

Периферическая невропатия и боль при болезни Паркинсона

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Сенсорные расстройства являются частью клинической картины болезни Паркинсона. Боль является частым, но наиболее плохо изученным симптомом при болезни Паркинсона. Характер формирования боли при болезни Паркинсона может иметь как центральный, так и периферический механизмы. Центральный механизм хорошо известен и изучен. Периферический традиционно рассматривается как проявление невропатии и является менее изученным. Проанализированы электронейромиограммы 58 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и 13 здоровых лиц, составляющих контрольную группу, аналогичного возраста и пола. Установлено, что основными признаками невропатии при болезни Паркинсона по данным электронейромиографии являются сокращение амплитуды сенсорного потенциала, увеличение латентного времени проведения нервного импульса и уменьшение его скорости. Показано, что аксоно- и миелинопатия могут выступать причиной болевого синдрома при болезни Паркинсона. Поэтому при выборе терапевтического подхода к коррекции болевого синдрома при болезни Паркинсона необходимо учитывать основные признаки периферических механизмов возникновения боли.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, невропатия, аксоно- и миелинопатия, боль, метилмалоновая кислота, гомоцистеин, электронейромиография.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является самой распространенной нозологической формой паркинсонизма [1–3, 5]. Медленное, но неуклонное прогрессирование этого заболевания, недостаточная эффективность лечения на поздних стадиях, тяжелая инвалидизация, неизбежно наступающая у всех больных, превращают болезнь Паркинсона в серьезную медико-социальную проблему, требующую всестороннего и интенсивного изучения. Ядро клинической картины при болезни Паркинсона составляют двигательные нарушения, при этом ряд других клинических проявлений, так называемых немоторных симптомов, могут существенно осложнять течение заболевания. К ним относят эмоциональные, когнитивные, вегетативные, сенсорные нарушения, а также психотические расстройства [1–3]. Сенсорные нарушения довольно часто встречаются в клинической картине болезни Паркинсона. Боль является частым, но наиболее плохо изученным, а также важным, приносящим значительный дискомфорт симптомом при болезни Паркинсона [16]. Болевой синдром может быть настолько выраженным, что будет превосходить по значимости имеющиеся двигательные нарушения. Джеймс Паркинсон отмечал, что боль может стать первым симптомом заболевания [6]. Болевые синдромы являются частью клинической картины болезни Паркинсона [8]. При болезни Паркинсона была показана периферическая деафферентация, которая может играть важную роль в патогенезе чувствительной (сенсорной) дисфункции [13–15]. У пациентов с болезнью Паркинсона были отмечены: увеличение тактильных и тепловых порогов, значительное сниже-

ние болевого порога на механические раздражители, а также множественные потери нервных волокон эпидермиса и телец Мейснера [11]. При исследовании нервной проводимости было выявлено сокращение амплитуды сенсорного потенциала и снижение скорости проведения импульсов по чувствительным и вегетативным нервным волокнам при отсутствии характерных для этого состояния симптомов [4, 12]. По мере прогрессирования заболевания болевой синдром характеризуется разнообразными болевыми феноменами, сочетая в себе черты центральной и периферической боли. Периферические механизмы боли реализуются как следствие развития смешанной невропатии (преимущественно аксонопатии) сенсорных и моторных волокон. Болевые синдромы могут сопровождать двигательные расстройства на разных стадиях болезни Паркинсона и нередко опережать их. В настоящее время трудно переоценить значение внедрения препаратов леводопы в терапию болезни Паркинсона для снижения инвалидности пациентов. Без лечения леводопой 60% больных через 10 лет становятся инвалидами, на фоне терапии процент таких больных составляет около 20. Через 11–15 лет это соотношение составляет 80 к 40% в пользу пациентов, которые принимают препараты Л-дофа [15]. И сейчас, пожалуй, за редким исключением, нет пациентов на развернутых стадиях болезни, которые не принимали бы эти препараты. Исследование эффективности длительного приема леводопы при раннем назначении препарата выявило увеличение продолжительности жизни больных по сравнению с этим показателем у пациентов, принимавших другие антипаркинсониче-

