

Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе:

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.В. ТИТОВА¹, Ю.Н. БЕЗДОЛЬНЫЙ², И.В. ШТУЧНЫЙ¹, Д.А. СИБЕЦКИЙ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127273, Россия, г. Москва, ул. Декабристов, д. 24

Информация об авторах:

Титова Наталия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 242-87-92, nattitova@yandex.ru

Бездольный Юрий Николаевич – к.м.н., врач-невролог Государственного бюджет-

ного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(926) 227-44-26; e-mail: byneurologist@gmail.com

Штучный Игорь Владимирович – студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7(999) 802-07-09; e-mail: szuczni@icloud.com

Сибецкий Даниил Александрович – студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(912) 148-52-01; e-mail: dan.sibeckiy@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Несмотря на разработанные критерии эссенциального тремора (ЭТ) и болезни Паркинсона (БП), в клинической практике отмечается большой процент ошибочных диагнозов, особенно на ранних стадиях заболевания и при первичном обращении пациента к неврологу. Кроме того, у одного и того же пациента могут одновременно присутствовать признаки ЭТ и БП. Для правильной постановки диагноза необходимо детальное клиническое обследование. Специфические характеристики тремора (частота, амплитуда, тип, вовлечение конкретных частей тела), особенности анамнеза, ассоциированные неврологические знаки, сопутствующие двигательные симптомы помогают распознавать и различать эти два заболевания. Для исключения возможного негативного влияния сопутствующих препаратов на тремор необходимо выяснение лекарственного анамнеза. В статье предлагается алгоритм опроса и осмотра, а также интерпретация полученных данных. В диагностически сложных случаях проводится «пробная» терапия. Дополнительную информацию для дифференциального диагноза могут дать результаты инструментальных методов исследования – транскраниальной сонографии черной субстанции и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (DaTSCAN).

Ключевые слова: тремор, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, лекарственный тремор, лекарственный паркинсонизм, циннаризин, Фезам, гиперэкхогенность черной субстанции

Для цитирования: Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Штучный И.В., Сибецкий Д.А. Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: практические аспекты дифференциальной диагностики. *Медицинский совет*. 2019; 9: 46-54. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-46-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tremor in Parkinson's disease and essential tremor:

PRACTICAL ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Natalia V. TITOVA¹, Yuri N. BEZDOLNY², Igor V. SHTUCHNY¹, Daniil A. SIBETSKY¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Polyclinic No. 107 of the Moscow City Healthcare Department»: 127273, Russia, Moscow, Dekabristov St., 24

Author credentials:

Titova Natalia Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research

Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(903) 242-87-92, nattitova@yandex.ru

Bez dolny Yuri Nikolaevich – Cand. of Sci. (Med), Neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow

Polyclinic №107 of the Moscow City Healthcare Department»; tel: +7(926) 227-44-26; e-mail: byneurologist@gmail.com
Shtuchny Igor Vladimirovich – Student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University

named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
tel.: +7(999) 802-07-09;
e-mail: sztuczni@icloud.com

Sibetsky Daniil Aleksandrovich – Student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University

named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
tel.: +7(912) 148-52-01;
e-mail: dan.sibeckiy@gmail.com

ABSTRACT

Despite the developed criteria of essential tremor (ET) and Parkinson's disease (PD), clinical practice shows a high percentage of misdiagnoses, especially in the early stages of the disease and during the patient's initial contact with a neurologist. In addition, the same patient may have signs of ET and PD at the same time. For a correct diagnosis, a detailed clinical examination is necessary. The specific characteristics of tremor (frequency, amplitude, type, involvement of specific parts of the body), history, associated neurological signs, and concomitant non-motor symptoms help to recognize and distinguish these two diseases. In order to exclude the possible negative effect of concomitant medications on tremor, it is necessary to find out about the medication history. The article offers an algorithm of survey and inspection, as well as the interpretation of the data obtained. In diagnostically complicated cases, «trial» therapy is carried out. Additional information for differential diagnosis can be provided by the results of instrumental methods of investigation of transcranial sonography of black substance and single-photon emission computed tomography (DaTSCAN).

Keywords: tremor, Parkinson's disease, essential tremor, medicinal tremor, medicinal parkinsonism, cinnarisin, Phezam, black substance hyperechogenicity

For citing: Titova N.V., Bezdolny Y.N., Shtuchny I.V., Sibetsky D.A. Tremor in Parkinson's disease and essential tremor: practical aspects of differential diagnosis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 46-54. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-46-54>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

Эссенциальный тремор (ЭТ) является одним из наиболее частых двигательных расстройств. Его частота достигает более 5% среди лиц старше 65 лет [1]. Частота болезни Паркинсона (БП) в этой же возрастной категории составляет 1,8% [2].

