

Острая декомпенсация при болезни Паркинсона

И.В. Литвиненко, И.В. Красаков

В статье рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению основных проявлений острой декомпенсации и неотложных состояний при болезни Паркинсона, таких как акинетический криз, акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром, злокачественный нейролептический синдром, тяжелые инвалидирующие дискинезии с гипертермией, психоз, серотониновый синдром. Перечислены способы верификации и коррекции изменения уровня артериального давления (ортостатическая гипотензия, гипертензия в положении лежа) у этой группы пациентов. Особое внимание уделено последовательности действий, направленных на профилактику развития акинетического криза при наличии нарушения сознания, признаков нарушения глотания, необходимости проведения длительной анестезии у пациентов с болезнью Паркинсона, в том числе у пациентов, проходящих лечение в связи с инфицированием COVID-19.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, акинетический криз, злокачественный нейролептический синдром, психоз, ортостатическая гипотензия.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (тельца Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных симптомов (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2].

Хроническое и медленное прогрессирование дегенеративного процесса при этом заболевании может молниеносно смениться на острую декомпенсацию – внезапное нарастание симптомов паркинсонизма, сопровождающееся существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющееся более 24 ч, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии [3]. Данное расстройство развивается у 0,3–1% больных БП ежегодно, а в 10% случаев приводит к летальному исходу.

Пандемия коронавирусной инфекции, вызванная SARS-CoV-2, к сожалению, вносит свои коррективы в статистику смертности больных БП. Первые данные, опубликованные в апреле 2020 г., продемонстрировали неутешительно высокий уровень смертности (до 40%) больных БП

в случае инфицирования COVID-19 [4]. Такие выводы были сделаны в результате анализа небольшой серии наблюдений, но уже к августу, после проведенного анализа многоцентровой выборки, этот показатель был снижен до 20% [5]. Однако и это число почти в 2 раза превышает общую смертность от COVID-19 в странах, где были проведены исследования (9,5% для пациентов старше 50 лет; 12,8% для пациентов старше 70 лет) [6]. Пожилой возраст, развернутые стадии заболевания, сопутствующая деменция, а также гипертензия в положении лежа ожидаемо стали основными факторами риска смерти у больных БП на фоне инфицирования SARS-CoV-2 [5].

В современных условиях, когда врач любой специальности, работающий в “красной зоне”, может столкнуться с пациентом, страдающим БП, только знание клинической картины острой декомпенсации и умение своевременно и грамотно провести коррекцию этого состояния способны повлиять на выживаемость этой группы пациентов.

Основными проявлениями острой декомпенсации БП служат:

- акинетический криз (АК);
- акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром (АГС);
- злокачественный нейролептический синдром (ЗНС);
- тяжелые инвалидирующие дискинезии с гипертермией;
- психоз;
- серотониновый синдром (СС).

Неотложные состояния при БП в зависимости от состояния и степени вовлеченности дофаминергической системы условно можно разделить на 2 группы:

1) неотложные состояния, возникающие в результате дофаминергического дисбаланса:

- а) развивающиеся в off-период, или период гипофункции дофаминергической системы (синдром паркинсонизм-гиперпирексия или АК);

Игорь Вячеславович Литвиненко – докт. мед. наук, профессор, нач. кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург.

Игорь Вячеславович Красаков – канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, рук. центра экстрапирамидных заболеваний ФГБУ “Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова” МЧС России, Санкт-Петербург.

Контактная информация: Литвиненко Игорь Вячеславович, litvinenkoiv@rambler.ru

б) развивающиеся в оп-период, или период избыточной активности дофаминергической системы (психоз, тяжелая дискинезия с гиперпирексией и т.п.);

2) неотложные состояния, не связанные напрямую с состоянием дофаминергической системы (СС, электролитные нарушения и т.п.).

Акинетический криз и АГС

Акинетический криз – резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием бездвигательности, спутанности сознания, анартрии, нарушения глотания и вегетативных расстройств (тахикардия, артериальная гипотония, недержание мочи, потоотделение). Для АГС характерны симптомы АК, а также гипертермия (гиперпирексия), вызванная дисфункцией гипоталамуса.

К основным причинам развития АК и АГС относятся:

- изменение дофаминергической терапии;
- блокада дофаминергических рецепторов;
- интеркуррентные состояния;
- нарушение работы системы глубокой электростимуляции (при наличии таковой у пациента).

