

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Левин Олег Семенович

Москва – 2023

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Официальные оппоненты:

Нодель Марина Романовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН)

Защита диссертации состоится «21» декабря 2023г. в «10» часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте www.rmapo.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим прогрессирующим неврологическим заболеванием, в основе которого лежит гибель дофаминергических нейронов черной субстанции и накоплением в оставшихся клетках альфа-синуклеина и телец Леви. Клиническая картина характеризуется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью. Несмотря на то, что в клинической картине этой болезни преобладают двигательные симптомы, при данной нозологии встречается большое количество немоторных проявлений.

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, распространенность болезни Паркинсона составляет около 0,1-0,3% в общей популяции и около 1% в группе лиц старше 60 лет, показатели заболеваемости варьируют от 8 до 18 на 100000 населения в год (Левин О.С., Иллариошкин С.Н., 2012). Средняя заболеваемость в группе лиц старше 50 лет составляет 114,7 на 100 000 населения (Friedlander A. H. et al., 2009).

Асимметрия моторных симптомов и положительная реакция на дофаминергическую терапию отличает данное заболевание от других заболеваний (Садеков Р.А., Вейн А.М., 2001). Одностороннее начало, асимметрия симптомов, а также реакция на дофаминергическую терапию относится к отличительным характеристикам болезни Паркинсона.

Несмотря на двусторонность дегенеративного процесса, для большинства больных свойственна асимметрия клинических проявлений. Более того, несмотря на то что по мере прогрессирования паркинсонизм постепенно становится двусторонним, изначально вовлеченная сторона (сторона дебюта), как правило, остается более пораженной. Асимметрия свойственна также процессу дегенерации, которая подтверждается данными нейровизуализации (Kumar A. et al., 2003). Асимметрия моторных проявлений может служить биомаркером степени вовлечения правого и левого полушария в патологический процесс (Вейн А.М, Голубев В.Л., 2002). Моторные симптомы легче оценивать с точки зрения асимметрии. Вегетативные когнитивные труднее оцениваются с точки зрения асимметричности, процесса поэтому этот вопрос остается недостаточно изученным.

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) (Foster P. S. et al., 2010). В то время как у пациентов с левосторонним поражением медленнее прогрессирует моторная симптоматика (Bharara M. et al., 2009). У пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов имеются также различия в профиле когнитивных нарушений: у пациентов с левосторонней моторной симптоматикой чаще встречаются зрительно-пространственные нарушения, в то время как у пациентов с правосторонними симптомами чаще отмечаются нарушения речи (Verreyt N. et al., 2011).

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.

Цель исследования. Оптимизировать ведение пациентов с болезнью Паркинсона на основе изучения клинической значимости асимметрии моторных и немоторных проявлений заболевания.

Задачи исследования:

1. Сравнить особенности моторных симптомов БП у пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов.
2. Сравнить особенности немоторных симптомов БП у пациентов с различной стороной преобладания моторных 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 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 исследования

Показано, что у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов доминирование симптомов происходит преимущественно за счет гипокинезии и ригидности, но не за счет тремора по сравнению с пациентами с правосторонним преобладанием моторных симптомов. Установлено, что более выраженные когнитивные и аффективные нарушения выявлялись у лиц с преобладанием моторных симптомов слева, при этом наибольший дефицит выявлен в отношении зрительно-пространственных функций и внимания. 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 более выраженная асимметрия нарушений терморегуляции, которая проявляется в более высоких значениях поверхностной температуры кожных покровов в области верхней конечности по данным термографического исследования.

Выявление клинических особенностей левостороннего и правостороннего дебюта заболевания дает возможность осуществлять более дифференцированный подход к лечению и тактике ведения больных, строить более информативный прогноз в отношении течения заболевания, благодаря чему станет возможным улучшение лечения моторных и немоторных проявлений на различных стадиях болезни.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, что подтверждается соответствующим актом. Результаты исследования также применяются в консультативной и лечебной работе 9 и 10 неврологических отделений Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ.

Личный вклад автора

Автором лично проведено анкетирование и подробное тестирование 100 пациентов с БП по клинико-неврологическим и нейропсихологическим шкалам. Автором самостоятельно выполнена оценка противопаркинсонической терапии и проведена интерпретация результатов термографического исследования у пациентов с БП. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы, поставлены цель и задачи исследования, лично выполнена статистическая обработка результатов исследования, интерпретированы полученные результаты, обоснованы выводы и даны практические рекомендации.

