

ХАДЗИЕВА
ХАДИ ИЗМАИЛОВНА

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Черникова Ирина Владимировна

Официальные оппоненты: Левин Олег Семенович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и
мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ

Труфанов Артем Геннадьевич
доктор медицинских наук, преподаватель кафедры
нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-
медицинская академия им. С.М. Кирова» МО

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ

Защита состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208. 054. 02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, дом12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона является многофакторным заболеванием, и за главную роль в патогенезе конкурируют как экзогенные, так и эндогенные факторы [Иллариошкин С.Н., 2017; Isaacson SH., 2019]. Основной патоморфологической характеристикой БП считается образование в ЦНС цитоплазматических включений нерастворимой формы альфа-синуклеина-телец Леви с дальнейшим развитием дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции [Литвиненко И.В., Труфанов А.Г., 2016; Trist B.G., 2019]. Предполагается, что одним из ведущих инициаторов дегенерации дофаминергических нейронов являются процессы окислительного стресса и развивающаяся митохондриальная дисфункция [Lazzari et al., 2018; Sulzer et al., 2013; Andersen et al., 2004]. Это подтверждается исследованием патоморфологических образцов тканей черной субстанции пациентов с болезнью Паркинсона, в которых выявлен повышенный уровень окисленных белков, липидов и ДНК [Литвиненко И.В., 2017; Guo et al., 2018]. Причины высокой восприимчивости черной субстанции к окислительному стрессу еще не полностью выяснены.

На сегодняшний день в научном сообществе продолжает быть актуальной концепция Н.Враак. Согласно гипотезе, немецкого ученого, при БП синуклеиновая паталогия следует шестиступенчатой каудально-ростральной схеме распространения, проявляясь гипосмией, ортостатической гипотензией и запорами – на первой и второй стадии; классическими двигательными нарушениями – на третьей и четвертой стадии; нарушением сна, памяти и аффективными расстройствами – на пятой и шестой стадии [Del Tredici K., Braak H., 2020; Braak H. et al., 2003]. Таким образом, для БП характерно нарушение функции не только дофаминергической, но и холинергической, норадренергической и серотонинергической медиаторных систем [Иллариошкин С.Н., 2017]. За этими публикациями последовали обширные клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о различных нарушениях обоняния, дисфункции желудочно-кишечного тракта, синуклеинопатии в периферическом отделе вегетативной нервной системы у пациентов с БП.

Однако не у всех пациентов развитие БП укладывается в систему, предложенную Браак. У некоторых пациентов на ранних стадиях заболевания

наблюдается нарушение внимания, дизрегуляторные и зрительно-пространственные нарушения. Также встречаются пациенты с одновременным развитием аффективных и двигательных нарушений.

В этой связи, можно полагать, что система стадирования развития БП по Braak описывает только конкретную подгруппу пациентов с ранним началом и длительной продолжительностью заболевания. Не все пациенты соответствуют стереотипному паттерну распространения телец Леви: около 39% из общего числа пациентов с БП [Левин О.С., 2017].

Идентификация подтипов БП получила одну из самых приоритетных рекомендаций в клинических исследованиях БП, поскольку это может помочь понять механизмы основного заболевания, предсказать течение болезни и облегчить разработку более эффективных индивидуализированных терапевтических стратегий [Левин О.С., 2020; Sieber В., 2014; Armstrong, M.J, 2020].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время установлено, что полиморфизм БП как клинического синдрома зависит от особенностей поражения ЦНС. Выделяют три основных пути распространения телец Леви в упомянутом патологическом процессе: стволовой, в клинической картине которого доминирует нарушения сна или вегетативная дисфункция; лимбический – с преобладанием аносмии, депрессии, тревоги, боли или утомляемости; корковый или «диффузно-злокачественный тип» с когнитивными нарушениями и апатией на первом плане [Васенина Е.Е., Левин О.С., 2020; Raja К., 2020].

Такое подразделение объясняет мнение ученых о БП как о более благоприятном нейродегенеративном заболевании, и в то же время, на примере коркового типа (диффузная злокачественная форма), что могут быть пациенты и с более агрессивным течением. В связи с этим возникла необходимость в определении не только клинических, но и мультимодальных биомаркеров, позволяющих идентифицировать неоторный подтип БП [Васенина Е.Е., 2020; Иллариошкин С.Н., 2019; Тимофеева А.А., 2017; Fereshtehnejad S.M., 2015; Arabambi В., 2019].

Известно, что БП протекает на фоне окислительного стресса и во многих работах показано повышение уровня следующих параметров редокс-баланса: 8-ОН-дезоксигуанозина, малонового диальдегида и гидропероксид липида

[Федорова Т.Н., 2017; Graciun E.C., 2016; Naduthota R.M., 2017; Tapias V., 2019]. Также имеются исследования антиоксидантной системы, по результатам которых выявлены статически значимые изменения активности СОД, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатиона и каталазы [Kaig R., 2019]. Однако при обзоре литературы мы не встретили работ, где проведены сопоставления параметров редокс-баланса с клиническими проявлениями. В этой связи особый интерес представляет идентификация подтипов БП согласно особенностям редокс-баланса, поскольку это может помочь в понимании механизмов основного заболевания, предсказать течение и облегчить разработку при выборе антиоксидантной терапии.

