результатам экспертного анализа на использование заимствования материала без ссылки на автора и источник заимствования, диссертация признана оригинальной (обладает высокой степенью оригинальности)».

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании сотрудников кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врачей-неврологов ГКБ им. С.П. Боткина 30.12.2020 года, протокол № 28.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО протокол № 7 от 09 ноября 2017г.

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 12 от 10 октября 2017 г.

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации были представлены и опубликованы в сборнике материалов на IX Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», (апрель 2018г.); X Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции; (апрель 2019г.), а также на XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, 15-19 июня 2019г. Санкт-Петербург. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Результаты исследования представлены на конференции «БП и другие экстрапирамидные расстройства» 18.11.2020 г.

Личный вклад автора

Автором лично собран материал исследования, сформирована база пациентов в соответствии с протоколом исследования, материал обработан путем применения методов медицинской статистики. Автором лично проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр, подробное тестирование 90 пациентов с БП по клинико-неврологическим и нейропсихологическим шкалам, проведено нейровестибулярное обследование. Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, в обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно обобщены и проанализированы полученные результаты, подготовлены публикации по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста. Она включает введение, четыре главы, заключение, выводы практические рекомендации, список литературы, приложение. В работе содержится 42 рисунка и 27 таблиц. Список использованной литературы включает 263 источников: 62 из них – отечественные, 201 – зарубежные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследуемых групп.

Общая обследованная группа – 90 человек, которые были разделены на две подгруппы: основная подгруппа – пациенты с БП и вестибулярными симптомами (головокружение, нарушение равновесия, неустойчивость) (n=60); группа контроля – пациенты с БП без вестибулярных симптомов (n=30).

Таблица 1 – Половозрастной состав и основные клинические характеристики заболевания (Me Q1-Q 3)

Параметр	БП с ВС n=60	БП без ВС n=30	Значение p
Пол (М: Ж)	42:18	26:14	0.12
Возраст, годы	73 (68-79)	71 (62-74)	0.06
Длительность БП, годы	6 (2-10)	5,5 (2-9,5)	0.33
Тяжесть БП, баллы	73 (62-98)	66 (58-82,3)	0.16
Длительность терапии, годы	3 (1-7)	3,5 (1,25-8,25)	0.40
Эквивалентная доза леводопы, мг	375 (324-438)	281 (273-500)	0.26

Группы также были сопоставимы по стадиям и формам БП. В основной и контрольной группе преобладали пациенты со смешанной формой заболевания, которая и является наиболее распространенной (в основной группе 36 пациентов (60%), в контрольной группе 17 пациентов (56%).

Всем пациентам с БП и ВС было проведено детальное нейровестибулярное исследование. Кроме того, были проанализированы данные анамнеза и результаты проведенных ранее инструментальных исследований. В результате удалось установить, что у 15 пациентов головокружение объяснялось сопутствующими вестибулярными расстройствами, а именно ДППГ, болезнью Меньера, вестибулярным нейронитом, вестибулярной мигренью (Таблица 2). Диагнозы устанавливались в соответствии с принятыми диагностическими критериями (Lopez-Escamez JA, et al., 2015, Lempert T, et al. 2012). Эти заболевания были впервые диагностированы в ходе нашего исследования. Всем пациентам были даны рекомендации по

дальнейшему лечению. Поскольку в литературе нет данных о патогенетической взаимосвязи выявленных вестибулярных заболеваний и БП, эти расстройства были расценены нами как коморбидные, а 15 пациентов, у которых эти диагнозы были установлены, исключены из дальнейшего сравнительного анализа исследуемых групп.

Таблица 2 – Коморбидные заболевания, проявляющиеся головокружением и выявленные в группе пациентов с БП и ВС (%).

Показатель	Количество пациентов	Процент
ДППГ	9	15 %
Болезнь Меньера	3	5%
Вестибулярный нейронит	1	2%
Вестибулярная мигрень	2	3%
<i>Всего</i>	<i>15</i>	<i>25%</i>

В группе с БП и ВС, для объективизации выраженности головокружения и его влияния на различные сферы, мы использовали ШОГ.

Как продемонстрировано в таблице 3, при тестировании пациентов с БП и ВС, медиана показателя составила 50 баллов с интерквартильным размахом 40; 61,3, что свидетельствует об умеренно выраженном головокружении. Подробно оценивались подшкалы: функциональная – 13,5 (ИКР 10; 18), эмоциональная – 17 (ИКР 12,8; 21), повседневная активность – 20 (ИКР 16; 26).

Таблица 3 – Выраженность головокружения у пациентов с БП и ВС по ШОГ (Ме Q1-Q 3).