Точная частота развития АК и АГС неизвестна. Наиболее часто цитируемой работой, в которой обсуждается частота встречаемости этих расстройств, является статья М. Serrano-Dueñas [7]. Из 305 регулярно наблюдаемых им пациентов у 11 больных (3,6%) в течение 9 лет развилась клиническая картина АК или АГС, при этом среди всех обследованных за указанный период количество таких больных составило 0,04%. Во всех случаях причиной развития АГС являлась самостоятельная отмена препаратов леводопы без согласования с лечащим врачом. В то же время в исследовании ELLDOPA, в которое были включены пациенты с ранней стадией заболевания, ни у одного из 361 пациента в результате 2-недельной отмены леводопы не развился АГС [8]. Этот факт указывает на значение выраженности дегенерации nigrostriатного пути, отражающей стадию заболевания, в развитии АК.

Патофизиология АК окончательно не ясна, однако очевидно, что в основе его развития лежит не только отмена препарата. Особенностью АК является низкая эффективность возобновленной терапии леводопой, при этом срок начала ответа может достигать 11 дней. Таким образом, при АК, по-видимому, развивается временная блокада ответа на терапию. В 2014 г. была опубликована работа, в которой при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лигандом [¹²³I]FP-CIT, проведенной до, в период и после АК, было выявлено, что в острый период происходит значимое снижение накопления лиганда в пресинаптических терминалах стриатума и его дальнейшее медленное восстановление [9].

Впервые АГС был описан в 1980-е годы у пациентов во время прекращения дофаминергической терапии в рамках проведения “лекарственных каникул”. В настоящее время, когда уже имеется понимание всей опасности “лекарственных каникул”, наиболее частой причиной развития АК и

АГС называют изменение схемы ранее назначенной терапии (резкое снижение дозы, непропорциональная замена дофаминергического препарата). Прием препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, таких как типичные нейролептики, метоклопрамид, циннаризин, резерпин и др., также может приводить к развитию декомпенсации БП. Более того, существуют сообщения о развитии АК на фоне приема препаратов из группы атипичных нейролептиков. Нельзя забывать и о возможности влияния интеркуррентных заболеваний на течение болезни. Акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром может развиваться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в связи со снижением всасывания дофаминергических препаратов и развитием состояния, эквивалентного отмене терапии. К таким состояниям относятся опухоли, резекция кишечника, выраженные гастроэнтериты, непроходимость. Некоторые сопутствующие заболевания, несмотря на отсутствие прямого влияния на всасывание препаратов, также способны приводить к развитию АК/АГС (инфекции, дегидратация, электролитные расстройства). Основными электролитными расстройствами, способными вызывать развитие острой декомпенсации, являются гипонатриемия и даже гипернатриемия, а неадекватная коррекция этих состояний может вызвать pontинный или экстраpontинный миелолиз, усугубив течение АГС. Описаны случаи развития декомпенсации, связанные с менструальным циклом, – вероятно, за счет отрицательного влияния высокого уровня прогестерона на дофаминергическую систему. В связи с активным внедрением в клиническую практику глубокой электростимуляции головного мозга нельзя забывать о возможности развития декомпенсации у пациентов, перенесших это оперативное лечение. Акинетический криз может возникнуть в случае прекращения стимуляции, некорректного программирования стимулятора, разрядки батареи, а также непреднамеренного отключения стимуляции самим пациентом. При этом описаны случаи развития АГС в результате снижения дозы дофаминергической терапии даже на фоне эффективной глубокой электростимуляции.

Акинетический криз и АГС – неотложные состояния, требующие срочной госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии. При развитии данной патологии в кратчайшие сроки должна быть проведена диагностика возможных интеркуррентных заболеваний (в первую очередь инфекционных), осуществлен комплекс лабораторных обследований (прежде всего для исключения водно-электролитного и кислотно-щелочного расстройства). При ведении АК необходимо тесное взаимодействие реаниматолога и невролога.

Клиническая картина АГС характеризуется следующими симптомами:

- сроки развития от 18 ч до 7 сут (с момента изменения/прекращения дофаминергической терапии или развития состояния, которое могло спровоцировать декомпенсацию);

- выраженная ригидность/акинезия;
- вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, лабильность артериального давления (АД), нарушение мочеиспускания, цианоз, потоотделение);
- развитие гипертермии (до 41°C) через 72–96 ч (в некоторых случаях одновременно с дебютом акинезии);
- нарушение сознания (от возбуждения до оглушения и комы);
- возможно развитие генерализованных тонико-клонических судорог, миоклонии;
- изменение лабораторных показателей: лейкоцитоз, повышение уровня креатинкиназы (260–50 000 ЕД/л).

Основными осложнениями АК и АГС являются:

- тромбоз глубоких вен;
- эмболия легочной артерии;
- аспирационная пневмония;
- острая почечная недостаточность.

