

Василенко А.Ф., Шамуров Ю.С.

## Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

*Vasilenko A.F., Shamurov Yu.S.*

### Clinical subtypes of Parkinson's disease: motor-nonmotor matching

#### Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) – заболевание, характеризующееся не только двигательными нарушениями, но также синдромами когнитивных и вегетативных расстройств. Очевидна клиническая гетерогенность БП, что требует выделения подтипов. Обследовано 104 пациента с БП. Проведен кластерный анализ с выделением 4 подтипов. Клинические подтипы БП необходимо выделять с учетом как моторных, так и немоторных проявлений заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; кластерный анализ

#### Summary

Parkinson's disease (PD) characterized not only motor but also cognitive and autonomic syndromes. PD is obvious clinical heterogeneity that requires subtyping. We examined 104 patients with PD. Cluster analysis was performed and four subtypes of PD released. Clinical subtypes of PD should be allocated taking into account both motor and nonmotor symptoms of the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease; cluster analysis

#### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся относительно избирательной гибелью определенных подтипов нейронов, в особенности формирующих нигростриарный дофаминергический путь [1]. По мнению С.Н. Иллариошкина с соавт. [2], БП – не единая нозологическая форма, а совокупность самостоятельных (хотя и сходных) нейродегенеративных синдромов, причем эта гетерогенность проявляется на всех уровнях – молекулярном, биохимическом, морфологическом, клиническом [3].

Традиционно клинически на основании двигательного фенотипа выделяются дрожательная и акинетико-ригидная формы БП [4]. Показано, что между этими формами выявляются морфологические отличия: локализация телец Леви в различных отделах головного мозга. Захват 6-[18F]флуоро-L-тирозина при позитронно-эмиссионной томографии, позволяющий оценить обмен дофамина, достоверно коррелирует со степенью ригидности и брадикинезии при БП, такая взаимосвязь отсутствует в отношении тремора, что может объяснить больший эффект препаратов леводопы именно в отношении акинезии и тонуса [5].

БП относится к заболеваниям с расстройствами движений, и в то же время характеризуется обширным комплексом немоторных проявлений. Помимо дефицита дофамина вследствие дегенерации нейронов ЧС при БП в патологический процесс вовлечены ядра ствола обо-

нятельные бугорки, гипоталамус, обширные зоны лимбической системы, новой коры, периферические отделы вегетативной нервной системы. Как выразились Hirsch et al. [6] «мириады» немоторных проявлений продолжают выявляться при БП. Немоторные симптомы влияют на качество жизни, на тяжелых стадиях БП вносят вклад в утрату самостоятельности. Некоторые немоторные симптомы обусловлены нарушением дофаминергической системы и реагируют на лечение препаратами леводопы, другие связаны с патологией холинергических, серотонинергических, норадренергических нейронов.

Клиническое значение немоторных проявлений БП двоякое. Во-первых, с их учетом проводятся многочисленные исследования возможности ранней премоторной диагностики БП. Наличие запоров, гипосмии, нарушение сна в фазу быстрых движений глазных яблок, депрессии относят к синдрому повышенного риска БП. С другой стороны, немоторные симптомы могут быть значимыми для качества жизни, прогрессировать и в значительной степени определять инвалидизацию пациентов. Наиболее сильно влияют на качество жизни такие немоторные проявления как нарушение мочеиспускания, запоры, тошнота, депрессия и тревога, расстройство концентрации внимания, снижение памяти, бессонница и дневная сонливость [7]. Немоторные симптомы, возможно, оказывают больше влияния на состояние здоровья пациентов с БП, чем двигательные [8]. Выявление этих симптомов считается обязательным при ведении пациентов с БП.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных, М(м)

Возраст, лет	62,4(9,2)
Длительность заболевания, лет	5,4 (3,7)
Возраст возникновения моторных симптомов, лет	57,1 (6,5)
Доля больных, принимающих леводопу, %	62,4
Доза леводопы, мг	834 (376)
Доля больных, принимающих АДР, %	71,9
Доля больных, принимающих холинолитики, %	11,9
Доля больных, принимающих амантадин, %	56,4
Доля больных, принимающих ингибиторы КОМТ, %	4,1
Доля больных, принимающих ингибиторы МАО, %	5,8

Таблица 2. Характеристика кластеров БП, М (m)