Согласно критериям, разработанным рабочей группой MDS, ЭТ представляет собой изолированный билатеральный акционный тремор верхних конечностей, присутствующий в течение не менее 3 лет, с/без тремора других областей тела (например, головы, голоса, нижних конечностей) и в отсутствии других неврологических знаков, таких как дистония, атаксия, паркинсонизм [3]. Однако эти же критерии выделяют и новое понятие – «ЭТ плюс» – тремор с характеристиками ЭТ и дополнительными незначимыми неврологическими симптомами, которые нельзя обозначить как отдельный синдром или заболевание [3]. Диагноз БП, согласно критериям MDS-PD, требует наличия брадикинезии в сочетании с ригидностью или тремором покоя с частотой 4–6 Гц [4].

Хотя эти два заболевания являются взаимоисключающими, они могут иметь некие «перекрывающиеся» черты, которые усложняют дифференциальный диагноз. Основные трудности возникают в момент первичного обращения пациента по поводу тремора на начальных этапах заболевания с минимальными клиническими проявлениями. В одном из крупных американских неврологических центров были проанализированы все случаи первичной постановки диагноза ЭТ с 2000 по 2005 год. Из 75 пациентов, которым был выставлен диа-

гноз ЭТ, более трети (37%) имели «ложный» диагноз ЭТ. Основными заболеваниями, с которыми путали ЭТ, были: БП (11 пациентов – 15%), дистония с дистоническим тремором (6 пациентов – 8%), сочетание БП и ЭТ (5 пациентов – 7%), другие заболевания (4 пациента – 6%) [5]. В другом крупном исследовании из Великобритании частота ошибок при постановке диагноза ЭТ достигала 50% [6].

Для правильной постановки диагноза в первую очередь необходимо детальное клиническое обследование. Помимо специфических характеристик тремора (частота, амплитуда, тип, вовлечение конкретных частей тела), необходимо обращать внимание на ассоциированные неврологические знаки, сопутствующие симптомы, особенности анамнеза, которые помогают на приеме распознавать эти два заболевания [7–9].

В этой статье собраны основные практические рекомендации по дифференциальной диагностике ЭТ и дрожательной формы БП.

ПЕРВЫЙ ВИЗУАЛЬНЫЙ И РЕЧЕВОЙ КОНТАКТ С ПАЦИЕНТОМ

На неврологическом приеме в условиях дефицита времени до сих пор остается актуальной концепция «диагноза от двери». Замедленность ходьбы у пациента при входе в кабинет врача, шарканье, застывания, тремор опущенной вниз руки, гипо- или ахейрокинез – симптомы, характерные для БП. Анализ речи и мимики пациента также могут дать первые намеки на диагноз: мягкий голос, гипофония, монотонность голоса, а также гипомимия, редкое мигание характерны для БП, в то время как дрожание голоса – для ЭТ. Возраст пациента

может, но далеко не всегда, дать подсказку к диагнозу. ЭТ может дебютировать в любом возрасте – от 10 до 80 лет. Для БП самый частый возраст дебюта составляет 55–70 лет, однако более ранний и более поздний возраст не исключает БП (дебют до 40 лет характерен для БП с ранним началом, после 75 лет – для БП с поздним началом).

СБОР АНАМНЕЗА

До обследования неврологического статуса наличие жалобы на дрожание требует уточнения анамнестических данных. Ниже представлен список вопросов, ответы на которые позволяют уже на этом этапе обследования склониться в пользу того или иного диагноза.

■ *Когда впервые появилось дрожание?* (много лет назад (>3–5 лет) – в пользу ЭТ; появилось недавно – ЭТ или БП).

■ *Дрожание в одной или обеих руках? И если дрожание в двух руках, то дебют был сразу с двух рук или с одной?* (односторонний дебют – в пользу БП, двусторонний – в пользу ЭТ). Практика показывает, что при БП пациенты в некоторых случаях не могут вспомнить односторонний дебют.

■ *Дрожание в руках симметричное или асимметричное?* (симметричный тремор – в пользу ЭТ, асимметричный тремор – БП или ЭТ).

■ *Когда возникает/усиливается дрожание?* (возникает или усиливается во время действия, например, когда пациент берет чашку, ложку, при письме – в пользу ЭТ; появляется или усиливается в покое – в пользу БП).

■ *Когда уменьшается дрожание?* (уменьшается при движении – в пользу БП; уменьшается в покое – в пользу ЭТ).

■ *Есть ли замедленность в руке?* (наличие замедленности в руке – в пользу БП). Важно помнить, что при ЭТ при наличии выраженного акционного тремора возникает неловкость, выпадение предметов из руки, что может интерпретироваться самим больным как замедленность. При этом чаще всего пациенты отмечают эту неловкость в доминантной руке, что может создавать ложное впечатление у врача об асимметричной брадикинезии.

■ *Есть ли общая замедленность?* Нужно выяснить, затрачивает ли человек больше времени на привычные действия, когда чистит зубы, умывается, застегивает молнии, пуговицы, завязывает шнурки, принимает пищу, при ходьбе. Ответ «да» – в пользу диагноза БП.