Все вышеизложенное позволило нам определить цель и задачи диссертационной работы.

Цель исследования

Совершенствование тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона и мультисистемными дегенерациями с использованием комплекса клиничко-биохимических критериев и разработка стратифицированного подхода при выборе антиоксидантной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить сопряженность клинических проявлений с нозологической формой паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией
2. Выявить особенности изменений параметров редокс-баланса у пациентов с паркинсонизмом в зависимости от нозологической формы
3. Сопоставить показатели окислительного стресса с особенностями клинических проявлений у пациентов с синдромом паркинсонизма
4. Выявить клиничко-биохимические подтипы болезни Паркинсона с учетом амнестических, клинических и биохимических данных (показатели окислительного стресса)

Научная новизна исследования

Проанализирована сопряженность клинических проявлений с нозологической формой паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, мульти-

системной атрофией и кортикобазальной дегенерацией. Установлена статистически значимая взаимосвязь между развитием моторных и немоторных проявлений у пациентов с паркинсонизмом.

На основании кластерного анализа по показателям редокс-баланса у пациентов с синдромом паркинсонизма показана корреляция клинических проявлений с изменениями параметров окислительного стресса. Разработан подход, который позволяет определить подтип БП и страфицированный подход к лечению.

Теоретическая и практическая значимость

У пациентов с паркинсонизмом дана оценка значимости моторных и немоторных проявлений в зависимости от нозологической формы.

Определен характер нарушений редокс-баланса у пациентов при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии и кортикобазальной дегенерации.

Показана статистически значимая взаимосвязь между изменениями параметров окислительного стресса с клиническими проявлениями у пациентов с паркинсонизмом.

Выделенные клиничко-биохимические подтипы болезни Паркинсона позволяют на фоне существующих возможностей максимально индивидуализировать стандарты терапии.

Методология и методы исследования

Объектом исследования были пациенты с нейродегенеративным паркинсонизмом. Всего в исследование были включены 111 пациентов и 18 субъектов контрольной группы. В группу пациентов входили больные с БП (n=72), кортикобазальной дегенерацией (КБД) (n=9), мультисистемной атрофией (МСА) (n=30). Проведен сбор анамнеза пациентов, детальный анализ клинической картины, МРТ головного мозга. Изучено состояние системы прооксиданты-антиоксиданты в плазме крови, эритроцитах и лимфоцитах. Результаты лабораторных данных сопоставлялись с клиническими характеристиками. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, клиничко-диагностических методов исследования и обработки научных данных; включает в себя ретроспективное и проспективное когортное наблюдение по типу «случай-контроль» в соответствии с современными требованиями к научно-

исследовательской работе. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4.

Положения, выносимые на защиту

1. При ведении пациента с синдромом паркинсонизма в рамках нейродегенеративных заболеваний обязателен учет типичных и атипичных клинических симптомов, характер немоторных проявлений, поиск типичных патогномоничных изменений по данным нейровизуализации, так как такой комплексный подход позволяет повысить точность определения нозологической формы с прогнозированием типа течения.

2. Болезнь Паркинсона и мультисистемные дегенерации протекают на фоне хронического окислительного стресса. Однако интенсивность генерации активных форм кислорода и мобилизация антиоксидантной защиты не зависят от нозологической формы или типа протеинопатии, а больше коррелируют со степенью вовлеченности структур головного мозга в патологический процесс, о чем можно судить по спектру клинических проявлений.

3. Болезнь Паркинсона - клинически и биохимически гетерогенное заболевание. Изменения параметров редокс-баланса коррелируют с клиническими фенотипами у пациентов с болезнью Паркинсона.

4. На основании выявленных корреляций показателей редокс-баланса с клиническими проявлениями разработан диагностический подход, позволяющий определить клинко-биохимический подтип болезни Паркинсона и страфифицированный подход к лечению, на фоне существующих возможностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой целей и задач, использованием в работе лабораторных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе данных.

Личный вклад автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Отобраны больные, проведены сбор анамнеза, оценка неврологического статуса с использованием клинических шкал. Автором лично проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, содержащего 301 источник, из них 44 отечественных и 281 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и содержит 18 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации цели и задач исследования было обследовано 129 человек и сформированы две основные клинические группы. Группа А (основная) – 111 пациентов (м/ж-46/65) с синдромом паркинсонизма нейродегенеративной этиологии. Группа В (контрольная) – 18 (м/ж-10/8) клинически здоровых добровольцев. Синдром паркинсонизма диагностировали на основании общепринятых критериев, при наличии брадикинезии с ригидностью и/или тремором покоя. С целью исключения соматической патологии выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования. Нейровизуализационные исследования – МРТ головного мозга – с целью исключения вторичного (симптоматического) паркинсонизма.