Показатели	1 кластер P (N=21)	Достоверные различия	2 кластер P (n=36)	Достоверные различия	3 кластер P (N=19)	Достоверные различия	4 кластер P (N=28)	Достоверные различия
Возраст, лет	60,87 (8,44)	3, 4	57,94 (8,24)	3, 4	70,56 (6,46)	1, 2	72,08 (6,60)	1, 2
Возраст начала, лет	56,77 (6,43)	3, 4	54,59 (7,11)	3, 4	63,34 (5,56)	1, 2	68,77 (5,37)	1, 2
Длительность, лет	4,10 (2,02)	2, 3, 4	3,35 (2,39)	1, 3	5,22 (1,56)	1, 2, 4	3,31 (2,18)	1, 3
Ригидность, баллы	8,30 (2,87)	2, 4	3,59 (2,00)	1, 3	8,47 (2,96)	2, 4	4,62 (2,26)	1, 3
Акинезия, баллы	27,31 (3,71)	2, 4	10,71 (4,57)	1, 3	30,56 (7,67)	2, 4	18,92 (3,77)	1, 3
Тремор, баллы	9,42 (5,54)		6,29 (3,92)	3	12,56 (8,59)	2, 4	7,62 (4,52)	3
Устойчивость, баллы	1,13 (0,88)	2, 4	0,12 (0,33)	1, 3, 4	1,24 (1,39)	2	0,77 (0,83)	
СДД*, баллы	0,32 (0,48)	3	0,18 (0,53)	3	1,10 (1,05)	1, 2, 4	0,15 (0,38)	3

\*СДД- синдром дофаминовой дисрегуляции

Поэтому появилась необходимость модификации применявшейся с 80-х годов единой рейтинговой шкалы БП (UPDRS), позволяющей объективно оценивать двигательные расстройства БП. Новая шкала, получившая название MDS-UPDRS, была опубликована в 2008 году [9]. Главной особенностью MDS-UPDRS стала возможность оценки основных немоторных проявлений БП: наличия нарушений психики, сна, тревожно-депрессивных, вегетативных расстройств, болей и других сенсорных ощущений, утомляемости, синдрома дофаминовой дисрегуляции. При сопоставлении результатов оценки немоторных симптомов БП с помощью MDS-UPDRS с более сложными шкалами выявлена как минимум средняя степень корреляции [10], что позволяет сделать вывод о том, что шкала MDS-UPDRS высокоэффективна и релевантна для выявления немоторных симптомов БП [11].

## Материалы и методы

В исследование было включено 104 пациента с БП. Все больные удовлетворяли критериям идиопатической БП. Из исследования были исключены больные, подвергшиеся хирургическому лечению.

Для выявления немоторных и моторных проявлений БП была использована шкала MDS-UPDRS. Пациенты, принимающие противопаркинсоническое лечение,

оценивались во время лучшего состояния, при наличии флюктуаций в период включения. Вычислялся показатель общей эквивалентной дозы леводопы.

При математической обработке материала использовался пакет статистической программы Statistica 6.0. Кластерный анализ осуществлялся методом К средних.

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. На основании определения расстояния между кластерами (Евклидово расстояние) определено, что целесообразно выделить 4 кластера.

Основные показатели подтипов БП представлены в таблице 2. Количество пациентов в кластерах составило 21 (20,2%), 36 (34,6%), 19 (18,3%), 28 (26,9%). Первый и второй кластеры характеризуются началом появления двигательных расстройств в возрасте до 60 лет, при этом, несмотря на сопоставимую продолжительность болезни, первый кластер характеризуется более тяжелыми моторными проявлениями, исключение составил показатель выраженности тремора, в отношении которого не получены достоверные различия между первым и вторым кластерами.

В третий кластер вошли пациенты с развитием БП около 65 лет, в этой группе наблюдаются наиболее тяжелые двигательные расстройства, постуральная неустой-

Таблица 3. Характеристика кластеров БП по немоторным проявлениям, M (m)

	1 кластер (N=21)	Достоверные различия	2 кластер (n=36)	Достоверные различия	3 кластер (N=19)	Достоверные различия	4 кластер (N=28)	Достоверные различия
Когнитивные нарушения, баллы	0,76 (0,67)	4	0,47(0,51)	3, 4	0,92 (0,86)	2, 4	2,02 (0,87)	1, 2, 3
Галлюцинации и психоз, баллы	0,21 (0,63)	2	0,00(0,00)	1, 4	0,08 (0,28)	2	0,33 (1,03)	
Депрессия, баллы	0,78 (0,67)	3	0,71(0,47)	3	1,89 (0,78)	1, 2, 4	0,85 (0,80)	3
Тревога, баллы	0,73 (1,06)	3	0,41(0,71)	3, 4	2,03 (1,01)	1, 2, 4	1,03 (0,91)	2, 3
Апатия, баллы	0,61 (0,84)	3	0,35(0,49)	3, 4	1,47 (1,02)	1, 2, 4	0,69 (0,63)	2, 3
Нарушения сна, баллы	1,12 (0,99)	3	1,02 (0,94)	3	2,13 (1,27)	1, 2, 4	1,38 (1,12)	3
Дневная сонливость, баллы	1,06 (0,82)	3	1,18 (0,81)	3	1,64 (0,71)	1, 2, 4	1,00 (0,82)	3
Боль и др. сенсорные проявления, баллы	1,23 (0,79)	3	1,12 (0,86)	3	2,05 (1,12)	1, 2	1,54 (0,97)	
Усталость, баллы	1,21 (0,92)	2	0,65 (0,79)	1, 3	1,52 (1,24)	2, 4	0,85 (0,69)	3
Нарушения мочеиспускания, баллы	0,29 (0,67)	2, 3, 4	0,82 (0,88)	1, 4	1,15 (1,21)	1, 4	1,89 (0,93)	1, 2, 3
Запоры, баллы	0,88 (0,88)	4	0,53 (0,80)	3, 4	1,15 (0,99)	2, 4	2,41 (0,53)	1, 2, 3
Головокружение при вставании, баллы	0,64 (0,84)	4	0,53 (0,62)	4	0,62 (0,77)	4	1,68 (0,87)	1, 2, 3

Таблица 4. Выраженность моторных и немоторных симптомов БП в кластерах

	1 кластер	2 кластер	3 кластер	4 кластер
Возраст начала	до 60	до 60	после 60	после 60
Моторные	+++	+	+++	++
Акинетико-ригидные	+++	+	+++	++
Тремор	++	++	+++	++
Неустойчивость	+++	+	+++	++
Когнитивные нарушения	++	+	++	+++
Аффективные расстройства	++	++	+++	++
Нарушения сна	++	++	+++	++
Боли	+	+	+++	+++
Вегетативные	+	++	++	+++

чивость, наиболее тяжелый синдром дофаминовой дисрегуляции.

Пациенты четвертого кластера отличаются наиболее поздним возрастом развития заболевания, двигательные симптомы у них выражены относительно умеренно.

Немоторные проявления БП в кластерах представлены в табл. 3. В обоих кластерах с развитием заболевания в более раннем возрасте когнитивные, аффективные, вегетативные нарушения, расстройства сна выражены умеренно. При сопоставлении этих групп между собой выявлено, что в первом кластере достоверно чаще наблюдаются галлюцинации, а во втором – нарушения мочеиспускания.

В группах больных с более поздним развитием БП получены следующие данные. Для третьего кластера характерно развитие таких немоторных проявлений как аффективные нарушения, боли, расстройства сна. Четвертый кластер характеризуется наиболее грубыми когнитивными и вегетативными расстройствами при сопоставлении со всеми другими группами.

Обобщенные данные, характеризующие выраженность моторных и немоторных проявлений БП в кластерах представлены в табл. 4.

В настоящее время выполнено 9 исследований клинических подтипов БП с использованием кластерного анализа [12, 13, 14]. Число пациентов, включенных в

исследования, составило от 44 до 357. Во всех исследованиях диагноз БП устанавливался на основании валидизированных критериев, оценивалась выраженность двигательных расстройств с использованием унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS). 5 исследований включали дополнительные критерии отбора пациентов - либо длительность, либо тяжесть заболевания. Исследования характеризовались значительными отличиями друг от друга не только оцениваемым симптомам, но и по использованным методам статистического анализа. В шести исследованиях изучались когнитивные нарушения, лишь в одном - вегетативные расстройства с помощью опросника. Количество выделенных кластеров составило от двух до пяти [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. По результатам проведенных исследований наиболее четко определены кластеры «позднее начало» и «раннее начало», что подтверждается и в нашем исследовании.