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 симптомов у пациентов 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование включает изучение особенностей клинического течения БП со стороны моторных и широкого спектра немоторных проявлений заболевания в зависимости от стороны преобладания моторных симптомов, установлена связь между стороной поражения и терморегуляторными показателями при БП. Результаты работы дают возможность разработать и внедрить алгоритм дифференцированного подхода к лечению с БП, имеющих различную сторону преобладания моторных симптомов.

Диссертация на тему «Клиническая значимость асимметрии поражения при болезни Паркинсона» соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология. Медицинские науки и направлениям исследования: п. № 1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы», п. № 18 «Нейрогериатрия» и п. № 20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация».

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы

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 диссертации

Материалы исследования доложены и обсуждены 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. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 17.10.2018.

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

Всего по материалам диссертации опубликовано 4 работы. В ведущих рецензируемых изданиях, включенных в список изданий ВАК РФ - 4 статьи. Результаты доложены на XII Конференции молодых ученых с международным участием «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ», 2021 г., г.Москва.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного текста. Она включает введение, обзор литературы, 3 главы собственного материала, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 11 таблицами.

Библиографический указатель включает 11 отечественных и 391 иностранный источник.

Материал и методы исследования

Предмет исследования - выявление особенностей асимметрии клинической картины БП.

Объект исследования - пациенты с диагнозом БП, установленным согласно критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb W.R., Lees A.J., 1988).

Критерии включения:

- Пациенты с диагнозом БП, установленным согласно критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb W.R., Lees A.J., 1988).

Критерии невключения:

- 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)

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

Методы исследования:

1. Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой изменений:

- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона международного общества расстройств движений, часть II и III (MDSUPDRS, Goetz C. Et al, 2003).

- Оценка неврологического статуса с определением стадии болезни Паркинсона по шкале Хен–Яра (Hoehn M., Yahr M., 1967).

2. Оценка когнитивных нарушений:

- Монреальская шкала когнитивной оценки MoCA (Nasreddine Z., 2003);

- Шкала 3-КТ (О.С. Левин, 2010)

3. Оценка аффективных и поведенческих нарушений:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983).

4. Оценка вегетативных нарушений:

- Клиническая шкала вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (О.С. Левин, 2003).

5. Оценка качества жизни:

- Опросник качества жизни при болезни Паркинсона (опросник PDQ-39) (Peto V. et al., 1995).

- Оценка степени самообслуживания и повседневной активности больных с болезнью Паркинсона по шкале Шваба и Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1969).

В настоящее исследование было включено 100 пациентов с БП с 1 по 3 стадию по Шкале Хен-Яра. Из них 50 мужчин в возрасте от 35 до 81 года и 50 женщин в возрасте от 42 до 87 лет. Для оценки клинической значимости асимметрии поражения пациенты были разделены на две группы: группа с левосторонним (N=49) и правосторонним преобладанием симптомов (N=51). Для оценки клинической значимости моторной асимметрии на течение БП в зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на 3 группы (акинетико-ригидная, смешанная и дрожательная формы). Для оценки влияния асимметрии поражения на течение БП в зависимости от длительности заболевания пациенты были разделены на 2 группы: длительностью до 5 и до 10 лет. Для оценки влияния моторной асимметрии на течение БП в зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1, 2 и 3 стадию по Хен-Яру. Группы сопоставимы по возрасту, стадии, длительности заболевания, тяжести симптомов. Исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

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

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

	симптомов (n=49)	(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

Распределение всех приведенных в работе количественных данных отличалось от нормального, поэтому для их описания использовали медиану, нижний и верхний квартили - Me [LQ; HQ]. Все пациенты, включенные в исследование, получали агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы в соответствии со стандартами лечения. Как видно из таблицы 1, группы с БП с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов 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.

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). Для оценки терморегуляции у пациентов с БП использовался метод термографического исследования – инфракрасная термография. В рамках исследования асимметрии терморегуляции в группах сравнения оценка кожно-температурной реакции кожи проводилась при помощи термографа «ИРТИС2200С» (Российская Федерация). Интерпретация результатов измерения температуры осуществлялась с помощью программы «IRPreview». Проводилось определение средних значений температуры медиальных поверхностей плеча и предплечья, ладоней, передней поверхности бедер, голеней и стоп обеих нижних конечностей, и разницы температур между ними.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ полученных результатов.