Пациенты, которые соответствовали критериям включения проходили процедуру забора крови на определение показателей редокс-баланса (таблица 1) в плазме, мононуклеарной и эритроцитарной фракциях крови после подписания информированного согласия.

Таблица 1 – Биохимические показатели, определенные у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом и здоровых лиц

Показатели	Биоматериал	Плазма крови	Мононуклеарная фракция крови	Эритроциты крови
Малоновый диальдегид (МДА)		+		+
Нитриты/нитраты (NO_x^-)		+		
Супероксиддисмутаза/супероксидустаняющая активность (СОД/СУА)		+	+	+
Каталаза/скорость утилизации гидропероксида (каталаза/ $V_{H_2O_2}$)		+	+	+
Глутатионпероксидаза (ГПО)		+	+	+
Глутатион-S-трансфераза (ГСТ)			+	+
Глутатионредуктаза (ГР)			+	+
Восстановленный глутатион (GSH)				+
Церулоплазмин (ЦП)		+		
Миелопероксидаза (МПО)			+	
НАДФН-оксидаза			+	
Внеэритроцитарный гемоглобин		+		
Суммарная пероксидазная		+		

Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ определяли спектрофотометрически [Стальная И.Д.,1977]. Уровень NO оценивали, измеряя содержание стабильных метаболитов оксида азота, нитритов/нитратов (No_x) [Голиков П.П.,2004]. Для определения активности СОД/СУА применяли спектрофотометрический метод ингибирования супероксиддисмутазой аутоокисления адреналина в адренохром в условиях генерации супероксидного анион-радикала в щелочных условиях (Сирота Т. В.,1999). Активность каталазы определяли по расходу субстрата (H_2O_2), способного образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс желтого цвета (Королюк М.А.,1988). Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидропероксида трет-бутила (Моин В.М.,1986). Определение активности глутатион-S-трансферазы основано на оценке скорости реакции ферментативного образования GS-2,4-динитробензола в реакции восстановленного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ) (Habig W.H.,1974). Активность глутатионредуктазы определяли спектрофотометрическим методом (Юсупова Л.Б.,1989). Метод определения основан на

окислении субстрата пара-фенилендиамина (р-ФДА) церулоплазмином с образованием окрашенных продуктов. Суммарную пероксидазную активность внеклеточных пероксидаз определяли колориметрически (Лукаш А.И.,1996). Определение активности миелопероксидазы (МПО) основано на спектрофотометрическом методе (Саидов М.З.,1991).

Клинико-неврологическое обследование пациентов проводилось по специально разработанному протоколу, включающим паспортную часть, анамнестические данные, неврологический статус и оценку клинических признаков по следующим клиническим шкалам: 1)шкала Хен-Яра (Hoehn, Yahr, 1967) для оценки тяжести заболевания без выделения промежуточных стадий; 2)краткая шкала оценки психического статуса MMSE (M.F.Folstein и соавт., 1973) с выполнением предлагаемых инструкций; 3)тест Шульте использовался с целью определения устойчивости внимания и динамики; 4)тест рисования часов по T.Sunderland и соавт.(1989г.) – количественная оценка производилась по 10-балльной шкале; 5)батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД, Dubois V. и соавт., 1999); 6) шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (методическая разработка, подготовленная на кафедре неврологии ГОУ ДПО РМАПО проф., д.м.н. Н.В.Федоровой и аспирантом кафедры А.Ю. Яблонской) ; 7)шкала оценки тревоги Спилберга (C.D.Spilberger и соавт., 1961)-для оценки реактивной и личностной тревоги; 8)шкала депрессии Гамильтона (M.Hamilton и соавт., 1960); 9)анкета дневной сонливости (EpworthSleepinessscale, M.W.Johns, 1991); 10)шкала оценки сна при болезни Паркинсона (PDSS-2, Trenkwalder-and Chaudhuri, 2010); 11) опросник Postuma (The REMSleepBehaviorDisorderSingle-Question-Screen (RBD1Q) .

Все пациенты из первой группы (с синдромом паркинсонизма) были распределены по подгруппам в зависимости от нозологической формы паркинсонизма: БП, МСА, КБД с учетом общепринятых критериев.

Диагноз болезни Паркинсона (БП) выставлялся согласно критериям «Parkinson's Disease Society Brain Bank», изложенных в приложении 1. Диагноз мультисистемной атрофии (МСА) выставлялся на основании критериев, разработанных в 1999 г. S.Gilman и соавт., которые пересмотрены в 2008 году (приложении 2). Диагноз кортикобазальной дегенерации (КБД) выставлялся на основании критериев диагностики КБД (по W.Oertel and N.Quinn), изложенных в приложении 3.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в т.ч. с критерием Краскела-Уолиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Помимо оценок критерия Пирсона Хи-квадрат, вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков по V-коэффициенту Крамера. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии с оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Помимо вышеперечисленных статистических методов, был использован ROC-анализ, а также бутстреп-метод с генерацией 1млн. выборок методом Монте-Карло распределения частот в клетках таблицы сопряженности, позволявший установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций обоих признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основную выборку исследования составили пациенты с БП и МСА. Эти нозологические формы относятся к подгруппе синуклеинопатий по гистохимической классификации нейродегенеративных заболеваний и имеют преимущественно спорадический характер развития. Не включены в исследование пациенты с деменцией с тельцами Леви (ведется дискуссия об объединении БП и деменции с тельцами Леви в единую нозологию) и прогрессирующим надъядерным параличом (из-за отсутствия статистически значимого количества наблюдений).