■ *Есть/была ли боль в плече?* (появление боли в области плеча в начале заболевания характерно для БП. Такие пациенты на прием по поводу дрожания приходят нередко с уже выставленным диагнозом «плечелопаточного периартрита»).

■ *Есть ли дрожание в ногах?* (если да – в пользу БП), *подбородка?* (если да – в пользу БП), *дрожание головы/голоса?* (если да – в пользу ЭТ).

■ *Как прогрессирует дрожание?* Прогрессирование ЭТ может быть очень разным. У некоторых пациентов ЭТ остается мягким и стабильным на протяжении всей жизни и не приводит к дезадаптации; однако в других случаях ЭТ может значимо прогрессировать и вызывать выражен-

ную инвалидизацию, когда многие ежедневные действия становятся невозможными для выполнения. БП представляет собой прогрессирующее заболевание, при котором практически все пациенты имеют усиление инвалидизации с течением времени.

■ *Было ли у кого-то из родственников дрожание?* При ЭТ часто наблюдается «положительная» семейная история (до 50%), при БП – положительный семейный анамнез встречается редко (менее 10%). Важной особенностью, которая не должна смущать и уводить в сторону неверного диагноза, является факт того, что 10% пациентов с ЭТ имеют положительный семейный анамнез по БП.

■ *Влияние алкоголя на дрожание.* Значимое уменьшение или полное подавление тремора на фоне приема алкоголя является «положительной» алкогольной пробой, характерной для ЭТ (чаще для ЭТ с ранним дебютом). При БП алкоголь не влияет на выраженность дрожания («отрицательная» алкогольная проба).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

После опроса врач производит осмотр по следующему алгоритму:

■ Движения глазных яблок в вертикальной плоскости (при БП может быть легкий парез взора вверх).

■ Оценка тремора в положении сидя: тремор покоя (руки на коленях, при этом кисть лежит на своем ребре), постуральный тремор (вытянутые руки вперед), кинетический тремор и интенционный тремор (пальценосовая проба).

■ Три моторные пробы (руки): тэппинг пальцев, сжатие – разжатие кулака, пронация – супинация кисти, а также одна «ножная» моторная проба (ритмичное постукивание стопой по полу).

■ Проверка мышечного тонуса с «зеркальными» пробами, когда пациента просят сжать противоположную руку в кулак или совершать ею произвольные размашистые движения).

■ Вставание со стула без помощи рук.

■ Проба на постуральную неустойчивость.

■ Оценка ходьбы, в т. ч. проба на тандемную ходьбу.

■ Пробы с ручкой и бумагой.

Неврологический статус при ЭТ

Итак, *тремор при ЭТ* имеет следующие особенности.

■ Частота 5–12 Гц (больше, чем при БП).

■ Характер тремора – чаще сгибание – разгибание (в отличие от БП, при которой тремор носит характер пронации – супинации).

■ Симметричный и билатеральный (нужно помнить, что при ЭТ тремор может быть асимметричный, а также, что возможно одностороннее или асимметричное начало. При асимметричном треморе разница между сторонами легкая или умеренная).

■ Кинетический/постуральный.

■ При тяжелом и длительном течении может появляться тремор покоя. В отличие от БП тремор покоя при ЭТ уменьшается при ходьбе.

■ Амплитуда тремора: кинетический > постуральный > покоя.

■ Амплитуда тремора может меняться во время осмотра (может увеличиваться при волнении, может уменьшаться или исчезать при ментальной концентрации и отвлечении внимания).

■ С течением времени (лет) частота тремора может снижаться, а амплитуда нарастать.

■ Постуральный тремор – появляется сразу после вытягивания рук вперед, без задержки.

■ Постуральный тремор при ЭТ может вовлекать несколько суставов (плечевые, локтевые, кисти, пальцы), в то время как при БП – это тремор пальцев, реже кисти.

■ При ЭТ постуральный тремор кисти носит характер флексии – экстензии (при БП – пронации – супинации).

■ Тремор может инвалидизировать или быть очень легким.

■ Тремор рук может сочетаться с тремором головы в 18–37% случаев. При ЭТ тремор головы уменьшается в положении лежа.

Отдельного упоминания требует изолированный тремор головы, который нередко является проявлением фокальной (шейной) дистонии. Заподозрить дистонический тремор головы нужно в случае, если тремор сочетается с изменением позы (наклоном, поворотом) головы, изменяется при изменении позы головы, имеет неритмичный характер.

■ В редких случаях при ЭТ может встречаться тремор нижней челюсти, но в отличие от БП это не тремор покоя, а в большей степени кинетический или постуральный тремор.

■ При ЭТ в 38–59% случаев наблюдается интенционный тремор (в пальценосовой пробе). Этот тремор возникает в горизонтальной плоскости и может сочетаться с дисметрией конечности (истинный интенционный тремор).

Другие неврологические симптомы при ЭТ

■ *Мышечный тонус* – низкий или «зубчатое колесо» (но без пластической ригидности).