Асимметрия поражения и моторные симптомы при БП

Тяжесть состояния пациентов количественно оценивалась по III части шкалы MDS-UPDRS. Для оценки объективной тяжести моторных симптомов при БП отдельно были подсчитаны баллы по следующим пунктам шкалы MDS-UPDRS: 3.1, 3.2, 3.3а, 3.9-3.14 — аксиальные нарушения, включая нарушения ходьбы и поструральные нарушения, 3.3b-3.3е — ригидность в конечностях, 3.4-3.8 — гипокинезия конечностей, 3.15-3.16 — поструральный и кинетический тремор, 3.17-3.18 — тремор покоя. 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 смешанной форме	35 [23; 44]	24 [15; 34]	0,035
	В общей группе	5 [3; 7]	4 [2;6]	0,215

Ригидность в конечностях, баллы	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 смешанной форме	15 [8; 18]	8 [5; 14]	0,012
Аксиальные нарушения, баллы		5 [3; 7]	5 [2; 8]	0.816
Тремор покоя, баллы		4 [2; 6]	2 [2; 4]	0,270
Постуральный и кинетический тремор, баллы		2 [2; 4]	2 [1; 2]	0,237

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

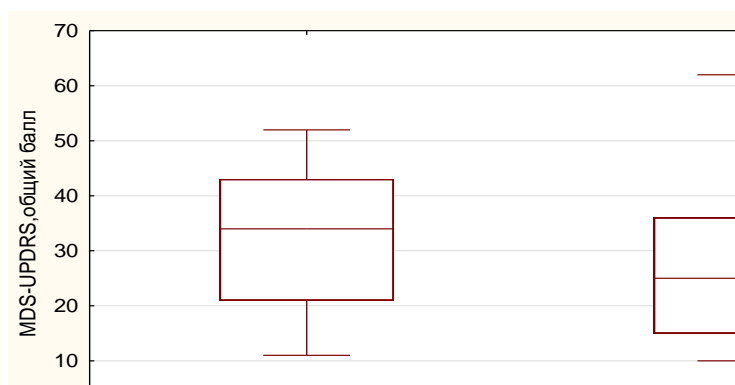


Рисунок 1. Сравнение тяжести моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS у пациентов со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

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

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

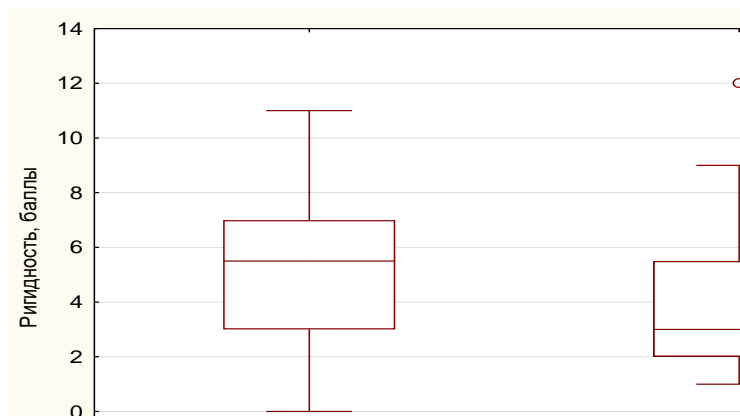


Рисунок 2. Сравнение тяжести ригидности по шкале MDS-UPDRS у пациентов со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

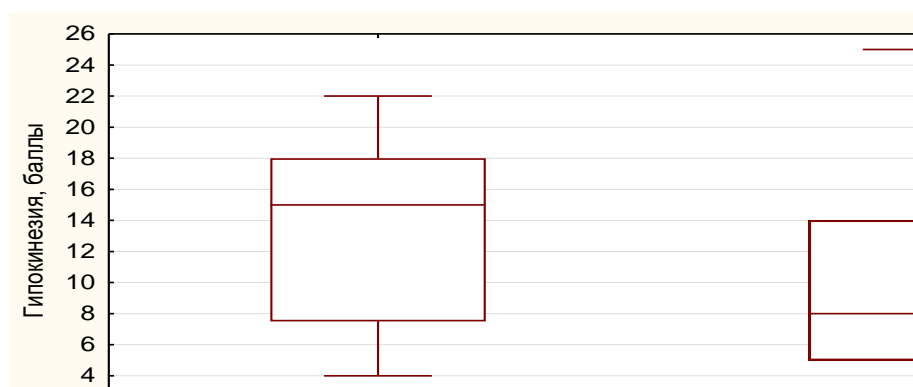


Рисунок 3. Сравнение тяжести гипокинезии по шкале MDS-UPDRS у пациентов со смешанной формой болезни в зависимости от стороны преобладания симптомов

Влияние асимметрии поражения на немоторные проявления болезни Паркинсона

1. Асимметрия моторных симптомов и ее связь с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона

Тяжесть когнитивных нарушений оценивалось по тесту 3-КТ и по шкале MoCA. Результаты оценки представлены в таблице 3.