По данным клинического осмотра и результатам МРТ головного мозга правильный диагноз нозологической формы синдрома паркинсонизма был выставлен у 58% пациентов (64 больных), в остальных случаях (42% пациентов)

был выявлен нетипичный синдром, требовавший поиска дифференциально-диагностических критериев.

Верификации диагноза у 17% (18 пациентов) способствовало выявление гиперэхогенности черной субстанции с увеличением площади, которая превышала пороговую транскраниальной сонографии. Для правильной постановки диагноза в 25% случаев (29 больных) потребовалось проспективное наблюдение больных в течение 1,5-2,5 лет, в связи с отсутствием в дебюте заболевания диагностических критериев. При этом, в 13 случаях верифицирована БП, в 4 случаях – КБД, в 12 случаях – МСА.

Изучение особенностей дебюта заболевания, двигательных и недвигательных симптомов в зависимости от нозологической формы паркинсонизма методом таблиц сопряженности и оценкой χ^2 показало, что больше половины пациентов имеют типичное «классическое» развитие заболевания. Однако у половины пациентов в нашей выборке отмечалось нетипичное течение болезни в дебюте и позднее присоединение патогномичных признаков. Это свидетельствует о фенотипическом разнообразии как БП, так и МСА с КБД. С целью получения дополнительных дифференциально-диагностических критериев нозологической формы синдрома паркинсонизма было решено оценить параметры ОС (с учетом патогенеза БП) у пациентов 4 групп с их дальнейшим сравнением.

Таблица 2 – характеристика группы: по полу, возрасту и нозологической форме заболевания (n=111)

Группа/нозологическая форма	количество больных	средний возраст, лет ($m \pm \sigma$)	соотношение по полу (м/ж)
I-болезнь Паркинсона	72	66,0 \pm 6,7	29/43
II-мультисистемная атрофия	30	61,1 \pm 5,8	12/18
III-кортикобазальная дегенерация	9	57,0 \pm 4,3.	3/6
IV-контроль	18	55,1 \pm 9,1	10/8

Установлено, что в плазме крови у пациентов с синдромом паркинсонизма наблюдаются статистически значимые ($p < 0,05$) изменения следующего характера: повышение уровня МДА на 88-112%; снижение активности ГПО на 91-94%;

снижение активности ГПО на 91-94%; достоверное повышение уровней внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) и суммарной пероксидазной активности (СПА). В лимфоцитах крови этих пациентов выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения: резкая активация СОД с увеличением активности фермента в 7,6-12,9 раз (наибольшая напряженность - при КБД и МСА); увеличение активности каталазы на 32-98%; снижение активности ГПО на 71-77% ; существенная активация GST; резко увеличенная активность ГР (при МСА намного выше); активность НАДФН-оксидазы в группе больных с КБД на 251 % выше, чем в контроле, тогда как в остальных группах больных отличия от контроля менее значительны; активность МПО у пациентов с КБД на 436% превышает норму, тогда как в группах с МСА и БП - только на 87-96% выше, чем в контроле. В эритроцитах крови ($p < 0,05$) пациентов с синдромом паркинсонизма выявлены следующие изменения: снижение активности СОД на 87-93%; существенное повышение активности ГПО (на 251-373%)

Однако при проведении попарных сравнений параметров ОС (БП и МСА; БП и КБД; МСА и КБД) не выявлено статистически значимых различий.

При сравнении средних значений редокс-баланса оказалось, что степень выраженности нарушений при МСА и КБД при средней длительности моторной стадии около 2 лет коррелировали с изменениями показателей пациентов с БП с длительностью заболевания 6 лет.

На следующем этапе исследования методом логистической регрессии мы решили выявить показатели, которые могли бы использоваться в качестве скрининга состояния редокс-статуса у пациентов с синдромом паркинсонизма. Получено уравнение с комбинацией клинических симптомов и параметра ОС (таблица 3).