ШОГ	БП с ВС, n=45
Функциональная	13,5 (10- 18)
Эмоциональная	17 (12,8- 21)
Повседневная активность	20 (16-26)
<i>Итого</i>	<i>55 (40-61.3)</i>

Центральные вестибуло-глазодвигательные реакции

По результатам анализа выявлено, что нарушение ОКН в группе пациентов с ВС отмечалось в 19 случаях (42%), в группе контроля – в 11 случаях (37%). Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,05$). У 3 пациентов (15%) основной группы и 1 пациента контрольной группы ОКН не вызывался как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении.

Частота нарушений плавного слежения среди пациентов с ВС была выше (у 22 пациентов, 49%) в сравнении с пациентами без ВС (12 пациентов, 40%). Наблюдаемая разница, была статистически значимой ($p < 0,05$).

Клинически значимые нарушения также были выявлены при анализе саккад и отмечались в группе пациентов с БП и ВС в 24 случаях (53%), в группе БП без ВС – 12 случаях (40%) ($p < 0,05$).

Патологический спонтанный нистагм несколько чаще встречался в основной группе, чем в контрольной, однако эти отличия не были статистически значимыми. Результаты анализа центральных вестибуло-глазодвигательных функций представлены на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Распределение нарушений вестибуло-глазодвигательных реакций в группе БП с ВС и в контрольной группе.

Факторы, влияющие на вестибуло-глазодвигательные реакции

Значимое преобладание центральных вестибуло-глазодвигательных нарушений у пациентов с БП и ВС позволило проанализировать взаимосвязь выявленных изменений с такими факторами как прием леводопы, возраст, тяжесть заболевания, форма БП, доминирующая сторона, а также когнитивные функции с оценкой зрительно-пространственных навыков. Установлено, что нарушения плавного зрительного слежения достоверно чаще встречаются с увеличением возраста пациентов ($p < 0,05$) (Рис. 2). Взаимосвязи с другими исследуемыми факторами выявить не удалось. При анализе плавного слежения глаз в зависимости от доминирующей стороны, было установлено, что нарушения плавного слежения в виде мультисаккад чаще отмечались на доминирующей стороне, полученные данные были статистически значимы ($p < 0,05$).

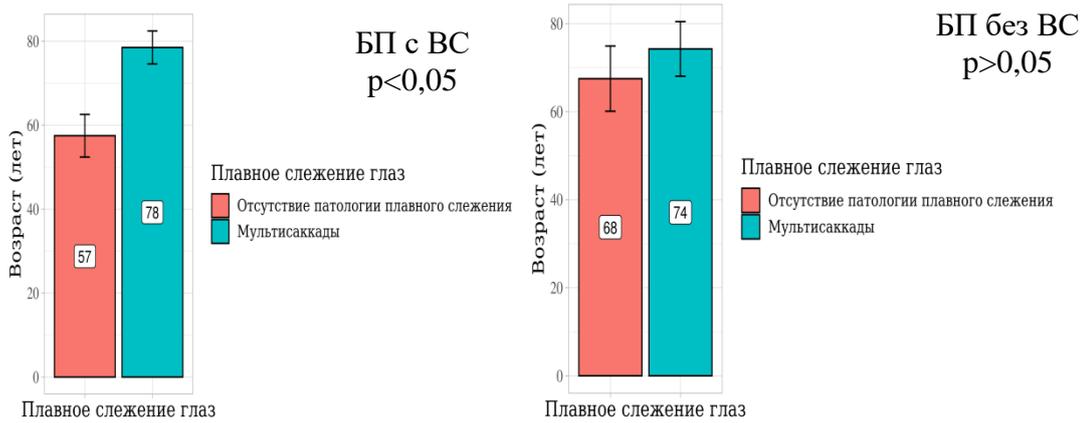


Рисунок 2 – Зависимость нарушений плавного зрительного слежения от возраста пациента.

Нарушения рандомизированных зрительных саккад в виде гипометрии чаще наблюдались у пациентов 3-4 стадии, причем саккады в большей степени нарушались на стороне более выраженных двигательных расстройств. Кроме того, частота встречаемости нарушений зрительных саккад увеличивалась с возрастом, по-видимому в связи с тем, что с возрастом обычно нарастает и стаж (а с ним и тяжесть) заболевания ($p < 0,05$). В группе контроля также получены данные, свидетельствующие о тенденции к нарушению саккад у пациентов с более тяжелой стадией, однако эти различия были статистически недостоверны (Рис. 3).