При поступлении больного с АК необходимо проведение следующих мероприятий:

- при выраженной дыхательной недостаточности – интубация и проведение искусственной вентиляции легких;
- постановка назогастрального зонда, мочевого катетера;
- антибиотикотерапия (в случае выявления инфекционного процесса);
- назначение антипиретиков;
- адекватная инфузионная терапия (коррекция электролитных расстройств);
- гемодиализ (при выявлении острой почечной недостаточности);
- назначение антикоагулянтов парентерально с последующим переходом, при необходимости, на новые пероральные антикоагулянты, использование компрессионного трикотажа (профилактика тромбоза глубоких вен голей и эмболии легочной артерии);
- позиционирование в кровати (профилактика пролежней).

Основой терапии АК является восстановление проведения дофаминергической терапии, если она была отменена. Особенности ответа на возобновленную терапию требуют учета следующих аспектов:

- раннее возобновление дофаминергической терапии;
- увеличение исходной дозы дофаминергических препаратов;
- продолжение терапии вне зависимости от наличия ответа (должный ответ может развиваться лишь спустя 7–11 сут);
- невозможность ограничения терапии АК только дофаминергическими препаратами.

Важным дополнением к терапии является введение раствора амантадина сульфата как препарата, способного снизить активность глутаматной системы, возможно лежащую в основе АГС. Необходимо придерживаться следующей схемы назначения препарата:

- 500 мл раствора 2–3 раза в день в первые 10–14 дней;

- после завершения курса инфузионной терапии обязателен перевод на пероральную форму в таблетках (300–600 мг/сут).

Кроме того, предполагается, что амантадин, одобренный FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) в 1968 г. в качестве профилактического средства при гриппе, нарушает лизосомальный механизм, необходимый для репликации SARS-CoV-2 [10]. Перед назначением амантадина сульфата следует оценить уровень креатинина, мочевины и функцию почек. Наличие острой почечной недостаточности является противопоказанием к его назначению.

В отечественном исследовании, включавшем 115 пациентов с нейролептическими экстрапирамидными синдромами, у тех из них, кто в дополнение к инфузионной терапии получал амантадина сульфат (n = 30), наблюдался наиболее быстрый и значительный регресс клинических проявлений ЗНС [11]. У 100% обследованных на фоне лечения экстрапирамидных нейролептических синдромов амантадина сульфатом в среднетерапевтической дозе 300 мг/сут отмечалась положительная динамика клинических показателей. При анализе результатов этого исследования было выявлено значительное преимущество амантадина сульфата перед тригексифенидилом в лечении основных двигательных нарушений, вызванных нейролептическим паркинсонизмом. В отличие от тригексифенидила терапия амантадина сульфатом способствовала снижению выраженности расстройств позы и походки, амантадина сульфат оказался эффективнее при поздней дискинезии, не уменьшал антипсихотический эффект нейролептиков, не вызывал когнитивных нарушений, редко вызывал побочные эффекты и оказывал нейропротективный эффект, в связи с чем этот препарат более предпочтителен в терапии экстрапирамидных нейролептических синдромов.

В качестве дополнительной терапии также рассматриваются апоморфин, дантролен и метилпреднизолон. К сожалению, первые два препарата не зарегистрированы в нашей стране. Метилпреднизолон назначается в дозе 1000 мг/сут в течение 3–5 дней. Терапия метилпреднизолоном существенно улучшает исходы и сокращает сроки АК. Механизм действия метилпреднизолона при АК до конца не ясен. В экспериментальной модели на крысах было выявлено наличие глюкокортикоидных рецепторов на дофаминергических нейронах в вентральной области покрышки, за счет стимуляции которых, возможно, и развивается эффект метилпреднизолона. Имеется сообщение о применении ротиготина в виде трансдермальной терапевтической системы при АК [12].

С целью профилактики развития АК при наличии нарушения сознания, признаков нарушения глотания, необходимости проведения длительной анестезии у пациентов с БП следует предпринимать следующие меры.

1. Установка назогастрального зонда в кратчайшие сроки. Если позволяет состояние больного, целесообразно

Таблица 1. Расчет эквивалентных леводопе доз дофаминергических препаратов (адаптировано из [13])

Препарат (мг)	Коэффициент пересчета при переходе на стандартную форму леводопы
Леводопа, форма с контролируемым высвобождением (мадопар ГСС, синемет СР)	×0,75
Леводопа/карбидопа/энтакапон	Доза леводопы в составе двухкомпонентного препарата ×1,33
Прамипексол	×100
Ропинирол	×20
Разагилин	×100

на установка гастроюенального чрескожного зонда для введения препаратов леводопы.