■ *Моторные пробы* – может быть замедленное неловкое выполнение моторных проб, но выполнение будет без облигатных признаков брадикинезии (т.е. не будет снижения амплитуды при повторяющихся движениях, не будет остановок движения). У пациентов с выраженным постуральным и кинетическим тремором иногда бывает сложно оценить наличие брадикинетического декремента, поэтому в таком случае рекомендуется учитывать другие проявления брадикинезии – общую замедленность, гипомимию и др.).

■ *Проба на постуральную неустойчивость* – может быть положительной.

■ *Признаки легкой мозжечковой дисфункции.*

Очень характерный признак при ЭТ – мозжечковая дисфункция, которая теперь подтверждается патоморфологическими исследованиями (посмертные биопсии показывают значимое уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке у пациентов с ЭТ) [10]. При ходьбе у пациента с ЭТ можно увидеть элементы латерализованной атаксии (напомним, что при БП неустойчивость

проявляется в передне-заднем направлении). При отсутствии атаксии, для выявления мозжечковой дисфункции можно предложить выполнить более сложную пробу на «тандемную ходьбу». Интенционный тремор – еще один признак мозжечковой дисфункции, о котором было упомянуто выше.

При оценке неврологического статуса «красными флажками» для постановки диагноза ЭТ (т.е. исключающими диагноз ЭТ) являются следующие признаки:

■ Односторонний тремор (однако в 4,4% случаев ЭТ на начальном этапе тремор может быть односторонним).

■ Исключительно тремор покоя.

■ Тремор ног при отсутствии тремора в других частях тела.

■ Пластическая ригидность.

■ Брадикинезия.

■ Нарушение ходьбы по паркинсоническому типу.

Неврологический статус при БП

Тремор при БП имеет свои отличительные особенности:

■ Частота 4–6 Гц (меньше, чем при ЭТ).

■ Характер тремора – пронация – супинация, ротаторный компонент, например, «счет монет», «скатывание пилюль» (при ЭТ по типу сгибания – разгибания).

■ Сначала односторонний, затем чаще асимметричный.

■ Тремор рук/ + тремор ног/тремор подбородка. При БП, в отличие от ЭТ, может быть изолированный тремор ног (без тремора рук).

■ Если имеется только тремор покоя, то этот признак является самостоятельным диагностическим критерием БП.

■ В 40% случаев тремор комбинированный – сочетание тремора покоя с постуральным и кинетическим.

■ При БП только кинетический тремор (без тремора покоя) может быть на самых ранних стадиях.

■ Амплитуда тремора: покоя > постуральный > кинетический (т.е. при движении амплитуда снижается).

■ Тремор покоя усиливается при движении контралатеральной конечности.

■ Тремор покоя усиливается/возникает при ходьбе в опущенной вниз руке.

■ Постуральный тремор при БП очень частое явление – в 80–92% случаев. По частоте совпадает с тремором покоя (4–6 Гц).

■ Постуральный тремор – носит характер «возобновляющегося» тремора («Re-emergent tremor»), т.е. возникает не сразу после вытягивания рук вперед, а через некоторый латентный период, в среднем через 4–5 сек.

■ В постуральный тремор при БП вовлечены пальцы (в основном), реже – кисти (при ЭТ не только пальцы и кисти, но могут вовлекаться и другие суставы). При БП постуральный тремор кисти носит характер пронации – супинации (при ЭТ – флексии – экстензии).

■ В редких случаях может присутствовать только постуральный и кинетический тремор при отсутствии тремора покоя.

■ При БП также может возникать тремор головы (в 17% случаев). Тремор головы при БП по частоте совпадает с частотой тремора покоя рук (4–6 Гц), появляется или уси-

ливается в положении лежа и отвечает на дофаминергическую терапию.

■ Тремор нижней челюсти – классическое проявление БП. Является тремором покоя – возникает, когда рот закрыт.

■ У 23% пациентов с БП, так же как и при ЭТ, встречается тремор, напоминающий интенционный. Однако правильнее его интерпретировать как терминальное усиление постурального тремора. В отличие от истинного интенционного тремора он возникает в вертикальной плоскости. Амплитуда этого вида тремора меньше, чем тремора покоя и самого постурального тремора.

Другие неврологические симптомы при БП

■ *Моторные пробы* – брадикинезия является обязательным критерием. При дрожательной форме БП брадикинезия может быть минимальной.

■ *Мышечный тонус* – восковая (пластическая) ригидность с нарастанием тонуса в «зеркальных» пробах или только «зубчатое колесо».

■ *Нарушение ходьбы по паркинсоническому типу* (замедление ходьбы, укорочение длины шага, шарканье, семенящая походка, застывания).

■ *Гипохейрокинез* (ограничение содружественных движений одной руки или обеих рук при ходьбе, когда нет эффекта «маятника» руки).