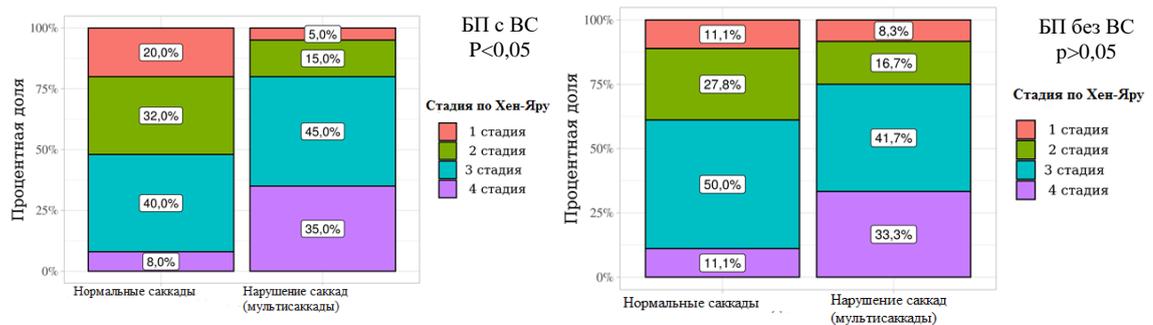


Рисунок 3 – Анализ показателя рандомизированные саккады в зависимости от стадии БП по Хен-Яру.

При оценке влияния различных факторов на параметры ОКН выявлено, что у части пациентов III и IV стадии в исследуемых группах (в группе контроля: у 4 пациентов IV стадии и 3 пациентов III стадии; в основной группе: у 7 пациентов IV стадии и 4 пациентов III стадии) отмечалось грубое нарушение ОКН с периодами полного отсутствия вертикального ОКН и застыванием взора, однако статистически значимых различий выявить не удалось (Рис.4).

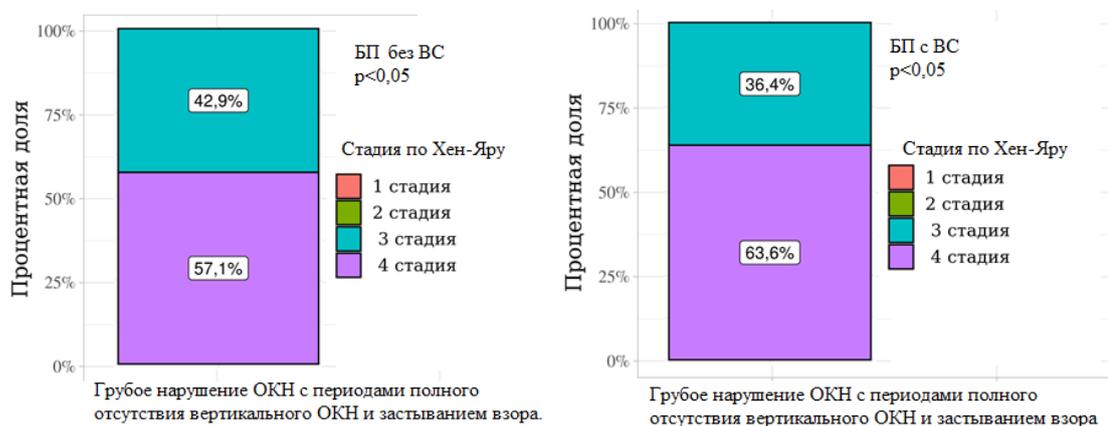


Рисунок 4 – Анализ частоты нарушения ОКН в зависимости от стадии БП.

Отолитовые расстройства при БП

При оценке субъективной зрительной вертикали пациенты основной выборки выполняли тест хуже. Так медиана в основной группе составила 3° с интерквартильным размахом 1 - 5, у пациентов контрольной выборки медиана составила 1° (ИКР 0,25 - 2), полученные данные были статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Отклонение субъективной зрительной вертикали

Показатель	БП с ВС n=45	БП без ВС n=30	Значение p
Ме Q1-Q 3			
Субъективная зрительная вертикаль	3° (1-5)	1° (0,25-2)	$p < 0,05$

Факторы, влияющие на нарушение субъективной зрительной вертикали

С помощью критерия ранговой корреляции Спирмена, нами проведен анализ взаимосвязи выраженности нарушения субъективной зрительной вертикали с тяжестью и стадией заболевания, дозой леводопы, когнитивными и вегетативными расстройствами, формой заболевания, а также гендерными особенностями и возрастом пациентов. Выявлена прямая, статистически значимая корреляционная связь умеренной тесноты по шкале Чеддока выраженности нарушения субъективной зрительной вертикали с тяжестью заболевания ($r=0,38$; $p < 0,05$) (Рис.5), стадией заболевания ($r=0,34$; $p < 0,05$), дозой леводопы ($r=0,43$; $p < 0,05$) (Рис.6). Выраженность отклонений субъективной зрительной вертикали коррелировала также с возрастом пациентов; при этом отмечалась прямая, слабая связь по шкале Чеддока ($r=0,23$; $p < 0,05$). (Рис.7)