2. Коррекция схемы терапии:

- в случае, если пациент не получает препаратов леводопы, а находится на терапии другими дофаминергическими препаратами (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), амантадина сульфат/гидрохлорид, комбинированный препарат леводопа/энтакапон/карбидопа), следует осуществить перевод пациента на прием препаратов леводопы с пересчетом эквивалентной дозы (табл. 1);
- в случае проведения комбинированной с леводопой противопаркинсонической терапии:
 - отмена агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов МАО, амантадина сульфата/гидрохлорида, комбинированного препарата леводопа/энтакапон/карбидопа;
 - пересчет эквивалентной отмененным препаратам дозы леводопы (см. табл. 1);
 - увеличение дозы леводопы путем добавления к базовой дозе рассчитанной эквивалентной дозы.

3. Препараты леводопы вводить в растворенной в 100–200 мл воды форме. Препарат растворять непосредственно перед введением. В случае таблетированной лекарственной формы – препарат растолочь; в случае лекарственной формы в виде капсулы – инкапсулят извлечь из капсулы.

4. Минимальная кратность приема препаратов леводопы – 3–4 раза в день.

5. Введение леводопы через назогастральный зонд следует осуществлять за 1 ч до/через 1 ч после введения питания.

6. Обеспечить адекватную перистальтику кишечника, не допускать запоров. Для коррекции запоров рекомендовано применять макрогол.

7. В качестве дополнения к терапии – введение раствора амантадина сульфата 500 мг 2–3 раза в день в зависимости от тяжести паркинсонизма.

Особенности выбора лекарственных препаратов у пациента с БП для анестезиологического пособия:

- препарат выбора для анестезии – пропофол (противопоказаны тиопентал, кетамин);
- ограничение ингаляционной анестезии (галотан – сенсбилизация миокарда к катехоламинам; изофлуран – выраженная гипотония);
- при необходимости применения миорелаксантов возможно использование только недеполяризующих лекарственных средств, препарат выбора – рокуроний. Применение сукцинилхолина не рекомендовано в связи с риском развития гиперкалиемии.

Особенности выбора адьювантных лекарственных препаратов (антиэметиков) для анестезиологического пособия:

- рекомендовано применение в первую очередь ондансетрона и во вторую – домперидона (риск развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти, особенно у лиц старше 65 лет);
- применение метоклопрамида крайне нежелательно;
- производные фенотиазина (аминазин), тиоксантина (хлорпротиксен), бутирофенона (галоперидол, дроперидол) противопоказаны.

Особенности выбора адьювантных лекарственных препаратов (анальгетиков) для анестезиологического пособия:

- препараты выбора – нестероидные противовоспалительные средства;
- не рекомендован фентанил (описаны случаи развития тяжелой брадикардии, не реагирующей на препараты леводопы (купируется с отменой фентанила)), а также алфентанил (описаны случаи острой дистонии);
- не рекомендовано применение опиоидных анальгетиков (изменяют экспрессию дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях).

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром – это ятрогенная, потенциально фатальная патология, которая может развиваться на фоне приема любых препаратов, блокирующих дофаминергическую передачу. Чаще всего ЗНС развивается в ответ на прием типичных нейролептиков, однако описаны случаи его развития и при терапии атипичными нейролептиками. Патогенез ЗНС связан с блокадой дофаминергических структур в базальных ганглиях и гипоталамусе, иммунологическими нарушениями и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, которые приводят к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением центральной нервной системы и висцеральных органов. В патогенезе ЗНС важную роль играют симпатoadренальная и серотониновая гиперактивность.

Частота встречаемости ЗНС составляет 0,1–1% среди больных, получающих нейролептики. В эту группу входят и пациенты с БП, течение которой осложнилось психотическими расстройствами. Чаще всего ЗНС развивается в

первые дни после начала приема препарата либо резкого увеличения его дозы. Злокачественный нейролептический синдром может проявиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у молодых мужчин. Факторами риска при ЗНС являются интеркуррентная инфекция, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса (в первую очередь дегидратация), аналогично АГС.

Клиническая картина ЗНС во многом схожа с таковой АГС: характерно быстрое прогрессирование симптоматики с пиком в течение 72 ч, длительностью 7–14 дней. В случае ЗНС возможно купирование симптоматики без дополнительной терапии.

В 1985 г. J.L. Levenson впервые предложил критерии диагностики указанной патологии [14], позднее, в 1994 г., новые критерии были предложены в рамках DSM-IV (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV пересмотра) (табл. 2).