■ *Проба на постуральную устойчивость* – на 1–2-й стадии по шкале Hoehn-Yahr проба отрицательная. Начиная с 3-й стадии – положительная, т. е. в пробе Тевенара пациент падает на врача или делает более 2 шагов назад.

Пробы с ручкой и бумагой

Для выявления тремора и гипокинезии используются три пробы с ручкой и бумагой, которые должны быть частью рутинной клинической оценки тремора [11]:

1. Почерк

Почерк меняется как при ЭТ, так и при БП.

При ЭТ он становится крупноразмашистым, дрожащим, угловатым, отсутствуют соединения между буквами (буквы крупные, заостренные, угловатые, с волнистыми контурами, не соединены между собой) вплоть до невозможности писать при грубом дрожании.

При БП сам процесс написания становится более медленным и затрудненным, а почерк более мелким и плотным, иногда «паучьим», затрудняющим чтение (т. н. микрография).

2. Спираль Архимеда

Вторая проба для выявления тремора – рисование «спирали Архимеда», когда пациента просят скопировать спираль, изображенную врачом.

При ЭТ спираль обычно крупнее, чем спираль врача, линия неровная и зазубренная.

При БП спираль меньшего размера, и при наличии тремора отмечается дрожание линии.

Этот тест удобно использовать для оценки эффективности терапии при треморе.

3. Рисование прямой линии.

Этот тест используется для выявления кинетического тремора как при ЭТ, так и при БП.

Тест рисования спирали Архимеда и рисования прямой линии пациент должен выполнять по очереди каждой рукой, что позволяет выявить симметричность или асимметрию тремора.

СКРИНИНГ НА НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ

В процессе дифференциальной диагностики БП и ЭТ оказывается очень полезным скрининг на немоторные симптомы [12, 13]. Речь идет о симптомах продромальной стадии, которая достоверно установлена при БП и клинически проявляется широким спектром немоторных симптомов. Среди них наиболее частыми являются три следующих симптома: гипосмия, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (двигательная активность и вокализация в REM-фазу сна) и запоры [14]. Для выявления гипосмии при отсутствии специальных обонятельных тестов, может быть информативным ответ на вопрос, считает ли сам пациент свое обоняние сниженным. Для выявления нарушения поведения в REM-фазу сна был разработан скрининговый вопрос, который с очень высокой чувствительностью (93,8%) и специфичностью (87,2%) позволяет определить этот симптом у пациента. Вопрос звучит следующим образом: «Вам когда-нибудь говорили или вы замечали сами, что вы совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)?» [15]. В настоящее время нарушение поведения в REM-фазу сна считается самым сильным симптомом риска БП (с риском фенотипической конверсии в альфа-синуклеинопатию – 30% в течение 3 лет, 66% в течение 7,5 лет и более 80% в течение 10 лет [16, 17]. Третий симптом, наличие которого нужно уточнять, – это запоры. Хотя истинным запором считается стул с частотой ≤ 2 раз в неделю, нужно принимать во внимание и менее выраженные нарушения, а именно неежедневное опорожнение кишечника, необходимость тужиться, чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации. Наличие этих симптомов, особенно в совокупности, позволяет думать о диагнозе БП, а не об ЭТ.

«ПРОБНАЯ» ТЕРАПИЯ (EX JUVANTIBUS)

Ну и наконец, при диагностических трудностях иногда приходится воспользоваться «пробной» терапией (ex juvantibus), или эмпирической терапией.

Классическое рассуждение состоит в следующем: бета-блокаторы, примидон – эффективны при ЭТ, дофаминергические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, леводопа) – при БП. Удобно оценивать результат такой терапии по тесту рисования спирали и рисования прямой линии.

Особую осторожность в интерпретации результатов «пробной» терапии нужно соблюдать, если принято решение использовать в качестве тестового препарата неселективный бета-блокатор, в частности анаприлин. Это связано с тем, что бета-адреноблокаторы обнаружи-

вают положительный эффект в случае кинетического и постурального тремора не только при ЭТ, но и при БП [18], что может уводить в сторону неверного диагноза. Трактовка в пользу неверного диагноза может происходить также, если после назначения той или иной «пробной» терапии ни врач, ни пациент не отмечают уменьшения тремора. Важно помнить, что отрицательный результат не всегда исключает болезнь, поскольку в части случаев как при БП, так и при ЭТ тремор может быть фармако-резистентным [19].

СОЧЕТАНИЕ ЭТ И БП

Сложной с диагностической точки зрения является ситуация, когда у одного и того же пациента одновременно присутствуют два заболевания – ЭТ и БП. Есть данные, подтверждающие более высокий риск развития БП у пациентов с ЭТ по сравнению с популяцией. В одном из исследований, проведенном в Испании, проанализировали риск развития БП у 201 пациента с диагностированным ЭТ. В течение 3,3 лет наблюдения у 3% пациентов с ЭТ была диагностирована БП, в то время как в популяционном контроле БП была диагностирована у 0,7% человек, что демонстрирует повышенный в 4–5 раз риск развития БП при ЭТ по сравнению с контролем. В этом исследовании средняя длительность от момента появления симптомов ЭТ до момента постановки диагноза БП составила 8,0 лет [20].