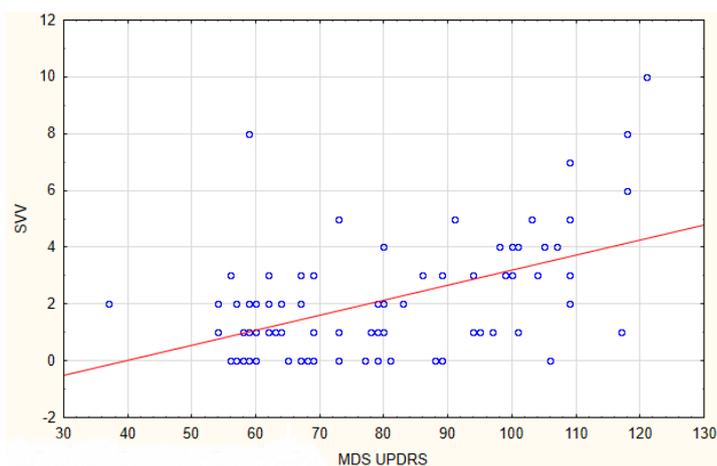


Рисунок 5 – Взаимосвязь отклонения субъективной зрительной вертикали с тяжестью заболевания по шкале MDS UPDRS.

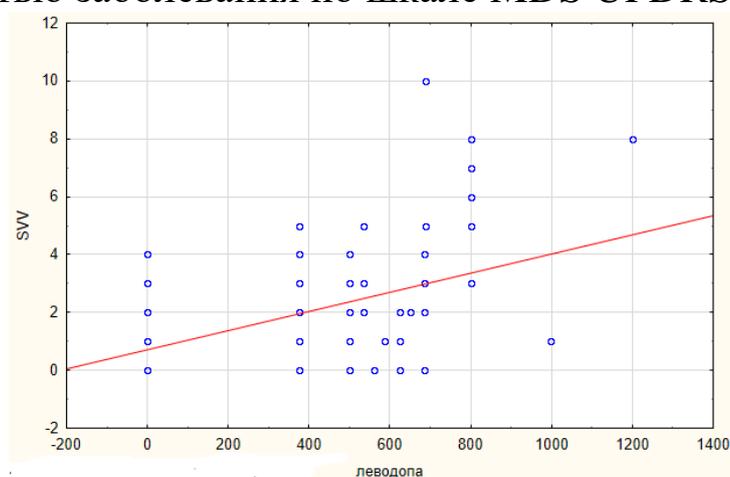


Рисунок 6 – Взаимосвязь отклонения субъективной зрительной вертикали с дозой леводопы.

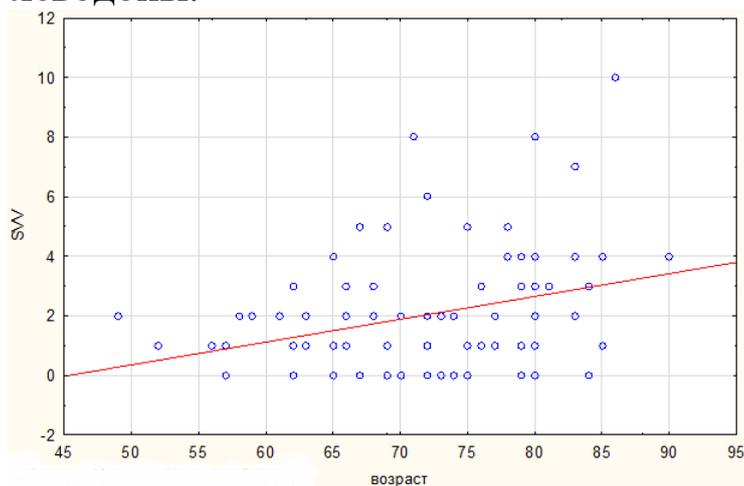


Рисунок 7 – Взаимосвязь отклонения субъективной зрительной вертикали с возрастом пациентов.

Связи между выраженностью нарушения субъективной зрительной вертикали и формой заболевания, а также гендерными особенностями, когнитивными, вегетативными и аффективными нарушениями выявить не удалось.

Ходьба, расстройства равновесия, риск падения

Как показано в таблице 5, риск падения у пациентов с БП и вестибулярными симптомами был статистически значимо выше. Так по шкале равновесия Берга, медиана составила 40 баллов с ИКР 34 – 48 ($p < 0,05$), что соответствует высокому риску падения. При этом в контрольной группе медиана составляет 22 балла (ИКР 20,3-47,3). По результатам теста TUG в группе пациентов с БП и ВС показатель медианы – 12 секунд (ИКР 10-15) ($p < 0,05$), что также свидетельствует о повышенном риске падения и ограничении подвижности пациентов, тогда как в группе контроля получена медиана 9 секунд с ИКР (9-10).