ческие средства. Вместе с тем, обозначился целый ряд проблем, которые по своему влиянию на качество жизни пациента и его повседневную активность могут порой выходить на первое место по сравнению даже с двигательными нарушениями. Они включают депрессию, когнитивные нарушения, сенсорные расстройства, психотические расстройства, нарушения сна и ряд других. Предполагается, что наличие периферической невропатии является частью клинической картины болезни Паркинсона и как следствие приема повышенных доз препаратов, содержащих леводопу. Тяжесть периферической невропатии вероятно связана с повышенным приемом леводопы и повышенным уровнем метилмалоновой кислоты. Повышенный уровень метилмалоновой кислоты и гомоцистеина может привести к периферической невропатии. Повышение уровня метилмалоновой кислоты может возникнуть в результате дефицита кобаламина и в результате использования леводопы [13].

Цель исследования. Установить взаимосвязь аксоно- и миелопатии с болевым синдромом, длительностью болезни, моторными осложнениями, концентрацией метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в плазме крови при болезни Паркинсона.

Материалы и методы. Обследовано 58 больных болезнью Паркинсона, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу вошли 39 больных (9 женщин) в возрасте от 43 до 82 лет, предъявляющих жалобы на различные проявления болевого синдрома и страдающих идиопатическим паркинсонизмом. Во 2-ю группу вошли 19 больных, не предъявляющих жалобы на боль, страдающих идиопатическим паркинсонизмом такого же возраста и пола. Третью (контрольную) группу составили 13 здоровых лиц аналогичного возраста и пола. За основу при постановке диагноза болезни Паркинсона были взяты критерии банка мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [9]. Продолжительность заболевания в 1-й и 2-й группах составила от 1 до 17 лет. Из 58 пациентов 10 имели 1–1,5 стадию болезни, 21 пациент – 2–2,5 стадию, 23 пациента – 3–3,5 стадию и у 4 больных диагностирована 4 стадия. При наличии моторных флуктуаций стадия болезни оценивалась в периоде «выключения». Для оценки выраженности боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), для сенсорно-дискриминативного и аффективно-мотивационного компонентов боли использовали опросник боли Мак-Гилла [10], для диагностики невропатической боли – опросник DN4 [7], тяжесть моторных осложнений оценивали по разделам унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS). Всем больным была проведена электронейромиография (ЭНМГ) срединного, малоберцового, большеберцового и икроножного нервов. Уровень метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в плазме крови исследовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Кроме того, для оценки показателей ЭНМГ нами была разработана специальная рейтинговая шкала. При

изменении показателей ЭНМГ (латентного времени, амплитуды и скорости проведения импульса) до 30% от контрольных значений – выраженность невропатии определялась как легкая, или 1 балл; от 30 до 50% – умеренная, или 2 балла, 50% и более – выраженная, или 3 балла. Распределение пациентов в соответствии с возрастом и клиническими характеристиками представлены в таблице 1. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета Statistica 8.0 (Statsoft Inc., USA).

Таблица 1

Распределение пациентов в соответствии с возрастом и клиническими характеристиками

Показатель	I группа, n=39	II группа, n=19
Возраст больных	63,5±9,5	67,5±9,1
Длительность болезни	6,1±3,6	4,3±3,1
Стадия по Hoehn and Yahr	2,5±0,6	2,1±0,7
UPDRS	64±26*	49±24*
Суточная доза Л-дофа, мг	857±464*	556±311*
Длительность дофаминергической терапии, лет	7,2±4,5	4,1±3,6
Наличие флуктуаций, %	42*	17*
Наличие дискинезий, %	34*	12*
Шкала Гамильтона, балл	24±16	16±9
Уровень метилмалоновой кислоты, мкмоль/л (норма до 0,5)	3,9±1,8*	0,4±0,2*
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л (норма до 12)	17,5±5,1*	7,3±1,9*

Примечание: * – различия между I и II группами, $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После проведения ЭНМГ (табл. 2) у 39 пациентов 1-й группы выявлены признаки смешанной невропатии (преимущественно аксонопатии) моторных и сенсорных волокон срединных, малоберцовых, большеберцовых и икроножных нервов с обеих сторон. Так, выявлено сокращение амплитуды сенсорного потенциала, увеличение латентного времени и уменьшение скорости проведения импульса. Невропатия легкой степени (1 балл) определялась у 18 пациентов, средней степени (2 балла) у 12 пациентов, выраженная невропатия (3 балла) у 9 пациентов.