Для ЗНС характерны изменения лабораторных показателей: повышение уровня креатинкиназы (>90%); полиморфонуклеарный лейкоцитоз (75%); снижение уровня железа (95%), протеинурия; снижение уровня K^+ , Mg^{2+} ; повышение уровня щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы.

Основа терапии ЗНС – отмена нейролептика и проведение всех мероприятий, которые осуществляются при АГС.

Инвалидизирующие дискинезии с гипертермией

Инвалидизирующие дискинезии с гипертермией, или дискинезия-гиперпирексия, – редкий синдром, характеризующийся тяжелой формой дискинезии, приводящей к развитию рабдомиолиза, гипертермии, истощению мышечных волокон. Дискинезия-гиперпирексия имеет много схожих клинических черт с АГС, при котором главным доминирующим симптомом выступает дискинезия, а не ригидность. В отличие от АГС при дискинезии-гиперпирексии в основе терапии лежит постепенное и осторожное уменьшение дозы дофаминергических препаратов.

Психоз при БП

Психоз является самым инвалидизирующим осложнением из всех психических расстройств, встречающихся при БП. По данным литературы, распространенность психозов при БП варьирует в широких пределах – от 20 до 60% [15, 16]. По данным С.С. Goetz, в течение 10 лет у 93% пациентов развивается галлюциноз; при этом частота встречаемости указанных расстройств возрастает: у 33% пациентов они диагностируются в дебюте заболевания, у 25% – в течение 6 мес, у 44% – в течение 1,5 года, у 63% – в течение 4 лет, у 55% – в течение 6 лет и у 63% – в течение 10 лет [17]. Таким образом, вероятность развития галлюцинаций увеличивается ежегодно в 1,2 раза. Даже при однократном выявлении у пациента галлюцинаций вероятность их по-

Таблица 2. Критерии ЗНС

Симптомы	J.L. Levenson (1985)	DSM-IV (1994)
Главные	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка • Мышечная ригидность • Повышение уровня креатинкиназы 	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая мышечная ригидность • Лихорадка
Сопутствующие	<ul style="list-style-type: none"> • Тахикардия • Лабильность АД • Тахипноэ • Нарушение сознания • Повышенное потоотделение • Лейкоцитоз 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенное потоотделение • Дисфагия • Тремор • Недержание мочи • Нарушение сознания/мутизм • Тахикардия • Лабильность АД • Лейкоцитоз • Повышение уровня креатинкиназы

Примечание. Диагноз подтверждается при наличии 3 главных или 2 главных и 4 сопутствующих симптомов.

вторного возникновения возрастает в 5,6 раза. Согласно крупному Сиднейскому многоцентровому исследованию, за 15-летний период наблюдения у 50% больных БП были выявлены зрительные галлюцинации, а средний срок их манифестации составил 10,7 года [18]. Лекарственно-индуцированный психоз при БП встречается в 8–20% случаев.

Различают следующие психические расстройства, встречающиеся при БП:

– галлюцинации – восприятия, появляющиеся без наличия действительного объекта, имеющие характер объективной реальности, чувственно яркие, проецирующиеся вовне, вытесняющие действительные впечатления и возникающие непроизвольно;

– иллюзии – ложное, ошибочное восприятие реальных предметов или явлений, при котором восприятие реального объекта сливается с воображаемым образом;

– бред – искаженное восприятие больным окружающего мира с формированием патологических ложных суждений/идей, не поддающихся коррекции и рациональному опровержению извне;

– галлюциноз – состояние, характеризующееся обильными галлюцинациями, как правило одного вида, не сопровождающееся помрачением сознания;

– психоз – наличие галлюцинаций, психомоторного возбуждения с отсутствием критики.

Бред требует скорейшей коррекции. Наиболее частым является бред преследования и бред ревности. Больные могут испытывать страх быть отравленными, покалеченными близкими родственниками или ухаживающим персоналом, считать, что в отношении них строятся заговоры, упрекать супругов в неверности. К особым видам относятся синдромы Капгра и Фреголи. При синдроме Капгра больной считает, что супруг/супруга является самозванцем или “подменным двойником”. Синдром Фреголи заключается в убеждении больного в том, что окружающие его люди на самом деле являются знакомым ему человеком,

который меняет внешность и гримируется, чтобы остаться неузнанным, при этом больной считает, что этот человек его преследует.

Причины психоза при БП:

- выраженные нарушения когнитивных функций;
- психоз, обусловленный интеркуррентным заболеванием (чаще с делирием), таким как инфекционное заболевание, метаболическая энцефалопатия, цереброваскулярное расстройство, катаракта, опухоль головного мозга;
- послеоперационный психоз;
- психоз в результате нахождения в стационаре;
- транзиторный психоз на фоне глубокой электростимуляции головного мозга;
- лекарственно-индуцированный психоз.