Таблица 5 – Сравнение БП с ВС и БП без ВС по шкале Берга и тесту TUG (Me Q1-Q3).

Показатель	БП с ВС n=45	БП без ВС n=30	Значение p
Тест Берга	40 (34- 48)	22 (20,3- 47,3)	$p < 0,05$
Тест TUG	12 (10-15)	9 (8- 10)	$p < 0,05$

Клинико-нейропсихологическое тестирование

Анализ результатов по шкале MoCA, 3-КТ показал, что при оценке регуляторной функции, речи, памяти и внимания, пациенты основной выборки выполняли задания несколько хуже, однако, статистически значимых различий между группами выявить не удалось. Статистически значимое различие между группами пациентов с БП и ВС и пациентов с БП без ВС было при выполнении теста рисования часов, баллы в основном были потеряны за счет расположения цифр и стрелок на часах ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Результаты нейропсихологического тестирования пациентов в исследуемых группах (Me Q1-Q 3)

Показатель	БП с ВС n=45	БП без ВС n=30	Значение p
MoCa, балл	26 (25, 27)	27 (26, 28)	0,22
Тест рисования часов, балл	7 (6, 9)	9 (8-10)	0,04
Воспроизведение картинок, балл	10 (9- 11)	11 (9- 12)	0,25
Узнавание картинок, балл	10 (8- 12)	10 (8,5- 12)	0,44
Фонетическая речевая активность, балл	14 (12-16)	15 (13- 17)	0,42
Семантическая речевая активность, балл	12 (10-15)	12 (12- 15)	0,13

Зрительно-пространственные и зрительно-конструктивные навыки

При выполнении теста комплексной фигуры Рея-Остеррита (КФРО), оценивая наличие и точность при копировании и воспроизведении, были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0.05$). Так, у пациентов с БП и ВС, сумма баллов была ниже – медиана показателя составила 14 баллов (ИКР 13 - 15), тогда как в группе сравнения – 29 (ИКР 24,5 – 32), что свидетельствует о нарушении зрительно-пространственных функций у пациентов основной группы. При отсроченном воспроизведении КФРО, зрительно-пространственная функция также страдала более выражено у пациентов основной группы ($p < 0.05$).

В тесте на ориентацию линий Бентона для определения нарушения пространственного восприятия, результаты у пациентов с БП и ВС были достоверно хуже, чем в контрольной группе. Так, в основной группе медиана показателя составила 1 (ИКР 1 - 2), а в группе сравнения – 0 (ИКР 0 – 0.75). Данные были статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты исследования зрительно-пространственных и зрительно-конструктивных функций представлены в таблице 7 и на рисунке 8.

Таблица 7 – Результаты анализа зрительно-пространственных функций у пациентов основной и контрольной группы (Me Q1-Q 3)

Показатель	БП с ВС n=45	БП без ВС n=30	Значение p
КФРО копирование, баллы	14 (12; 15)	29 (24,5; 32)	< 0.05
КФРО воспроизведение, баллы	9 (7; 10)	12 (9; 14,8)	< 0.05
Ориентация линий Бентона, баллы	1 (1; 2)	0 (0; 0,75)	< 0.05

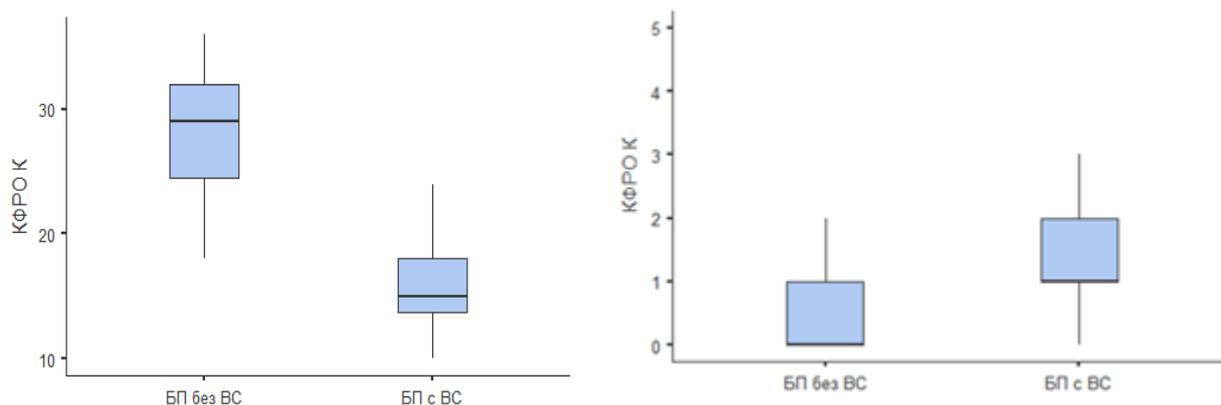


Рисунок 8 – Диаграмма распределения по тесту КФРО (копирование) и тесту ориентации линий Бентона в исследуемых группах