Установлена достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь между выраженностью периферической невропатии и интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале ($r = 0,51$) и ранговым индексом боли по опроснику боли Мак-Гилла ($r = 0,44$); между выраженностью периферической невропатии и длительностью болезни ($r = 0,37$); между концентрацией уровня метилмалоновой кислоты в крови и суточной дозой леводопы ($r = 0,78$), рис. 1; между выраженностью пе-

Таблица 2

Показатели электронейромиографии обследованных больных и здоровых лиц

Группа	Латентное время, м/с		Амплитуда, мВ		Скорость проведения импульса, м/с	
	нервы					
	моторн.	сенсорн.	моторн.	сенсорн.	моторн.	сенсорн.
I	n. peron. 7,5±3,4*	n. suralis 4,8±3,0*	n. peron. 2,2±1,1*	n. suralis 6,7±3,4*	n. peron. 27,3±8,8*	n. suralis 29,0±9,6*
	n. tibialis 7,1±3,1*	n. median. 3,9±0,8*	n. tibialis 3,5±1,7*	n. median. 15,0±4,0*	n. tibialis 27,3±8,4*	n. median. 35,0±7,6*
	n.median. 4,05±0,7		n. median. 3,1±1,7*		n. median. 25,0±9,7	
II	n. peron. 3,9±0,2*	n. suralis 3,1±0,4*	n. peron. 4,0±1,3*	n. suralis 12,0±2,5*	n. peron. 49,0±4,3*	n. suralis 45,0±4,8*
	n. tibialis 4,5±0,2*	n. median. 3,0±0,7*	n. tibialis 5,6±0,4*	n.median. 25,0±4,5*	n. tibialis 46,0±2,6*	n. median. 57,0±6,3*
	n. median. 4,1±0,3		n. median. ,0±0,6*		n. median. 55,0±6,1	
III	n. peron. 3,3±0,9	n. suralis 2,7±0,4	n. peron. 5,4±1,2	n. suralis 18,0±4,7	n. peron. 51,0±5,4	n. suralis 47,0±4,4
	n. tibialis 4,0±0,7	n. median. 3,1±0,2	n. tibialis 9,8±1,6	n. median. 29,0±5,7	n. tibialis 49,5±6,2	n. median. 61,0±5,2
	n. median. 3,5±0,5		n. median 5,9±2,1		n. median. 56,0±4,3	

Примечание: * – различия между I и II группами, $p < 0,05$.

риферической невропатии и концентрацией уровня метилмалоновой кислоты в крови ($r=0,89$), рис. 2.

Интенсивность боли в конечностях была достоверно ($p < 0,01$) ниже в периоде «включения» по сравнению с периодом «выключения», особенно в отношении

дистонической боли ($p < 0,0001$). Также была выявлена положительная связь между тяжестью моторных флуктуаций и выраженностью боли по шкале ВАШ ($r=0,41$; $p < 0,05$), однако отсутствовала связь наличия моторных флуктуаций с тяжестью периферической