Следует помнить о тесной взаимосвязи психотических и когнитивных расстройств при БП. Установлено, что факторами риска психотических нарушений у больных являются возраст, наличие когнитивных нарушений и общая тяжесть заболевания [19, 20]. Психотические расстройства при БП также тесно связаны с расстройствами сна, особенно с дневной сонливостью и расстройством фазы быстрого сна. Эта связь может объясняться общностью патогенеза указанных нарушений, а именно вовлечением ацетилхолинергической системы мозга в развитие вышеописанной симптоматики. Выявлена прямая корреляция между степенью выраженности нарушений сна, выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций у больных БП с деменцией [21].

Тактика коррекции психоза при БП:

1) определение причины, провоцирующей психоз (инфекционное заболевание и т.д.), по возможности ее коррекция;

2) коррекция противопаркинсонической терапии:

– последовательная отмена препаратов, потенцирующих психотические расстройства, в следующем порядке: холинолитики – агонисты дофаминовых рецепторов – амантадины – ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы – ингибиторы MAO;

– в случае, если отмена вышеперечисленных препаратов не привела к снижению психотической симптоматики, возможно снижение дозы препаратов леводопы. **Отмена терапии препаратами леводопы недопустима;**

3) коррекция терапии другими (непротивопаркинсоническими) препаратами, обладающими психотропным и холинолитическим эффектом, такими как трициклические антидепрессанты, транквилизаторы, оксипутинин, детрузитол и пр.;

4) назначение антипсихотических препаратов:

– препараты первой очереди – клозапин (азалептин) 6,25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение дозы в течение 4–7 дней до 50 мг; кветиапин 12,5–25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение дозы до 50 мг 2 раза в день;

– не рекомендовано использование оланзапина, рисперидона, zipрасидона, арипипразола. Хороший эффект

продемонстрировал пимавансерин (селективный обратный агонист 5-HT_{2A}-рецептора) – не зарегистрирован в России;

5) назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы для уменьшения спутанности сознания и коррекции когнитивных нарушений (ривастигмин, галантамин, донепезил) [22].

Серотониновый синдром

Развитие СС чаще всего вызвано комбинацией антидепрессантов (трициклических и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с неселективными ингибиторами MAO). В основе СС лежит избыточная стимуляция серотониновых 5-HT₁- и 5-HT₂-рецепторов и блокада дофаминовых нейронов черной субстанции вследствие повышенного уровня серотонина, что, по мнению некоторых авторов, делает оправданным употребление термина “серотониновая токсичность” вместо СС.

Клиническая картина СС развивается в течение от 1 ч до 1 сут после начала терапии или повышения дозы препаратов и представляет собой сочетание следующей симптоматики [23]:

1) двигательные расстройства (миоклонус, гиперрефлексия, больше выраженная в нижних конечностях, ригидность, двигательное беспокойство, тремор, атаксия, патологические знаки);

2) вегетативные расстройства (профузное потоотделение, субфебрильная температура, тахикардия, повышение АД, расширение зрачков, тошнота, гиперемия лица);

3) психические нарушения (спутанность сознания, дезориентация, возбуждение, тревога, зрительные и слуховые галлюцинации).

Редко встречаются судорожный синдром, нистагм, окулогирные кризы, опистотонус, дизартрия, парестезии и высокая гипертермия.

В некоторых случаях клиническая картина СС может быть ошибочно расценена как ЗНС, и наоборот, что требует внимательной оценки вклада в патологический процесс компонентов терапии.

Принципы терапии СС:

– незамедлительная отмена антидепрессантов, ингибиторов MAO;

– назначение антипиретиков;

– инфузионная терапия с целью детоксикации;

– симптоматическая терапия (по требованию): клоназепам, лоразепам, холинолитики, антисеротониновые препараты (ципрогептадин, метилсергид, пропранолол).

Изменения АД при БП

Отдельного внимания заслуживает вопрос диагностики и коррекции изменений уровня АД при БП.

Ортостатическая гипотензия – состояние, проявляющееся снижением систолического АД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст. после перехода в вертикальное положение или при пассивной вертикализации с использованием стола-вертикализатора (при подъеме под

углом 60 град). В случае оценки ортостатической гипотензии у пациента с заведомо диагностированной артериальной гипертензией следует использовать пороговое значение снижения систолического АД на ≥ 30 мм рт. ст. с целью исключения ложноположительного результата [24].

Методика оценки ортостатической гипотензии:

- 1) измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении лежа после отдыха пациента в горизонтальном положении не менее 5 мин;
- 2) перевод пациента в вертикальное положение;
- 3) измерение АД и ЧСС через 1 мин после перевода пациента в вертикальное положение;
- 4) измерение АД и ЧСС через 3 мин после перевода пациента в вертикальное положение.

Несмотря на наличие протокола оценки ортостатической гипотензии, существуют работы, в которых описан феномен “отсроченной ортостатической гипотензии” – спустя 5 мин и даже 10 мин после вертикализации [24].

Альтернативным подходом к диагностике является оценка изменения АД при переходе из сидячего положения в вертикальное, что не требует наличия кушетки/кровати и поэтому может осуществляться на поликлиническом приеме. В связи с тем, что метод оценки АД при переходе из сидячего положения в вертикальное вызывает меньшую депрессивную реакцию, в качестве диагностического порога следует использовать снижение систолического АД более чем на 15 мм рт. ст. или диастолического АД – на 7 мм рт. ст.

В случае выявления у пациента с БП ортостатической гипотензии следует исключить возможные причины вторичного развития этой патологии:

- 1) прием препаратов, способных вызывать ортостатическую гипотензию (гипотензивные препараты, диуретики, нитраты, фенотиазины, клонидин, трициклические антидепрессанты, силденафил);
- 2) наличие в недавнем анамнезе состояний, способных приводить к уменьшению объема циркулирующей крови (рвота, диарея, ограничение потребления жидкости, лихорадка);
- 3) наличие сердечной недостаточности, злокачественных новообразований, сахарного диабета, алкоголизма.

Способы коррекции ортостатической гипотензии при БП следующие (адаптировано из [25]).

1. Немедикаментозная коррекция для уменьшения депонирования венозной крови:
 - физические маневры: медленный переход из положения лежа в вертикальное положение; перекрещивание ног с напряжением мышц ягодиц, бедер и голеней;
 - ношение компрессионных чулок и/или бандажа на живот с обеспечением компрессии 30–40 мм рт. ст.;
 - увеличение объема циркулирующей жидкости:
 - а) увеличение потребления поваренной соли (6–9 г/сут);
 - б) увеличение потребления воды (2–3 л/сут). Одномоментное (в течение 3–4 мин) употребление 450–500 мл воды эффективно для быстрого повышения АД, этот прием может служить экстренной помощью при снижении АД во

время длительного пребывания в положении стоя – эффект проявляется уже через 5–10 мин и достигает максимума в течение 30 мин;

- поднятие изголовья кровати на 15–20 см ночью с целью снижения ночной экскреции натрия;
- коррекция образа жизни:
 - а) прием пищи малыми порциями;
 - б) занятия лечебной физкультурой в горизонтальном положении;
 - в) исключение приема алкоголя;
 - г) исключение перегревания, в том числе при принятии ванны.

2. Медикаментозная коррекция:

- повышение внутрисосудистого давления (флудрокортизон 0,1–0,2 мг/сут);
- повышение сосудистой резистентности (мидодрин: стартовая доза 2,5 мг внутрь 2–3 раза в сутки, доза может быть постепенно увеличена до 10 мг 3 раза в сутки; препарат следует принимать по требованию за 30–45 мин до предполагаемого продолжительного пребывания в вертикальном положении; пиридистигмин 60 мг/сут; октреотид 12,5–50 мкг подкожно за 30 мин до приема пищи с целью уменьшения выраженности постпрандиальной артериальной гипотонии);

3. Комбинированная терапия: флудрокортизон 0,1–0,2 мг/сут + мидодрин 5–10 мг/сут; эрготамин 1 мг/сут + кофеин 100 мг/сут; мидодрин 5–10 мг/сут + вода 500 мл за 1 прием.

Ортостатическая гипотензия может сопровождаться головокружением, потерей сознания и в редких случаях – псевдостенокардитическими болями, заставляя пациента или его родственников обращаться за неотложной помощью.

Ортостатическая гипотензия тесно связана с другими видами изменений АД, встречающимися при БП, – *гипертензией в положении лежа и ночной гипертензией* [26].

В настоящее время не существует общепринятых критериев ночной гипертензии, в качестве таких критериев можно указать следующие: систолическое АД > 140 мм рт. ст. в положении лежа, диастолическое АД > 90 мм рт. ст. в положении лежа.

Гипертензия в положении лежа может проявляться как утратой физиологического ночного снижения АД (обычно $\geq 10\%$ от среднего АД) – “non-dipper”, так и ночным увеличением АД выше указанных уровней – ночная гипертензия.