Факторы, влияющие на зрительно-пространственные функции

Используя критерий ранговой корреляции Спирмена, проанализирована взаимосвязь выраженности зрительно-пространственных нарушений, оцененная с помощью КФРО и ориентации линий Бентона, с возрастом, тяжестью заболевания, дозой леводопы, выраженностью головокружения по ШОГ, госпитальной шкалой тревоги и депрессии, а также шкалой МОСА и результатами теста TUG. Так, по данным анализа, выраженность ЗПН оцениваемая по тесту КФРО коррелировала с тяжестью заболевания ($r = -0,38$; $p < 0,05$), выраженностью головокружения ($r = -0,57$; $p < 0,05$) и результатами теста TUG ($r = -0,41$; $p < 0,05$). Проведя корреляционный анализ результатов по тесту ориентации линий Бентона, также выявлена умеренная связь по шкале Чеддока с тяжестью БП, выраженностью головокружения и результатами теста TUG: ($r = -0,29$; $p < 0,05$), ($r = -0,62$; $p < 0,05$), ($r = 0,32$; $p < 0,05$). При увеличении показателя MDS UPDRS на 1 балл следует ожидать уменьшение результатов теста КФРО на 0,171. При снижении показателя теста КФРО следует ожидать повышение риска падения по данным теста TUG.

Выраженность отклонений по тесту КФРО коррелировала также с результатами по шкале МОСА (отмечалась слабая связь по шкале Чеддока ($r = 0,21$; $p < 0,05$)). При увеличении показателя МОСА на 1 балл, следует ожидать увеличение теста КФРО на 0,694.

Связи между выраженностью зрительно-пространственных нарушений и формой, стадией БП, возрастом, дозой леводопы, результатами госпитальной шкалой тревоги и депрессии, а также гендерными особенностями не выявлено.

Вегетативные нарушения

При оценке выраженности вегетативных нарушений по Шкале вегетативной оценки, у пациентов с БП и ВС, сумма баллов была выше и составила 7,5 баллов с ИКР (5 – 11), тогда как в группе контроля – 5 (ИКР 4 - 6), однако полученные данные были статистически не значимы. При сравнении исследуемых групп с помощью ортостатической пробы, частота положительной пробы среди пациентов основной группы была выше (22 пациента, 49%) в сравнении с пациентами контрольной группы (9 пациентов, 30%), однако различия были статистически недостоверными. Результаты оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП и ВС и в контрольной группе представлены в таблице 8 и на рисунке 10.

Таблица 8 – Результаты анализа вегетативной функции и ортостатической пробы

Показатель	БП с ВС N=45	БП без ВС N=30	Значение p
Шкала вегетативной оценки, баллы Me (Q1-Q3)	7,5 (5; 11)	5 (4; 6)	0,06
Ортостатическая проба (%)	22 пациентов (49%)	9 пациентов (30 %)	0,15

Аффективные расстройства и повседневная активность

При сравнении групп по уровню тревожности, в основной группе медиана показателя составила 10 (ИКР 7 – 11,3), в группе сравнения – 6,5 баллов (ИКР 5 – 11). Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,05$). При сравнении исследуемых групп по уровню депрессии, в основной группе медиана показателя составила 8 баллов (ИКР 6,5 – 11,3), тогда как в контрольной выборке – 8,5 баллов (ИКР 5,5 - 11). Различия были статистически не значимы (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение групп по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Me Q1-Q 3)

Показатель	БП с ВС n=45	БП без ВС n=30	Значение p
Тревога	10 (7-11,3)	6,5 (5-11)	<0,05.
Депрессия	8 (6,5-11,3)	8,5 (5,5-11)	0.46

При оценке повседневной активности, у пациентов с БП и ВС уровень функциональной активности по шкале Шваба-Ингланда был статистически значимо ниже ($p < 0,05$) (таблица 10).