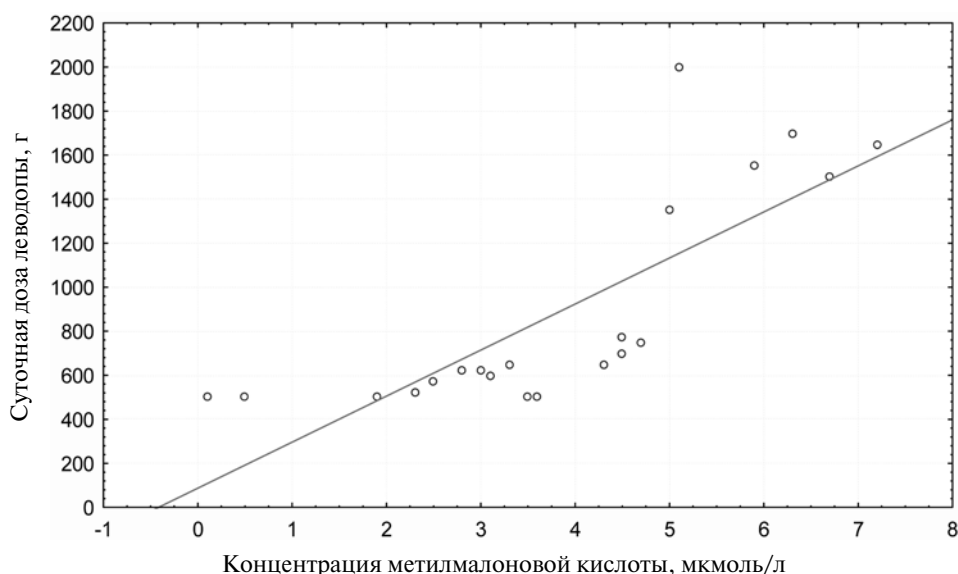


Рис. 1. Зависимость концентрации метилмалоновой кислоты крови от суточной дозы леводопы

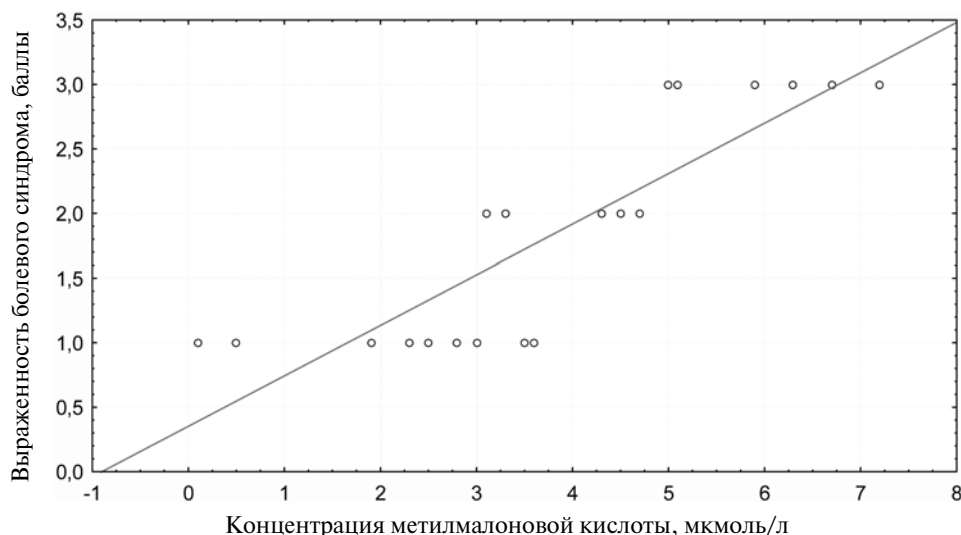


Рис. 2. Зависимость выраженности болевого синдрома от концентрации метилмалоновой кислоты

невропатии. Во второй группе у 4 пациентов была выявлена невропатия легкой степени, которая протекала бессимптомно, и пациенты не предъявляли жалобы на различные проявления болевого синдрома. Полагают, что в большинстве случаев боль при БП имеет центральный невропатический характер и отражает дисфункцию базальных ганглиев, которые через связи с корковыми и стволовыми структурами участвуют в модуляции сенсорной, в том числе ноцицептивной афферентации. Нами показано, что периферическая деафферентация при болезни Паркинсона может играть важную роль в патогенезе чувствительной (сенсорной) дисфункции. Периферические механизмы боли реализуются как следствие развития смешанной невропатии (преимущественно аксонопатии) сенсорных и моторных волокон. Тяжесть периферической невропатии вероятно связана с повышенным приемом леводопы и повышенным уровнем метилмалоновой кислоты и гомоцистеина.