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
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	4 [4; 5]	5 [5; 5]	0,022
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 моторных симптомов были выявлены более низкие результаты, полученные различия были статистически значимыми ($p = 0,023$) (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 MoCA 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 МоСА, общий балл	27 [26; 28]	27 [26; 29]	0,42
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

При анализе тяжести когнитивных нарушений по шкале МоСА различий между группами получено не было ($p=0,42$). При сопоставлении показателей по отдельным разделам шкалы МоСА, у пациентов в группе с левосторонним преобладанием симптомов, нарушения внимания были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,042$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

2. Асимметрия моторных симптомов и ее связь с аффективными нарушениями при болезни Паркинсона

Выраженность аффективных нарушений оценивалось по шкале тревоги и депрессии HADS. Результаты 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
	на III стадии БП по шкале Хен и Яра	18 [12; 20]	13 [5; 16]	0,043
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 анализе тяжести аффективных нарушений, большая выраженность тревоги и депрессии по шкале HADS наблюдалась в группе с левосторонним преобладанием симптомов на III стадии болезни. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,043$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

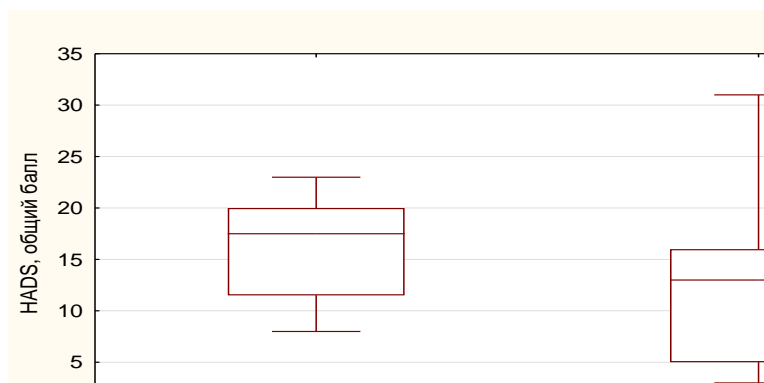


Рисунок 4. Сравнение тяжести симптомов депрессии и тревоги по шкале HADS у пациентов с 3 стадией БП в зависимости от стороны преобладания симптомов

3. Асимметрия моторных симптомов и ее связь с повседневной активностью и качеством жизни при болезни Паркинсона.

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

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

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

	симптомов (n=49)	(n=51)	
Шкала Шваба- Ингланда, %	90 [80; 90]	80 [80; 90]	0,53
Опросник качества жизни больных при БП (PDQ-39), баллы	26 [22; 33]	26 [22; 31]	0,94

При оценке качества жизни и повседневной активности у пациентов с различной стороной преобладания моторных симптомов не удалось выявить статистически значимых различий между группами ($p = 0,53$ и $p = 0,94$).

4. Асимметрия моторных симптомов и ее связь с вегетативными функциями 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 правосторонн им преобладание м симптомов (n=51)	Значе ние p
Шкала вегетативных нарушений при БП, общий балл	В общей группе	6,5 [3,5; 9]	4,5 [2 ;7]	0,043
	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
	В общей группе	2 [0; 3]	1 [0; 2]	0,084

Нарушения мочеиспускания, балл	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		1 [0; 1,5]	0,5 [0; 1]	0,028
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 БП в зависимости от стороны преобладания симптомов, более высокие показатели отмечались у пациентов с левосторонним преобладанием симптомов. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,045$). Аналогичная тенденция сохранялась также в группе пациентов с со смешанной формой болезни ($p = 0,013$).