Таблица 10 – Оценка повседневной активности исследуемых групп по шкале Шваба-Ингланда

Показатель (Ме Q1-Q3)	БП с ВС n=45	БП без ВС n=30	Значение p
Шкала Шваба - Ингланда	80 (70- 90)	70 (70- 80)	p<0,05

Вестибулярная реабилитация (ВР)

Вестибулярная реабилитация проводилась пациентам с БП с I-III стадией, предъявляющих жалобы на головокружение и нарушение равновесия, выбранным случайным образом. Всего в группу ВР было включено 30 пациентов I-III ст. БП на стабильной медикаментозной терапии (мужчины: женщины = 9: 21). 27% больных имели 1 стадию заболевания, 40% – 2 стадию и 33% – 3 стадию по Хен – Яру. Обучающий протокол по вестибулярной реабилитации был предоставлен каждому пациенту. С учетом выявленных при нейровестибулярном исследовании нарушений, пациентам индивидуально подбирались упражнения для тренировки зрительных саккад, плавного зрительного слежения, постуральной устойчивости, ВОР. Вестибулярные упражнения выбирались из банка упражнений вестибулярной гимнастики [Vestibular Rehabilitation: Protocols and Programs. Front Cover. Richard E. Gans. Singular Publishing Group, 1996 - Medical - 120 pages.]. Инициация упражнений выполнялась совместно с врачом. Последующая вестибулярная гимнастика проводилась самостоятельно, ежедневно в течение 8 недель. Все пациенты были оценены до и после восьми недель ВР по шкале равновесия Берга, тесту TUG, ШОГ.

Таблица 11 – Изменения показателей по шкалам ШОГ, БЕРГА, TUG на фоне вестибулярной реабилитации.

Показатель (Ме Q1-Q3)	ДО реабилитации	ПОСЛЕ реабилитации	Значение p
Тест Берга	43,5 (36- 49)	47 (40- 50)	<0,05
Тест TUG	12 (10- 15)	11(9- 12)	
ШОГ	53 (34-58)	44 (32-52)	

Таким образом, после проведенного курса вестибулярной реабилитации у пациентов с БП уменьшилась выраженность головокружения, улучшились показатели ходьбы и равновесия, а также снизился риск падений, результаты были статически значимы.

Заключение

Таким образом, нами проведен анализ возможных причин головокружения у пациентов с БП, а также проанализированы особенности вестибулярных нарушений при этом заболевании. В ходе исследования было установлено, что в ряде случаев жалобы на головокружение у обследуемых пациентов были вызваны коморбидными заболеваниями. Эти заболевания не имели патогенетической связи с БП, не были диагностированы ранее и выявлялись при анализе анамнестических данных, а также при тщательном клиническом и инструментальном нейровестибулярном исследовании. При анализе остальных пациентов с БП и стойкими жалобами на головокружение, обнаружены определенные особенности в виде нарушений центральных механизмов управления взором, отолитовой дисфункции, хронического тревожного расстройства и нарушений зрительно-пространственных функций (Таблица 11). Причем эти изменения регистрировались достоверно чаще, чем среди сравнимых по возрасту и полу пациентов с БП без жалоб на головокружение. Многофакторный корреляционный анализ показал, что наиболее тесная корреляционная связь выявленных нарушений отмечалась с тяжестью БП, что позволяет предположить их патогенетическую взаимосвязь с этим заболеванием.

Таблица 11 – Выявленные нарушения, способные вызывать ощущение головокружение у пациентов с БП

Показатель	Количество пациентов	%
Нарушение центральных механизмов управления взором	35	78%
Нарушения субъективной зрительной вертикали	16	35%
Зрительно-пространственные нарушения	15	33 %
Тревожное расстройство	15	33 %

С учетом результатов проведенного исследования можно рекомендовать обязательное использование нейровестибулярного исследования при комплексном обследовании пациентов с БП и жалобами на головокружение. Такое нейровестибулярное исследование должно включать оценку спонтанного и позиционного нистагма, рандомизированных зрительных саккад, плавного зрительного слежения, ОКН, субъективной зрительной вертикали.

Пациенты с БП, предъявляющие жалобы на головокружение, имеют более высокий риск падений, даже в тех случаях, когда обычное неврологическое исследование не выявляет явных признаков атаксии. Добавление вестибулярной реабилитации в комплексное лечение таких пациентов способно улучшить постуральную устойчивость, снизить риск падений и повысить качество жизни таких пациентов.