Заключение. Между периферической невропатией и болью, моторными осложнениями, концентрацией метилмалоновой кислоты и гомоцистеина при болезни Паркинсона существует положительная корреляционная связь. Аксоно- и миелінопатия, вероятно, является причиной болевого синдрома. Периферическая невропатия может играть важную роль в формировании болевого синдрома и основных проявлений болезни. Тяжесть периферической невропатии, вероятно, связана с повышенным приемом леводопы и повышенным уровнем метилмалоновой кислоты и гомоцистеина. Повышенный уровень метилмалоновой кислоты может привести к периферической невропатии. Повышение уровня метилмалоновой кислоты может возникнуть в результате дефицита кобаламина и в результате использования леводопы.

Литература

1. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. – М.: МЕДпресс, 1999. – 416 с.
2. Иллариошкин, С.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений / под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. – М.: ООО Диалог, 2008. – 405 с.
3. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко. – М.: Миклош, 2006. – 216 с.
4. Литвиненко, И.В. Аксоно- и миелінопатия при болезни Паркинсона, как причина болевого синдрома / И.В. Литвиненко, А.В. Бобков // «Поленовские чтения»: мат. IX Всерос. научн.-практ. конф.: тез. докл. – СПб, 2010. – С. 412.
5. Шток, В.Н. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток [и др.] – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 606 с.
6. Паркинсон, Дж. Эссе о дрожательном параличе / Дж. Паркинсон; пер. с англ. М.В. Селиховой, ред. И.В. Литвиненко. – СПб.: ВМА, 2010. – 82 с.
7. Bouhassira, D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira [et al.] // Pain. – 2005. – Vol. 114. – P. 29–36.
8. Defazio, G. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study / G. Defazio [et al.] // Arch. neurol. – 2008. – Vol. 65, № 9. – P. 1191–1194.
9. Gibb, W. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease / W. Gibb, A. Lees // J. neurol. neurosurg. psychiatry. – 1988. – Vol. 51. – P. 745–752.
10. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // Pain. – 1975. – Vol. 1. – P. 277–299.
11. Nolano, M. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation / M. Nolano [et al.] // Brain. – 2008. – 131, № 7. – P. 1903–1911.
12. Ohsawa, Y. Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients / Y. Ohsawa [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 65, № 3. – P. 459–462.
13. Toth, C. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease / C. Toth [et al.] // Movement Disorders. – 2008. – Vol. 23, № 13. – P. 1850–1859.

14. Toth, C. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease / C. Toth [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68, № 7. – P. 28-36.
15. Urban, P. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy / P. Urban [et al.] // Movement disorders. – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 1748–1752.
16. Zweig, R.M. Sensory symptoms / R.M. Zweig, D. Elliott // Parkinson's disease: diagnosis and clinical management / Ed. by S.A. Factor, W.J. Weiner. – 2 ed. – N.-Y.: Demos, 2008. – P. 65–76.

I.V. Litvinenko, A.V. Bobkov

Peripheral neuropathy and pain in Parkinson's disease

Abstract. Sensory disturbances are a part of the clinical pattern of Parkinson's disease. Pain is a common but the worst studied symptom of patients with Parkinson's disease. The pain in case of Parkinson's disease is formed by as central so as peripheral mechanisms. The central mechanisms is known and studied well. The peripheral mechanisms are traditionally considered as manifestation of neuropathy, and they are studied less. The electromyogrammes of 58 patients suffering from Parkinson's disease and 13 healthy persons of the same age and gender of a control group were analyzed. The main sings of neuropathy at Parkinson's disease, based on electromyography examination are reduction of sensory potential of it amplitude, increasing of latency of impulse conduction and reduction of it velocity were shown in this investigation. This work reveals that one of the reasons of the pain syndrome at Parkinson's disease can be axon- and myelinopathy. Therefore of the choice of the treatment approach for correcting pain syndrome at Parkinson's disease it is necessary to take into account the main signs of peripheral mechanisms of the origin of pains.

Key words: Parkinson's disease, pain, polyneuropaty, axon- and myelinopathy, electromyography examination, methylmalonic acid, homocysteine.

Контактный телефон: 8 (812) 926-77-17; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru