

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Коломан Ирина Ивановна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АСИММЕТРИИ ПОРАЖЕНИЯ
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

3.1.24. Неврология

Диссертационная работа на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Левин Олег Семенович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Болезнь Паркинсона. Эпидемиология, клинические и диагностические особенности.....	13
1.2 Патогенез клинической асимметрии при БП.....	15
1.3 Асимметрия поражения при наследственных и семейных формах БП	20
1.4. Обзор исследований влияния асимметрии поражения на моторные и немоторные симптомы при БП	21
1.4.1 Клинические особенности асимметрии моторных симптомов	21
1.4.2 Влияние на когнитивные функции.....	25
1.4.3 Влияние на аффективные функции.....	29
1.4.4 Влияние на вегетативные функции, Повседневную активность и качество жизни.....	31
1.5 Особенности терморегуляции при БП.....	33
1.6 Заключение.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика обследованных больных.	36
2.2 Клинико-неврологическое обследование	37
2.3 Оценка выраженности моторных проявлений болезни Паркинсона	38
2.4 Нейропсихологическое исследование	39
2.4.1 Оценка состояния когнитивных функций	39
2.4.2 Оценка степени аффективных нарушений	41
2.5 Оценка качества жизни при болезни Паркинсона.....	41
2.6 Оценка вегетативных нарушений.....	42
2.7 Методика проведения инфракрасной термографии	42
2.8 Методы статистической обработки результатов исследования	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1 Клинические параметры пациентов с болезни Паркинсона	45

3.2 Асимметрия поражения и моторные симптомы при болезни Паркинсона	46
3.3 Влияние асимметрии поражения на немоторные проявления болезни Паркинсона	50
3.3.1 Асимметрия моторных симптомов и ее связь с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона	50
3.3.2 Асимметрия моторных симптомов и ее связь с аффективными нарушениями при болезни Паркинсона.....	53
3.3.3 Асимметрия моторных симптомов и ее связь с повседневной активностью и качеством жизни при болезни Паркинсона.....	54
3.3.4 Асимметрия моторных симптомов и ее связь с вегетативными функциями при болезни Паркинсона.....	55
3.3.5 Оценка противопаркинсонической терапии у пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов.....	57
3.3.6 Термографическая оценка асимметрии терморегуляции у пациентов с БП с различной стороной поражения	58
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	61
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим прогрессирующим неврологическим заболеванием, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции и накоплением в них альфа-синуклеина и телец Леви. Клиническая картина характеризуется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью. Несмотря на то, что в клиническом фенотипе этой болезни преобладают двигательные симптомы, при данной нозологии встречается большое количество немоторных проявлений. Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, показатели распространенности болезни Паркинсона составляют около 0,3% в общей популяции и около 1% среди лиц старше 60 лет, заболеваемость варьирует от 8 до 18 на 100000 населения [236,55]. Средняя заболеваемость в группе старше 50 лет составляет 114,7 на 100 000 населения [67].

Асимметрия моторных симптомов и положительная реакция на дофаминергическую терапию отличает данное заболевание от других нозологий с синдромом паркинсонизма [31,205,256]. Одностороннее начало является одним из главных критериев болезни. Несмотря на то, что по мере прогрессирования паркинсонизм постепенно становится двусторонним, изначально вовлеченная сторона, как правило, остается более пораженной. Влияние асимметрии моторных проявлений на когнитивные, аффективные и вегетативные функции пациентов до сих пор остается предметом обсуждения.

В зарубежной литературе часть исследований выявило тенденцию у пациентов с преимущественным правосторонним поражением к более благоприятному исходу с точки зрения аффективных нарушений (менее выражены тревожные нарушения) [81]. В то время как у пациентов с левосторонним преобладанием моторных симптомов медленнее прогрессирует моторная симптоматика [32]. У пациентов с различной стороной преобладания симптомов имеются также различия в профиле когнитивных нарушений: у пациентов с правосторонней моторной симптоматикой

чаще встречаются зрительно-пространственные нарушения, в то время как у пациентов с левосторонними симптомами чаще отмечаются нарушения речи [249].

Анализ феномена асимметрии моторных проявлений при БП позволит выявить его влияние на течение заболевания, а также способствовать оптимизации подхода и решению практических задач при лечении пациентов с БП с различной стороной поражения.

Степень разработанности проблемы

Причины, определяющие асимметричность симптомов при болезни Паркинсона, до сих пор остаются неясными. В качестве теорий были предложены: асимметричная двусторонняя гибель нейронов в черной субстанции, повышенная односторонняя проницаемость гематоэнцефалического барьера в среднем мозге, асимметричный нейропротективный эффект, вызванный односторонней физической активностью, но ни одна из них не была подтверждена.

В зарубежных исследованиях, сравнивавших правосторонний и левосторонний дебют заболевания, были получены противоречивые результаты. Остается неясным соотношение моторных клинических характеристик БП с частотой депрессии, тревоги, когнитивных и речевых нарушений. Ограничены исследования взаимосвязи стороны преобладания симптомов и вегетативных нарушений. Существует небольшое число работ, посвященных нарушениям терморегуляции при болезни Паркинсона, а также асимметричному проявлению этого феномена.

Цель исследования

Оптимизировать ведение пациентов с болезнью Паркинсона на основе изучения клинической значимости асимметрии моторных проявлений и ее влияние на немоторные симптомы.

Задачи исследования

1. Сравнить особенности моторных симптомов БП у пациентов с различной стороной преобладания симптомов.
2. Сравнить особенности немоторных симптомов БП у пациентов с различной стороной преобладания симптомов.
3. Выявить влияние клинической асимметрии моторных симптомов на качество жизни и повседневную активность пациентов с БП.
4. Сравнить противопаркинсоническую терапию у пациентов с различной стороной преобладания симптомов
5. Оценить особенности терморегуляции у пациентов с различной стороной преобладания симптомов

Научная новизна

Работа позволила выявить клинические особенности левостороннего и правостороннего дебюта заболевания, что дает возможность осуществлять более дифференцированный подход к лечению и тактике ведения больных. Проведен анализ влияния клинической асимметрии моторных симптомов при БП на вегетативную, аффективную и когнитивную симптоматику при помощи данных клинических, нейропсихологических, нейрофизиологических методов исследования. Выявлены особенности аффективных нарушений и когнитивного профиля у пациентов с различной стороной преобладания симптомов.

Выявлена зависимость тяжести моторных симптомов при болезни Паркинсона от стороны преобладания симптомов. Проведена оценка ранее начатой противопаркинсонической терапии у пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов. Выполнен анализ влияния асимметрии моторных проявлений на процессы терморегуляции у пациентов с БП.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования показано, что у пациентов с левосторонним преобладанием моторных симптомов отмечается статистически и клинически достоверно более выраженная тяжесть моторных нарушения (гипокинезии и ригидности) по сравнению с пациентами с правосторонним преобладанием моторных симптомов. Установлено, что пациентов с болезнью Паркинсона с левосторонним преобладанием моторных симптомов выявлены клинически более выраженные когнитивные и аффективные нарушения, с структуре когнитивных нарушений у пациентов с левосторонними моторными симптомами преобладают зрительно-пространственные нарушения и нарушения внимания, что может быть использовано при планировании долгосрочного лечения. Определено, что для пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих левостороннее преобладание моторных симптомов, отмечаются более тяжелые вегетативные нарушения. Установлено, что у пациентов с правосторонним преобладанием двигательных симптомов отмечается асимметрия симптомов терморегуляции, которая проявляется в более высоких значениях поверхностной температуры кожных покровов в области верхней конечности по данным термографического исследования.

Дифференцированный подход к лечению пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов позволит решать практические задачи при ведении больных с болезнью Паркинсона. Анализ асимметрии проявлений моторных и немоторных симптомов заболевания дает возможность строить более информативный прогноз в отношении прогрессирования заболевания и развития когнитивных, аффективных и вегетативных нарушений у пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов, повысив таким образом качество жизни пациентов.

Материалы и методы исследования

Предмет исследования - анализ асимметрии клинических симптомов при БП.

Объект исследования - пациенты с болезнью Паркинсона, имеющие различную сторону преобладания моторных симптомов.

Критерии включения:

- Пациенты с болезнью Паркинсона с 1-3 стадией заболевания по Хен-Яру.

Критерии не включения:

- Нежелание и неспособность пациента к сотрудничеству;
- Операции на головном мозге в анамнезе;
- Наличие тяжелого соматического заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, эндокринологические заболевания (заболевания щитовидной железы, надпочечников, сахарным диабетом), заболеваниями соединительной ткани (склеродермия), синдромом Рейно, синдромы полиневропатии различного генеза.

Методы исследования - в исследовании применялись клиничко-неврологический, нейропсихологический, инструментальный методы (инфракрасная термография) и методы статистического анализа.

Пациенты получали лекарственную противопаркинсоническую терапию согласно клиническим рекомендациям Российского Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений (М., 2017 г.).

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. От каждого испытуемого получено добровольное информированное согласие.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с БП с левосторонним преобладанием моторных симптомов выявляется более высокая оценка по III части шкалы MDS-UPDRS и выраженность гипокинезии и ригидности, чем у пациентов с правосторонним преобладанием моторных симптомов.
2. При левостороннем преобладании моторных симптомов при БП отмечается более быстрое прогрессирование немоторных, преимущественно когнитивных, аффективных и вегетативных нарушений.
3. У пациентов с БП с левосторонним преобладанием моторных симптомов отмечаются статистически достоверно более выраженные нарушения терморегуляции, что подтверждается объективными и субъективными данными.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования обусловлена представительностью исходных данных, достаточным количеством наблюдений, использованием современных взаимодополняющих методов исследования, а также обработкой полученных данных методами статистического анализа, адекватных задачам и целям исследования.

Апробация результатов исследования проведена на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 18 от 17 декабря 2022 г.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 10 от 20.12.2018. Данное исследование было одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 17.10.2018.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России, в практической консультативной, диагностической и лечебной работе Центра экстрапирамидных заболеваний, неврологических отделений №9 и №10 ГКБ им. С.П. Боткина. Результаты работы доложены в рамках 1 научного доклада (XII Конференции молодых ученых с международным участием «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ», 2021 г., г.Москва).

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы, все — в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Коломан И.И., Чимагомедова А.Ш. Влияние асимметрии моторных симптомов на когнитивные функции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(10-2):74-79.

Coloman II, Chimagomedova ASh. The influence of motor asymmetry on cognitive functions in Parkinson's disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(10-2):74-79. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro202012010274>

2. Коломан И.И., Левин О.С. Нарушения терморегуляции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(10-2):69-75.

Coloman II, Levin OS. Thermoregulatory dysfunction in Parkinson's disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(10-2):69-75. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro202112110269>

3. Дудченко Н.Г., Гаджиева З.Ф., Коломан И.И., Кузьмина А.В., Левин О.С. Нарушения дыхания при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(10-2):80-85.

Dudchenko NG, Gadzhieva ZF, Coloman II, Kuzmina AV, Levin OS. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(10-2):80-85. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro202112110280>

4. Коломан И.И., Левин О.С., Куликов А.Г. Особенности терморегуляции у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022;122(11-2):19-23.

Coloman II, Levin OS, Kulikov AG. Particularities of thermoregulation in Parkinson's disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(11-2):19-23. (In Russ.)

<https://doi.org/10.17116/jnevro202212211219>

Объем и структура диссертации

Диссертация изложено на 108 страницах компьютерного текста. Она включает введение, обзор литературы, 3 главы собственного материала, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 11 таблицами. Библиографический указатель включает 11 отечественных и 391 иностранных источников. Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 17.10.2018.

Личный вклад автора

Личный вклад автора включает самостоятельное проведение анализа зарубежных и отечественных литературных источников, формулировка целей и задач исследования. Автор лично принимал участие в проведении нейропсихологического тестирования и сбора клинко-неврологических данных у 100 пациентов с БП. Автором самостоятельно выполнена оценка прогрессирования заболевания и проведена интерпретация результатов термографического исследования у пациентов с БП. Автор самостоятельно выполнил статистическая анализ результатов

исследования, интерпретировал полученные результаты, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Болезнь Паркинсона: общие сведения, особенности клинической картины и диагностики

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим прогрессирующим заболеванием головного мозга, в патогенезе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, с накоплением в них альфа-синуклеина и внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется комбинацией гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1]. По данным различных эпидемиологических исследований, БП является наиболее частой формой паркинсонизма - на ее долю приходится от 50 до 80% случаев паркинсонизма [3].

БП одно из наиболее частых неврологических заболеваний. Показатель ее распространенности варьирует от 31,4 до 238 случаев на 100.000 человек. Риск заболеваемости при данной патологии растет с возрастом: среди лиц старше 60 составляет 1%, а среди лиц старше 80 лет - 4% [182]. С точки зрения гендерных различий мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины [11]. В Российской Федерации, по данным статистических исследований, показатель распространенности составляет 139 случаев на 100000 человек, а заболеваемость 16 случаев на 100000 человек в год [5]. Большая часть случаев БП носит спорадический характер, к генетическим формам заболевания относится около 10% случаев [6].

К факторам риска, влияющим на возникновение болезни, относятся мужской пол, пожилой возраст, наличие семейного анамнеза паркинсонизма, контакт с токсинами (гербицидами и пестицидами) [4]. В основе патогенеза заболевания лежит гибель дофаминергических нейронов черной субстанции с формированием основных патоморфологических маркеров заболевания: альфа-синуклеина и интранейрональных телец Леви. Это приводит к дефициту дофамина, норадреналина, ацетилхолина и других нейромедиаторов [11].

Ведущими клиническими проявлениями при болезни Паркинсона являются гипокинезия, ригидность мышц и тремор покоя, постуральные нарушения. Гипокинезия проявляется замедленностью движения, затруднением их инициации, снижением амплитуды и скорости при выполнении повторяющихся действий. Тремор покоя возникает в покоящейся конечности, уменьшается при ее движении и может быть начальным симптомом в половине случаев заболевания. Ригидность проявляется повышением мышечного тонуса и выраженным сопротивлением при выполнении пассивных движений. К постуральным нарушениям относятся нарушения позы и постуральная неустойчивость [4,10].

В зависимости от преобладания того или иного моторного симптома в клинической картине выделяют 3 формы болезни:

1) *Дрожательная форма.* У пациентов с данной формой заболевания в клинической картине доминирует дрожательный гиперкинез: тремор покоя в комбинации с постурально-кинетическим тремором. Гипокинезия и ригидность также присутствуют, но менее выражены по сравнению с тремором и составляют около 5-10% случаев БП [2].

2) *Акинетико-ригидная форма.* При этой форме характерно преобладание гипокинезии и ригидности, тогда как тремор покоя отсутствует или выражен минимально. Частота встречаемости (распространенность) этой формы (заболевания) составляет 15-20% от всех больных БП.

3) *Смешанная форма.* Для этой формы заболевания характерно наличие трех основных двигательных симптомов: гипокинезия, тремор, ригидность в той или иной степени выраженности. Смешанная форма присутствует у 60-70% пациентов с БП [2].

В клинической картине болезни Паркинсона присутствует широкий спектр немоторных нарушений. Среди них когнитивные, аффективные, вегетативные симптомы, нарушения сна и поведенческие нарушения. Их появление обусловлено тем, что по мере прогрессирования заболевания в дегенеративный процесс вовлекаются не только дофаминергические нейроны, но и клетки голубого пятна,

базального ядра Мейнерта, дорсального ядра шва, обонятельной луковицы, гипоталамуса и коры головного мозга [194].

Особенностью, которая отличает БП от других нейродегенеративных заболеваний, является асимметричная дегенерация дофаминергических нейронов и следующая за ней латерализация моторных симптомов. Несмотря на то, что моторной симптоматике уделяется больше внимания при анализе этого феномена, немоторные симптомы также подвержены его влиянию. Изучение особенностей заболевания, связанных с асимметрией поражения мозга, может пролить свет на прогнозирование течения заболевания и ожидаемого клинического фенотипа болезни, а также персонифицировать терапию пациентов с болезнью Паркинсона.

1.2 Патогенез моторной асимметрии при БП

Асимметрия моторных симптомов при болезни Паркинсона возникает главным образом из-за гибели дофаминергических нейронов в черной субстанции. В большинстве случаев значимая асимметрия моторных симптомов отмечается уже в дебюте заболевания, причем эта тенденция характерна как для спорадических, так и для наследственных форм болезни. Тем не менее, механизм такого одностороннего появления симптомов до сих пор остается неясным. Существует ограниченное количество данных о том, является ли этот феномен генетически детерминированным или он является приобретенным свойством, обусловленным большей уязвимостью нейронов с той или иной стороны [63].

Клинические исследования на больших группах пациентов продемонстрировали, что, по данным работ с использованием Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона международного общества расстройства движений (MDS-UPDRS) [84,231,68,240], у большинства больных чаще встречается правостороннее преобладание симптомов. Как правило, по мере прогрессирования заболевания, значительных изменений в характере асимметрии не отмечается, и более

выраженные симптомы на стороне дебюта заболевания могут сохраняться даже после двустороннего вовлечения противоположных конечностей. Ухудшение моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS происходит обычно в параллельном ключе с обеих сторон, причем скорость прогрессирования более выражена в течение первых лет заболевания [223,78].

В настоящее время предполагается наличие нескольких потенциальных механизмов, которые могут объяснить асимметричное появление симптомов при БП. К ним относятся генетические, токсические, метаболические, структурные механизмы, а также влияние факторов окружающей среды [63].

1.2.1 Морфопатологические механизмы

Моторные симптомы заболевания начинают проявляться после гибели 60-70% нейронов черной субстанции [183]. Морфопатологические исследования образцов ткани мозга пациентов с БП продемонстрировали более выраженную гибель нейронов на стороне черной субстанции, контралатеральной пораженной конечности [132,88]. Одним из возможных объяснений моторной асимметрии является врожденная вариабельность числа дофаминергических нейронов в черной субстанции (их число может быть изначально ниже на одной стороне данной структуры). Дегенеративный процесс в равной степени поражает обе стороны черной субстанции, но сторона с меньшим количеством нейронов может достигать критического уровня раньше. В одном из них при анализе количества дофаминергических нейронов на правой и левой половине черной субстанции, у здоровых индивидуумов была выявлена разница в 30% [158]. При этом анализ продольных анатомических срезов не выявил значительных отличий в количестве нейронов между обеими сторонами ввиду более плотного анатомического расположения нейронов по сравнению с поперечными срезами [102,103,150]. Другим теоретическим предположением, объясняющим моторную асимметрию,

может быть более высокая уязвимость черной субстанции на одной стороне, однако доказательств этой теории получено не было.

Гибель нейронов черной субстанции также сопровождается изменениями в других структурах ствола мозга и неокортекса [40,57]. Это, возможно, говорит о том, что источником клинической асимметрии может служить не только поражение черной субстанции, но и асимметричные изменения других структур, таких как число постсинаптических дофаминовых рецепторов или корковых связей [107,20,96]. У пациентов с болезнью Паркинсона исследователи обнаружили значительное уменьшение корково-корковых проекций пирамидных нейронов в премоторной зоне коры [151]. Так как у большинства пациентов поражается левое полушарие, авторы исследования предполагают, что популяция нейронов в недоминантном полушарии может обеспечить защиту корково-подкорковых связей с базальными ганглиями от нейродегенерации. Однако существенных доказательств этой гипотезы получено не было.

1.2.2 Генетические механизмы

Исследования на монозиготных близнецах могут пролить свет на наличие генетической предрасположенности к возникновению асимметрии поражения черной субстанции. В частности, соответствие стороне поражения у всех монозиготных близнецов вероятно подтверждает такую ассоциацию. В одной из работ детальное клиническое обследование бессимптомных пациентов, имеющих близнеца с БП, выявило легкие признаки моторных нарушений, однако в исследовании не уточнялась сторона поражения [246,253,173]. В другой работе, анализирующей ПЭТ-снимки монозиготных близнецов, один из которых был болен БП, у бессимптомного родственника было выявлено асимметричное снижение обратного захвата дофамина, что может говорить о развитии доклинической стадии болезни [192,43]. В исследовании, изучавшем монозиготных близнецов с БП,

совпадение стороны поражения было обнаружено только у 4 из 7 пар [47]. Эти результаты могут говорить о том, что сторона поражения может носить случайный характер и не является генетически детерминированной.

1.2.3 Физическая нагрузка и ведущая рука (праворукость\леворукость)

В одном из исследований было выдвинуто предположение, что ведущая рука может быть предиктором асимметрии [114,239,174,259]. Больше 90% пациентов в этом исследовании имели ведущую правую руку, при этом моторные симптомы дебютировали в правых конечностях у 40% больных и в левых у 25% больных. У пациентов с левой ведущей рукой были отмечены гораздо более выраженные симптомы в левых конечностях. Возраст и пол не оказывали влияния на сторону появления симптомов. К другим факторам, которые коррелировали с выраженностью моторной асимметрии, относились и молодой возраст дебюта, и длительность заболевания, и тот факт, что у пациентов с левосторонней симптоматикой отмечались более низкие показатели выполнения когнитивных тестов, чем у пациентов с правосторонней клинической картиной [134,209,230]. В аналогичной работе, выполненной Uitti et al. у левшей также отмечается более тяжелое течение болезни на левой стороне тела с точки зрения моторных симптомов [239].

В метаанализе, проведенном van der Hoorn et al, приводятся аргументы в пользу связи между стороной преобладания симптомов и ведущей рукой [242]. Результаты, приведенные в исследовании Scherfler et al. [209] говорят о том, что подгруппа пациентов правшей, имеющих более выраженную клиническую картину с правой стороны и преимущественно ипсилатеральное снижение обратного захвата переносчика дофамина, не могут быть полностью объяснены полушарной асимметрией. Вероятно, в этом процессе участвуют другие факторы, требующие дальнейшего изучения.