Учитывая возможность сосуществования двух заболеваний у одного индивида, каждый пациент с симптомами ЭТ должен «скринироваться» на двигательные симптомы БП, в первую очередь на наличие брадикинезии, а также на наличие указанной выше немоторной симптоматики. Заподозрить наложение симптомов БП на ЭТ позволяет не только присоединение замедленности в руке, но и изменение характера тремора: например, к длительно существующему постуральному и кинетическому тремору подсоединился еще и тремор покоя в одной руке. Есть данные, что пациенты с асимметричным ЭТ более предрасположены к последующему развитию БП, в отличие от пациентов с симметричным ЭТ, а также больные с ЭТ и положительным семейным анамнезом по БП [21, 22].

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ТРЕМОР

Выяснение лекарственного анамнеза является необходимым для исключения возможного негативного влияния сопутствующих препаратов на тремор. Тремор – нередкий побочный эффект многих препаратов. Лекарственные препараты и токсины могут вызывать любой клинический вариант тремора, однако наиболее часто на фоне их приема происходит выраженное усиление физиологического тремора. А при наличии ЭТ или БП прием треморогенных препаратов может усиливать уже имеющийся тремор.

Тремор нередко ограничивает увеличение дозы бета-2-адреномиметиков (сальбутамола, тербуталина), исполь-

зующихся для лечения обструктивных заболеваний легких. Тремор может появляться у пациентов, получающих вальпроовую кислоту в течение первого месяца приема, и становится более грубым на дозах, превышающих 750 мг/сут, хотя и минимальные дозы вальпроовой кислоты способны провоцировать дрожание. Среди всех антиконвульсантов вальпроовая кислота является самым треморогенным препаратом: тремор при длительном приеме возникает у 25% пациентов [23]. При приеме лития наиболее часто развивается интенционный тремор, при этом с увеличением сывороточной концентрации лития увеличивается и частота возникновения тремора, достигая 100% при литиевой интоксикации [24]. Постурально-кинетический симметричный тремор (редко – тремор покоя) может развиваться на фоне приема нейролептиков. В некоторых случаях тремор может вовлекать только периоральную область («синдром кролика»). Нейролептический тремор может быть единственным симптомом или сочетаться с другими признаками нейролептического паркинсонизма – замедленностью, скованностью, постуральными нарушениями. К другим препаратам, способным провоцировать дрожание, относят антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), амиодорон, эуфиллин [25].

Отдельного упоминания заслуживают антагонисты кальциевых каналов – флунаризин и циннаризин, довольно широко используемые в неврологической практике как в нашей стране, так и за рубежом (флунаризин не зарегистрирован в России). Возникновение тремора объясняется механизмом действия этих препаратов. Помимо блокады кальциевых каналов, они временно блокируют дофаминергические (D2) рецепторы стриатума. Благодаря тому, что блокада D2-рецепторов является обратимой, все симптомы лекарственного паркинсонизма (ЛП) после отмены циннаризина способны полностью регрессировать [26–31]. Уменьшить негативное влияние на дофаминергический обмен можно, скомбинировав циннаризин с препаратом, который активирует дофаминергическую трансмиссию. С этой точки зрения представляется рациональной оригинальная фиксированная комбинация циннаризина и пирацетама (Фезам®, TEVA, Израиль). Помимо циннаризина, Фезам® содержит ноотропный компонент пирацетам, благодаря добавлению которого достигается снижение потенциально возможного негативного воздействия циннаризина на дофаминергическую систему. Пирацетам на животных моделях уменьшал симптомы токсического паркинсонизма и усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность [32, 33]. Учитывая использование препарата Фезам® в неврологической практике при многочисленных заболеваниях (цереброваскулярная недостаточность, восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза, мигрень, лабиринтопатии, синдром Меньера), важно объективно оценивать риски развития

паркинсонизма, в первую очередь у пожилых пациентов. Особенно имеет смысл задумываться о безопасности терапии у пациентов с субклиническими экстрапиримидными симптомами, а также при возможном продромальном периоде БП, о чем свидетельствует спектр немоторных симптомов (гипосмия, нарушение поведения в REM-фазу сна, запоры, депрессия и др.). Учитывая, что риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема, для профилактики развития экстрапиримидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. Курс лечения, рекомендованный инструкцией к препарату Фезам®, который составляет не более 3 месяцев, можно считать безопасным. Учитывая тот факт, что вероятность возникновения ЛП увеличивается с увеличением суточной дозы препарата, пожилым пациентам рекомендуется низкодозная схема приема Фезама (по 1 капсуле три раза в сутки), что соответствует 1200 мг пиратацетама и 75 мг циннаризина в сутки. Принимая во внимание аргументы, приведенные выше, назначение комбинированного и доступного препарата Фезам® на фоне оценки неврологического статуса на протяжении курса терапии имеет благоприятное соотношение польза/риск. Повышает эффективность терапии повторение курсов (2–3 курса в год) [34].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БП И ЭТ