Таблица 3 – Уравнение регрессии для скрининга редокс-статуса (с распределением пациентов по группам, в зависимости от нозологической формы)

Параметр	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда Хи-квадрат	Достигнутый уровень значимости	Стандартизованные коэффициенты регрессии
Intercept 2(МСА)	9,4750	1,3424	0,2466	
Intercept 3(КБД)	23,1914	0,1234	0,7254	
Длительность заболевания	25,2567	1,4373	0,2306	61,8646
НАДФН-оксидаза, мМЕ/г лимфоциты	- 0,1263	2,8019	0,0942	- 1,6175
Гипокинезия дистальная односторонняя (1-есть,0-нет)	- 32,0660	2,0357	0,1536	- 8,0778
Чувствительность (1-поверхностная нарушена; 2-глубокая нарушена; 3-сложные виды нарушены; 4-нет чувствительных нарушений; 5-феномен чужой руки)	8,6482	2,1685	0,1409	1,1941

Процент верного предсказания нозологической формы с параметром НАДФ-оксидаза (Percent Concordant) для полученного уравнения составил 99,9%, коэффициент D-Зомера (Somers'D) составляет 0,998, достигнутый уровень значимости $p=0.0001$.

С целью подтверждения гипотезы о наличии взаимосвязи между параметрами ОС и определенными неврологическими признаками был проведен кластерный анализ, согласно которому выделено 5 основных подгрупп (кластеров) наблюдений - К1, К2, К3, К4 и К5.

Так, анализ таблиц сопряженности указывает на статически значимые различия у пациентов 5 кластеров (подгрупп) по следующим клиническим характеристикам: характер дебюта моторных симптомов ($p < 0.0001$); форма заболевания ($p < 0.0001$); нозологическая форма паркинсонизма ($p < 0.0001$); характер тремора ($p < 0.0001$); степень выраженности вегетативных нарушений ($p < 0.0001$), когнитивных нарушений ($p = 0,04$) и нарушений сна ($p = 0,03$); а также наличие или отсутствие дистонии ($p = 0,02$) и расстройства позы ($p = 0,03$).

Далее, в соответствии с критериями Пирсона χ^2 (значение, соответствующее самому высокому уровню χ^2 , считалось особенностью кластера) были выделены характерные признаки для каждого кластера (Таблица 4).

В первый кластер (подгруппу) вошли пациенты с БП ($n=8$) и МСА ($n=21$). У пациентов из этого кластера наблюдали двустороннее начало двигательных нарушений с сохранением выраженной симметричности симптомов по мере прогрессирования заболевания. Симптомы паркинсонизма были выражены одинаково, как в аксиальных, так и в дистальных отделах конечностей. Ни у одного пациента из этой группы не встречался тремор покоя. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с МСА (проспективное наблюдение в течение ≈ 3 лет) к акинетико-ригидному синдрому присоединялся миоклонический или постурально-кинетический тремор. Характерной особенностью было расстройство позы в виде камптокормии (у 4 пациентов с 3 стадией БП) и у 9 пациентов с МСА. В дебюте заболевания в 65,5 % случаев (19 пациентов) были выявлены вегетативные нарушения умеренной степени выраженности, а в 34,5 % случаев (10 пациентов) - ВН легкой степени. Тяжелая степень вегетативных нарушений при дальнейшем наблюдении (средняя продолжительность - $1,5 \pm 0,6$) была выявлена в 13,7% случаев (4 пациента), при этом - из них 3 пациента с МСА и один пациент с 3 стадией БП. Когнитивные нарушения легкой степени выраженности с недостаточностью нейродинамического компонента выявлены у 48,2% пациентов, а в 51,8% случаев - умеренные когнитивные нарушения с недостаточностью регуляторных функций. Дневная сонливость достигала умеренной и тяжелой степени выраженности согласно шкале Эпворта. У всех пациентов отмечалась депрессия, которая достигала в некоторых случаях (у 24,1% пациентов) умеренной степени тяжести.

Такая клиническая картина соответствует данным литературы и наблюдается при диффузно-распространенном («злокачественном») подтипе БП.

Таблица 4 – уровень достоверности различий клинических симптомов в выделенных кластерах

Неврологические симптомы		χ^2					«р»	значение коэффициента V-Крамера
		К1	К2	К3	К4	К5		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нозологическая форма	БП(н)	8	0	42	10	12	<.000 1	0.3210
	МСА(н)	21	0	0	0	9		
	КБД(н)	0	0	0	9	0		
		1.752	27. 9	0.670	1.946	1.226 9		
Форма заболевания	акинетико-ригидная	2.970	-	0.181	1.501	0.069	<.000 1	0.4370
	смешанная	1.299	-	0.303	2.012 9	3.209		
	дрожательная	0.928 4	-	3.317	0.227 2	0.805		
тремор	ПК-интенционный	0.059	-	0.183	0.059	3.080	<.000 1	0.6901
	миоклонический	0.025	-	0.07	4.275	1.042		
	покоя	0.031	-	4.907	0.682	0.906		
	возобновляющийся	0.009	-	3.822	0.262	0.055		
	ПК	0.061	-	0.005	0.064	1.030		
Вегетативные нарушения	отсутствуют	0.002	-	0.401	0.037	1.802	<.000 1	0.4831
	легкие	0.473	-	5.886	0.620	1.006		
	умеренные	1.371	-	4.082	0.207	2.453		
	выраженные	1.132	-	1.904	0.002	0.503		
Когнитивные нарушения	отсутствуют	0.090	-	0.06	0.030	0.018	0.04	0.3218
	легкие	3.810	-	1.381	1.072	1.028		
	умеренные	3.071	-	1.003	18.00 2	7.305		
	деменция	1.072	-	0.207	27.93	0.074		