1.2.4 Структурные поражения

Другой гипотезой, выдвинутой в качестве объяснения клинической асимметрии симптомов, является врожденная или приобретенная слабость (проницаемость) гематоэнцефалического барьера, более выраженная на одной стороне черной субстанции. Недавние исследования с применением ПЭТ продемонстрировали, что у пациентов с БП отмечается повышенный обратный захват в среднем мозге верапамила, меченного улеродом-11, который в норме выводится из головного мозга Р-гликопротеином [137]. Однако небольшое число пациентов этого исследования не позволяет сделать вывод о степени уязвимости гематоэнцефалического барьера с каждой стороны черной субстанции.

Таким образом, точные причины асимметричного появления симптомов при болезни Паркинсона до сих пор остаются неизвестными. Генетические факторы, как и факторы внешней среды не объясняют до конца причину этого феномена. Возможные патогенетические механизмы, такие как оксидативный стресс, воспаление, эксайтотоксичность, нарушение работы митохондрий и аномальное отложение патологических белков также не всегда помогают понять механизм. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для изучения асимметрии поражения черной субстанции и других патогенетических механизмов, которые способствуют появлению клинической асимметрии моторных симптомов.

Существует небольшое число научных работ, анализировавших количество нейронов черной субстанции в норме. ПЭТ-исследования демонстрируют относительное равенство в количестве нейронов черной субстанции у здоровых индивидуумов [54], которое сохраняется с течением времени [212], поэтому асимметричный дебют при БП не может быть объяснен только преморбидной асимметрией дофаминергической системы.

1.3 Асимметрия поражения при наследственных и семейных формах БП

Развитие болезни Паркинсона с ранним началом и некоторых случаев спорадических форм с поздним началом (после 65 лет) может быть генетически детерминировано [98,166]. Клинические фенотипы мутаций альфа-синуклеина [91], генов DJ-1[58], PINK [182] и LRRK2 [17] не отличаются от идиопатических случаев и также характеризуются односторонней клинической картиной. Исследование соответствий моторной асимметрии и стороны возникновения симптомов в семейных случаях БП показали, что симптомы не обязательно возникают на одной и той же стороне у всех пораженных членов семьи. Сторона поражения часто носит рандомный характер [186,94,39]. Мутации в гене белка паркина встречаются как при семейных формах БП, так и при формах с ранним началом. Клинический фенотип таких пациентов очень вариабелен и односторонний дебют симптомов встречается не всегда [94,124,243]. Исследования с применением ПЭТ-КТ показывают выраженную и асимметричную гибель пресинаптических нейронов у пациентов с мутацией паркина (даже при наличии асимметричной клинической картины), что отличает их от пациентов со спорадической формой с ранним началом [243,208]. Другая работа, включавшая 13 пациентов с мутацией PINK1, выявила асимметрию симптомов только в 8 случаях [109]. Фермент PINK1 вовлечен в функции митохондрий и может играть роль в эмбриогенезе [53]. Таким образом, можно предположить, что если эти гены вовлечены в дифференциацию право- и левосторонних структур, то их мутация может избирательно вызывать поражение на одной и той же стороне. Несмотря на большое количество данных о наследственных формах БП, случаев БП с избирательным поражением той или иной стороны тела пока не выявлено. Асимметрия симптомов в семейных случаях скорее всего обусловлена теми же факторами, что и в спорадических вариантах и поэтому может не иметь связи с генетическими мутациями или их последствиями.

1.4. Обзор исследований влияния асимметрии поражения на моторные и немоторные симптомы при БП

1.4.1 Клинические особенности асимметрии моторных симптомов

Латерализация симптомов в дебюте заболевания может влиять на моторные (гипокинезия) и немоторные проявления болезни Паркинсона. Моторные симптомы возникают после гибели 60-70% дофаминергических нейронов черной субстанции, что приводит к значительному снижению дофамина в стриатуме. Прогрессирующая односторонняя дегенерация нейронов предшествует появлению таких моторных признаков, как тремор, ригидность и брадикинезия. Эти симптомы, как правило, носят асимметричный характер на ранних стадиях болезни Паркинсона. По мере прогрессирования заболевания, асимметрия моторных симптомов становится менее выраженной, указывая на вариабельность развития нейродегенерации в разных полушариях [85,199].

Асимметрия моторных симптомов используется в качестве отличительного критерия при дифференциальной диагностике БП и других видов паркинсонизма [42,111]. Тремор, ригидность и гипокинезия являются ключевыми признаками БП, подверженными асимметричному появлению и развитию, причем их асимметрия может влиять на немоторные симптомы заболевания. Результаты исследований, анализировавших это влияние, носят противоречивый характер. Например, у пациентов с правосторонним тремором были выявлены менее выраженные когнитивные нарушения, чем у пациентов с левосторонним дрожанием [230,61]. Другие авторы обнаружили, что пациенты с правосторонним доминированием моторных симптомов продемонстрировали более высокие результаты при оценке когнитивных функций [106]. Пациенты с левосторонним дебютом и правым доминантным полушарием (левши) отличались более благоприятным течением болезни [168]. Вероятно, степень выраженности моторных симптомов не всегда определяет тяжесть когнитивных нарушений, и они могут зависеть от исходного уровня дофамина. Marras et al. выявили корреляцию между более значимым

моторным поражением и более коротким временным интервалом достижения инвалидизации, требующей назначения дофаминергической терапии [133]. В одной из подгрупп более раннее назначение лечения требовалось пациентам с левосторонним дебютом симптомов и анамнезом курильщиков [156].

Влияние асимметрии клинической картины на прогрессирование моторных и немоторных симптомов носит противоречивый характер. В одном из исследований, включавшем 4405 пациентов с БП, было выявлено, что сторона появления симптомов коррелирует с доминантным полушарием (полушарием ведущей руки), что может говорить о том, что доминантное полушарие более склонно к развитию заболевания [242]. Orhan Varoğlu et al. проанализировали взаимосвязь ведущей руки и моторных симптомов. В их работе количество правшей преобладало над количеством пациентов левшей [179]. Большинство пациентов-левшей были женского пола и имели более высокую стадию по шкале Hoehn и Yahr, чем пациенты правши. При этом у пациентов-левшей болезнь Паркинсона дебютировала с более тяжелых моторных симптомов, но скорость прогрессирования заболевания была выше у пациентов-правшей. Таким образом, сторона ведущей руки (доминантное полушарие) может быть полезным фактором при оценке прогноза и развития заболевания.

Несмотря на то, что асимметрия моторных симптомов играет важную роль в клинической картине заболевания, существует ограниченное количество данных о ее влиянии на нарушение походки. MDS-UPDRS является широко используемой шкалой для оценки моторных симптомов, но она может лишь частично оценить выполнение двигательных функций в рамках повседневных бытовых активностей и дает немного количественной информации о нарушении походки [200,112]. Развитие технологий позволяет использовать портативные сенсоры для количественной оценки нарушений ходьбы и зафиксировать те изменения, которые не может отразить шкала MDS-UPDRS [170,45]. Zhu S. et al [263] провели исследование, в котором проанализировали влияние латерализации симптомов на походку и немоторные симптомы при БП. В исследование было включено 130 пациентов (67 с левосторонним и 48 с правосторонним преобладанием симптомов). Авторы

выполнили анализ походки с точки зрения временно-пространственных и кинематических параметров и, в целом, не выявили значимых различий между пациентами с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов. У пациентов с выраженной левосторонней асимметрией симптомов отмечалась более короткая длина шага и меньшая амплитуда движений в тазобедренных суставах, чем у пациентов с правосторонним доминированием симптомов. С точки зрения этих данных, пациенты с левосторонним преобладанием симптомов могут чаще сталкиваться с риском падений и имеют более ригидный паттерн походки. Они также согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых у пациентов с БП отмечалось укорочение длины шага и нарушение равновесия [110,219].

Моторные симптомы при болезни Паркинсона в дебюте имеют одностороннее распределение, что отражено в шкале оценки тяжести заболевания по Хен-Яру. Постепенное развитие заболевания приводит к переходу симптомов на противоположные конечности, что соответствует 2 стадии по Хен-Яру. Симметричное распределение симптомов чаще сопровождалось более быстрым прогрессированием заболевания, более высоким риском возникновения когнитивных нарушений, деменции [237,16,12], синдрома беспокойных ног [169], и более выраженными проблемами пациентов при выполнении повседневных активностей [93]. Marinus et al. проанализировали данные 343 пациентов с БП из исследования PROPARK для того, чтобы выяснить сохраняется ли этот асимметричный паттерн распределения симптомов по мере развития заболевания и влияет ли он на течение заболевания и на другие клинические проявления [155]. Авторы исследования также сравнивали пациентов с симметричным и несимметричным распределением симптомов в дебюте заболевания по их демографическим параметрам, лечению и клиническим характеристикам. Результаты работы показали, что более выраженная асимметрия моторных симптомов коррелирует с более молодым возрастом дебюта заболевания, возрастом пациентов и более короткой продолжительностью болезни. Конверсия асимметрии в более симметричный моторный паттерн сопровождается прогрессированием

моторных симптомов, но это не определяют более тяжелое течение болезни. Более симметричное развитие моторных симптомов развивалось по мере увеличения длительности заболевания у пациентов.

Следует отметить, что переход асимметричного развития симптомов в симметричный наблюдался не во всех работах. Miller-Patterson et al. изучали изменение асимметрии симптомов по мере развития заболевания. Они проанализировали ретроспективно данные наблюдения за 109 пациентами с БП на протяжении 5 лет. Симметричность развития тремора, ригидности и брадикинезии у пациентов оценивалась по шкале MDS-UPDRS [161]. Результаты исследования показали, что все три симптома сохраняли свой асимметричный характер на протяжении пятилетнего периода наблюдений. Подобные результаты могут быть полезными при осуществлении прогнозов относительно течения заболевания.

Симптомы болезни Паркинсона не развиваются до тех пор, пока не погибнет от 50 до 60% дофаминергических нейронов черной субстанции, что говорит о возможностях компенсации моторных симптомов [73]. Эта компенсаторная способность (т.е. способность мозга выполнять свою работу без функциональных нарушений до тех пор, пока поражение не достигнет критического порога) может отражать индивидуальную толерантность организма к нейропатологическим изменениям, называемую нейрональным резервом [184,258]. Stern et al. предположили, что нейрональный резерв может быть связан с различной пластичностью существующих нейрональных сетей [228].

Ведущая рука (праворукость\леворукость) является одним из наиболее ярких проявлений поведенческой асимметрии [232]. При сравнении с первичной моторной корой недоминантного полушария, аналогичная зона в доминантном полушарии отличалась более широким представительство элементарных моторных навыков с более развитыми горизонтальными связями [105,175,249]. Таким образом доминантное полушарие может иметь более крепкие моторные нейрональные сети с более высоким нейрональным резервом, который может справляться с патологическими изменениями при БП.

1.4.2 Влияние на когнитивные функции

Известно, что нарушение когнитивных функций может отмечаться у пациентов с БП еще на ранних стадиях заболевания [171,14,70]. При этом исследования, касающиеся взаимосвязи моторной асимметрии и когнитивной дисфункции показали неоднозначные результаты [245,92]. С одной стороны, часть работ не обнаружило разницы в когнитивных функциях у пациентов с правосторонним и левосторонним преобладанием моторных симптомов [247,28], с другой стороны, в некоторых работах отмечалось, что пациенты с правосторонним преобладанием симптомов (левополушарной дисфункцией) хуже выполняют речевые тесты, в то время как у больных с левосторонним преобладанием симптомов чаще отмечаются зрительно-пространственные нарушения [37]. Такие различия частично обусловлены методологическими ограничениями, так как не во всех работах анализируется моторный фенотип (дрожательная и акинетико-ригидная форма болезни). При этом в одном из исследований было показано, что у пациентов с правосторонней дрожательной формой выраженных когнитивных нарушений не отмечалось, в то время как у больных с левосторонним преобладанием ригидности и брадикинезии когнитивные нарушения встречались чаще [202]. Следует также отметить, что большинство работ проводилось на пациентах, уже принимающих дофаминергическую терапию, которая также может оказывать влияние на когнитивные функции [138,74]. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона могут быть обусловлены разрывом дофаминергических связей между структурами ствола, базальными ганглиями и корой. При этом другие нейротрансмиттерные системы, к примеру, холинергическая также вовлечены в развитие когнитивной дисфункции [30,44].

Когнитивная дисфункция при болезни Паркинсона чаще всего проявляется в нарушениях памяти и регуляторных функций [18,193,21,188], а также зрительно-пространственного восприятия и внимания [165,148]. В большинстве работ,

посвященных анализу когнитивных нарушений у пациентов с различной стороной дебюта моторных симптомов, анализировались данные пациентов с продолжительной историей заболевания. Adwani et al. исследовали особенности нейропсихологического профиля у пациентов с различной стороной поражения в дебюте заболевания [19]. Согласно полученным результатам, пациенты на ранних стадиях БП выполняли задания, связанные с вниманием и памятью, по сравнению с контрольной группой хуже, однако различия между больными с право- и левосторонней клинической картиной обнаружено не было.

В большинстве работ оценка взаимосвязи между тяжестью моторных симптомов и когнитивными функциями проводилась за счет бинарной классификации пациентов в зависимости от стороны дебюта или стороны преобладания симптомов. Cooper et al. изучали влияние правосторонних и левосторонних моторных симптомов, независимо от их тяжести на противоположной стороне, на определенные когнитивные домены [50]. В результате анализа была выявлена ассоциация между моторными симптомами на правой стороне и семантической активностью, а также зрительно-пространственными функциями и вербальной памятью, но не с регуляторной функцией. При левостороннем преобладании симптомов четких ассоциаций с каким-либо когнитивным доменом выявлено не было. Williams et al. продемонстрировали, что правосторонняя клиническая картина может коррелировать с общим снижением когнитивного статуса по данным шкал MMSE и Dementia Rating Scale-2 [257].

Дофаминергическая система полосатого тела связана с орбито-фронтальной и доросолатеральной префронтальной корой, поэтому когнитивные и поведенческие нарушения при БП также могут зависеть от моторной асимметрии [181,204,213,252]. Lee et al. провели структурно-функциональный анализ анатомических и когнитивных изменений при БП в зависимости от стороны дебюта моторных симптомов [143]. У пациентов с правосторонним и левосторонним дебютом болезни Паркинсона оценивались зрительно-пространственная и речевая функции, а также был проанализирован объем серого вещества на T1-взвешенных изображениях при помощи воксель-базированной морфометрии. Результаты исследования показали,

что пациенты с левосторонним дебютом продемонстрировали более низкие результаты в тестах на зрительно-пространственную память. У них также наблюдалось асимметричное снижение объема серого вещества преимущественно в правом полушарии (противоположной стороне дебюта моторных симптомов). При этом результаты тестов на зрительно-пространственную память коррелировали со снижением объема серого вещества в области правой средней префронтальной извилины и преклинья.

1.4.2.1 Нарушения речи

Существует также ряд исследований, анализировавших нарушения речи при болезни Паркинсона. Левое полушарие обеспечивает лексические, семантические и синтаксические характеристики речи [86,248], и его повреждение может привести к таким нарушениям, как дизартрия (нарушение речевой продукции вследствие утраты мышечного контроля) [152,341] и апраксия речи (нарушение моторного планирования и программирования речи) [64,178]. Гипокинетическая дизартрия, также как и апраксия речи, часто встречаются при БП [41,120,197] и более высока вероятность их появления у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов. Несмотря на то, что небольшое число работ было посвящено связи стороны преобладания симптомов и нарушений речи, большая часть из них отмечает более выраженные нарушения у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов. В мета-анализе, проведенном Verreyt et al. [245], отмечалось, что пациенты с правосторонним доминированием моторных симптомов хуже выполняли задания, связанные с называнием, словарным запасом и речевой экспрессией. Holtgraves et al. проанализировали особенности спонтанной речевой продукции у пациентов с моторной асимметрией [119]. В исследование был включен 31 пациент на развернутых стадиях заболевания. У этих пациентов изучалась частота использования глаголов, связующих слов (союзов, предлогов, артиклей, наречий) и

длина предложения. Результаты исследования показали, что пациенты с левосторонней моторной симптоматикой, т.е. с более пораженным правым полушарием, использовали меньшее количество глаголов и более короткие предложения в спонтанной речи.

1.4.2.2 Нарушения памяти и регуляторных функций

Нарушение регуляторных функций отмечается уже на ранних стадиях болезни Паркинсона [38,140], и включает в себя нарушение внимания, формирования концепта, решения задач, рабочей памяти, планирования и процессов торможения [245,119,65,233,250]. Поскольку регуляторные функции менее латерализованы, то у пациентов с правосторонним и левосторонним дебютом менее высока вероятность различий в тяжести и типе этих нарушений [245,220]. Исследование проведенное Wagner et al. [250] не выявило статистически значимых различий между пациентами с левосторонним и правосторонним преобладанием симптомов в тестах на речевую активность, для выполнения которых необходимо одновременное включение регуляторной функции и воспроизведения памяти, однако пациенты с правосторонними симптомами воспроизводили меньшее количество ответов, чем группа с левосторонним преобладанием симптомов или группа контроля. В мета-анализе, проведенном Verrejt et al. [245] между группами пациентов с различной стороной поражения также не было обнаружено разницы в функциях переключения внимания или беглости речи, а в работе проведенной Mirabella et al. [162], группы пациентов не отличались в тестах на функцию торможения.

Нарушения памяти также часто встречаются при БП [65,60,234], однако механизмы, лежащие в их основе, остаются не до конца выясненными. В мета-анализе проведенном Verrejt et al. [245] сторона дебюта не влияла на тип нарушений памяти, однако у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов чаще встречались нарушения зрительно-пространственной памяти (ориентации), а у пациентов с правосторонним преобладанием моторных симптомов чаще встречались нарушения семантической активности (речевой памяти).

1.4.3 Влияние на аффективные функции

Понимание влияния асимметрии поражения на аффективные и поведенческие изменения при болезни Паркинсона может иметь большое значение для повышения качества жизни пациентов. Депрессию и тревогу испытывают около 40% пациентов с БП [13,251]. Дисфункция левого полушария, преимущественно в лобных долях может привести к гиперактивности правого полушария, которое ответственно за появление симптомов депрессии и тревоги [21,72,145,222,223]. Учитывая наличие потенциальной связи между лобной дисфункцией и возникновением депрессии и тревоги, существует вероятность различий в возникновении этих аффективных нарушений у пациентов с БП, имеющих различную сторону преобладания симптомов. Следуя этому предположению, у пациентов с правосторонним дебютом может быть более высокая вероятность возникновения аффективных нарушений по сравнению с пациентами с левосторонним дебютом. Однако результаты исследований на эту тему носят противоречивый характер. Некоторые работы выявили ассоциацию между правосторонним дебютом и депрессией [147,49]. В то время как другие указывают на ассоциацию между левосторонним дебютом, депрессией и тревогой [77]. Была также выявлена взаимосвязь между нарастающей тяжестью тревожных и депрессивных нарушений и снижением уровня стриатарного дофамина в передней левой ограде у пациентов с БП [255]. В то же время часть работ не выявила различий в выраженности аффективных нарушений у пациентов с различной стороной преобладания симптомов.

Неоднозначные результаты исследований могут быть обусловлены потенциальным влиянием длительности заболевания. Foster et al. предположили, что длительность заболевания будет положительно коррелировать с выраженностью тревоги и депрессии у пациентов с правосторонним дебютом заболевания [79]. Они провели исследование, в которое было включено 66 пациентов с БП. Аффективные

нарушения оценивались по гериатрической шкале депрессии, шкале Бека, шкале оценки ситуационной тревожности (State-Trait Anxiety Inventory). Результаты исследования показали, что баллы, полученные по этим шкалам, положительно коррелировали с длительностью заболевания только у пациентов с правосторонним дебютом заболевания.

Известно, что нарушение выработки серотонина ассоциируется с появлением таких аффективных нарушений, как депрессия. Серотонинергические нейроны, которые проецируются в префронтальную кору, происходят из дорсального и медиального ядер шва ствола мозга [227]. Эти же ядра шва получают проекции из лобных долей [144]. Одновременно с поражением черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона отмечается отложение телец Леви в ядрах шва, которые ассоциируется с дегенерацией и снижением количества серотонинергических проекций в лобные доли [57,101]. Асимметричная дегенерация серотонинергической системы протекает параллельно с дегенерацией дофаминергической системы, что может проявляться более выраженными депрессивными нарушениями у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов. Существуют данные о повреждении норадренергических систем в области голубоватого пятна и вентральной части покрышки [57,154,167]. Уровень норадреналина снижается при депрессии, поэтому повреждение норадренергическим систем может определять развитие аффективных нарушений при БП.

Тревога остается одним из превалирующих аффективных нарушений при БП [62]. Распространенность тревожных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона варьирует от 3,6 до 40 % [251,146]. Панические атаки, генерализованное тревожное расстройство и социофобия являются наиболее часто встречаемыми видами нарушений. Тревога и депрессивные нарушения часто сочетаются при БП и могут предшествовать появлению моторных симптомов [125,159,176]. Взаимосвязь между тяжестью заболевания и тревогой остаются невыясненными. Часть исследований не определила значимой корреляции между тревожными нарушениями и тяжестью моторных симптомов [146, 225]. В одном исследовании была продемонстрирована связь между тревогой и субъективным ухудшением моторной симптоматики [216].

Ряд исследований показал, что тревога у пациентов с БП ассоциируется с нарушениями походки и застываниями при ходьбе [87,141,244]. Высокий уровень тревоги наблюдался у пациентов, имеющих осложнения терапии леводопой (дискинезии и флуктуации) [113,160]. Fleming et al. показали взаимосвязь между высокой тревожностью и левосторонним дебютом болезни Паркинсона [77].