В диагностически сложных случаях следует обратиться к инструментальным методам диагностики. Полезным методом может быть транскраниальная сонография черной субстанции – доступный и неинвазивный метод исследования. Гиперэхогенность черной субстанции считается маркером БП. Более 90% пациентов имеют этот признак. Трудности интерпретации могут возникать, принимая во внимание, что и 10% здоровых людей имеют гиперэхогенность черной субстанции [35, 36]. Самым

надежным для дифференциального диагноза БП и ЭТ является метод функциональной нейровизуализации – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (DaTSCAN). Метод является вариантом компьютерно-томографического радиоизотопного исследования, который позволяет оценивать дофаминергическую активность в стриатуме человека *in vivo*. В отличие от ЭТ при БП отмечается снижение захвата радиоизотопа в стриатуме [37, 38]. В настоящее время этот метод в РФ недоступен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Критерии постановки диагноза БП и ЭТ позволяют разводить эти два заболевания. Однако когда имеет место комбинация разных видов тремора, некоторые «перекрывающиеся» симптомы, сочетание ЭТ с признаками БП, возникают трудности диагностики. Преодолеть их можно, если учитывать при постановке диагноза описанные особенности тремора, синдромальное окружение тремора, сопутствующие немоторные симптомы, особенности анамнеза и ответ на уже проводимую или «пробную» терапию. Правильность диагноза БП или ЭТ является критичной. Откладывание дофаминергической терапии при БП ухудшает в перспективе качество жизни пациента [39] и в настоящее время считается недопустимым, в то время как диагноз ЭТ подразумевает возможность оставить больного без симптоматического лечения до момента, пока тремор не расценивается самим пациентом как дезадаптирующий. Учитывая высокую частоту ошибок при дифференциальной диагностике этих двух заболеваний, первичная консультация пациента с уже установленным тем или иным диагнозом может включать «пересмотр» диагноза и его смену. Также является обязательным на каждой консультации пациента с ЭТ, особенно с асимметричным, скрининг на двигательные и не двигательные симптомы БП.



Поступила/Received 26.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deuschl G., Petersen I., Lorenz D., Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord.* 2015;30(10):1327-1334.
2. de Rijk M.C., Breteler M.M.B., Graveland G.A., Ott A., Grobbee D.E., van der Meche F.G.A., Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1995;45(12):2143-2146.
3. Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N., Elble R.J., Hallett M., Louis E.D., et al; Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors: from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018;33(1):75-87.
4. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601.
5. Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch. Neurol.* 2006; 63(8): 1100-1104.
6. Schrag A., Münchau A., Bhatia K.P., Quinn N.P., Marsden C.D. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol.* 2000;247(12):955-959.
7. Thenganatt M.A., Louis E.D. Distinguishing bedside tests and laboratory evaluations. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(6):687-696.
8. Algarni M., Fasano A. The overlap between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46(1):S101-S104.
9. Espay A.J., Lang A.E., Erro R., Merola A., Fasano A., Berardelli A., et al. Essential pitfalls in «essential» tremor. *Mov Disord.* 2017;32(3):325-331.
10. Hanajima R., Tsutsumi R., Shirota Y., Shimizu T., Tanaka N., Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord.* 2016;31(8):1230-1234.
11. Alty J., Cosgrove J., Thorpe D., Kempster P. How to use pen and paper tasks to aid tremor diagnosis in the clinic. *Pract Neurol.* 2017;17(6):456-463.
12. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;11(4):5-18. [Titova N.V., Chaudhuri K.R. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2017;11(4):5-18.] (In Russ.)
13. Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Катунина Е.А. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию. *РМЖ.* 2018;4(II):85-90. [Shipilova N.N., Titova N.V., Katunina E.A. The problem of non-motor



Комбинированное лекарственное средство с выраженным антигипоксическим, ноотропным и сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фезам®