Ортостатическая гипотензия при БП увеличивает риск падений и тесно связана с когнитивными нарушениями, в то время как вклад ночной гипертензии в течение БП окончательно не ясен. В случае выявления у пациента комбинации ортостатической гипотензии и ночной гипертензии предложены следующие *способы коррекции* последней [26].

1. Коррекция образа жизни:

- сократить время нахождения в горизонтальном положении в течение дня;

– исключить переход в горизонтальное положение после приема препаратов, направленных на коррекцию ортостатической гипотензии;

– легкий прием пищи перед сном (цель – вызвать постпрандиальную гипотензию);

– сон с приподнятым на 15–20 см головным концом кровати.

2. Медикаментозная коррекция:

– прием гипотензивных препаратов короткого действия перед сном, за исключением диуретиков;

– при необходимости снижения АД в положении лежа в течение дня – прием гипотензивных препаратов короткого действия (каптоприл, физотенз, нифедипин).

Таким образом, несмотря на то что БП считается медленно прогрессирующим заболеванием, в отдельных случаях существует высокий риск развития острых декомпенсаций у больных БП, которые требуют пристального внимания со стороны непрофильных специалистов, столкнувшихся с данной патологией, при этом профилактика и коррекция таких состояний должны проводиться с обязательным привлечением невролога.

Список литературы

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 384 с.
2. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: Парето-Принт; 2017. 336 с.
3. Левин О.С. Острые декомпенсации при болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия 2011;1:22-9.
4. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Movement Disorders* 2020 Jun;35(6):905-8.
5. Fasano A, Elia AE, Dallochio C, Canesi M, Alimonti D, Sorbera C, Alonso-Canovas A, Pezzoli G. Predictors of COVID-19 outcome in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2020 Sep;78:134-7.
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Journal of the American Medical Association* 2020 May;323(18):1775-6.
7. Serrano-Dueñas M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or dopaminergic malignant syndrome due to levodopa therapy withdrawal. Clinical features in 11 patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 2003 Jan;9(3):175-8.
8. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 2004 Dec;351(24):2498-508.
9. Kaasinen V, Joutsa J, Noponen T, Päiväranta M. Akinetic crisis in Parkinson's disease is associated with a severe loss of striatal dopamine transporter function: a report of two cases. *Case Reports in Neurology* 2014 Nov;6(3):275-80.
10. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: a hypothesis for COVID-19 treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020 Jun;55(6):106004.
11. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов. Учебно-методическое пособие. М.: ПМАПО; 2006. 12 с.
12. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinski CM. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009 Feb;16(2):335-7.
13. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010 Nov;25(15):2649-53.
14. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 1985 Oct;142(10):1137-45.
15. Левин О.С., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинично-невропсихологическое исследование. *Неврологический журнал* 2002;5:21-8.
16. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2009;2:3-8.
17. Goetz CG. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25(Suppl 1):S104-9.
18. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders* 2005 Feb;20(2):190-9.
19. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007;12:25-34.
20. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Шатова А.В., Сологуб О.С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2007;3(19):43-9.
21. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(9):37-42.
22. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Перстнев С.В., Федоров Б.Б. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(11-2):36-41.
23. Mills KC. Serotonin syndrome. *American Family Physician* 1995 Oct;52(5):1475-82.
24. Селиверстов Ю.А. Ортостатическая артериальная гипотензия при неврологических заболеваниях: понятие, этиология, алгоритмы диагностики и лечения. *Нервные болезни* 2014;3:7-16.
25. Arnold AC, Raj SR. Orthostatic hypotension: a practical approach to investigation and management. *The Canadian Journal of Cardiology* 2017 Dec;33(12):1725-8.
26. Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Merola A, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *The Lancet. Neurology* 2016 Aug;15(9):954-66. ●

Acute Decompensation of Parkinson's Disease

I.V. Litvinenko and I.V. Krasakov

The paper contains current approaches in the diagnosis and treatment of the main manifestations of acute decompensation of Parkinson's disease symptoms such as akinetic crisis, akinetic hyperthermic (malignant) syndrome, neuroleptic malignant syndrome, severe disabling dyskinesia hyperpyrexia syndrome, psychosis, and serotonin syndrome. Methods of verification and blood pressure normalization (orthostatic hypotension, supine hypertension) in this group of patients are listed. We pay particular attention to the algorithm of prevention of akinetic crisis in patients with impaired consciousness, dysphagia, and need for prolonged anesthesia in patients with Parkinson's disease, including those who receive treatment for COVID-19.

Key words: Parkinson's disease, akinetic crisis, neuroleptic malignant syndrome, psychosis, orthostatic hypotension.