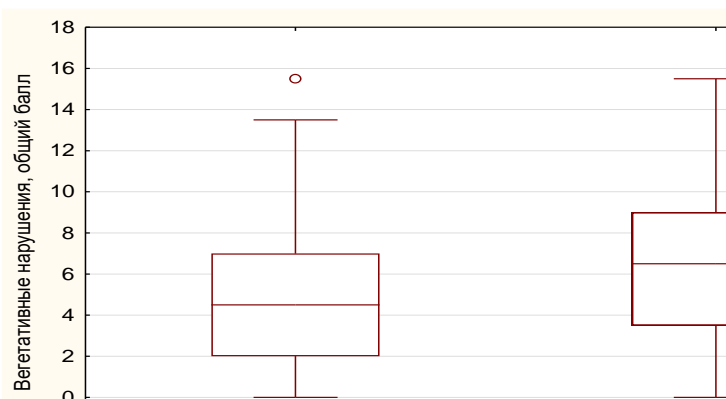


Рисунок 5. Сравнение тяжести вегетативных нарушений у пациентов с БП в зависимости от стороны преобладания симптомов

При анализе нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с БП со смешанной формой болезни в группе с левосторонней с преобладанием симптомов этот вид нарушений был более выражен ($p = 0,045$).

При сравнении нарушений мочеиспускания у пациентов со 2 стадией заболевания, у пациентов с левосторонней доминированием моторных симптомов данные нарушения были более выражены. Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,018$).

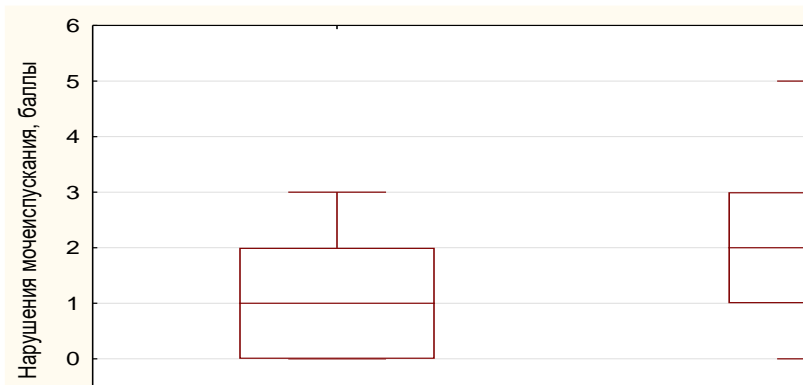


Рисунок 6. Сравнение тяжести нарушений мочеиспускания у пациентов с 2 стадией заболевания БП в зависимости от стороны преобладания симптомов

Следует отметить, что между группами не было обнаружено различий по количеству принимаемых противопаркинсонических препаратов. Анализ суммарных доз принимаемых препаратов и суточных доз отдельных препаратов в группах с правосторонним и левосторонним преобладанием симптомов не выявил статистически значимых различий.

5. Оценка 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 поражением были выявлены статистически значимые различия при сравнении термографических данных, полученных на стороне преобладания симптомов. В группе с левосторонним преобладанием симптомов отмечалась более низкая средняя температура в области средней трети плеча и предплечья, чем в группе с правосторонним преобладанием симптомов ($p < 0,05$).

Таблица 8. Сравнение показателей средней температуры на более пораженной стороне.

Показатели	Сторона преобладания симптомов (более пораженные конечности)		p
	Пациенты с правосторонним поражением	Пациенты с левосторонним поражением	
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 9. Сравнение показателей средней температуры проксимальных и дистальных сегментов рук в группе пациентов с левосторонним преобладанием симптомов

сегмент	Пациенты с БП с правосторонним преобладанием симптомов		p
	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 левосторонним доминированием симптомов статистически значимая разница между проксимальным и дистальным сегментом верхней конечности была выявлена только в более пораженной конечности.

Таблица 10. 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 %).

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 выявлялись 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Коломан И. И., Чимагомедова А. Ш. Влияние асимметрии моторных симптомов на когнитивные функции при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2020. – Т. 120. – №. 10-2. – С. 74-79; 6/3 с. ИФ-0,840
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012010274>**
- 2. Коломан И. И., Левин О. С. Нарушения терморегуляции при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 10-2. – С. 69-75; 7/3,5 с. ИФ-1,017
<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. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 10-2. – С. 80-85; 6/1,2 с. ИФ-1,017
<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. СС Корсакова. – 2022. – Т. 122. – №. 11-2. – С. 19-23; 5/1,6 с. ИФ-1,017
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212211219>**

Результаты доложены на XII Конференции молодых ученых с международным участием «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ», 2021 г., г.Москва.

Список сокращений и условных обозначений

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

MDS-UPDRS – Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений

БП – Болезнь Паркинсона

MoCA – Монреальская шкала когнитивных функций

Тест 3-КТ – три когнитивных нейропсихологических теста

PDQ-39 – Опросник качества жизни при болезни Паркинсона