Выводы

1. Субъективные вестибулярные симптомы в виде жалоб на головокружение наблюдаются у большинства пациентов с болезнью Паркинсона, особенно на развернутых стадиях заболевания, где они регистрируются у 63% больных.
2. Головокружение при болезни Паркинсона в 25% случаев обусловлено сопутствующими заболеваниями вестибулярной системы, чаще всего доброкачественным позиционным пароксизмальным головокружением и болезнью Меньера, а также вестибулярной мигренью и вестибулярным нейронитом. В остальных случаях у пациентов с болезнью Паркинсона, предъявляющих жалобы на головокружение, достоверно чаще, в сравнении с контрольной группой, регистрировались вестибуло-глазодвигательные расстройства, когнитивные зрительно-пространственные нарушения и повышенная тревожность (по шкале HADS).
3. У пациентов с болезнью Паркинсона, предъявляющих жалобы на вестибулярные симптомы, достоверно чаще чем в группе сравнения отмечались вестибуло-глазодвигательные расстройства, которые были представлены нарушениями оптокинетического нистагма (в 42 % случаев), плавности зрительного слежения (в 49% случаев), саккадических движений глаз (в 53% случаев) и восприятия субъективной зрительной вертикали (в 35% случаев), что характерно для нарушений центральных механизмов управления зором.
4. Анализ клинических, нейропсихологических и окулографических данных свидетельствует о преимущественном нарушении центральных механизмов управления зором и зрительно-пространственных функций у пациентов с болезнью Паркинсона, предъявляющих жалобы на головокружение. Эти нарушения чаще отмечаются при более тяжелых формах болезни Паркинсона, что может свидетельствовать о патогенетической взаимосвязи выявленных нарушений с болезнью Паркинсона.

5. Пациенты с болезнью Паркинсона, предъявляющие жалобы на головокружение, подвержены более высокому риску падений в сравнении с пациентами без подобных жалоб, даже при отсутствии постуральных нарушений, выявляемых с помощью пробы Тевенара.

6. Вестибулярная реабилитация, направленная на улучшение равновесия, стабилизацию динамического зрительного восприятия и улучшение пространственной ориентации, снижает риск падений и повышает качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона, предъявляющих жалобы на головокружение.

Практические рекомендации

1. Комплексное обследование пациента с БП и жалобами на головокружение должно включать в себя нейровестибулярное исследование, оценку зрительно-пространственных функций, тесты для оценки постуральной устойчивости и риска падений, а также ортостатическую пробу.

2. Алгоритм нейровестибулярного исследования при БП включает оценку спонтанного и позиционного нистагма, плавного зрительного слежения, рандомизированных зрительных саккад, ОКН и субъективной зрительной вертикали.

3. Пациенты с БП и жалобами на головокружение отличаются более высоким уровнем тревоги, что необходимо учитывать при составлении плана лечения.

4. Пациентам с БП и жалобами на головокружение необходимо подобрать вестибулярную гимнастику. Продолжительность вестибулярной реабилитации должна составлять не менее 8 недель. Вестибулярная гимнастика должна включать упражнения на тренировки плавного зрительного слежения, зрительных саккад, ВОР и постуральной устойчивости.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Кашежева А.А. (Гергова А.А.), Замерград М.В., Левин О.С. /Вестибулярные нарушения при БП. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №118. – Т.6. – С. 46-49. 4/1,3с. ИФ – 0,74. (Из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных базах, данных – PubMed, Scopus)

2. Замерград М.В., Грачев С.П., Кашежева А.А. (Гергова А.А.) / Острое вестибулярное головокружение в пожилом возрасте: инсульт или периферическая вестибулопатия. // Журнал

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №118. – Т.6. – С. 73-76. 4/1,3 с. ИФ – 0,74. (Из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных базах, данных – PubMed, Scopus).
3. Кашежева А.А.(Гергова А.А.), Замерград М.В., Масуева С.С., Дудченко Н.Г. / Периферические вестибулярные расстройства при БП. // Фарматека. – 2019. – №26. – Т.3. – С. 91–95. 4/1с. ИФ – 0,45.
4. Кашежева А.А. (Гергова А.А.), Замерград М.В. / Вестибулярные нарушения при БП. // XI Всероссийский съезд неврологов и IV конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, 15-19 июня, Санкт-Петербург. – 2019. – Т.119. – С. 537-538. 2/1с.
5. Кашежева А.А. (Гергова А.А.) / Клинические особенности вестибулярных расстройств у пациентов с БП. // X Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: 18-19 апреля, Москва; Сборник материалов конференции. – 2019. – Т.1. – С. 82-84. 3 с.
6. Кашежева А.А. (Гергова А.А.), Замерград М.В. / Клинические особенности вестибулярных расстройств у пациентов с БП. // IX Конференция молодых ученых с международным участием "Трансляционная медицина: возможное и реальное", 19-20 апреля, Москва. – 2018. – Т.1. – С. 116-118. 3/1,5 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ВОР – вестибулоокулярный рефлекс

ВС – вестибулярные симптомы

ДППГ – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

КФРО – комплексная фигура Рея-Остеррита копирование

ОГ – ортостатическая гипотензия

ОКН – оптокинетический нистагм

ШОГ – шкала оценки головокружения

TUG (Timed Get-Up and Go) Тест на оценку скорости подъема и ходьбы