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дневная сонливость	Легкая	1.059	-	4.016	0.710	0.027	0.03	0.4244
	умеренная	1.902	-	5.208	2.906	0.801		
	выраженная	1.603	-	0.02	3.022	0.053		
камптокормия		5.1484	-	0.095	0.003	1.048	0.03	0.591
дистония		0.006	-	0.019	1.946	0.026	0.023	0.3285
депрессия	легкая	2.601	-	0.863	2.804	3.607	0.04	0.307
	умеренная	1.217	-	0.072	1.052	4.275		
	тяжелая	0.025	-	0.004	0.923	1.004		

Второй кластер составили пациенты из группы контроля.

В третий кластер (подгруппу) вошли 58,3% (n=42) пациентов с БП. Особенности данного кластера явились асимметричное начало синдрома паркинсонизма и наличие постурально-кинетического (возобновляющегося) или типичного тремора покоя. На ранних стадиях заболевания была характерна легкая степень выраженности вегетативных нарушений и/или дневная сонливость. Особенностью данной группы (в 26,1% случаев), в отличие от пациентов других кластеров, было раннее развитие гиперсомнии на фоне терапии препаратами из группы АДР (прамипексол 2 ± 1.0), которая в 4 случаях самостоятельно регрессировала в течение 1 месяца, а в 7 случаях потребовалось снижение суточной дозы прамипексола.

Расстройство позы в виде постуральной неустойчивости выявлялось только у пациентов с 3 стадией БП по Хен-Яру и не вошло в статистически значимый признак по значению χ^2 (Таблица 4).

Депрессия выявлена только в 9,5% случаев (у 4 пациентов) и при этом характеризовалась легкой степенью выраженности.

При сопоставлении с данными литературы вышеописанный симптомокомплекс наиболее близок к стволочному («классическому») подтипу БП.

К четвертому кластеру относятся пациенты с БП (n=10) и КБД (n=9). В отличие от больных третьего кластера для пациентов данной группы характерен дебют заболевания в виде одностороннего акинетико-ригидного синдрома. Отличительным признаком этой группы является фокальная дистония и раннее

развитие когнитивного дефицита. Так, у пациентов с КБД- дистония в руке развивалась в дебюте заболевания, в то время как при БП дистония проявлялась на пике заболевания. Когнитивный дефицит при БП характеризовался регуляторными и зрительно-пространственными нарушениями, а при КБД когнитивные нарушения сочетались с нарушением глубокой или сложных видов чувствительности (астереогноз, аграфестезия). Деменция в данном кластере зафиксирована в 36,8% случаев (n=7). У этих же пациентов наблюдались вегетативные нарушения, депрессия и дневная сонливость от умеренной до тяжелой степени выраженности. Позные нарушения в виде постуральной неустойчивости и согбенной позы выявлены у 57,8 % пациентов (n=11).

Выявление на ранних стадиях заболевания вегетативных нарушений, когнитивного дефицита по подкорково-корковому типу, депрессии и дневной сонливости позволяют говорить о вовлечении в патологический процесс у пациентов с БП данного кластера как корковых, так и стволовых структур головного мозга.

Пятый кластер (подгруппу) составили пациенты с БП (n=12) и МСА (n=9). В данной группе, в отличие от типичной формы БП отмечается постурально-кинетический тремор в пораженных конечностях, а у больных с МСА с дебютом моторных расстройств по гемитипу отмечалось наличие пирамидных знаков и вегетативных нарушений (продолжительность заболевания- 1 ± 0.4).

У пациентов с БП данного кластера отмечалось раннее развитие депрессии умеренной степени выраженности в 4 случаях, раннее развитие гипосмии/аносмии в 5 случаях и выраженный болевой синдром в области плеча и шеи в 6 случаях. Когнитивный дефицит выявлен у 3 пациентов со 2-3 стадией БП по Хен-Яру в виде умеренных дизрегуляторных нарушений.

Согласно данным литературы такая особенность развития характерна для пациентов с лимбическим подтипом БП.

Таким образом, выделенные кластеры пациентов различаются не только по параметрам редокс-баланса, но и по клиническим проявлениям.