1.4.4 Влияние на вегетативные функции и качество жизни

Вегетативные симптомы могут появляться на ранних стадиях заболевания и способствовать прогрессированию течения заболевания. К ним относятся нарушения мочеиспускания, половая дисфункция, сердечно-сосудистые нарушения, нарушения работы ЖКТ и терморегуляции [48]. Так же, как и с моторными симптомами, пораженное полушарие может оказывать влияние на тяжесть вегетативных нарушений: левое полушарие регулирует парасимпатический компонент вегетативной системы (снижает артериальное давление и ЧСС, усиливает перистальтику ЖКТ [97,116]), в то время как правое полушарие регулирует симпатический компонент: повышает артериальное давление, уровень ЧСС и глюкозы [129,153]). Нарушения баланса между этими двумя компонентами может приводить к ухудшению состояния больного, поэтому изучение асимметрии поражения может помочь в прогнозировании подобных симптомов. Поскольку вегетативные нарушения могут появляться на ранних стадиях заболевания, иногда даже до появления моторной симптоматики [24], то тип вегетативных нарушений может быть полезен в прогнозировании стороны двигательных нарушений, например, у пациентов с вегетативной симптоматикой, регуляция которой осуществляется левым полушарием, развитие симптомов в правой половине тела может иметь более высокую вероятность.

Ввиду того, что полушария осуществляют контрлатеральный регуляторный контроль, пациенты с правосторонним дебютом могут быть более склонны к

гастропарезам, снижению аппетита, потере веса, тошноте, вздутию живота, а также снижению эффективности леводопы за счет уменьшения способности всасывания препарата [48,46,191]. Поражение левого полушария также может сопровождаться более частым появлением запоров у пациентов с БП [128,191]. Поражение левого полушария, в свою очередь, может приводить к повышению активности симпатического компонента, сопровождающейся повышением артериального давления, ЧСС и повышением уровня глюкозы [191]. Foster et al. [80] изучали латерализацию вегетативных функций у пациентов с болезнью Паркинсона. В исследовании, включавшем 66 пациентов с БП были проанализированы данные частоты сердечных сокращений и показатели артериального давления у пациентов с различной стороной преобладания симптомов. Результаты исследования показали, что у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов показатели артериального давления и ЧСС были немного выше, чем у пациентов с правосторонним дебютом. Kurlawala et al. [139] провели исследование, включавшее 489 пациентов с БП, в котором анализировалась влияние асимметрии поражения на прогрессирование немоторных симптомов. Результаты работы показали, что у пациентов с правосторонней клинической картиной в дебюте отмечались более высокие баллы по шкалам вегетативных нарушений, особенно в отношении мочеиспускания и половой дисфункции.

Существует небольшое количество исследований, изучавших влияние асимметрии поражения на качество жизни и повседневную активность при болезни Паркинсона. Subo et al [52], выявили, что у пациентов с левосторонней клинической картиной, несмотря на более выраженные моторные и немоторные нарушения, по опросникам качества жизни отмечались менее тяжелые показатели. Ventivoglio et al. проанализировали данные 97 пациентов с болезнью Паркинсона для того, чтобы определить влияние асимметрии поражения на повседневную активность при БП. В результате у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов отмечались более низкие показатели по Шкале Шваба-Ингланда, чем у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов [34].

1.5 Особенности терморегуляции при БП

Нарушения терморегуляции, могут появляться на различных стадиях болезни Паркинсона и представлять собой терапевтическую дилемму. Для поддержания центральной температуры тела в рамках узкого диапазона в организме заложены различные эндокринные, соматические, поведенческие механизмы регуляции [142]. К механизмам, которые активируются высокой температурой относятся потоотделение, кожная вазодилатация и перемещение в более холодную окружающую среду. К механизмам регуляции, которые активируются холодом, относятся вазоконстрикция, пилоэрекция, передвижение в более теплую обстановку и также дрожание и, возможно, выброс тироксина. Гипоталамус играет ведущую роль в реализации этих терморегуляторных ответов.

К клиническим проявлениям нарушений терморегуляторных функций при БП относятся нарушения толерантности к теплу и холоду. Они чаще встречаются у пожилых людей и носят субъективный характер. К проявлениям нарушения толерантности к высоким температурам относятся гиперемия, выраженная слабость и ощущение дурноты. Нарушения толерантности к низким температурам встречается чаще и проявляется трудностями при согревании конечностей, особенно в зимний период. К более выраженным симптомам, говорящих о трудностях поддержания центральной температуры тела, относятся нарушения сознания и мышечная слабость. Одно из крупных исследований, посвященный изучению вегетативных симптомов при БП, анализировало частоты субъективных жалоб на нарушение толерантности к низким и высоким температурам у пациентов с БП по сравнению с группой контроля [215]. В среднем нарушение толерантности к низким температурам чаще встречалось у пациентов с БП, хотя этот результат не был статистически значимым. При этом различий в нарушении толерантности к высоким температурам между больными с БП и группой контроля выявлено не было.

На ранних стадиях БП нарушение потоотделения и терморегуляции соответствуют вегетативным нарушениям центрального и преганглионарного характера. На развернутых стадиях у большего количества пациентов обнаруживаются постганглионарные симпатические нарушения. Как и большинство нейропатий, постганглионарная симпатическая нейропатия проявляется на уровне длинных аксонов, например, в составе периферических нервов нижних конечностей. Рассматривая БП в контексте нейродегенеративного заболевания с широкой и вариабельной экспрессивностью, тестирование терморегуляции может быть нормальным у одних пациентов и значительно отклоняться от нормы у других.

Асимметричное нарушение терморегуляторных тестов у пациентов с моторной асимметрией было выявлено в части работ [99,117], в то время как другие исследования данное нарушение не подтвердили [89,235]. De Marinis et al. [56] получили асимметричное потоотделение и результаты телетермометрии в области лица. В их исследовании расширение кожных сосудов лица было спровоцировано назначением нитроглицерина. Съемка телетермографом выполнялась с интервалом в 15 и 30 мин после назначения препарата. Как потоотделение, так и расширение сосудов кожи в области лица у пациентов с БП было снижено. Сниженное потоотделение и низкая отдача тепла были более выражены в той половине тела (конечностях), где были более выражены моторные симптомы. Как изначально описывал Gowers [95], чрезмерное потоотделение в области головы и шеи у пациентов с БП вовлекает только большую половину. Тем не менее, асимметричное потоотделение этих сегментов может быть компенсаторным ответом на возникновение гипогидроза в другом месте. Асимметричные проявления вегетативных нарушений были описаны при инсультах и других очаговых поражениях центральной нервной системы [136,238,217]. Поражения гипоталамуса ассоциируются с контралатеральным гипергидрозом [238,217]. Вероятно, дофаминергические проекции в передний и\или задний гипоталамус поражаются ипсилатерально стороне с большим дефицитом дофаминергических нейронов. Активность кортико-гипоталамических проекций, которые регулируют

терморегуляцию, может быть нарушена из-за дефективной передачи сигналов внутри кортико-базальных кругов

1.6 Заключение

Асимметричный характер клинической картины при БП является одной из особенностей заболевания, позволяющий его дифференцировать от других нейродегенеративных патологий. Несмотря на двусторонность дегенеративного процесса, для большинства больных с БП свойственна асимметрия. Более того, несмотря на то что по мере прогрессирования паркинсонизм постепенно становится двусторонним, изначально вовлеченная сторона (сторона дебюта) как правило остается более пораженной. Обзор литературы показал, что асимметрия поражения оказывает влияние на течение болезни. Асимметрия свойственна также процессу дегенерации, которая подтверждается данными нейровизуализации. Асимметрия моторных проявлений может служить биомаркером степени вовлечения правого и левого полушария в патологический процесс. Следует отметить, что моторные симптомы легче оценивать с точки зрения асимметрии. Вегетативные и когнитивные нарушения труднее анализировать с точки зрения асимметричности процесса поэтому этот вопрос остается недостаточно изученным. Данные проведенных исследований свидетельствуют также о наличии особенностей темпа прогрессирования болезни у пациентов с различной стороной преобладания симптомов.

Проблема изучения особенностей течения заболевания у пациентов с различной стороной поражения остается мало освещенной. В имеющихся работах, как правило, анализируются лишь отдельные аспекты этой темы. Кроме того, в литературе крайне мало данных о нарушениях терморегуляции у пациентов с БП и термографической оценке асимметрии терморегуляции. Таким образом, в ходе исследования планируется выявить особенности течения заболевания в зависимости от асимметрии клинических проявлений для разработки индивидуального подхода к ведению пациентов с БП с различной доминирующей стороной поражения.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Для оценки клинических особенностей асимметрии поражения у пациентов с БП в исследование было включено 100 пациентов, из них 50 мужчин в возрасте от 35 до 81 года и 50 женщин в возрасте от 42 до 87 лет. Исследование проводилось с октября 2018 года по август 2021 года на кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и выполнялось в соответствии с Хельсинской декларацией. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также согласие на обработку персональных данных. По дизайну исследование являлось поперечным наблюдательным клиническим исследованием. Диагноз БП устанавливался на основании Критериев клинической диагностики БП Международного общества БП и расстройств движений [196]. Стадия болезни определялась по шкале Хен и Яра [118]. Критериями невключения являлись: нежелание и неспособность пациента к сотрудничеству; операции на головном мозге в анамнезе; наличие тяжелого соматического заболевания (перенесенным инфарктом миокарда, эндокринологическими заболеваниями (заболеваниями щитовидной железы, надпочечников, сахарным диабетом), заболеваниями соединительной ткани (склеродермия), синдромом Рейно, синдромом полиневропатии различного генеза). Всем больным было проведено комплексное клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследование с оценкой различных функций при помощи специализированных шкал.

Пациенты получали противопаркинсоническую терапию, включающую препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы

моноаминоксидазы типа В и антиглутаматергические препараты. Суммарная доза дофаминергических препаратов оценивалась по показателю эквивалентной дозы леводопы. Термографическое исследование было проведено 45 пациентам, выбранных случайным образом из общей выборки.

2.2 Клинико-неврологическое обследование

Клинико-неврологическое исследование пациентов состояло из сбора жалоб, анамнеза жизни и заболевания, а также исследование неврологического статуса.

Диагностика БП осуществлялась в соответствии с диагностическими критериями болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств [196]. В начале диагностики выявлялся синдром паркинсонизма (обязательными критериями которого являются наличие гипокинезии в сочетании с тремором покоя и/или мышечной ригидностью). Затем оценивались поддерживающие критерии, «красные флажки» и абсолютные исключаяющие критерии. Наличие более двух «красных флажков» или одного и более абсолютного исключаяющего критерия исключало диагноз БП. Отсутствие «красных флажков» дает основание диагностировать клинически достоверную БП. Клинически возможная БП выставляется при наличии синдрома паркинсонизма в сочетании с одним или двумя «красными флажками» и равного или большего количества поддерживающих критериев.

«Красными флажками» являются наличие в первые 5 лет заболевания следующих симптомов: отсутствие прогрессирования двигательных симптомов, быстрое развитие нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла; дневной или ночной стридор; бульбарные расстройства и тяжелая вегетативная недостаточность (ортостатическая гипотензия и/или задержка или недержание мочи), отсутствие типичных немоторных проявлений. Контрактуры конечностей в первые 10 лет заболевания, частые падения в первые 3 года, пирамидная недостаточность, а также двусторонний симметричный паркинсонизм не характерны для болезни Паркинсона.

К исключаяющим критериями относятся следующие симптомы: паркинсонизм преимущественно в нижних конечностях (более 3 лет); признаки поражения мозжечка; парез взора вниз или замедление вертикальных саккад; наличие симптомов лобно-височной деменции (поведенческий вариант) или первичной прогрессирующей афазии (в первые 5 лет заболевания); отсутствие явного ответа на терапию леводопой в высоких дозах (≥ 600 мг/сутки). Нарушение высших видов чувствительности, наличие идеомоторной апраксии, отсутствие патологических изменений пресинаптической дофаминергической системы при ПЭТ или ОФЭКТ-нейровизуализации, признаки лекарственного паркинсонизма или другого состояния, способного вызвать паркинсонизм также не позволяют выставить диагноз БП.

Поддерживающим критериями являются: тремор покоя, вегетативные нарушения (симпатическая денервация миокарда по данным сцинтиграфии), гипосмия, значимый ответ на дофаминергическую терапию, а также дискинезии пика дозы.

2.3 Оценка выраженности моторных проявлений болезни Паркинсона

Двигательные симптомы оценивались по унифицированной шкале оценки БП Международного Общества Расстройств Движений MDS-UPDRS [90]. Данная шкала анализирует повседневную активность пациента с точки зрения моторных и немоторных симптомов (первая и вторая часть), двигательную функцию (третья часть), а также осложнения терапии (4 часть). Всего шкала содержит 65 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов. Тяжесть состояния пропорциональна более высокому количеству баллов. Подсчет баллов производится отдельно по каждой части шкалы (для объективной оценки двигательных нарушений).

При анализе тяжести моторных симптомов отдельно были подсчитаны баллы, касающиеся следующих симптомов: 3.1, 3.2, 3.3а, 3.9-3.14 — аксиальные нарушения, включая нарушения ходьбы и постуральные нарушения, 3.3b-3.3e — ригидность в конечностях, 3.4-3.8 — гипокинезия конечностей, 3.12 — постуральная устойчивость, 3.15-3.16 — постуральный и кинетический тремор, 3.17-3.18 — тремор покоя.

При определении стадии БП по шкале Хен-Яра учитывается наличие постуральной неустойчивости, распространенность двигательных симптомов, способность к самообслуживанию.

-1 стадия – односторонняя симптоматика;

-2 стадия – наличие симптомов с обеих сторон

-3 стадия – наличие моторных симптомов с обеих сторон, а также постуральной неустойчивости;

-4 стадия - значительное нарушение двигательной функции, но пациент способен передвигаться без поддержки;

-5 стадия – самостоятельное передвижение невозможно, больному требуется посторонняя помощь.

При проведении пробы Тевенара на постуральную неустойчивость исследователь находится позади больного. Он производит быстрый толчок сзади, нарушая таким образом равновесие пациента. Проба Тевенара считается положительной если у пациента зафиксировано падение или он совершил более двух шагов назад [8].

Доза принимаемых дофаминергических препаратов рассчитывалась по показателю эквивалентной дозы леводопы. Его оценка проводилась по следующей формуле:

1 мг прамипексола = 4 мг ропинирола = 50 мг пирибедила = 100 мг амантадина = 100 мг леводопы = 130 мг леводопы с контролируемым высвобождением = 70 мг леводопы + ингибитор КОМТ [83].

2.4 Нейропсихологическое исследование

2.4.1 Оценка состояния когнитивных функций

Для оценки когнитивных функций применялись следующие шкалы: тест 3-КТ (три когнитивных нейропсихологических теста) [7] и Монреальская шкалы оценки когнитивных функций (MoCA)

Тест 3-КТ включает несколько разделов:

1. Тест на зрительную память (тест на запоминание 12 картинок).

Пациентам предъявляли лист с 12 изображениями простых, легко запоминающихся предметов. Время запоминания не ограничивалось. Учитывалось немедленное и отсроченное воспроизведение после интерференции. После попытки называния, больным предлагалась подсказка в виде 48 изображений, среди которых нужно было указать предъявляемые ранее. При этом оценивалось количество узнанных изображений и число ложных узнаваний.

2. Тест рисования часов [7].

Пациента просят выполнить следующие инструкции: самостоятельно нарисовать круг на листе бумаги, расставить внутри круга цифры и поставить стрелки так, чтобы они указывали ранее заданное исследователем время. Оценка теста проводилась по 5-бальной системе:

- 1 балл – правильное рисование круга,
- 1 балл – указание всех цифр от 1 до 12
- 1 балл- правильное расположение опорных цифр (12,3,6,9)
- 1 балл- наличие стрелок и их выход из центра круга
- 1 балл – корректное указание времени

Тест дает возможность исследовать регуляторные и зрительно-пространственные функции,

3. Тесты на фонетическую (ФРА) и семантическую речевую активность (СРА) [9].

При выполнении теста на ФРА пациенту необходимо было перечислить за 1 мин минуту как можно больше слов на букву Л (фонетически опосредуемые ассоциации). При исследовании СРА участникам необходимо было назвать можно больше растений за одну минуту (семантически опосредуемые ассоциации). Результаты оценивались по следующим параметрам по следующим параметрам: при назывании 17 и более слов для ФРА и 10 и более слов для СРА показатель оценивался как нормальный.

Шкала МоСА позволяет проводить оценку памяти и внимания, речи, регуляторных функций, ориентации в месте и времени, зрительно-пространственных навыков. Задание на соединения букв и цифр, тест на абстрактное мышление и тест на фонетическую речевую активность (4 балла) дает возможность

оценить регуляторные функции. Для оценки памяти применялся тест запоминания пяти слов с отсроченным воспроизведением после интерференции. Правильно воспроизведенные слова оценивались в 1 балл. Тест повторения цифр (2 балла), тест выделения букв (1 балл) и серийное вычитание (3 балла) позволяли оценить функцию внимания. Зрительно-пространственные навыки оценивались при помощи копирования куба и теста рисования часов (5 баллов). Тестирование речевой функции проводилось при помощи называния картинок и повторения предложений (5 баллов). Ориентация в месте и времени оценивалась в 6 баллов. При подсчете общего балла добавлялся еще один балл, если у пациента 12 лет образования или менее. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 баллов и более считается нормальным, оценка менее 26 баллов свидетельствует об умеренном когнитивном нарушении [172].

2.4.2 Оценка степени аффективных нарушений

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [262] включает 2 раздела, которые анализируют симптомы депрессии и тревоги. Каждый из них состоит из 7 утверждений, к которым прилагается 4 варианта ответа с оценкой от 0 до 3 баллов. Пациент самостоятельно выбирает наиболее подходящий вариант, соответствующий его состоянию в последнюю неделю. Балл от 0 до 7 соответствует норме (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), от 8 до 10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

2.5 Оценка качества жизни при болезни Паркинсона

Шкала Шваба-Ингланда позволяет оценить степень самообслуживания и повседневной активности пациентов с БП [210]. Результаты теста выражаются в процентах, где 100% – максимальный уровень повседневной активности.

Опросник PDQ-39 применялся для анализа качества жизни пациентов с БП [190]. Состоит из 8 разделов, включающих 39 вопросов. На каждый из вопросов можно дать следующие варианты ответов: никогда, редко, иногда, часто или всегда (ответы оцениваются от 0 до 4 баллов). Каждый из 8 разделов оценивает следующие

параметры: двигательные навыки (вопросы 1-10), повседневную бытовую активность (11-16), аффективную сферу (17-22), наличие стигм (23-26), навыки социальной адаптации (27-29), нарушения когнитивной сферы (30-33), социальную активность (34-36), физические неудобства (37-39). Для каждого из указанных разделов баллы подсчитываются отдельно. Общий индекс БП вычисляется путем деления результата каждой субшкалы на 8 (количество разделов). Чем более высокий балл, тем худшее качество жизни отмечается у пациента

2.6 Оценка вегетативных нарушений

Анализ вегетативных нарушений проводился по шкале для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП [8]. Шкала содержит 5 разделов, которые оценивают нарушения сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, потоотделения и зрачковых реакций. Всего опросник состоит из 14 вопросов, которые оценивают выраженность вегетативных нарушений от 0 до 1 или 4. Максимальное количество баллов — 32. Отдельно были подсчитаны баллы, оценивавшие тяжесть таких симптомов как ортостатическая гипотензия, нарушение половой функции, нарушение мочеиспускания.

Ортостатической гипотензии диагностировалась с использованием ортостатической пробы (проба Шеллонга). Пациент в течении 10 мин находится в положении лежа. Сначала фиксируются показатели артериального давления в горизонтальном положении, а затем (через 3 минуты) результат измерения артериального давления после перехода пациента в вертикальное положение. Положительный результат пробы отмечается при снижении систолического артериального давления на 20 мм рт.ст. или диастолического давления на 10 мм рт.ст. после перехода больного из горизонтального в вертикальное положение [126].

2.7 Методика проведения инфракрасной термографии

В исследовании был проведен сравнительный анализ термографических показателей у 45 пациентов в возрасте от 42 до 84 лет (средний возраст $62,77 \pm 7,60$ лет). В работу было включено 45 пациентов с БП, из них 22 мужчин в возрасте от 42

до 83 года и 23 женщины в возрасте от 49 до 78 лет. В исследование не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, ОРВИ в последние 2 недели, эндокринопатиями (заболеваниями щитовидной железы, надпочечников, сахарным диабетом продолжительностью более 10 лет), заболеваниями соединительной ткани (склеродермия), синдромом Рейно, синдромом полиневропатии различного генеза.

Для оценки терморегуляции у пациентов с БП использовался метод термографического исследования – инфракрасную термографию. Медицинская термография – это метод обследования больного с помощью тепловизора, позволяющего улавливать инфракрасное излучение и преобразовывать его в изображение – термограмму, которая регистрирует распределение тепла на поверхности тела. Преимуществами термографии являются простота, доступность, неинвазивность, количественная характеристика получаемых данных [142]. Для оценки терморегуляции в группах сравнения оценивали кожно-температурную реакцию кожи. Применяли прибор «ИРТИС2200С» (Российская Федерация). Оценку результатов измерения температуры осуществляли с помощью программы «IRPreview». Проводили определение средних значений температуры медиальных поверхностей плеча и предплечья, ладоней, передней поверхности бедер, голеней и стоп обеих нижних конечностей, и разницу температур между ними.