По данным предыдущих исследований группа больных с «поздним началом/быстрым прогрессированием» по разным данным составила от 6 до 64% от всех пациентов, возраст манифестации симптомов варьировал от 61 до 73 лет, в большинстве исследований обнаружена взаимосвязь с акинетико-ригидным фенотипом заболевания, выраженным вовлечением аксиальной мускулатуры. Противоречивые данные для данного кластера получены в отношении двигательных осложнений (часто, иногда) и когнитивных расстройств (отсутствуют, умеренные, выраженные). Кластер «раннее начало/медленное прогрессирование» по размеру колебался от 29 до 61%, средний возраст манифестации двигательных симптомов варьировал от 50 до 59 лет, большинство исследований выявили легкую степень двигательных симптомов и отсутствие когнитивных нарушений. Противоречивые дан-

ные в отношении данного кластера получены о наличии двигательных осложнений (часто, иногда) и депрессии (умеренная, тяжелая).

Несмотря на методологические сложности, кластерный анализ дает несомненные преимущества в выделении подтипов БП. Так, в исследовании без использования кластерного анализа Foltynie T et. al. подтип выделен на основании лишь одного показателя, не позволяя учесть другие характеристики заболевания [23]. Кроме того, понятие «раннее начало» БП по мнению Foltynie T et. al. характеризуется возрастом до 40 лет, в то время как наше исследование с использованием кластерного анализа позволяет говорить о том, что границей выделения подтипов БП является возраст около 60 лет. В этой возрастной группе выделяется два кластера, отличающиеся выраженностью двигательных нарушений.

Можно также выделить подтип БП с немоторными проявлениями - когнитивными, вегетативными расстройствами характеризующийся поздним возрастом начала заболевания.

## Заключение

Таким образом, кластерный анализ позволяет выделить следующие подтипы БП: 1) с ранним началом, 2) с ранним началом и выраженными двигательными нарушениями, 3) с поздним началом и выраженными двигательными нарушениями, 4) с поздним началом и выраженными немоторными расстройствами. ■

*Василенко А.Ф., Шамуров Ю.С., ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Василенко А.Ф., afvas@mail.ru*

## Литература:

1. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003; 39(6):889-909.
2. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И. и соавт. Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1:23-31.
3. Reichmann H., Jost W. Parkinson's disease - Many diseases with many faces. *Journal of Neurology*. 2008;5:1.
4. Bohlhalter S., Kaegi G. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13293.
5. Asari S., Fujimoto K., Miyauchi A., Sato T., Nakano I., Muramatsu S. Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2011; 23:11-35.
6. Hirsch E.C., Jenner P., Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013;28(1):24-30.
7. Duncan G.W., Khoo T.K., Yarnall A.J., et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord*. 2014;29(2):195-202.
8. Hinnell C., Hurt C.S., Landau S., Brown R.G., Samuel M. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2012;27(2):236-41.
9. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129-2170.
10. Gallagher D.A., Goetz C.G., Stebbins G., Lees A.J., Schrag A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):79-83.
11. Lang A.E., Eberly S., Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale experiences in daily living: Longitudinal changes and correlation with other assessments. *Mov Disord*. 2013;28(14):1980-6.
12. van Rooden S.M., Heiser W.J., Kok J.N., Verbaan D., van Hilten J.J., Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25(8):969-78.
13. van Rooden S.M., Colas F., Martinez-Martín P. et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(1):51-8.
14. Eggers C., Pedrosa D.J., Kahraman D. et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One*. 2012;7(10):e46813.
15. Graham J.M., Sagar H.J. A data-driven approach to

- the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord.* 1999;14:10-20.
16. Reijnders J.S., Ehrt U., Lousberg R., Aarsland D., Leentjens A.F. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:379-82.
  17. Lewis S.J., Foltynie T., Blackwell A.D., Robbins T.W., Owen A.M., Barker R.A. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:343-348.
  18. Erro R., Vitale C., Amboni M. et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One.* 2013;8(8):e70244.
  19. Post B., Speelman J.D., de Haan R.J. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008;255:716-722.
  20. Dujardin K., Defebvre L., Duhamel A. et al. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol* 2004;251:1383-1392.
  21. Schrag A., Quinn N.P., Ben Shlomo Y. Heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:275-276.
  22. Gasparoli E., Delibori D., Polesello G. et al. Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:S77-S78.
  23. Foltynie T., Brayne C., Barker R.A. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:138-45.