Полученные кластеры сравнивали между собой методом дискриминантного анализа с целью уточнения достоверности полученных в кластерном анализе групп. Сравнение кластеров в дискриминантном анализе позволило переклассифицировать латентные группы с достоверностью в 64,9%. При этом, показателями, которые имели достоверные различия в этих группах, явились

следующие: активность глутатионредуктазы (GR) ($p=0,01$) и уровень восстановленного глутатиона (GSH) ($p=0,005$) в эритроцитах; активность миелопероксидазы (MPO) ($p=0,001$) в лимфоцитах. Различия генеральных средних представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты дисперсионного анализа показателей окислительного стресса в крови пациентов исследуемых кластеров

Показатели ОС с уровнем «р»	K1	K2	K3	K4	K5
Глутатионредуктаза(ГР, МЕ/гHb), эритроциты ($p=0.4$) $\Delta\%$	3.21± 0.91 -4	3.36± 3.32	2.57±1 .29 -24	4.51± 5.85 +34	3.22± 1.48 -4
Глутатион(GSH, мкмоль/г Hb), эритроциты ($p=.<0001$) $\Delta\%$	4.07± 1.26 - 56	9.23± 2.25	4.75±2 .27-49	5.1±2. 34-45	4.81± 1.9-48
Миелопероксидаза(МПО, у.е./мин*мгбелк а), лимфоциты($p=0.03$) $\Delta\%$	1.69± 1.53 +293	0.43± 1.16	0.63±0 .31 +46	0.80± 0.81 +86	0.81± 0.85 +88

Примечание – $\Delta\%$ □ изменения (в%) показателей ОС в четырех кластерах больных БП относительно группы контроля

Таким образом, результаты статистического анализа свидетельствуют об определенной связи клинических симптомов больных с показателями окислительного стресса (таблица 4). В частности, установлено, что во всех сформированных кластерах наблюдается снижение на 45-56% уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах относительно контрольной группы. Причем, наибольшие отличия от нормы наблюдаются в Кластере 1 (БП и МСА), для которого характерен наиболее тяжелый симптомокомплекс заболевания.

В то же время, активность глутатионредуктазы снижается в эритроцитах больных, входящих в Кластер 3 (БП), и повышается в эритроцитах больных Кластера 4 (БП и КБД), в то время как в эритроцитах больных Кластеров 1(БП и МСА) и 4 (БП и КБД) активность фермента остается близкой к контролю.

В лимфоцитах больных всех четырех кластеров наблюдается заметное повышение активности миелопероксидазы (MPO), которая рассматривается как маркерный фермент галогенирующего стресса и воспаления. Причем, активность MPO в лимфоцитах больных кластера 1 (БП и МСА) в 3,9 раза превосходит норму, что согласуется с наибольшей тяжестью патологического процесса. В

лимфоцитах больных кластеров 4 и 5 активность МРО на 86-88% превосходит норму, в кластере 3 - на 46% выше, чем в контрольной группе.

В результате исследования выявлены определенные корреляции между клиническими особенностями синдрома паркинсонизма и изменениями со стороны параметров ОС.

Так, у пациентов кластеров 1(БП и МСА) и 4(БП и КБД) с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП выявлены наиболее выраженные изменения показателей ОС - снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация МРО. В то же время, в кластере 5 (БП и МСА) с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП наблюдаются умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Для пациентов 3 кластера (БП) с течением болезни по стволовому подтипу БП характерен менее интенсивный процесс ОС в сравнении с другими кластерами (таблица 5).

Таким образом, по данным нашего исследования, для выявления клинико-биохимического фенотипа у пациента необходимо оценивать следующие клинические характеристики: характер дебюта моторных симптомов; форма заболевания; характер тремора; степень выраженности вегетативных, когнитивных нарушений и нарушений сна; а также наличие или отсутствие дистонии и расстройств позы.

Полученные клинико-биохимические корреляции позволяют предопределять фенотип и патогенетически обоснованную терапию (Таблица 6).

В частности, пациентам с развитием возможного диффузного «злокачественного» фенотипа БП рекомендован длительный непрерывный курс антиоксидантной терапии, а пациентам с развитием возможного лимбического или стволового подтипа следует рекомендовать антиоксидантную терапию курсами.

Таблица 6 – Выбор антиоксидантной терапии, в зависимости от клинико-биохимического фенотипа БП

Характеристика кластеров фенотип	Синдром паркинсонизма	Вегетативные нарушения	Депрессия	Позные расстройства	Когнитивные нарушения	Дневная сонливость	Особенности нозологических форм	Антиоксидантная терапия
Вероятно Диффузный подтип	симметричное начало; акинети коригидная форма	умеренные или выраженные	средней степени тяжести	кампто кормия	легкие или умеренные	умеренная	-	Длительный непрерывный курс
стволовой	развитие по гемитипу; смешанная или дрожательная форма	легкие или умеренные	Отсутствует или легкой степени	отсутствуют	Легкие или умеренные	Отсутствуют или легкой степени	Тремор типичный или возобновляющийся	курсы
диффузный	Развитие по гемитипу; смешанная или акинети коригидная форма	легкие или умеренные	От легкой до тяжелой степени	Отсутствуют	Умеренные или достигали степени деменции	Умеренная или выраженная	Фокальная дистония	Длительный непрерывный курс
лимбический	Развитие по гемитипу; смешанная форма	умеренные	От умеренной до тяжелой степени	Отсутствуют	умеренные	легкая	Постурально-кинетиический тремор	Курсы

ВЫВОДЫ

1. Болезнь Паркинсона – гетерогенное заболевание с переменным спектром симптомов. По данным анализа таблиц сопряженности выделены типичные и атипичные симптомы для БП, выявлена значимая взаимосвязь между развитием моторных и немоторных проявлений, что диктует необходимость учета всех клинических симптомов на ранней стадии заболевания с целью предупреждения развития инвалидизирующих симптомов, например, нарушения ходьбы высшего уровня, когнитивные нарушения, нарушения сна.