Тепловизор «ИРТИС2200С» выглядит и работает как стандартная компактная цифровая камера. Прибор позволяет получать три изображения - два инфракрасных в двух спектральных диапазонах (3-5 мкм, 8-12 мкм) и одно в видимом диапазоне и проводить дальнейшую программную обработку. Тепловая разрешающая способность прибора составляет $0,1^{\circ}\text{C}$ (для диапазона 8-12 мкм) и $0,05^{\circ}\text{C}$ (для диапазона 3-5 мкм). Расстояние до пациента, при котором проводились необходимые измерения – 100 сантиметров. При выполнении наблюдения температура помещения для работы с пациентами составляла $19\text{--}22^{\circ}\text{C}$. Перед исследованием кожа верхних и нижних конечностей больного проходила температурную адаптацию за счёт естественного воздушного охлаждения в течение 10–15 минут. Это необходимо для установления постоянной разницы температуры

между кожей обнажённых участков и температурой помещения. Во время исследования пациент находился в удобном положении стоя с расставленными руками и ногами на ширине плеч (с целью избежать соприкосновение кожных покровов конечностей и туловища).

2.8 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программного пакета Statistica 12.0. Нормальность распределения данных проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Для попарного сравнения двух групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнения двух групп по качественному признаку проводилось с использованием критерия Хи квадрат Пирсона.

Различия интерпретировались как статистически значимые при $p < 0,05$. Распределение данных, полученных в исследовании, отличалось от нормального, поэтому результаты представлены в виде медианы, а также верхнего и нижнего квартиля.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические параметры пациентов с болезни Паркинсона

В рамках исследования были проанализированы данные 100 пациентов с БП, разделенных на 2 подгруппы: с левосторонним (n=49) и правосторонним (n=51) преобладанием моторных симптомов. Исходные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп пациентов БП с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов.

Параметр	Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов (n=49)	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов (n=51)
Пол: мужчины\женщины	24\25	26\25
Возраст, лет	64 [60; 69]	65 [60; 70]
Возраст дебюта, лет	61 [56; 64]	61 [56; 66]
Длительность, лет	4 [3; 5]	4 [3; 5]
Акинетико-ригидная\дрожательная\смешанная форма	3\6\39	9\6\36
1\2\3 стадия по Хен-Яру	9\20\20	10\22\19
Высшее\среднее образование	37\12	46\5
Ведущая рука: правая\левая	46\3	51\0
Сторона дебюта: правая\левая		51\0

Распределение данных, полученных в исследовании, отличалось от нормального, поэтому описание данных представлено в виде медианы, нижний и верхний квартилей – Me [LQ; HQ], n – число пациентов в подгруппах.

Как видно из таблицы 1, группы с БП левосторонней и правосторонней клинической картиной были сопоставимы по возрасту пациентов, длительности заболевания, возрасту дебюта, форме и стадиям заболевания. Правосторонний дебют заболевания отмечался 56 пациентов, а левосторонний дебют у 44 больных из общей выборки. У трех пациентов из 100 отмечалась левая ведущая рука.

3.2 Влияние асимметрии поражения на моторные симптомы и тяжесть состояния

Моторные симптомы пациентов количественно оценивались по шкале MDS-UPDRS. Анализ тяжести моторных симптомов проводился путем подсчета баллов по отдельным пунктам шкалы MDS-UPDRS, которые касаются гипокинезии конечностей, ригидности, тремора покоя, постурального и кинетического тремора, аксиальных нарушений (в том числе и нарушений ходьбы). Результаты оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2. Выраженность моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS в исследуемых группах, баллы.

Параметр		Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов (n=49)	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов (n=51)	Значение p
III часть Шкалы MDS-UPDRS, баллы	В общей группе	34 [21; 43]	25 [15 ;36]	0,143
	При длительности до 5 лет	29 [16; 37]	21 [14 ;30]	0,224
	При длительности до 10 лет	43 [36 ;46]	33 [30 ;38]	0,231
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	14 [13 ;23]	14 [12 ;20]	0,512
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	26 [20; 35]	20 [14; 30]	0,177

	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	44 [35; 46]	38 [30; 45]	0,318
	При акинетико-ригидной форме	24 [21; 30]	28 [15; 33]	0,926
	При дрожательной форме	18 [13; 24]	30 [17; 48]	0,377
	При смешанной форме	35 [23; 44]	24 [15; 34]	0,035
Ригидность в конечностях, баллы	В общей группе	5 [3; 7]	4 [2;6]	0,215
	При длительности до 5 лет	4 [2; 6]	3[2; 6]	0,278
	При длительности до 10 лет	7[6; 7]	5[3; 8]	0,335
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [1; 3]	2 [1; 2]	0,154
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	4 [3; 7]	3 [1; 4]	0,138
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	6 [6; 7]	6 [4; 8]	0,809
	При акинетико-ригидной форме	8 [6; 8]	6 [4; 7]	0,353
	При дрожательной форме	2 [1; 3]	4 [2; 9]	0,315
	При смешанной форме	6 [3; 7]	3 [2; 5]	0,030
Гипокинезия в конечностях, баллы	В общей группе	12 [7; 16]	8 [5; 15]	0,052
	При длительности до 5 лет	10 [5; 16]	6 [5; 13]	0,051
	При длительности до 10 лет	16 [12; 17]	14 [10; 18]	0,804
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	6 [5; 8]	5 [5; 6]	0,154
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	9 [6; 15]	6 [5; 12]	0,087
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	16 [14; 18]	15 [10; 18]	0,389
	При акинетико-ригидной форме	8 [8; 13]	12 [5; 15]	0,509
	При дрожательной форме	6 [5; 8]	12 [6; 17]	0,327
	При смешанной форме	15 [8; 18]	8 [5; 14]	0,012

Аксиальные нарушения, баллы	В общей группе	5 [3; 7]	5 [2; 8]	0.816
	При длительности до 5 лет	5 [3; 7]	4 [2; 7]	0,769
	При длительности до 10 лет	7 [5; 8]	9 [8; 11]	0.127
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	3 [2; 5]	2 [2; 4]	0,801
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	4 [3; 6]	4 [2; 7]	0,970
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	7 [5; 9]	8 [6; 12]	0,365
	При акинетико-ригидной форме	5 [4; 6]	5 [4; 9]	0,574
	При дрожательной форме	4 [3; 5]	8 [4; 9]	0,170
	При смешанной форме	6 [3; 7]	5 [2; 8]	0,533
Тремор покоя, баллы	В общей группе	4 [2; 6]	2 [2; 4]	0,270
	При длительности до 5 лет	2 [2; 5]	2 [2; 4]	0,694
	При длительности до 10 лет	5 [2; 7]	2 [2; 4]	0.131
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [2; 4]	2 [2; 4]	0,466
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [2; 5]	2 [2; 4]	0,864
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	6 [2; 7]	3 [2; 6]	0,186
	При акинетико-ригидной форме	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,912
	При дрожательной форме	2 [2; 5]	5 [2; 7]	0,346
	При смешанной форме	5 [2; 6]	2 [2; 5]	0,316
Постуральный и кинетический тремор, баллы	В общей группе	2 [2; 4]	2 [1; 2]	0,237
	При длительности до 5 лет	2 [0; 3]	4 [2; 7]	0,496

	При длительности до 10 лет	7 [5; 8]	9 [8; 11]	0,230
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [0; 2]	2 [0; 2]	1
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [0; 3]	2 [1; 2]	0,726
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [2; 4]	2 [0; 2]	0,156
	При акинетико-ригидной форме	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,741
	При дрожательной форме	2 [2; 4]	2 [1; 4]	0,566
	При смешанной форме	2 [2; 4]	2 [1; 3]	0,710

Так, при сравнении пациентов со смешанной формой болезни у больных с левосторонним преобладанием симптомов выявлена большая тяжесть моторных нарушений. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,035$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

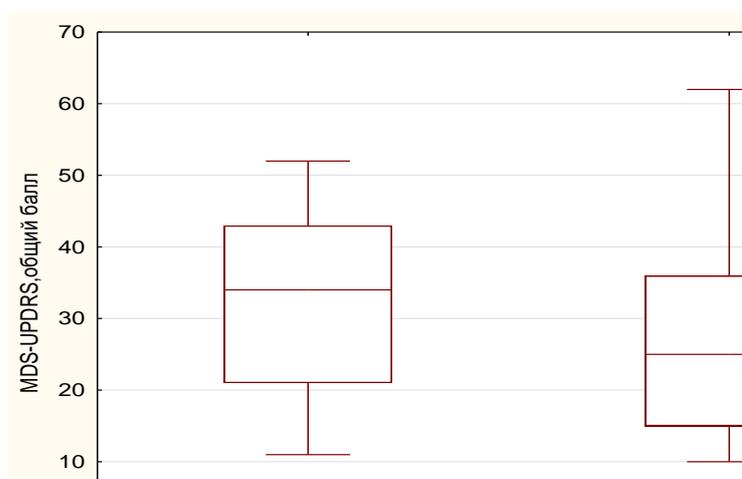


Рисунок 1. Сравнение тяжести моторных симптомов по шкале MDS UPDRS у пациентов со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

При сопоставлении показателей по отдельным моторным симптомам у пациентов со смешанной формой болезни, в группе с левосторонним преобладанием симптомов, ригидность и гипокинезия были более были выражены. Выявленные

различия были статистически значимыми ($p = 0,030$ и $p = 0,012$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

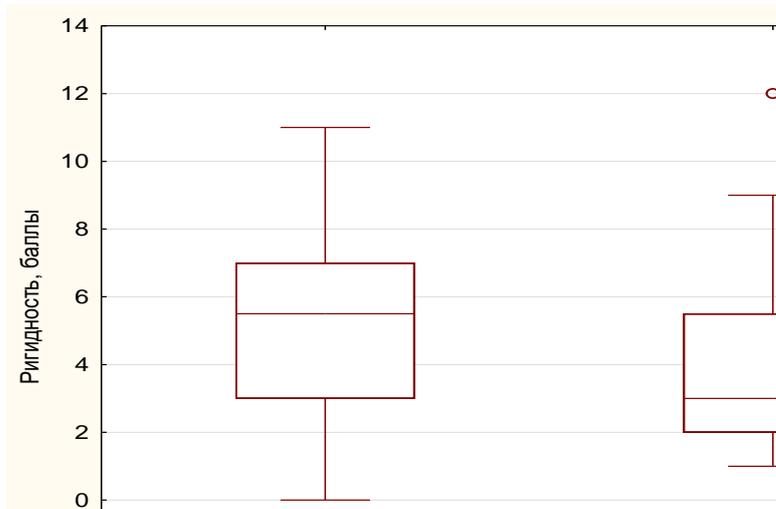


Рисунок 2. Сравнение тяжести ригидности по шкале MDS UPDRS у пациентов со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

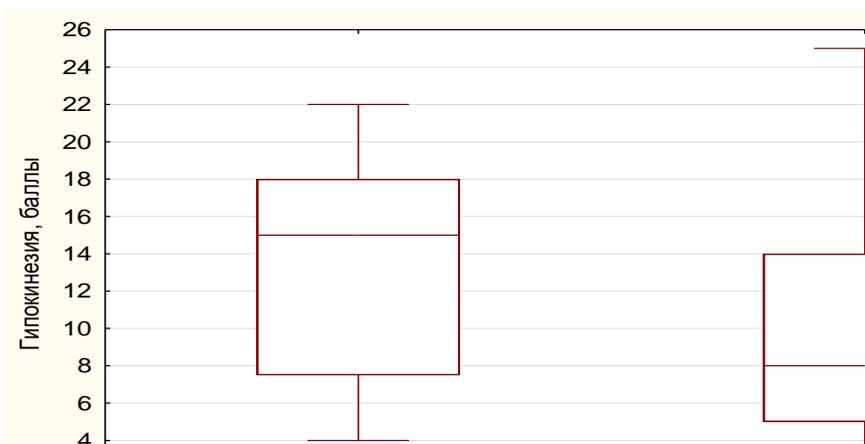


Рисунок 3. Сравнение тяжести гипокинезии по шкале MDS UPDRS у пациентов со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

3.3 Влияние асимметрии поражения на неоторные проявления болезни

Паркинсона

3.3.1 Влияние асимметрии поражения на когнитивные функции при болезни

Паркинсона

Тяжесть когнитивных нарушений оценивалось по тесту 3-КТ и по шкале МОСА. Результаты оценки представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Тяжесть когнитивных нарушений по тесту 3-КТ в исследуемых группах, баллы

Параметр		Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов (n=49)	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов (n=51)	Значение p
Тест рисования часов	В общей группе	5 [4; 5]	5 [5; 5]	0,023
	При длительности до 5 лет	5 [4; 5]	5 [5; 5]	0,17
	При длительности до 10 лет	4 [4; 5]	5 [5; 5]	0,075
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	5 [5; 5]	5 [5; 5]	0,56
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	5 [5; 5]	5 [5; 5]	0,91
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	4 [4; 5]	5 [5; 5]	0,022
	При акинетико-ригидной форме	4 [4; 5]	5 [5; 5]	0,085
	При дрожательной форме	5 [5; 5]	5 [5; 5]	1,0
	При смешанной форме	5 [4; 5]	5 [5; 5]	0,06
Тест на запоминание 12 картинок	Воспроизведение	7 [6; 9]	7 [6; 9]	0,65
	Узнавание	12 [12; 12]	12 [12; 12]	0,35
Фонетическая активность		11 [7; 12]	11 [9; 14]	0,18
Семантическая активность		18 [15; 22]	19 [15; 23]	0,47

Так, при сравнении показателей теста рисования часов у больных с левосторонним преобладанием симптомов были выявлены более низкие результаты, полученные различия были статистически значимыми ($p = 0,035$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Аналогичная тенденция сохранялась при сравнении результатов тестов у пациентов на третьей стадии болезни Паркинсона ($p = 0,022$)

Таблица 4. Тяжесть когнитивных нарушений по шкале МОСА в исследуемых группах, баллы

Параметр	Пациенты с БП с левосторонним преобладанием	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов	Значение p

		СИМПТОМОВ (n=49)	(n=51)	
Шкала МОСА, общий балл	В общей группе	27 [26; 28]	27[26 ;29]	0,42
	При длительности до 5 лет	27 [26; 28]	27,5 [26 ;29]	0,57
	При длительности до 10 лет	26 [25; 28]	27 [25; 28]	0,69
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	28 [27; 28]	28,5 [28 ;29]	0,29
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	28 [26,5; 29]	27 [26 ;29]	0,66
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	26 [25; 27]	27 [25 ;29]	0,43
	При акинетико-ригидной форме	29 [24; 29]	29 [27 ;30]	0,43
	При дрожательной форме	27,5 [27 ;29]	27 [27; 28]	0,61
	При смешанной форме	27 [25,5 ;28]	27 [25 ;28,5]	0,67
Зрительно-пространственные функции, баллы		2 [2 ;2]	2 [2 ;2]	0,87
Регуляторные навыки, баллы		3 [3 ;3]	3 [3 ;3]	0,48
Называние, баллы		3 [3 ;3]	3 [3 ;3]	0,90
Внимание, баллы		6 [5; 6]	6 [6 ;6]	0,042
Речь, баллы		2 [2; 3]	3 [2 ;3]	0,49
Абстрактное мышление, баллы		2 [2 ;2]	2 [2; 2]	0,87
Отсроченное воспроизведение, баллы		4 [3 ;4]	3 [2; 4]	0,33
Ориентация, баллы		6 [6; 6]	6 [6; 6]	0,74

**данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов;*

Оценка когнитивных нарушения по шкале МОСА не выявила статистически значимых различий в результатах тестов между группами. При сопоставлении показателей по отдельным разделам шкалы МОСА, у пациентов в группе с левосторонним преобладанием симптомов, нарушения внимания были более были

выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,042$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

3.3.2 Влияние асимметрии поражения на аффективные нарушения при болезни Паркинсона

Анализ аффективных нарушения проводился с использованием шкалы тревоги и депрессии HADS. Показатели оценки представлены в таблице 5.

Таблица 5. Выраженность аффективных нарушений по шкале тревоги и депрессии HADS в исследуемых группах, баллы

Параметр		Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов (n=49)	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов (n=51)	Значение p
Шкала HADS, общий балл	В общей группе	12 [8; 18]	11 [6; 16]	0,196
	При длительности до 5 лет	12 [8; 17]	12 [6; 16]	0,472
	При длительности до 10 лет	14 [9; 18]	9 [6; 15]	0,113
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	8 [6; 11]	6 [4; 13]	0,652
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	12 [8; 14]	12 [8; 16]	0,930
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	18 [12; 20]	13 [5; 16]	0,043
	При акинетико-ригидной форме	13 [9; 14]	16 [12; 16]	0,4
	При дрожательной форме	9 [8; 11]	10 [6; 14]	0,873
	При смешанной форме	13 [9; 18]	9 [6; 15]	0,066
Субшкала тревоги HADS, баллы		6 [3; 8]	4 [3; 8]	0,309
Субшкала депрессии HADS, баллы		7 [4; 9]	5 [3; 8]	0,170

При сопоставлении результатов шкалы тревоги депрессии HADS у пациентов с различными стадиями болезни, в группе с левосторонним преобладанием симптомов

на III стадии симптомы тревоги и депрессии были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,043$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

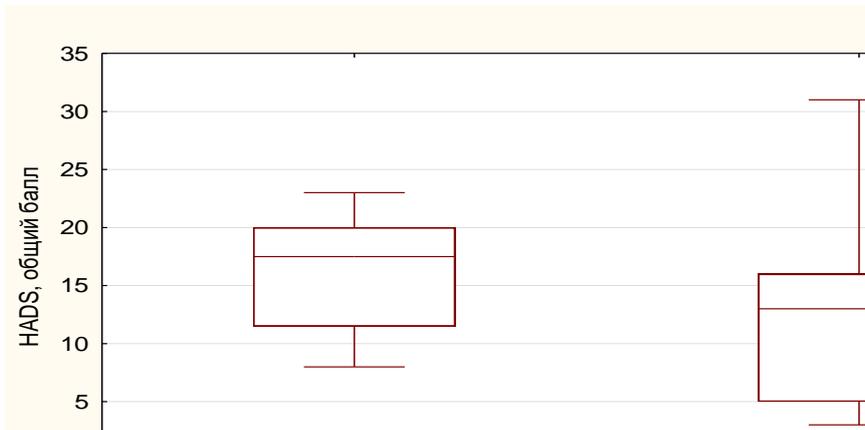


Рисунок 4. Сравнение тяжести симптомов депрессии и тревоги по шкале HADS у пациентов с 3 стадией БП в зависимости от стороны преобладания симптомов

3.3.3 Влияние асимметрии поражения на повседневную активность и качество жизни и при болезни Паркинсона.

Повседневная активность и качество жизни пациентов количественно оценивалась по шкале Шваба-Ингланда и опроснику состояния качества жизни больных БП (PDQ-39).

Таблица 6. Повседневная активность и качество жизни в исследуемых группах.

Параметр		Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов (n=49)	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов (n=51)	Значение p
Шкала Шваба-Ингланда, %	В общей группе	90 [80; 90]	80 [80; 90]	0,53
Опросник качества жизни больных при	В общей группе	26 [22; 33]	26 [22; 31]	0,94

БП (PDQ-39), баллы				
--------------------	--	--	--	--

*данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов;

При оценке качества жизни и повседневной активности у пациентов с различной стороной преобладания симптомов не удалось выявить статистически значимых различий между группами ($p = 0,53$ и $p = 0,94$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

3.3.4 Влияние асимметрии поражения на вегетативные функции при болезни Паркинсона

Таблица 7. Выраженность вегетативных нарушений в исследуемых группах, баллы

Параметр		Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов (n=49)	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов (n=51)	Значение p
Шкала вегетативных нарушений при БП, общий балл	В общей группе	6,5 [3,5; 9]	4,5 [2 ;7]	0,043
	При длительности до 5 лет	6 [3; 8]	5 [2; 8]	0,171
	При длительности до 10 лет	10 [6; 12]	4 [4; 10]	0,235
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	1 [1; 4]	2 [1; 2]	0,595
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	6 [4; 8]	5 [4; 8]	0,185
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	8 [6; 12]	7 [4; 9]	0,160
	При акинетико-ригидной форме	8 [5; 10]	5 [2; 9]	0,513
	При смешанной форме	6,75 [4; 9,25]	4,5 [2; 7]	0,013
Сердечно-сосудистые нарушения, балл		2 [0; 2]	0 [0; 2]	0,472
Нарушения функций ЖКТ, балл	В общей группе	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,178
	При смешанной форме	1 [0; 3]	1 [0; 2]	0,045

Нарушения мочеиспускания, балл	В общей группе	2 [0; 3]	1 [0; 2]	0,084
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	2 [1; 3]	1 [0; 2]	0,018
Нарушения половых функций, балл		0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,047
Нарушения терморегуляции, балл		0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,819
Трофические нарушения, балл		0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,821
Другие нарушения, балл		0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,260

При сравнении общего балла по шкале вегетативных нарушений у пациентов с различной формой БП в зависимости от стороны преобладания симптомов, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,043$). В общей группе, а также у пациентов со смешанной формой болезни вегетативные нарушения преобладали у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов.

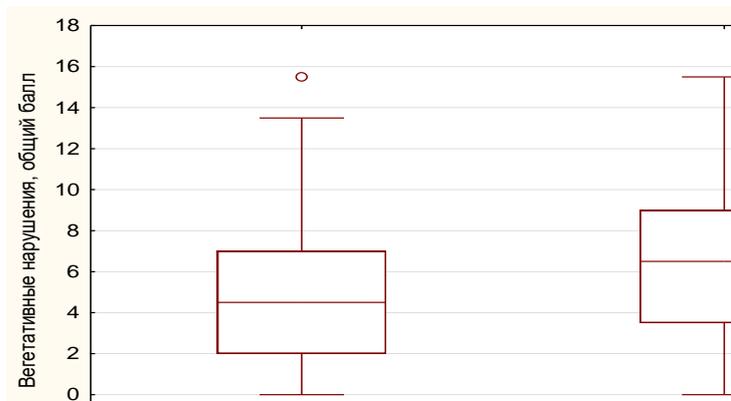


Рисунок 5. Сравнение тяжести вегетативных нарушений у пациентов с БП со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

При анализе нарушений ЖКТ у пациентов с БП со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов, в группе с левосторонней симптоматикой этот вид нарушений был более выражен ($p = 0,045$).