Торговое название препарата: Фезам®. **Международное непатентованное название:** Пирацетам + Циннаризин. **Форма выпуска:** капсулы, 1 капсула содержит в качестве активных веществ пирацетам – 400 мг, циннаризин – 25 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ноотропное средство. Код АТХ: N06BX. **Показания к применению:** недостаточность мозгового кровообращения (атеросклероз сосудов мозга, восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта, черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза); интоксикации; заболевания центральной нервной системы, сопровождающиеся снижением интеллектуально-мнестических функций (нарушения памяти, внимания, настроения); состояния после перенесенной черепно-мозговой травмы; психоорганический синдром с преобладанием признаков астении и адинамии; астенический синдром психогенного генеза; лабиринтопатия, синдром Меньера; профилактика мигрени и кинетозов; в составе комплексной терапии низкой обучаемости у детей с психоорганическим синдромом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к пирацетаму, циннаризину или к какому-либо из вспомогательных веществ, включенных в состав препарата; тяжелая почечная (клиренс креатинина < 20 мл/мин) и/или печеночная недостаточность; психомоторное возбуждение на момент назначения препарата; хорея Гентингтона; геморрагический инсульт; пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; детский возраст до 5 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь. Обычная доза для взрослых: 1–2 капсулы три раза в день в течение 1–3 месяцев, в зависимости от тяжести заболевания. Курс лечения: 2–3 раза в год. Детям (старше 5 лет): 1–2 капсулы 1–2 раза в день. Курс лечения: 1,5–3 месяца. **Побочное действие (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** очень редко – реакции гиперчувствительности. Со стороны ЖКТ в отдельных случаях возможны: усиленное слюноотделение, тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Со стороны центральной и периферической нервной системы: гиперкинезия, нервозность, сонливость, депрессия; в единичных случаях – головокружение, головные боли, атаксия, нарушение равновесия, бессонница, замешательство, возбуждение, тревога, галлюцинации. Прочее: повышение сексуальной активности. При длительной терапии у пожилых пациентов возможно появление тремора. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: П № 12828/01. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

Препарат отпускается по рецепту. Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. Реклама.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Фезам®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фезам®.

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва, улица Валуева, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35 www.teva.ru
PHEZ-RU-00086-HCP

- symptoms in Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction. *RMZh*. 2018;4(II):85-90.] (In Russ.)
14. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H., Bloem B.R., Chan P., Dubois B., et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611.
 15. Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B., Iranzo A., Miyamoto T., Dauvilliers Y., et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012;27(7):913-916.
 16. Postuma R.B., Gagnon J.F., Bertrand J.A., Génier Marchand D., Montplaisir J.Y. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. 2015;84(11):1104-1113.
 17. Postuma R.B., Iranzo A., Hogl B., Arnulf I., Ferini-Strambi L., Manni R., et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol*. 2015;77(5):830-839.
 18. Foster N.L., Newman R.P., LeWitt P.A., Gillespie M.M., Chase T.N. Treatment of resting tremor by beta-adrenergic blockade. *Am. Heart J*. 1984;108(4 Pt 2):1173-1177.
 19. Elias W.J., Shah B.B. Tremor. *JAMA*. 2014;311(9):948-954.
 20. Benito-Leon J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):423-425.
 21. Chaudhuri K.R., Buxton-Thomas M., Dhawan V., Peng R., Meilak C., Brooks D.J. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):115-117.
 22. Wolters A., Walter U., Wittstock M., Benecke R. Asymmetric postural tremor preceding DOPA-responsive Parkinsonism – the transition disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(1):45-55.
 23. Karas B.J., Wilder B.J., Hammond E.J., Bauman A.W. Valproate tremors. *Neurology*. 1982;32(4):428-432.
 24. Vestergaard P. Clinically important side effects of long-term lithium treatment: a review. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1983;305:1-36.
 25. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J*. 2005;81(962):756-762.
 26. Miguel R., Correia A.S., Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):645-649.
 27. Benvenuti F., Baroni A., Bandinelli S., Ferrucci L., Corradetti R., Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(7):600-608.
 28. Garcia-Ruiz P.J., Garcia de Yebenes J., Jimenez-Jimenez F.J., Vazquez A., Garcia Urrea D., Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15(1):19-26.
 29. Jimenez-Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L., Gasalla T., Cabrera-Valdivia F., Vaquero A. et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*. 1996;2(3):145-149.
 30. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997;12(1):107-110.
 31. Garcia-Ruiz P.J., Jimenez-Jimenez F., Garcia de Yebenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1998;4(4):211-214.
 32. Budygin E.A., Gainetdinov R.R., Titov D.A., Kovalev G.I. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum. *Eksp Klin Farmakol*. 1996;59(2):6-8.
 33. Zaitone S.A., Abo-Elmatty D.M., Elshazly S.M. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(6):774-779.
 34. Титова Н.В. Возможности применения фиксированной комбинации пирацетама и циннаризина в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2017;10:102-109. [Titova N.V. Possibilities of using a fixed combination of piracetam and cinnarizine in neurological practice. *Medicinskij sovet*. 2017;10:102-109.] (In Russ.)
 35. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial Sonography in extrapyramidal disorder: Updated Recommendation. *Ultraschall Med*. 2006;27(1):12-19.
 36. Walter U., Behnke S., Eydin J., Niehaus L., Postert T., Seidel G., et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement Disorders: state of the art. *Ultrasound Med*. 2007;33(1):15-25.
 37. Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P., Bencsits G., Pruckmayer M., Brucke T. [123I] beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1998;105(10-12):1213-1228.
 38. Benamer T.S., Patterson J., Grosset D.G., Booi J., de Bruin K., van Royen E., et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000;15(3):503-510.
 39. Grosset D., Taurah L., Burn D.J., MacMahon D., Forbes A., Turner K., et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):465-469.