2. Пациенты с БП, МСА и КБД находятся в состоянии хронического окислительного стресса согласно повышенным показателям ПОЛ и изменениям анти- и прооксидантных систем. При составлении уравнения логит-регрессии с целью выявления статистически более значимого и достаточного параметра в оценке редокс-баланса клетки у пациентов с БП, МСА и КБД, выявлено, что наряду с определением активности НАДФН-оксидазы мМЕ/г белка (достигнутый уровень значимости $p < 0.0001$) необходим учет клинических проявлений. Полученные нами результаты подтверждают не только клиническую, но и биохимическую гетерогенность БП.

3. При проведении кластерного анализа на основании показателей редокс-баланса подтверждено наличие 3 подтипов БП, а также выявлена их взаимосвязь с изменениями параметров окислительного стресса. Так, у пациентов с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП выявлены наиболее выраженные изменения показателей ОС - снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация МРО. В то же время, у пациентов с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП наблюдаются умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Для пациентов с течением болезни по стволовому подтипу БП характерен менее интенсивный процесс ОС в сравнении с другими фенотипами.

4. Выявление клинико-биохимического подтипа БП позволяет предопределять персонализированный подход при выборе антиоксидантной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Аксиальные симптомы, нарушение ходьбы высшего уровня и когнитивная дисфункция находятся в прямой зависимости друг от друга, выявление одной из них настораживает в появлении следующей и диктует о необходимости комплексной оценки моторного и немоторного статуса при каждом осмотре пациента с синдромом паркинсонизма с целью определения персонифицированного подхода при выборе терапии.

2. Сформулированные дифференциально-диагностические алгоритмы БП с выделением типичных и атипичных симптомов целесообразно использовать для определения нозологической формы синдрома паркинсонизма и выявления смежных фенотипов БП.

3. Распределение пациентов с БП по подгруппам, выделенным на основании параметров редокс-баланса, предопределяет тактику назначения антиоксидантной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется актуальным и интересным изучение особенностей течения и прогрессирования в рамках выделенных подгрупп БП с целью выявления клинических, биохимических и нейровизуализационных характеристик. А также оценка эффективности работы, разработанных подгрупп при определении индивидуальной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хадзиева, Х.И. Паркинсонизм при ВИЧ-инфекции / Х.И. Хадзиева // Материалы V научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Соматоневрология». – 2014. – С.42-43.
2. Хадзиева, Х.И. Маркеры окислительного стресса при болезни Паркинсона / Х.И. Хадзиева, А.О. Даниленко, И.В. Черникова, Н.П. Милютин // Материалы XIII российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – 2014. – С.33-36.
3. Хадзиева, Х.И. Современные аспекты эпидемиологии и ранней диагностики болезни Паркинсона / Х.И. Хадзиева, З.А. Гончарова, И.В. Черникова, Е.А. Рабаданова // **Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №3. – С. 15-21.**
4. Хадзиева, Х.И. Клинические предикторы болезни Паркинсона / Х.И. Хадзиева, И.В. Черникова, З.А. Гончарова, Е.А. Рабаданова // **Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №3. – С. 134-138.**
5. Хадзиева, Х.И. Нарушения сна при болезни Паркинсона / Х.И. Хадзиева // Сборник научных трудов региональной научно-практической конференции «Сон в жизни и жизнь во сне». – 2015. – С.89-92.
6. Хадзиева, Х.И. Редокс-статус лимфоцитов периферической крови в оценке тяжести патологического процесса при болезни Паркинсона / Х.И. Хадзиева // Материалы XVII российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону». – 2018. – С.80-83.
7. Хадзиева Х.И. Клиническая и биохимическая гетерогенность болезни Паркинсона /Х.И. Хадзиева, И.В. Черникова, Н.П. Милютин, А.А. Плотников// **Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 2020. - №12.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК-активные формы кислорода	МСА-мультисистемная атрофия
АФА-активные формы азота	ОС-окислительный стресс ПОЛ-
БА-болезнь Альцгеймера	перекисное окисление липидов
БП-болезнь Паркинсона	ПЭТ-позитронно-эмиссионная
ГПО (GPx)–глутатионпероксидаза	томография
ГР (GR)-глутатионредуктаза	СОД (SOD)-супероксиддисмутаза
ГСТ(GST)-глутатион-Странсфераза КБД-	СУА –супероксид-устраняющая
кортикобазальная дегенерация	способность
МДА(MDA)–малоновый	GSH-восстановленный глутатион
диальдегид	