При сравнении нарушения мочеиспускания у пациентов с 2 стадией заболевания БП в зависимости от стороны преобладания симптомов, у пациентов с левосторонним доминированием симптомов данные нарушения были более

выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,018$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

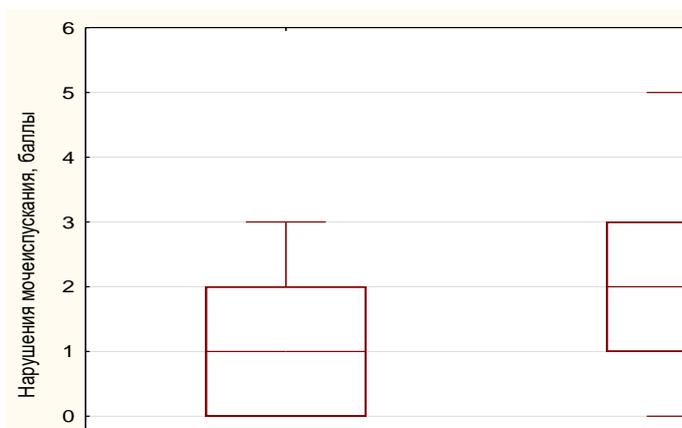


Рисунок 6. Сравнение тяжести нарушений мочеиспускания у пациентов с 2 стадией заболевания БП в зависимости от стороны преобладания симптомов

3.3.5 Противопаркинсоническая терапия у пациентов с БП с различной стороной поражения

Анализ терапии дофаминергическими препаратами проводился через показатель ЛЭД. Данные оценки представлены в таблице 8.

Таблица 8. Противопаркинсоническая терапия в исследуемых группах с БП

	Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов	Значение p
Количество пациентов, принимающих медикаментозную терапию, n (%)	41 (83,7)	47 (92,2)	0,23
Количество пациентов, принимающих леводопу, n (%)	25 (51,0)	27 (52,9)	0,848
Количество пациентов, принимающих амантадин, n (%)	15 (30,6)	21 (41,2)	0,271
Количество пациентов, принимающих АДР, n (%)	33 (67,3)	37 (72,5)	0,57

Суточная доза противопаркинсонических препаратов, мг (в ЛЭД)	450 [300; 600]	500 [300; 681]	0,574
Суточная доза леводопы, мг	350 [300; 500]	400 [300; 531]	0,491
Суточная доза амантадина, мг	200 [200; 200]	200 [200; 200]	0,73
Суточная доза АДР (в ЛЭД), мг	300 [150; 300]	200 [150; 300]	0,897

Как видно из таблицы 8, между группами не было обнаружено различий количеству по принимаемым препаратам. Анализ суммарных доз принимаемых препаратов и суточных доз отдельных препаратов в группах с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов не выявил статистически значимых различий.

3.3.6 Термографическая оценка асимметрии терморегуляции у пациентов с БП с различной стороной поражения

При оценке нарушений терморегуляции в группах с различной стороной преобладания симптомов было выполнено сравнение показателей средней температуры симметричных сегментов, зарегистрированных на более пораженной стороне (по клиническим данным и шкале MDS-UPDRS, N=45) и на менее пораженной стороне (N=45). Статистический анализ не выявил статистически значимых различий в температурных показателях. Следует отметить, что сравнение температурных характеристик в зависимости от формы заболевания и стадии болезни также не установило статистически значимых различий между более и менее пораженными конечностями.

Кроме, того, у пациентов с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов были выявлены статистически значимые различия при сравнении термографических данных, полученных на стороне преобладания симптомов. В группе с левосторонней клинической картиной отмечалась более низкая средняя температура в области средней трети плеча и предплечья, чем в группе с правосторонней клинической картиной ($p < 0,05$).

Таблица 9. Сравнение показателей средней температуры на более пораженной стороне.

Показатели	Сторона преобладания симптомов (более пораженные конечности)		p
	Пациенты с правосторонним преобладанием симптомов	Пациенты с левосторонним преобладанием симптомов	
Средняя треть плеча	31,71 [30,58;32,02]	30,86 [30,33;31,35]	0,0032*
Средняя треть предплечья	31,66 [31,02;32,14]	30,82 [30,13;31,31]	0,0258*
Средняя треть кисти	31,83 [31,29;32,69]	30,98 [29,91;32,43]	0,0686
Средняя треть бедра	30,98 [30,42;31,46]	30,54 [30,16;31,39]	0,4694
Средняя треть голени	31,49 [30,96;31,72]	30,96 [30,50;31,54]	0,1242
Средняя треть стопы	31,03 [29,90;32,06]	30,99 [29,50;31,54]	0,8815

При анализе температурных показателей в проксимальных и дистальных сегментах конечностей были получены следующие результаты. В качестве областей сравнения была выбрана средняя треть дорсальных поверхностей плеча и кисти. В группе с правосторонним преобладанием симптомов отмечалась более высокая температура на тыльной поверхности кисти как в более пораженной конечности, так и в менее пораженной.

Таблица 10. Сравнение показателей средней температуры проксимальных и дистальных сегментов рук в группе пациентов с левосторонним преобладанием симптомов

	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов		p
сегмент	кисть	плечо	
Правая рука	32 [31; 32]	31 [30; 31]	0,002*
Левая рука	32 [31; 33]	30 [30; 31]	0,003*

У пациентов с левосторонней симптоматикой статистически значимая разница между проксимальным и дистальным сегментом верхней конечности была выявлена только в более пораженной конечности.

Таблица 11. Сравнение показателей средней температуры проксимальных и дистальных сегментов рук в группе пациентов с левосторонним преобладанием симптомов.

	Пациенты с БП с левосторонним преобладанием симптомов		p
сегмент	кисть	плечо	
Правая рука	31 [30; 32]	30 [30; 30]	0,200
Левая рука	31 [30; 32]	30 [29; 30]	0,019*

В целом, температурный градиент, выявляемый при помощи термографии, отмечался у 36 из 45 обследованных пациентов (преимущественно у 80 %).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

При болезни Паркинсона появления ключевых симптомов (тремора, ригидности и брадикинезии) носит односторонний характер. Эта особенность является одним из основных диагностических критериев заболевания [118,122,84]. Одностороннее вовлечение конечностей фигурирует в шкале Хен-яра [254], а односторонний дебют и сохраняющаяся асимметрия симптомов присутствует в качестве поддерживающего критерия для постановки диагноза БП, установленного Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [84]. Асимметрия также входит в состав 4-х основных критериев БП, установленных Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS) [25], не указывая при этом специфичность или чувствительность этих критериев. К моторным симптомам БП, которые можно назвать асимметричными относятся тремор, ригидность и брадикинезия. Асимметрия этих симптомов отмечается примерно у 65% пациентов [229]. Как первоначальное проявление заболевания, асимметрия брадикинезии может встречаться чаще, чем тремор покоя. В одной из работ среди 519 случаев БП у 83% пациентов были односторонние проявления болезни и у 74,1% присутствовал тремор покоя [195]. Средний период перехода заболевания на противоположную сторону составляет около 2,5 лет [26].

Асимметрия клинической картины играет важную роль в развитии и диагностике заболевания, являясь одним из ключевых критериев, позволяющим дифференцировать болезнь Паркинсона от других нейродегенеративных заболеваний. Влияние асимметрии поражения на моторные и немоторные симптомы при БП описаны во многих научных источниках, при этом данные, описанные в исследованиях, носят противоречивый характер и дают почву для обсуждений. Кроме того, существует крайне мало научных работ, анализировавших влияние

стороны поражения на функцию терморегуляции при болезни Паркинсона. Результаты нашего исследования сопоставимы с предыдущими работами и позволили проанализировать влияние асимметричной симптоматики на терморегуляцию.

Асимметрия поражения и моторные нарушения при БП.

Преобладание стороны дебюта симптомов может влиять на моторные проявления болезни Паркинсона. Результаты исследований, анализировавших это влияние, носят противоречивый характер. В исследовании проведенном Baumann et al. анализировалось влияние преобладания стороны поражения на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона [32]. Согласно результатам исследования, у пациентов с правосторонней симптоматикой было выявлено более быстрое прогрессирование моторных симптомов. При этом более высокие баллы по шкале MDS-UPDRS отмечались у пациентов с акинетико-ригидной формой по сравнению с дрожательной. Моторные флюктуации чаще отмечались у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов. Аналогично, Orhan Varoğlu et al. проанализировали данные 399 пациентов с правосторонним и левосторонним доминированием моторных симптомов [179], которых наблюдали на протяжении 4-х лет. Результаты наблюдения показали, что правосторонний дебют оказывал негативный прогноз на прогрессирование заболевания. Количество баллов по шкале MDS-UPDRS, была выше у пациентов с правосторонним доминированием симптомов вначале и в конце наблюдения (особенно во II и III части шкалы, оценивающей моторную симптоматику). Кроме того, длительность болезни у пациентов с правосторонним дебютом была выше. Правосторонний дебют заболевания оказывал более негативный эффект на функциональную активность пациента. С другой стороны, Elkurd et al. изучали взаимосвязь между латерализацией моторных симптомов, их прогрессированием и степенью тяжести на протяжении 4-х летнего периода наблюдения [69]. 2 часть шкалы MDS-UPDRS была использована в качестве основного инструмента оценки прогрессирования заболевания. Пациенты

были разделены на группы с преимущественно левосторонним преобладанием симптомов и группу с правосторонними симптомами и симметричной клинической картиной с обеих сторон (в качестве критерия асимметрии было определено преобладание в 2 и более баллов по 3 части шкалы MDS-UPDRS в тех ее разделах, которые касались симптомов конечностей). В исследование было включено 399 пациентов с БП, из них 177 с левосторонней и 213 с правосторонней и симметричной клинической картиной. Согласно результатам этого мультицентрового исследования, у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов отмечается более быстрое прогрессирование по 2 части шкалы MDS-UPDRS на протяжении 2-х летнего периода. У них также отмечалась более тяжелая симптоматика в дебюте заболевания и худшие показатели при оценке качества жизни согласно опроснику PDQ-39. Кроме того, пациентам с левосторонним доминированием симптомов осуществлялась более ранняя постановка диагноза (в среднем на 1 год раньше чем правосторонним), что вероятно связано с более выраженной симптоматикой в начале заболевания, которая могла спровоцировать более раннее обращение за медицинской помощью. Одно из возможных объяснений этих результатов - более высокий дофаминергический резерв и более эффективные моторные связи в левом полушарии у правшей [185], что позволяет отложить дебют моторных симптомов на противоположной стороне тела. Другой возможной гипотезой может служить более интенсивное использование доминантной конечности при выполнении физической активности, что может обеспечивать нейропротективный эффект дофаминергическим связям и способствовать проявлению болезни на недоминантной стороне.

В нашей работе не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов в общей группе. Различий между группами по длительности и стадии заболевания выявлено не было.

В научной литературе также имеются неоднозначные данные о тяжести отдельных моторных симптомов у пациентов с различной стороной поражения. Так, согласно данным Munhoz et al. пациенты с левосторонним дебютом и левым

доминантным полушарием (левши) отличались более благоприятным течением болезни [168]. В многоцентровом исследовании по типу случай-контроль, проведенном Munhoz et al [168], авторы выявляли факторы, которые коррелировали с длительным течением заболевания и выживаемостью больше 20 лет, которые сохраняли способность к самостоятельному передвижению. Было проведено сравнение 2-х групп пациентов: в первую группу входило 136 пациентов, у которых длительность заболевания составляла больше 20 лет (достигших 4 и 5 стадии болезни по Хен-яру), во вторую группы было включено 134 пациента с длительностью заболевания от 10 до 15 лет. Результаты исследования показали, что у пациентов с длительностью заболевания больше 20 лет и сохранной способностью к передвижению чаще встречалась левая ведущая рука (леворукость), левостороннее преобладание моторных симптомов и более высокая частота психозов.

Monje et al. изучали количественное и топографическое распределение симптомов у вновь диагностированных пациентов с БП [164]. В исследование было включено 34 пациента с БП, у которых наиболее пораженный сегмент тела определялся при помощи клинических шкал и кинематических измерений, используя программу Kinesia™. Исследование показало, что большинство симптомов возникает в верхней конечности. При этом сами симптомы распространялись на нижнюю конечность по мере прогрессирования заболевания, но оставались на той же стороне тела на протяжении 2-х летнего периода наблюдения. Авторы исследования также попытались выяснить, влияет ли доминантное полушарие на развитие симптомов. Результаты показали, что у 64% пациентов сторона поражения (преобладания симптомов) соответствовала стороне ведущей руки (доминантной стороне). Следует отметить, что доминантная сторона (сторона ведущей руки) поражается, как правило, чаще, чем противоположная, что было подтверждено в масштабном исследовании, включавшем 1173 пациента с БП [29]. В нашем исследовании правосторонний дебют заболевания отмечался 56 пациентов, а левосторонний дебют у 44 больных из общей выборки и практически полностью совпадал со стороной преобладания моторных симптомов. При этом у

абсолютного большинства больных отмечалась правая ведущая рука (у трех пациентов из 100 отмечалась левая ведущая рука).

С другой стороны, Nam et al. провели исследование, в котором сравнивали дебют БП на доминантной и недоминантной стороне, и оценивали может ли дебют на доминантной стороне (контрлатеральной доминантному полушарию) коррелировать с менее выраженным моторным дефицитом [104]. В исследование было включено 157 вновь диагностированных случаев болезни Паркинсона, у которых была правая ведущая рука (правши). Всем пациентам было проведено ПЭТ-исследование (DAT-SCAN), в ходе которого было выделено 118 пациентов с выраженной моторной асимметрией, среди которых проводилось сравнение дебюта на доминантной и недоминантной стороне. Результаты исследования показали, что в группе пациентов с правосторонним преобладанием симптомов (с пораженным доминантным полушарием) отмечался менее выраженный моторный дефицит, чем в группе больных с левосторонним преобладанием симптомов. Более высокие показатели (отражающие большую тяжесть симптомов) отмечались как при оценке моторных симптомов конечностей (по шкале MDS-UPDRS), так и при оценке аксиальных симптомов. С точки зрения других критериев, таких как длительность заболевания и дофаминергическая активность в полосатом теле, существенных различий между группами выявлено не было. Данные исследования свидетельствуют о том, что возможно пациенты с пораженным доминантным полушарием имеют более высокий нейрональный резерв, позволяющий им лучше справляться с патологическими изменениями при БП. Аналогично, Naahna et al. [100] выявили, что у пациентов с левосторонней симптоматикой отмечалась более выраженная моторная дисфункция (особенно в разделах шкалы MDS-UPDRS, оценивавших гипокинезию, ригидность и тремор в верхних конечностях) и большая асимметрия моторных симптомов, чем у пациентов правосторонним доминированием симптомов.

В нашей работе пациенты с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов не отличались по степени тяжести гипокинезии, ригидности тремора и аксиальных симптомов по шкале MDS-UPDRS в общей группе. Однако в нашем исследовании было дополнительно проведено сравнение пациентов по отдельным

подгруппам в зависимости от формы заболевания. Так, при сравнении пациентов со смешанной формой болезни у больных с левосторонней преобладанием симптомов выявлена большая тяжесть моторных симптомов. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,035$). При сопоставлении показателей по отдельным моторным симптомам у пациентов со смешанной формой болезни, в группе с левосторонним преобладанием симптомов, ригидность и гипокинезия были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,030$ и $p = 0,012$). При анализе тяжести аксиальных нарушений и тремора статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было.

Учитывая результаты нашего исследования и других работ, возможно в целом предположить, что тяжесть течения при БП по шкале MDS-UPDRS и выраженность отдельных моторных симптомов у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов больше, чем с правосторонним. При этом в клинической картине у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов наиболее выражена гипокинезия.

Асимметрия поражения и когнитивные нарушения при БП.

Данные научных публикаций, анализировавших влияние асимметрии поражения на характер когнитивных нарушений, носят противоречивый характер. Barber et al. и Viitanen et al. не обнаружили различий при оценке когнитивных функций у пациентов с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов [247,28]. Erro et al. исследовали 69 вновь-диагностированных пациентов с болезнью Паркинсона, не начавших принимать медикаментозное лечение [71]. Пациентам было проведено подробное нейропсихологическое исследование, включавшее тестирование памяти, внимания, зрительно-пространственных и регуляторных функций. Участники были сгруппированы в зависимости от стороны преобладания симптомов (правая\левая) и форма болезни (дрожательная\акинетико-ригидная). Многомерный дисперсионный анализ не выявил различий в результатах нейропсихологического тестирования между пациентами с правосторонней и

левосторонней клинической картиной (независимо от формы болезни). При этом 36,2% продемонстрировали более худшие показатели в тестировании 2-х и более когнитивных сфер. С другой стороны, *Blonder et al.* отмечали, что у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов (левополушарной дисфункцией) хуже были результаты речевых тестов, в то время как у больных с левосторонним преобладанием симптомов выявляются зрительно-пространственные нарушения [37]. Такие различия частично обусловлены методологическими ограничениями, так как не во всех работах анализируется моторный фенотип (дрожательная и акинетико-ригидная форма болезни). При этом *Riederer et al.* показали, что у пациентов с правосторонней дрожательной формой не отмечалось выраженных когнитивных нарушений, в то время как у больных с левосторонним преобладанием ригидности и брадикинезии чаще встречались когнитивные нарушения [202].

В нашем исследовании при сравнении результатов когнитивных тестов у пациентов с различной стороной преобладания симптомов, у больных с левосторонним преобладанием были выявлены более низкие показатели в тесте рисования часов (полученные различия были статистически значимыми, $p = 0,035$). Аналогичная тенденция сохранялась при сравнении результатов тестов у пациентов на третьей стадии болезни Паркинсона ($p = 0,022$). При анализе результатов теста по отдельным подгруппам (в зависимости от продолжительности и формы болезни) статистически значимых различий выявлено не было. В исследовании, проведенном *Baumann et al.*, анализировалось влияние стороны поражения на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона [32]. Согласно результатам исследования, у больных с левосторонним дебютом был более высокий риск когнитивных нарушений, а у пациентов с правосторонним дебютом (особенно с тремором) реже отмечалось когнитивное снижение.

Согласно данным различных исследований, пациенты с различной стороной преобладания симптомов могут отличаться по профилю когнитивных нарушений. Функциональная асимметрия мозга и взаимодействие между доминантным и недоминантным полушарием может приводить к различному нейропсихологическому профилю нарушений у пациентов с право- и левосторонней

клинической картиной болезни Паркинсона. Научные работы, оценивавшие когнитивные нарушения, тревожность, апатию и частоту психозов у пациентов с БП также выявили определенные различия в зависимости от стороны поражения [201,245,163,51]. При анализе памяти, внимания, зрительно-пространственных и регуляторных функций в более ранних исследованиях Starkstein et al. [221] показали незначительные различия между группами, в то время как дальнейшие работы показали, что пациенты с левосторонним преобладанием симптомов (правосторонней полушарной дисфункцией) хуже выполняют задания на ориентацию, абстрактное мышление и зрительно-пространственную память, в то время как пациенты с правосторонним преобладанием моторных симптомов, больше испытывают трудности с речевой активностью [50]. С другой стороны эти результаты не были подтверждены Katzen et al, которые отметили, что пациенты, у которых клиническая картина дебютирует с ригидности или брадикинезии, больше подвержены развитию когнитивных нарушений независимо от стороны преобладания симптомов, в то время как у пациентов с дрожательной формой чаще отмечаются когнитивные нарушения, если тремор преобладает на левой стороне [130]. Lee et al. провели структурно-функциональный анализ анатомических и когнитивных изменений при БП в зависимости от стороны дебюта моторных симптомов [143]. Результаты исследования показали, что пациенты с левосторонним дебютом продемонстрировали более низкие результаты в тестах на зрительно-пространственную память. Работа, проведенная Wagner et al. [250] не выявила статистически значимых различий между пациентами с левосторонней и правосторонней клинической картиной в тестах на речевую активность (для выполнения которых необходимо одновременное включение регуляторной функции и памяти).

Функция внимания является ключевой при выполнении произвольных движений у пациентов с БП, так как помогает им преодолеть потерю привычного моторного контроля. Ferrazzoli et al. показали, что функция внимания не отличается между группой контроля и пациентами с БП [76]. Для того, чтобы понять, в какой мере

дофаминергическая асимметрия поражает эту когнитивную сферу, Ortelli et al оценивали время реакции (время срабатывания) между подачей стимула и поведенческим ответом, зафиксированным у пациента. Данный параметр оценивался у пациентов с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов и группой контроля [180]. Результаты исследования показали, что пациенты не отличаются между собой с точки зрения ресурсов внимания, однако у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов более высокая модифицируемость этого ресурса (у этой категории больных отмечались более высокие результаты при проведении программ реабилитации с применением нейропсихологических и двигательных (робот-ассистированных) обучающих стратегий). Различный нейропластический потенциал между этими группами больных может объяснить подобный результат.

В нашем исследовании при сопоставлении суммарного балла шкалы МОСА между группами статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,005$). Анализ результатов тестов на семантическую и фонетическую речевую активность, теста запоминания 12 картинок также не выявил различий между пациентами с различной стороной поражения.

Существует также ряд исследований, анализировавших нарушения речи при болезни Паркинсона. Нарушение речевой продукции у пациентов с БП связано с тем, что гипокинезия и ригидность затрагивают голосовой аппарат, поэтому речь больного становится гипофоничной, медленной и монотонной [218], у собеседника на основании интонации голоса может сложиться впечатление, что пациент менее вовлечен и менее заинтересован в разговоре [127]. Пациенты с болезнью Паркинсона испытывают трудности с называнием слов, пониманием речи, использованием образного языка и глаголов [226]. Трудности с использованием глаголов могут быть связаны с нарушением работы моторных зон коры, так как эти зоны могут вовлекаться в обработку значений этих слов [75]. Для пациентов с БП характерна меньшая беглость речи, трудности в подборе слов, а также грамматические ошибки [157], они также склонны использовать более простые конструкции и делать более тихие паузы в ключевых местах предложений [123]. Несмотря на то, что небольшое

число работ было посвящено связи стороны дебюта и нарушений речи, большая часть из них отмечает более выраженные нарушения у пациентов с правосторонним дебютом. В мета-анализе, проведенном Verreyt et al. [245], отмечалось, что пациенты с правосторонним преобладанием симптомов хуже выполняли задания, связанные с называнием, словарным запасом и беглостью речи. При этом у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов чаще встречались нарушения зрительно-пространственной памяти (ориентации), а у пациентов с правосторонним доминированием симптомов чаще встречались нарушения семантической активности (речевой памяти). Так как регуляторные функции менее латерализованы, то у пациентов с правосторонним и левосторонним дебютом менее высока вероятность различий в тяжести и типе этих нарушений [245]. Мета-анализе, проведенном Verreyt et al. [245], было продемонстрировано, что моторная асимметрия влияет на специфические домены когнитивных функций (пациенты с левосторонним преобладанием симптомов хуже выполняют задания на зрительно-пространственную ориентацию, пространственное внимание и абстрактное мышление, в то время как больные с правосторонним преобладанием симптомов чаще имеют речевые нарушения). Modestino et al. показали, что у пациентов с левосторонней клинической картиной чаще нарушаются регуляторные функции [163]. Yoon et al. отмечали в своей работе, что пациенты с правосторонним преобладанием симптомов хуже выполняют тесты на внимание и рабочую память [260]. Следует отметить, что при изучении функции поддерживающего внимания (sustained attention) не было выявлено влияния асимметрии поражения на данный когнитивный домен [33]. Однако, при исследовании более комплексных видов внимания были получены противоречивые результаты: в работах Huber et al. [121], Starkstein et al. [221], пациенты с правосторонним преобладанием симптомов хуже выполняли тесты на вербальную рабочую память, в то время как Tomner et al. [230] отмечали более низкие показатели этих же тестов у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов [418]

В нашем исследовании при сравнении показателей по отдельным разделам шкалы МОСА, у пациентов в группе с левосторонним преобладанием симптомов,

нарушения внимания были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,042$). Анализ результатов тестов на зрительно-пространственные функции, регуляторные навыки, называние, речь, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение, ориентацию не выявил различий между пациентами с различной стороной преобладания симптомов. Неоднозначность полученных данных о влиянии асимметрии поражения на когнитивные нарушения при БП дает возможность предположить, что у пациентов с разной стороной преобладания симптомов нарушаются различные когнитивные функции. Для больных с правосторонней симптоматикой характерны более выраженные нарушения речи, в то время как у пациентов с левосторонней симптоматикой чаще встречаются нарушения регуляторных и зрительно-пространственных функций. Данные результат могут быть связаны с влиянием других видов симптомов, присутствующих у пациентов. Так, наличие у пациентов моторной дисфункции, которая как правило более выражена и раньше диагностируется у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов, может оказывать негативное влияние на когнитивные функции, что подтверждается результатами при выполнении тестов. В то же время, наличие у пациентов депрессии, которая, по данным большинства авторов, чаще присутствует пациентов с левосторонней клиникой с БП, также может сказываться на когнитивных функциях.

Асимметрия поражения и аффективные нарушения при БП

Дисфункция левого полушария, преимущественно лобных долей может привести к гиперактивности правого полушария, которое ответственно за появление симптомов депрессии и тревоги [21,72]. Учитывая наличие потенциальной связи между лобной дисфункцией и возникновением депрессии и тревоги, существует вероятность различий в возникновении этих аффективных нарушений у пациентов с БП, имеющих различную сторону преобладания симптомов. Следуя этому предположению, у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов может быть более высокая вероятность возникновения аффективных нарушений по сравнению с левосторонним. Однако результаты исследований на эту тему носят

противоречивый характер. Так, работы, проведенные Leentjens et al. [147] и Cole et al. [49], выявили связь между правосторонним дебютом и депрессией. Более того, Weintraub et al. определили корреляцию между нарастающей тяжестью тревожных и депрессивных нарушений и снижением уровня стриарного дофамина в передней левой оградке у пациентов с БП [255]. В то время как Fleminger et al. показали взаимосвязь между высокой тревожностью и левосторонним преобладанием симптомов болезни Паркинсона [77]. Немногочисленное количество исследований изучали факторы, которые ассоциируются с тревогой при БП. В исследовании, включавшем 79 пациентов с БП, Dissanayaka et al. попытались выявить факторы риска, ассоциировавшиеся с появлением тревоги у пациентов. [62]. Результаты исследования показали, что тревожность чаще ассоциировалась с тяжестью (но не длительностью заболевания), дрожательной формой болезни, а также постуральной неустойчивостью. При этом связи с латерализацией моторных симптомов выявлено не было.

Нарушения работы фронтостриарных кругов обуславливают появление аффективных и поведенческих нарушений [261]. Учитывая, что лобные доли играют ключевую роль в обеспечении рабочей памяти и возникновении тревожных нарушений, Foster et al. проанализировали наличие связи между повышенной тревожностью и рабочей памятью у пациентов с различной стороной доминирования симптомов [81]. Результаты исследования, включавшего 59 пациентов с БП с тревожными симптомами, показали, что у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов результаты тестов были хуже, чем у пациентов с правосторонним преобладанием. Возможным объяснением может служить то, что функция рабочей памяти обеспечивается работой обеих лобных долей. Поэтому относительно сохранная правая лобная доля пациентов с правосторонним доминированием моторных симптомов и тревожными нарушениями должна поддерживать рабочую память. У пациентов с левосторонней симптоматикой присутствует дисфункция правой лобной доли из-за нарушения работы мезокортикальной и стриарной активации, и их повышенная тревожность может сопровождаться гипоактивацией левой лобной доли. Поэтому двусторонняя

дисфункция лобных долей у пациентов с левосторонним дебютом и тревожными нарушениями может ассоциироваться ухудшением рабочей памяти и большими трудностями в выполнении повседневных активностей [81].

Dewey et al. [59] проанализировали влияние стороны и типа моторных симптомов в дебюте заболевания на развитие аффективных и когнитивных нарушений у пациентов с БП. В исследовании, включавшем 124 пациента с БП, были выявлены более высокие показатели тестов, оценивавших депрессивные симптомы. Пациенты с отложениями альфа-синуклеина в левом полушарии и с относительно сохранным правым полушарием менее склонны к развитию депрессии, что согласуется с результатами предыдущих работ, в которых симптомы депрессии коррелировали со сниженной активностью правой дорсолатеральной префронтальной коры [115], но противоречит работам, изучавшим влияние стороны дебюта на развитие аффективных нарушений при БП [79,147].

Одним из наиболее характерных аффективных нарушений при болезни Паркинсона является апатия. Harris et al. [108] проанализировали развитие апатии у пациентов с БП, имеющих различную сторону поражения. Результаты исследования показали, что клинически значимые симптомы апатия чаще встречались у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов.

В нашем исследовании анализ результатов оценки аффективных нарушений по шкале HADS не выявил статистически значимых различий между пациентами с различной стороной преобладания симптомов ($p > 0,05$). При сопоставлении результатов шкалы тревоги и депрессии HADS у пациентов с различными стадиями болезни, в группе с левосторонним преобладанием симптомов на III стадии симптомы тревоги и депрессии были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,043$).

Асимметрия поражения и вегетативные нарушения, качество жизни и повседневная активность при БП

По данным ряда исследований, у пациентов асимметрия симптомов может оказывать влияние на вегетативные нарушения при БП. Ввиду того, что полушария

осуществляют контрлатеральный регуляторный контроль, пациенты с правосторонним дебютом могут быть более склонны к гастропарезам, снижению аппетита, потере веса, тошноте, вздутию живота, а также снижению эффективности леводопы за счет уменьшения способности всасывания препарата [208,46,191]. Поражение левого полушария может сопровождаться более частым появлением запоров у пациентов с БП [128,191], а также приводить к повышению активности симпатического компонента, сопровождающееся повышением артериального давления и ЧСС [191] и повышением уровня глюкозы [191]. Однако некоторые работы продемонстрировали другие результаты. Foster et al. [80] изучали латерализацию вегетативных функций у пациентов с болезнью Паркинсона. В исследование, включавшем 66 пациентов с БП, были проанализированы данные частоты сердечных сокращений и показатели артериального давления у пациентов с различной стороной преобладания симптомов. Результаты работы показали, что у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов показатели артериального давления и ЧСС были немного выше, чем у пациентов с правосторонним дебютом. Среди работ, анализировавших влияние асимметрии поражения на прогрессирование немоторных симптомов, Kurlawala et al. [139] провели исследование, включавшее 489 пациентов с БП. Результаты работы показали, что у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов отмечались более высокие баллы по шкалам вегетативных нарушений, особенно в отношении мочеиспускания и половой дисфункции.

В нашем исследовании при сравнении общего балла по шкале вегетативных нарушений у пациентов с БП в зависимости от стороны преобладания симптомов, более высокие показатели отмечались у пациентов с левосторонним преобладанием моторных симптомов. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,045$). Аналогичная тенденция сохранялась также в группе пациентов с смешанной формой болезни ($p = 0,013$). При анализе нарушений ЖКТ у пациентов с БП со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов, в группе с левосторонней симптоматикой этот вид нарушений был более выражен ($p = 0,045$). При сравнении нарушений мочеиспускания у пациентов со 2

стадией заболевания, у пациентов с левосторонней клинической картиной данные нарушения были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,018$).

Существует небольшое количество исследований, изучавших влияние асимметрии поражения на качество жизни и повседневную активность при болезни Паркинсона. Cubo et al [52] выявили, что у пациентов с левосторонней клиникой несмотря на более выраженные моторные и немоторные нарушения, отмечались менее тяжелые показатели по опросникам качества жизни. Ventivoglio et al. проанализировали данные 97 пациентов с болезнью Паркинсона, для того чтобы определить влияние асимметрии поражения на повседневную активность при БП. У пациентов с левосторонним преобладанием симптомов отмечались более низкие показатели по Шкале Шваба-Ингланда, чем у пациентов с правосторонним доминированием симптомов [34]. В нашей работе при оценке качества жизни и повседневной активности у пациентов с различной стороной преобладания симптомов не удалось выявить статистически значимых различий между группами ($p = 0,53$ и $p = 0,94$). Учитывая тот факт, что у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов в нашей работе отмечается более высокий темп прогрессирования двигательных, вегетативных и когнитивных функций, отсутствие различий в качестве жизни между обеими группами может отражать тенденцию к снижению критики, затрудняющую субъективную оценку этого показателя.

Противопаркинсоническая терапия у пациентов с БП с различной стороной поражения

У пациентов с более высокой продолжительностью заболевания отмечалась более высокая эквивалентная доза леводопы, позволявшая достигнуть такой же функциональной активности, как и у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания [177]. Это можно объяснить более высоким терапевтическим порогом, образующимся по мере прогрессирования заболевания, который осложняется более

коротким и слабым ответом на действие леводопы. Левостороннее преобладание моторных симптомов у данной категории пациентов согласуется с данными исследования DATATOP, в котором у данной категории пациентов отмечалось более раннее назначение леводопы [36]. Раннее назначение дофаминергической терапии у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов вероятно может оказывать эффект, меняющий течение болезни, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой гипотезы.

Scherfler et al. проводили исследование с применением DAT-SCAN у 65 пациентов с БП с правой ведущей рукой и обнаружили, что пациенты с более низкой активностью в правой оградке имели более выраженный моторный дефект (с левой стороны), поэтому им требовались более высокие дозы леводопы для контроля симптомов [209,66]. Это контрастировало с результатами, которые были получены у пациентов с низкой активностью в левой задней оградке. В нашем исследовании группы не отличались между собой по числу принимающих препараты пациентов. При сравнении суммарных доз принимаемых препаратов и сравнении суточных доз отдельных препаратов в группах с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов не было выявлено статистически значимых различий, что может отражать большую вовлеченность правой руки в повседневную активность. Дебют симптомов в правой ведущей руке может способствовать большему использованию недоминантной конечности и увеличению нигростриарной дегенерации на менее пораженной стороне [209].

Асимметрия поражения и терморегуляция при БП

Нарушения терморегуляции отмечаются на различных стадиях болезни Паркинсона. Гипоталамус играет ведущую роль в контроле терморегуляторных ответов. Переднее\преоптическое ядро таламуса содержит нейроны, чувствительные как теплу, так и к холоду. Число нейронов чувствительных к теплу превосходит количество нейронов чувствительных к холоду в 3 раза. При повышении центральной температуры тела усиливается возбуждение нейронов, чувствительных

к повышенным температурам; нейроны, чувствительные к холоду активизируются при снижении центральной температуры тела [131]. Температурные рецепторы также присутствуют в кожных покровах и внутренних органах, хотя играют меньшую роль в поддержании центральной температуры тела. В коже число холодовых рецепторов в 10 раз превышает количество тепловых. Сигналы от терморепрепторов глубоких тканей, такие как органы брюшной полости, поступают в центральную нервную систему через блуждающий нерв и внутренностные нервы. Нервные волокна, идущие как от кожных рецепторов, так и от рецепторов из глубоких тканей, заканчиваются в переднем\преоптическом и заднем ядрах гипоталамуса. Задний гипоталамус интегрирует сигналы, поступающие от кожи, глубоких тканей и переднего гипоталамуса. Интегрированные сигналы сравниваются с устойчивыми значениями центральной температуры. Затем задний гипоталамус генерирует вегетативный ответ, необходимый для температурной коррекции. Стимуляция преоптического\переднего ядра гипоталамуса приводит к вазодилатации и потоотделению; стимуляция заднего ядра приводит к вазоконстрикции и дрожанию. Повреждение переднего ядра приводит к гипертермии, а заднего ядра гипоталамуса к гипотермии при снижении температуры окружающей среды, так как механизмы сохранения и генерации тепла нарушены. Потенциальная роль дофамина в модуляции нейрональной активности переднего\преоптического ядра гипоталамуса была продемонстрирована на множестве моделей. Прямое введение агониста дофаминовых рецепторов в преоптическое ядро таламуса крыс провоцирует гипотермию. При этом введение антагониста дофаминовых рецепторов (галоперидола) вызывает гипертермию [149]. Scott et al. провели исследование *in vitro*, в котором анализировали влияние дофамина на нейроны гипоталамуса [211]. Результаты исследования показали, что дофамин возбуждал 41% нейронов чувствительных к теплу и ингибировал 100% нейронов чувствительных к холоду. Таким образом, дофаминергическая иннервация таламуса играет важную роль в механизмах снижения температуры. Более поздние работы говорят о том, что дофаминергические рецепторы D1/D5 и D2 могут играть независимую роль в терморегуляции [207,189].

Центральная температура тела подвергается циркадным флуктуациям в пределах 0.6°C . Наиболее низких значений она достигает во время сна и ее низший показатель наблюдается примерно в 6 часов утра. Наиболее высокие значения наблюдаются в вечернее время и во время физической активности. У женщин центральная температура тела наблюдается во время овуляции. Поверхностная температура тела, наоборот, может значительно варьировать от сегмента тела и зависит от температуры окружающей среды и необходимости организма излучать тепло. Кожную (поверхностную температуру тела) можно проанализировать несколькими путями. Одним из них является пирометрия, при помощи которой можно произвести измерение теплового излучения, исходящего от объекта. Пирометры работают без прямого контакта с объектом изучения. Инфракрасные пирометры можно использовать для определения кожной температуры в определенных стандартных локусах: подмышечной области, области тенара, гипотенара, дистальных фалангах пальцев, бедра, дорсальной поверхности стопы, дистальных фалангах пальцев ног, на каждой половине тела. Инфракрасная телетермография обеспечивает более сложное (цветное) цифровое изображение распределения кожной температуры тела. Цифровые изображения туловища, лица, конечностей, ладонных и подошвенных поверхностей можно получить в высоком разрешении в течение нескольких минут. Температурные различия между симметричными сегментами тела $>1^{\circ}\text{C}$ считаются клинически значимыми [142].

Инфракрасная термография с высоким разрешением в настоящее время используется для изучения многих заболеваний с вазомоторной дисфункцией, включая синдром Рейно [22,187,203] и диабетическую полиневропатию [35,27]. Различные авторы использовали термографию в сочетании с различными стимулами (такими как холод-холодовой стрессовый тест) для того, чтобы определить охлаждение покровов из-за вазоконстрикции с последующим восстановлением температуры кожи [187,35,224]. Термографическое измерение температуры кожи может быть непрямым показателем состояния кровотока, что было подтверждено

доплеровским сканированием после помещения конечностей в холодную воду [224]. Antonio-Rubio et al. [22] предположили, что вовлечение периферических вегетативных волокон при БП может проявляться нарушениями кожной терморегуляции. В своем исследовании они проанализировали может ли термография кистей с применением холодного стимула использоваться для диагностики нарушений терморегуляции при БП. Результаты исследования показали, что результаты термографии отличались у пациентов БП, имеющих признаки симпатической денервации сердце. У пациентов с болезнью Паркинсона была зафиксирована изначально более низкая температура кистей и более выраженный температурный градиент между тыльной поверхностью запястья и дистальной фалангой 3 пальца по сравнению с группой контроля (вне зависимости от стороны преобладания симптомов). Термографическая асимметрия составляла больше одного градуса, при том, что допустимая разница составляет не больше 0.5 С [206]. У пациентов с БП также был зафиксирован более медленный паттерн восстановления температуры кожи после применения холодного стресс теста по сравнению с группой контроля. Ноцицептивный порог холодного стимула был выше у пациентов с БП. Более длительное восстановление температуры кожи после воздействия холода возникает из-за неэффективной и более длительной вазоконстрикции. Симпатический кожный ответ при болезни Паркинсона может снижаться при воздействии различных адренергических стимулов, включая холод [135], электрические стимулы [214], арифметический счет и физические упражнения [19]. Работа Akaogi et al. продемонстрировала относительную сохранность симпатического кожного ответа (кожного вазомоторного рефлекса) у пациентов с БП по сравнению с пациентами с ДТЛ или пациентами с БП с деменцией, что говорит вероятно о более выраженной вегетативной дисфункции [19]. В исследовании Antonio-Rubio et al. [22] исходная температура в области кистей была ниже у пациентов с БП чем в группе контроля, однако центральная температура тела не отличалась, что может говорить о доминировании периферической вегетативной дисфункции над центральной. Это наблюдение согласуется с результатами другой работы [23], в которой также отмечались низкие температуры в области верхних

конечностей (хотя статистической значимости выявлено не было). Термографическая асимметрия между проксимальными и дистальными отделами конечностей может быть обусловлена более длительной вазоконстрикцией (постденервационной гиперчувствительностью), которая не зависит от основных характеристик БП (стадии, длительности, формы, стороны дебюта моторных симптомов). Следует отметить, что в работе Antonio-Rubio et al. [22] была выявлена положительная корреляция между низкой температурой третьего пальца и количеством баллов по шкале SCOPA-AUT, что говорит о потенциале термографического исследования как маркера вегетативной дисфункции.

Purup et al. оценивали функциональные последствия нарушений терморегуляции у пациентов с БП [198]. В исследовании, включавшем 21 пациента с БП и 19 пациентов из группы контроля были проанализированы термографические изображения симметричных участков верхних и нижних конечностей до и после применения холодого стресс-теста. Результаты исследования показали, что у пациентов с БП отмечалось замедленное восстановление температуры в области дистальной фаланги 5 пальца. Корреляций между термографическими параметрами и клиническими данными выявлено не было.

Небольшое число исследований, изучавших влияние асимметрии нарушений терморегуляции при болезни Паркинсона, выявили противоречивые результаты. Асимметричные результаты терморегуляторных тестов были обнаружены несколькими [99,117], но не всеми исследователями [89,235]. De Marinis et al. определили неравномерный характер потоотделения и поверхностной температуры кожных покровов лица при выполнении термографии [56]. В данном исследовании для получения эффекта кожной вазодилатации пациентам назначался нитроглицерин. Телетермографические исследования зон лица выполнялись до, через 15 и 30 минут после назначения нитроглицерина. Снижение теплоотдачи было более выраженным на более пораженной стороне тела. Эти результаты частично коррелировали с данными, полученными Antonio-Rubio et al. [22], которые в своей работе проводили термографию верхних конечностей у пациентов с БП с применением холодого теста. У пациентов с болезнью Паркинсона была выявлена

более низкая исходная поверхностная температура верхних конечностей и более выраженный температурный градиент (различия между показателями запястья и третьего пальца по сравнению с группой контроля). Также у пациентов с БП отмечался более медленный паттерн восстановления температуры конечностей после холодного стресс-теста. Однако, эти результаты не были подтверждены Purpur et al. [198], которые исследовали различия термографических показателей симметричных сегментов конечностей у пациентов с БП и в группе контроля. В процессе исследования не было выявлено корреляций между термографически и клиническими данными (моторной асимметрией). Разница в температурных показателях между пациентами с БП и группой контроля была выявлена только в области дистальной фаланги 5 пальца.

В нашем исследовании сравнение показателей средней температуры симметричных сегментов, зарегистрированных на более пораженной стороне (по клиническим данным и шкале MDS-UPDRS, N=45) и на менее пораженной стороне (N=45) не выявило статистически значимых различий в температурных параметрах. Следует отметить, что сравнение температурных характеристик в зависимости от формы заболевания и стадии болезни также не установило статистически значимых различий между более и менее пораженными конечностями. У пациентов с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов были выявлены статистически значимые различия при сравнении термографических данных, полученных на стороне преобладания симптомов. В группе с левосторонним преобладанием моторных симптомов (на стороне преобладания симптомов) отмечалась более низкая средняя температура в области средней трети плеча и предплечья, чем в группе с правосторонней клинической картиной ($p < 0,05$). При анализе температурных показателей в проксимальных и дистальных сегментах конечностей в группе с правосторонним преобладанием симптомов отмечалась более высокая температура на тыльной поверхности кисти как в более пораженной конечности, так и в менее пораженной. При этом у пациентов с левосторонней симптоматикой статистически значимая разница между проксимальным и

дистальным сегментом верхней конечности была выявлена только в более пораженной конечности.

Выводы:

1. У пациентов с левосторонним преобладанием симптомов отмечаются более высокий темп прогрессирования и более высокая оценка по 3 части шкалы MDS-UPDRS преимущественно за счет более выраженных гипокинезии и ригидности, чем у пациентов с правосторонним преобладанием симптомов.
2. У пациентов с левосторонним преобладанием моторных симптомов заболевания отмечается достоверно более выраженные когнитивные нарушения с преимущественным поражением зрительно-пространственных функций и внимания, а также более выраженные симптомы депрессии и тревоги, что может отражать ведущую роль правого полушария в развитии этих нарушений при БП.
3. В группе пациентов с левосторонним преобладанием симптомов отмечались в целом более выраженные нарушения вегетативных функций, особенно мочеиспускания, терморегуляции и желудочно-кишечного тракта, чем при правостороннем преобладании моторных симптомов.
4. Нарушения терморегуляции выявляются при помощи термографии у 80 % пациентов в обследованных группах. В обеих обследованных группах более низкая температура отмечена на стороне преобладания моторных симптомов. При этом у пациентов с правосторонним преобладанием моторных симптомов отмечался аномальный температурный градиент с более высокой температурой в дистальных отделах с обеих сторон, а у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов аномальный градиент отмечался только на более вовлеченной стороне.

5. У большинства пациентов с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов сторона доминирования симптомов совпадала со стороной дебюта заболевания

6. У пациентов с левосторонним и правосторонним преобладанием симптомов не было выявлено статистически значимых различий в применяемой терапии ни по спектру препаратов, ни по эквивалентной дозе терапии, что может отражать большую вовлеченность правой руки в повседневную активность.

Практические рекомендации:

1. При оценке состояния и прогноза больных с болезнью Паркинсона необходимо учитывать сторону преобладающего дефекта.
2. Пациенты с болезнью Паркинсона с левосторонним доминированием симптомов отличаются более высоким уровнем тревоги и депрессии, поэтому необходима высокая степень настороженности в отношении аффективных, а также когнитивных и вегетативных расстройств.
3. Для объективной оценки нарушений терморегуляции при БП возможно использование термографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ДТЛ-деменция с тельцами Леви

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛЭД – леводопа-эквивалентная доза

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СРА – семантическая речевая активность

Тест 3-КТ – три когнитивных нейропсихологических теста

ФРА – фонетическая речевая активность

HADS – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

MDS-UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона

Международного Общества Расстройств Движений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма // М.: МЕДпресс. – 1999. – Т. 416.- С 97.
2. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А. Дрожательные гиперкинезы. – 2011.
3. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: методические рекомендации // НИ Пирогова, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета, М. – 2010. – С. 106.
4. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения болезни Паркинсона: монография / О.С. Левин. – 1-е изд. – М.: МИА, 2018. – 42-46 с.
5. Левин О.С. Болезнь Паркинсона: монография / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
6. Левин О.С. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, Д.В. Артемьев, Е.В. Бриль, Т.К. Кулуа // Практическая медицина. – 2017. - Т.1 (102). - С. 45-51
7. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике/ О.С.Левин//– М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.
8. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11/ Левин Олег Семенович. – М., 2003. – 412 С.
9. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студентов вузов по направлению и спец. Психологии/ А. Р Лурия // М.: Академия. – 2002. – 381 С.

- 10.Скрипкина Н.А. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона / Н.А. Скрипкина, О.С. Левин //Журналневрологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т.115, №6. - С. 54-60.
- 11.Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение. / Н.В. Федорова // Неврология в терапевтической практике. - 2016. - №1. - С.13-17.
- 12.Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol 2003; 60:387-392.
- 13.Aarsland, D., Bronnick, K., Alves, G., Tysnes, O. B., Pedersen, K. F., Ehrt, U., & Larsen, J. P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80(8), 928–930.
- 14.Aarsland D. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis //Neurology. – 2010. – Т. 75. – №. 12. – С. 1062-1069.
- 15.Aarsland D. et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study //Archives of neurology. – 1999. – Т. 56. – №. 5. – С. 595-601.
- 16.Aarsland D. et al. Frequency of dementia in Parkinson disease //Archives of Neurology. – 1996. – Т. 53. – №. 6. – С. 538-542.
- 17.Adams J. R. et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation //Brain. – 2005. – Т. 128. – №. 12. – С. 2777-2785.
- 18.Adwani S. et al. Neuropsychological profile in early Parkinson's disease: Comparison between patients with right side onset versus left side onset of motor symptoms //Annals of Indian Academy of Neurology. – 2016. – Т. 19. – №. 1. – С. 74.
- 19.Akaogi Y. et al. Sudomotor, skin vasomotor, and cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease //Neurology. – 2009. – Т. 73. – №. 1. – С. 59-65.

20. Alexander G. E., Crutcher M. D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing //Trends in neurosciences. – 1990. – T. 13. – №. 7. – С. 266-271.
21. Alves G. et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2006. – T. 21. – №. 8. – С. 1123-1130.
22. Antonio-Rubio I. et al. Abnormal thermography in Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2015. – T. 21. – №. 8. – С. 852-857.
23. Asahina M. et al. Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2013. – T. 19. – №. 5. – С. 560-562.
24. Asahina M. et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2013. – T. 84. – №. 6. – С. 674-680.
25. Baba Y. et al. Phenotypic commonalities in familial and sporadic Parkinson disease //Archives of neurology. – 2006. – T. 63. – №. 4. – С. 579-583.
26. Babcock L. E. Asymmetry in the fossil record //European Review. – 2005. – T. 13. – №. S2. – С. 135-143.
27. Bagavathiappan S. et al. Correlation between plantar foot temperature and diabetic neuropathy: a case study by using an infrared thermal imaging technique //Journal of diabetes science and technology. – 2010. – T. 4. – №. 6. – С. 1386-1392.
28. Barber J. et al. Does unilateral dopamine deficit contribute to depression? //Psychiatry research. – 1985. – T. 15. – №. 1. – С. 17-24.
29. Barrett M. J. et al. Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2011. – T. 82. – №. 10. – С. 1122-1124.
30. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine //European journal of neurology. – 2010. – T. 17. – №. 3. – С. 364-376.
31. Bartels A. L., Leenders K. L. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology //Cortex. – 2009. – T. 45. – №. 8. – С. 915-921.

32. Baumann C. R. et al. Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression // *Movement Disorders*. – 2014. – T. 29. – №. 2. – C. 207-213.
33. Bentin S., Silverberg R., Gordon H. W. Asymmetrical cognitive deterioration in demented and Parkinson patients // *Cortex*. – 1981. – T. 17. – №. 4. – C. 533-543.
34. Bentivoglio A. R. et al. Gender may be related to the side of the motor syndrome and cognition in idiopathic Parkinson's disease // *Neurología*. – 2021.
35. Bharara M., Viswanathan V., Cobb J. E. Cold immersion recovery responses in the diabetic foot with neuropathy // *International wound journal*. – 2008. – T. 5. – №. 4. – C. 562-569.
36. Biary N., Koller W. Handedness and essential tremor // *Archives of neurology*. – 1985. – T. 42. – №. 11. – C. 1082-1083.
37. Blonder L. X. et al. Neuropsychological functioning in hemiparkinsonism // *Brain and Cognition*. – 1989. – T. 9. – №. 2. – C. 244-257.
38. Bosboom J. L. W., Stoffers D., Wolters E. C. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease // *Journal of neural transmission*. – 2004. – T. 111. – C. 1303-1315.
39. Bostantjopoulou S. et al. Clinical features of parkinsonian patients with the α -synuclein (G209A) mutation // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2001. – T. 16. – №. 6. – C. 1007-1013.
40. Braak H. et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease // *Journal of neural transmission. Supplementum*. – 1995. – T. 46. – C. 15-31.
41. Brabenec L. et al. Speech disorders in Parkinson's disease: early diagnostics and effects of medication and brain stimulation // *Journal of neural transmission*. – 2017. – T. 124. – C. 303-334.
42. Brooks D. J., Pavese N. Recent imaging advances in the diagnosis and management of Parkinson's disease // *F1000 Medicine Reports*. – 2009. – T. 1.
43. Burn D. J. et al. Parkinson's disease in twins studied with ^{18}F -dopa and positron emission tomography // *Neurology*. – 1992. – T. 42. – №. 10. – C. 1894-1894.

44. Burn D. J. et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2006. – T. 77. – №. 5. – C. 585-589.
45. Castagna A. et al. Quantitative gait analysis in parkin disease: possible role of dystonia //Movement Disorders. – 2016. – T. 31. – №. 11. – C. 1720-1728.
46. Cersosimo M. G. et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression //BioMed research international. – 2018. – T. 2018.
47. Chade A. R. et al. Clinical features in twins concordant for Parkinson's disease (PD) //MOVEMENT DISORDERS. – DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA : WILEY-LISS, 2006. – T. 21. – C. S83-S84.
48. Chen Z., Li G., Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment //Neurobiology of Disease. – 2020. – T. 134. – C. 104700.
49. Cole S. A. et al. Depression and disability in Parkinson's disease //The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. – 1996.
50. Cooper C. A. et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? //Parkinsonism & Related Disorders. – 2009. – T. 15. – №. 4. – C. 315-317.
51. Cubo E. et al. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2010. – T. 25. – №. 1. – C. 70-75.
52. Cubo E. et al. Effects of motor symptom laterality on clinical manifestations and quality of life in Parkinson's disease //Journal of Parkinson's Disease. – 2020. – T. 10. – №. 4. – C. 1611-1620.
53. d'Amora M. et al. Expression of PINK1 in the brain, eye and ear of mouse during embryonic development //Journal of chemical neuroanatomy. – 2011. – T. 41. – №. 2. – C. 73-85.
54. de la Fuente-Fernández R. et al. Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization //Behavioural brain research. – 2000. – T. 112. – №. 1-2. – C. 63-68.
55. De Lau L. M. L., Breteler M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease //The Lancet Neurology. – 2006. – T. 5. – №. 6. – C. 525-535.

56. De Marinis M. et al. Alterations of thermoregulation in Parkinson's disease // *Functional neurology*. – 1991. – T. 6. – №. 3. – C. 279-283.
57. Del Tredici K. et al. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2002. – T. 61. – №. 5. – C. 413-426.
58. Dekker M. C. J. et al. PET neuroimaging and mutations in the DJ-1 gene // *Journal of neural transmission*. – 2004. – T. 111. – C. 1575-1581.
59. Dewey Jr R. B. et al. Motor symptoms at onset of Parkinson disease and risk for cognitive impairment and depression // *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. – 2012. – T. 25. – №. 3. – C. 115.
60. Ding W. et al. Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2015. – T. 19. – №. 12. – C. 2275-81.
61. Direnfeld L. K. et al. Parkinson's disease: The possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings // *Archives of Neurology*. – 1984. – T. 41. – №. 9. – C. 935-941.
62. Dissanayaka N. N. W. et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors // *Movement Disorders*. – 2010. – T. 25. – №. 7. – C. 838-845.
63. Djaldetti R., Ziv I., Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease // *The Lancet Neurology*. – 2006. – T. 5. – №. 9. – C. 796-802.
64. Dronkers N. F. A new brain region for coordinating speech articulation // *Nature*. – 1996. – T. 384. – №. 6605. – C. 159-161.
65. Dubois B., Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease // *Journal of neurology*. – 1996. – T. 244. – C. 2-8.
66. Eidelberg D. et al. The metabolic anatomy of Parkinson's disease: complementary [18F] fluorodeoxyglucose and [18F] fluorodopa positron emission tomographic studies // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 1990. – T. 5. – №. 3. – C. 203-213.
67. Elbaz A. et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease // *Journal of clinical epidemiology*. – 2002. – T. 55. – №. 1. – C. 25-31.

68. Elbaz A. et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted county, Minnesota //Archives of neurology. – 2003. – T. 60. – №. 1. – C. 91-96.
69. Elkurd M., Wang J., Dewey Jr R. B. Lateralization of motor signs affects symptom progression in Parkinson disease //Frontiers in Neurology. – 2021. – C. 1287.
70. Erro R. et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients //Journal of neurology. – 2012. – T. 259. – C. 1808-1813.
71. Erro R. et al. Side of onset does not influence cognition in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients //Parkinsonism & related disorders. – 2013. – T. 19. – №. 2. – C. 256-259.
72. Everhart D. E. et al. Grip-strength, fatigue, and motor perseveration in anxious men without depression //Cognitive and Behavioral Neurology. – 2002. – T. 15. – №. 2. – C. 133-142.
73. Fearnley J. M., Lees A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity //Brain. – 1991. – T. 114. – №. 5. – C. 2283-2301.
74. Fera F. et al. Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease //Brain research bulletin. – 2007. – T. 74. – №. 1-3. – C. 75-83.
75. Fernandino L. et al. Where is the action? Action sentence processing in Parkinson's disease //Neuropsychologia. – 2013. – T. 51. – №. 8. – C. 1510-1517.
76. Ferrazzoli D. et al. Focused and sustained attention is modified by a goal-based rehabilitation in Parkinsonian patients //Frontiers in behavioral neuroscience. – 2017. – T. 11. – C. 56.
77. Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression //Psychological Medicine. – 1991. – T. 21. – №. 3. – C. 629-638.
78. Forsaa E. B. et al. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study //Neurology. – 2010. – T. 75. – №. 14. – C. 1270-1276.
79. Foster P. S. et al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration //Journal of the Neurological Sciences. – 2011. – T. 305. – №. 1-2. – C. 131-135.

80. Foster P. S. et al. Influence of left versus right hemibody onset Parkinson's disease on cardiovascular control // *Laterality*. – 2011. – T. 16. – №. 2. – C. 164-173.
81. Foster P. S. et al. Anxiety affects working memory only in left hemibody onset Parkinson disease patients // *Cognitive and behavioral neurology*. – 2010. – T. 23. – №. 1. – C. 14-18.
82. Friedlander A. H. et al. Parkinson disease: systemic and orofacial manifestations, medical and dental management // *The Journal of the American Dental Association*. – 2009. – T. 140. – №. 6. – C. 658-669.
83. Fullard M. E. et al. Sex disparities in health and health care utilization after Parkinson diagnosis: rethinking PD associated disability // *Parkinsonism & related disorders*. – 2018. – T. 48. – C. 45-50.
84. Gelb D. J., Oliver E., Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease // *Archives of neurology*. – 1999. – T. 56. – №. 1. – C. 33-39.
85. Gerlach M., Reichmann H., Riederer P. *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*. – Springer-Verlag, 2007.
86. Geschwind N. The Organization of Language and the Brain: Language disorders after brain damage help in elucidating the neural basis of verbal behavior // *Science*. – 1970. – T. 170. – №. 3961. – C. 940-944.
87. Giladi N., Hausdorff J. M. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease // *Journal of the neurological sciences*. – 2006. – T. 248. – №. 1-2. – C. 173-176.
88. Glick S. D., Ross D. A., Hough L. B. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain // *Brain research*. – 1982. – T. 234. – №. 1. – C. 53-63.
89. Goetz C. G., Lutge W., Tanner C. M. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease // *Neurology*. – 1986. – T. 36. – №. 1. – C. 73-73.
90. Goetz C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2008. – T. 23. – №. 15. – C. 29-70.

91. Golbe L. I. et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1996. – T. 40. – №. 5. – C. 767-775.
92. Goldman W. P. et al. Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: subjects with and without questionable dementia //Archives of Neurology. – 1998. – T. 55. – №. 5. – C. 674-680.
93. Gómez-Esteban J. C. et al. Factors influencing the symmetry of Parkinson's disease symptoms //Clinical neurology and neurosurgery. – 2010. – T. 112. – №. 4. – C. 302-305.
94. Gouider-Khouja N. et al. Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study //Parkinsonism & related disorders. – 2003. – T. 9. – №. 5. – C. 247-251.
95. Gowers W. R. A manual of diseases of the nervous system v. 1. – P. Blakiston's Sons & Company, 1896. – T. 1.
96. Graybiel A. M., Hirsch E. C., Agid Y. The nigrostriatal system in Parkinson's disease //Advances in neurology. – 1990. – T. 53. – C. 17-29.
97. Guo C. C. et al. Dominant hemisphere lateralization of cortical parasympathetic control as revealed by frontotemporal dementia //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – T. 113. – №. 17. – C. E2430-E2439.
98. Gwinn-Hardy K. Genetics of parkinsonism //Movement disorders. – 2002. – T. 17. – №. 4. – C. 645-656.
99. Haapaniemi T. H. et al. Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease //Clinical Autonomic Research. – 2000. – T. 10. – C. 337-342.
100. Haaxma C. A. et al. Side of symptom onset affects motor dysfunction in Parkinson's disease //Neuroscience. – 2010. – T. 170. – №. 4. – C. 1282-1285.
101. Halliday G. M. et al. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease //Brain research. – 1990. – T. 510. – №. 1. – C. 104-107.
102. Halliday G. M. et al. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease //Annals of Neurology: Official Journal of the American

- Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1990. – T. 27. – №. 4. – C. 373-385.
- 103.Halliday G. M. et al. Midbrain neuropathology in idiopathic Parkinson's disease and diffuse Lewy body disease //Journal of Clinical Neuroscience. – 1996. – T. 3. – №. 1. – C. 52-60.
- 104.Ham J. H. et al. Is D ominant-S ide O nset A ssociated W ith a B etter M otor C ompensation in P arkinson's D isease? //Movement Disorders. – 2015. – T. 30. – №. 14. – C. 1921-1925.
- 105.Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis //Neuroscience & biobehavioral reviews. – 2002. – T. 26. – №. 3. – C. 285-292.
- 106.Hanna-Pladdy B., Pahwa R., Lyons K. E. Paradoxical effect of dopamine medication on cognition in Parkinson's disease: relationship to side of motor onset //Journal of the International Neuropsychological Society. – 2015. – T. 21. – №. 4. – C. 259-270.
- 107.Hardman C. D. et al. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei //Journal of Comparative Neurology. – 2002. – T. 445. – №. 3. – C. 238-255.
- 108.Harris E., McNamara P., Durso R. Apathy in patients with Parkinson disease as a function of side of onset //Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. – 2013. – T. 26. – №. 2. – C. 95-104.
- 109.Hatano Y. et al. PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations //Neurology. – 2004. – T. 63. – №. 8. – C. 1482-1485.
- 110.Hausdorff J. M. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking //Human movement science. – 2007. – T. 26. – №. 4. – C. 555-589.
- 111.Heckmann J. G. et al. CASE REPORT HEMIHYPOSMIA IN A CASE OF HEMIPARKINSONISM //European Journal of General Medicine. – 2004. – T. 1. – №. 4. – C. 72-73.

- 112.Heldman D. A. et al. The modified bradykinesia rating scale for Parkinson's disease: reliability and comparison with kinematic measures //Movement Disorders. – 2011. – T. 26. – №. 10. – C. 1859-1863.
- 113.Henderson R. et al. Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease //The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. – 1992.
- 114.Hernandez L. F. et al. Dopaminergic vulnerability in Parkinson disease: The cost of humans' habitual performance //Trends in Neurosciences. – 2019. – T. 42. – №. 6. – C. 375-383.
- 115.Herrington J. D. et al. Localization of asymmetric brain function in emotion and depression //Psychophysiology. – 2010. – T. 47. – №. 3. – C. 442-454.
- 116.Hilz M. J. et al. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity //Annals of neurology. – 2001. – T. 49. – №. 5. – C. 575-584.
- 117.Hirashima F., Yokota T., Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease //Acta neurologica scandinavica. – 1996. – T. 93. – №. 2-3. – C. 127-132.
- 118.Hoehn M. M. et al. Parkinsonism: onset, progression, and mortality //Neurology. – 1998. – T. 50. – №. 2. – C. 318-318.
- 119.Holtgraves T. et al. Linguistic correlates of asymmetric motor symptom severity in Parkinson's disease //Brain and cognition. – 2010. – T. 72. – №. 2. – C. 189-196.
- 120.Howard L. A. et al. The contribution of apraxic speech to working memory deficits in Parkinson's disease //Brain and Language. – 2000. – T. 74. – №. 2. – C. 269-288.
- 121.Huber S. J. et al. Asymmetrical cognitive differences associated with hemiparkinsonism //Archives of Clinical Neuropsychology. – 1992. – T. 7. – №. 6. – C. 471-480.
- 122.Hughes A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases //Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry. – 1992. – T. 55. – №. 3. – C. 181-184.
- 123.Illes J. et al. Language production in Parkinson's disease: Acoustic and linguistic considerations //Brain and language. – 1988. – T. 33. – №. 1. – C. 146-160.

124. Inzelberg R. et al. Camptocormia, axial dystonia, and parkinsonism: phenotypic heterogeneity of a parkin mutation // *Neurology*. – 2003. – T. 60. – №. 8. – C. 1393-1394.
125. Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease // *Acta neurologica scandinavica*. – 2006. – T. 113. – №. 4. – C. 211-220.
126. Jansen R. W. M. M., Lipsitz L. A. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management // *Annals of internal medicine*. – 1995. – T. 122. – №. 4. – C. 286-295.
127. Jaywant A., Pell M. D. Listener impressions of speakers with Parkinson's disease // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2010. – T. 16. – №. 1. – C. 49-57.
128. Jost W. H. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease // *Journal of the neurological sciences*. – 2010. – T. 289. – №. 1-2. – C. 69-73.
129. Julius S., Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension // *Annals of medicine*. – 2000. – T. 32. – №. 5. – C. 365-370.
130. Katzen H. L., Levin B. E., Weiner W. Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 2006. – T. 21. – №. 11. – C. 1947-1953.
131. Kelso S. R., Perlmutter M. N., Boulant J. A. Thermosensitive single-unit activity of in vitro hypothalamic slices // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1982. – T. 242. – №. 1. – C. R77-R84.
132. Kempster P. A. et al. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1989. – T. 52. – №. 1. – C. 72-76.
133. Kempster P. A. et al. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study // *Brain*. – 2007. – T. 130. – №. 8. – C. 2123-2128.
134. Kim S. G. et al. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness // *Science*. – 1993. – T. 261. – №. 5121. – C. 615-617.
135. Kolev O. I. et al. Cold caloric microcirculatory reflex disturbance in patients with Parkinson's disease // *Clinical Autonomic Research*. – 1997. – T. 7. – C. 81-83.

- 136.Korpelainen J. T., Sotaniemi K. A., Myllylä V. V. Autonomic nervous system disorders in stroke //Clinical Autonomic Research. – 1999. – T. 9. – C. 325-333.
- 137.Kortekaas R. et al. Blood–brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo //Annals of neurology. – 2005. – T. 57. – №. 2. – C. 176-179.
- 138.Kulisevsky J. et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2000. – T. 15. – №. 4. – C. 613-626.
- 139.Kurlawala Z. et al. Progression of nonmotor symptoms in Parkinson's disease by sex and motor laterality //Parkinson's Disease. – 2021. – T. 2021.
- 140.Lange F. et al. Executive dysfunction in Parkinson's disease: A meta-analysis on the Wisconsin Card Sorting Test literature //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2018. – T. 93. – C. 38-56.
- 141.Lauterbach E. C., Freeman A., Vogel R. L. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease //Cognitive and behavioral neurology. – 2003. – T. 16. – №. 4. – C. 225-233.
- 142.LeDoux M. S. Thermoregulatory dysfunction in Parkinson's Disease //Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction. – 2013. – C. 213-227.
- 143.Lee E. Y. et al. Side of motor onset is associated with hemisphere-specific memory decline and lateralized gray matter loss in Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2015. – T. 21. – №. 5. – C. 465-470.
- 144.Lee H. S. et al. Glutamatergic afferent projections to the dorsal raphe nucleus of the rat //Brain research. – 2003. – T. 963. – №. 1-2. – C. 57-71.
- 145.Lee J. E. et al. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease //Parkinsonism & related disorders. – 2010. – T. 16. – №. 2. – C. 105-108.
- 146.Leentjens A. F. G. et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 14. – C. 2015-2025.

147. Leentjens A. F. G., Lousberg R., Verhey F. R. J. Markers for depression in Parkinson's disease // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2002. – T. 106. – №. 3. – C. 196-201.
148. Lewis S. J. G. et al. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease // *Neuropsychologia*. – 2005. – T. 43. – №. 6. – C. 823-832.
149. Lin M. T. et al. Hypothalamic and striatal dopamine receptor activation inhibits heat production in the rat // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1982. – T. 242. – №. 5. – C. R471-R481.
150. Ma S. Y. et al. Cell counts in the substantia nigra: a comparison of single section counts and disector counts in patients with Parkinson's disease and in controls // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 1995. – T. 21. – №. 1. – C. 10-17.
151. MacDonald V., Halliday G. M. Selective loss of pyramidal neurons in the pre-supplementary motor cortex in Parkinson's disease // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2002. – T. 17. – №. 6. – C. 1166-1173.
152. Mackenzie C. Dysarthria in stroke: a narrative review of its description and the outcome of intervention // *International journal of speech-language pathology*. – 2011. – T. 13. – №. 2. – C. 125-136.
153. Mancia G. et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome // *Journal of hypertension*. – 2007. – T. 25. – №. 5. – C. 909-920.
154. Marié R. M. et al. PET imaging of neocortical monoaminergic terminals in Parkinson's disease // *Journal of neural transmission-Parkinson's disease and dementia section*. – 1995. – T. 9. – C. 55-71.
155. Marinus J., van Hilten J. J. The significance of motor (a) symmetry in Parkinson's disease // *Movement Disorders*. – 2015. – T. 30. – №. 3. – C. 379-385.
156. Marras C. et al. Predictors of time to requiring dopaminergic treatment in 2 Parkinson's disease cohorts // *Movement Disorders*. – 2011. – T. 26. – №. 4. – C. 608-613.
157. McNamara P., Durso R. Pragmatic communication skills in patients with Parkinson's disease // *Brain and language*. – 2003. – T. 84. – №. 3. – C. 414-423.

158. McRitchie D. A., Halliday G. M., Cartwright H. Quantitative analysis of the variability of substantia nigra pigmented cell clusters in the human // *Neuroscience*. – 1995. – T. 68. – №. 2. – C. 539-551.
159. Menza M. A., Robertson-Hoffman D. E., Bonapace A. S. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression // *Biological psychiatry*. – 1993. – T. 34. – №. 7. – C. 465-470.
160. Menza M. A. et al. Mood changes and “on-off” phenomena in Parkinson's disease // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 1990. – T. 5. – №. 2. – C. 148-151.
161. Miller-Patterson C. et al. Motor asymmetry over time in Parkinson's disease // *Journal of the neurological sciences*. – 2018. – T. 393. – C. 14-17.
162. Mirabella G. et al. Inhibitory control is not lateralized in Parkinson's patients // *Neuropsychologia*. – 2017. – T. 102. – C. 177-189.
163. Modestino E. J. et al. Side-of-onset of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures // *Brain and Behavior*. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. e00590.
164. Monje M. H. G. et al. Motor onset topography and progression in Parkinson's disease: the upper limb is first // *Movement Disorders*. – 2021. – T. 36. – №. 4. – C. 905-915.
165. Montse A. et al. Visuospatial deficits in parkinsons disease assessed by judgment of line orientation test: Error analyses and practice effects // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. – 2001. – T. 23. – №. 5. – C. 592-598.
166. Morris H. R. Genetics of Parkinson's disease // *Annals of medicine*. – 2005. – T. 37. – №. 2. – C. 86-96.
167. Müller U. et al. Striatal [123 I] β -CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease // *Journal of neural transmission*. – 2000. – T. 107. – C. 303-319.
168. Munhoz R. P. et al. Long-duration Parkinson's disease: role of lateralization of motor features // *Parkinsonism & related disorders*. – 2013. – T. 19. – №. 1. – C. 77-80.
169. Munhoz R. P. et al. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2013. – T. 84. – №. 8. – C. 883-887.

170. Muro-De-La-Herran A., Garcia-Zapirain B., Mendez-Zorrilla A. Gait analysis methods: An overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications // *Sensors*. – 2014. – T. 14. – №. 2. – C. 3362-3394.
171. Muslimović D. et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease // *Neurology*. – 2005. – T. 65. – №. 8. – C. 1239-1245.
172. Nasreddine Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – T. 53. – №. 4. – C. 695-699.
173. Nichols W. C. et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease // *The Lancet*. – 2005. – T. 365. – №. 9457. – C. 410-412.
174. Nithianantharajah J., Hannan A. J. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders // *Progress in neurobiology*. – 2009. – T. 89. – №. 4. – C. 369-382.
175. Nudo R. J. et al. Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys // *Journal of Neuroscience*. – 1992. – T. 12. – №. 8. – C. 2918-2947.
176. Nuti A. et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients // *European Journal of Neurology*. – 2004. – T. 11. – №. 5. – C. 315-320.
177. Nutt J. G., Holford N. H. G. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 1996. – T. 39. – №. 5. – C. 561-573.
178. Ogar J. et al. Apraxia of speech: an overview // *Neurocase*. – 2005. – T. 11. – №. 6. – C. 427-432.
179. Varoğlu A. O., Aydin A. an evaluation of right-sided symptom onset as a predictor of poor parkinson's disease prognosis // *Cureus*. – 2021. – T. 13. – №. 2.
180. Ortelli P. et al. Asymmetric dopaminergic degeneration and attentional resources in Parkinson's disease // *Frontiers in neuroscience*. – 2018. – T. 12. – C. 972.
181. Owen A. M. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry // *The Neuroscientist*. – 2004. – T. 10. – №. 6. – C. 525-537.

182. Paisà-Ruiz C. et al. Familial Parkinson's disease: clinical and genetic analysis of four Basque families // *Annals of neurology*. – 2005. – T. 57. – №. 3. – C. 365-372.
183. Pakkenberg H., Brody H. The number of nerve cells in the substantia nigra in paralysis agitans // *Acta neuropathologica*. – 1965. – T. 5. – C. 320-324.
184. Palmer S. J. et al. Motor reserve and novel area recruitment: amplitude and spatial characteristics of compensation in Parkinson's disease // *European Journal of Neuroscience*. – 2009. – T. 29. – №. 11. – C. 2187-2196.
185. Papadatou-Pastou M. et al. Human handedness: A meta-analysis // *Psychological bulletin*. – 2020. – T. 146. – №. 6. – C. 481.
186. Papapetropoulos S. et al. Clinical phenotype in patients with α -synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2001. – T. 70. – №. 5. – C. 662-665.
187. Pauling J. D. et al. Influence of the cold challenge on the discriminatory capacity of the digital distal–dorsal difference in the thermographic assessment of Raynaud's phenomenon // *Microvascular research*. – 2011. – T. 82. – №. 3. – C. 364-368.
188. Pellicano C. et al. Neuropsychiatric and cognitive symptoms and body side of onset of parkinsonism in unmedicated Parkinson's disease patients // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2015. – T. 21. – №. 9. – C. 1096-1100.
189. Perachon S. et al. Role of dopamine D3 receptors in thermoregulation: a reappraisal // *Neuroreport*. – 2000. – T. 11. – №. 1. – C. 221-225.
190. Peto V. et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease // *Quality of life research*. – 1995. – T. 4. – №. 3. – C. 241-248.
191. Pfeiffer R. F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism & related disorders*. – 2016. – T. 22. – C. S119-S122.
192. Piccini P. et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 1999. – T. 45. – №. 5. – C. 577-582.

193. Pillon B. et al. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease //Neurology. – 1986. – T. 36. – №. 9. – C. 1179-1179.
194. Pirkevi C. et al. From genes to proteins in mendelian Parkinson's disease: an overview //The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. – 2009. – T. 292. – №. 12. – C. 1893-1901.
195. Poewe W. H., Wenning G. K. The natural history of Parkinson's disease //Annals of neurology. – 1998. – T. 44. – №. S1 1. – C. S1-S9.
196. Postuma R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2015. – T. 30. – №. 12. – C. 1591-1601.
197. Presotto M. et al. Assessment of nonverbal and verbal apraxia in patients with Parkinson's disease //Parkinson's Disease. – 2015. – T. 2015.
198. Purup M. M. et al. Skin temperature in Parkinson's disease measured by infrared thermography //Parkinson's Disease. – 2020. – T. 2020.
199. Rajput A. H. et al. Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study //Neurology. – 2009. – T. 73. – №. 3. – C. 206-212.
200. Richards M. et al. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination //Movement Disorders. – 1994. – T. 9. – №. 1. – C. 89-91.
201. Riederer P. et al. Lateralisation in Parkinson disease //Cell and tissue research. – 2018. – T. 373. – C. 297-312.
202. Riederer P., Sian-Hülsmann J. The significance of neuronal lateralisation in Parkinson's disease //Journal of Neural Transmission. – 2012. – T. 119. – C. 953-962.
203. Ring E. F. J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine //Physiological measurement. – 2012. – T. 33. – №. 3. – C. R33.
204. Rinne J. O. et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease:[18F] fluorodopa positron emission tomographic study //Archives of neurology. – 2000. – T. 57. – №. 4. – C. 470-475.
205. Ropper A. et al. Adams and Victor's principles of neurology 10th edition //McGraw Hill Professional. – 2014.

206. Ruijs A. C. J. et al. Digital rewarming patterns after median and ulnar nerve injury //The Journal of Hand Surgery. – 2009. – T. 34. – №. 1. – C. 54-64.
207. Salmi P. Independent roles of dopamine D1 and D2/3 receptors in rat thermoregulation //Brain research. – 1998. – T. 781. – №. 1-2. – C. 188-193.
208. Scherfler C. et al. Striatal and cortical pre-and postsynaptic dopaminergic dysfunction in sporadic parkin-linked parkinsonism //Brain. – 2004. – T. 127. – №. 6. – C. 1332-1342.
209. Scherfler C. et al. Left hemispheric predominance of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease //Brain. – 2012. – T. 135. – №. 11. – C. 3348-3354.
210. Schwab R. S. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease //Third symposium on Parkinson's disease. – E&S Livingstone, 1969. – C. 152-157.
211. Scott I. M., Boulant J. A. Dopamine effects on thermosensitive neurons in hypothalamic tissue slices //Brain research. – 1984. – T. 306. – №. 1-2. – C. 157-163.
212. Seibyl J. P. et al. Decreased single-photon emission computed tomographic {123I} β -CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1995. – T. 38. – №. 4. – C. 589-598.
213. Shen Y. Q. et al. Asymmetrical distribution of brain interleukin-6 depends on lateralization in mice //Neuroimmunomodulation. – 2005. – T. 12. – №. 3. – C. 189-194.
214. Shindo K. et al. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2008. – T. 14. – №. 7. – C. 548-552.
215. Siddiqui M. F. et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey //Parkinsonism & related disorders. – 2002. – T. 8. – №. 4. – C. 277-284.
216. Siemers E. R. et al. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 1993. – T. 8. – №. 4. – C. 501-506.
217. Smith C. D. A hypothalamic stroke producing recurrent hemihyperhidrosis //Neurology. – 2001. – T. 56. – №. 10. – C. 1394-1396.

218. Smith K. M., Caplan D. N. Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language //Brain and language. – 2018. – T. 185. – C. 38-46.
219. Smulders K. et al. Pharmacological treatment in Parkinson's disease: effects on gait //Parkinsonism & related disorders. – 2016. – T. 31. – C. 3-13.
220. Sollinger A. B. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics //Parkinsonism & related disorders. – 2010. – T. 16. – №. 3. – C. 177-180.
221. Starkstein S. et al. Neuropsychological disturbances in hemiparkinson's disease //Neurology. – 1987. – T. 37. – №. 11. – C. 1762-1764.
222. Starkstein S. E. et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1992. – T. 55. – №. 5. – C. 377-382.
223. Stavitsky K. et al. Hallucinations, dreaming, and frequent dozing in Parkinson disease: impact of right-hemisphere neural networks //Cognitive and Behavioral Neurology. – 2008. – T. 21. – №. 3. – C. 143-149.
224. Stefańczyk L. et al. Comparison of thermography and Doppler sonography in the evaluation of the cold immersion test in women with excessive vasospastic reaction //Medical Science Monitor. – 2007. – T. 13. – №. 1. – C. 121-128.
225. Stein M. B. et al. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease //The American journal of psychiatry. – 1990.
226. Steinbach M. J. et al. Laterality in Parkinson's disease: a neuropsychological review //Applied Neuropsychology: Adult. – 2023. – T. 30. – №. 1. – C. 126-140.
227. Steinbusch H. W. M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat—cell bodies and terminals //Neuroscience. – 1981. – T. 6. – №. 4. – C. 557-618.
228. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease //The Lancet Neurology. – 2012. – T. 11. – №. 11. – C. 1006-1012.

229. Tanner C. M. et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study //Archives of neurology. – 2009. – T. 66. – №. 9. – C. 1106-1113.
230. Tomer R., Levin B. E., Weiner W. J. Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1993. – T. 34. – №. 4. – C. 579-584.
231. Toth C., Rajput M., Rajput A. H. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2004. – T. 19. – №. 2. – C. 151-157.
232. Triggs W. J. et al. Predicting hand preference with performance on motor tasks //Cortex. – 2000. – T. 36. – №. 5. – C. 679-689.
233. Tröster A. I., Fields J. A. Frontal cognitive function and memory in Parkinson's disease: toward a distinction between prospective and declarative memory impairments? //Behavioural neurology. – 1995. – T. 8. – №. 2. – C. 59-74.
234. Tröster A. I. et al. Absence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele is associated with working memory impairment in Parkinson's disease //Journal of the neurological sciences. – 2006. – T. 248. – №. 1-2. – C. 62-67.
235. Turkka J. T., Myllylä V. V. Sweating dysfunction in Parkinson's disease //European neurology. – 1987. – T. 26. – №. 1. – C. 1-7.
236. Twelves D., Perkins K. S. M., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2003. – T. 18. – №. 1. – C. 19-31.
237. Uc E. Y. et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort //Neurology. – 2009. – T. 73. – №. 18. – C. 1469-1477.
238. Ueno M. et al. Asymmetric sweating in a child with multiple sclerosis //Pediatric neurology. – 2000. – T. 23. – №. 1. – C. 74-76.
239. Uitti R. J. et al. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry //Neurology. – 2005. – T. 64. – №. 11. – C. 1925-1930.

240. Uitti R. J. et al. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort // *Parkinsonism & related disorders*. – 2005. – T. 11. – №. 3. – C. 139-145.
341. Urban P. P. et al. Left-hemispheric dominance for articulation: a prospective study on acute ischaemic dysarthria at different localizations // *Brain*. – 2006. – T. 129. – №. 3. – C. 767-777.
242. van der Hoorn A. et al. Handedness correlates with the dominant Parkinson side: A systematic review and meta-analysis // *Movement Disorders*. – 2012. – T. 27. – №. 2. – C. 206-210.
243. Varrone A. et al. Imaging of dopaminergic dysfunction with [123I] FP-CIT SPECT in early-onset parkin disease // *Neurology*. – 2004. – T. 63. – №. 11. – C. 2097-2103.
244. Vázquez A. et al. “Panic attacks” in Parkinson's disease: A long-term complication of levodopatherapy // *Acta neurologica scandinavica*. – 1993. – T. 87. – №. 1. – C. 14-18.
245. Verreyt N. et al. Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review // *Neuropsychology review*. – 2011. – T. 21. – C. 405-424.
246. Vieregge P. et al. Parkinson's disease in twins // *Neurology*. – 1992. – T. 42. – №. 8. – C. 1453-1461.
247. Viitanen M., Mortimer J. A., Webster D. D. Association between presenting motor symptoms and the risk of cognitive impairment in Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1994. – T. 57. – №. 10. – C. 1203-1207.
248. Vingerhoets G., Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks: A simultaneous bilateral transcranial Doppler study // *Stroke*. – 1999. – T. 30. – №. 10. – C. 2152-2158.
249. Volkmann J. et al. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex // *Journal of neurophysiology*. – 1998. – T. 79. – №. 4. – C. 2149-2154.
250. Wagner D. et al. Lexical-semantic search related to side of onset and putamen volume in Parkinson's disease // *Brain and language*. – 2020. – T. 209. – C. 104841.
251. Walsh K., Bennett G. Parkinson's disease and anxiety // *Postgraduate medical journal*. – 2001. – T. 77. – №. 904. – C. 89-93.

252. Wang J. et al. MRI evaluation of asymmetry of nigrostriatal damage in the early stage of early-onset Parkinson's disease // *Parkinsonism & related disorders*. – 2015. – T. 21. – №. 6. – C. 590-596.
253. Ward C. D. et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets // *Neurology*. – 1983. – T. 33. – №. 7. – C. 815-824.
254. Ward C. D. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Advance in Neurology*. – 1990. – T. 53. – C. 245-249.
255. Weintraub D. et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2005. – T. 46. – №. 2. – C. 227-232.
256. Williams D. R., Litvan I. Parkinsonian syndromes // *Continuum: lifelong learning in neurology*. – 2013. – T. 19. – №. 5 *Movement Disorders*. – C. 1189-1212
257. Williams L. N. et al. Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease // *Movement Disorders*. – 2007. – T. 22. – №. 1. – C. 141-144.
258. Wilson R. S. et al. Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline // *Neurology*. – 2013. – T. 80. – №. 13. – C. 1202-1208.
259. Wu T. et al. Lateralization of brain activity pattern during unilateral movement in Parkinson's disease // *Human Brain Mapping*. – 2015. – T. 36. – №. 5. – C. 1878-1891.
260. Yoon J. E. et al. The association between motor laterality and cognitive impairment in Parkinson's disease // *Dementia and Neurocognitive Disorders*. – 2016. – T. 15. – №. 4. – C. 142-146.
261. Zgaljardic D. J. et al. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry // *Cognitive and behavioral neurology*. – 2003. – T. 16. – №. 4. – C. 193-210.
262. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta psychiatrica scandinavica*. – 1983. – T. 67. – №. 6. – C. 361-370.

263.Zhu S. et al. The association between clinical characteristics and motor symptom laterality in patients with Parkinson's disease //Frontiers in Neurology. – 2021. – T. 12. – C. 663232.