Церебральный метаболизм глюкозы и когнитивные нарушения при дрожательной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона

Милюхина И.В.[1, 2], Хоменко Ю.Г.[1], Грачева Е.В.[1], Катаева Г.В.[1], Громова Е.А.[1]

[1]ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург;
[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[1]Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9;
[2]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Болезнь Паркинсона (БП) — заболевание, характеризующееся выраженной фенотипической гетерогенностью. Акинетико-ригидная (АРФ) и дрожательная (ДФ) формы БП различаются не только двигательными проявлениями, но и выраженностью немоторных симптомов, в том числе когнитивных нарушений (КН). Именно в изучении проблемы гетерогенности БП кроется решение задачи создания современной персонализированной терапии этого заболевания.

***Цель** исследования — изучение особенностей церебрального метаболизма глюкозы при КН у больных с АРФ и ДФ БП.*

***Пациенты и методы.** Были обследованы 69 пациентов с БП, из них 23 — с ДФ и 46 — с АРФ. Когнитивный статус оценивался с помощью краткой шкалы оценки психического статуса, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, батареи тестов лобной дисфункции, теста рисования часов. Позитронно-эмиссионная томография с [^{18}F]-фтордезоксиглюкозой выполнялась по стандартной методике; определялась скорость метаболизма глюкозы (СМГ) в разных полях Бродмана (ПБ).*

***Результаты и обсуждение.** В группе АРФ, по сравнению с ДФ, наблюдалась меньшая СМГ в лобных областях — ПБ 6, 8, 9, 46 в правом полушарии и ПБ 46 в левом полушарии ($p<0,05$). Выраженность КН в группе АРФ коррелировала с СМГ в теменной и задней поясной коре (ПБ 7, 23, 26, 29, 30, 31). В группе ДФ наблюдались корреляции показателей когнитивных тестов преимущественно с СМГ в лобной и передней поясной коре (ПБ 6, 8–11, 24), а также теменной (ПБ 7) и височной коре (ПБ 22). Единственная область, СМГ в которой коррелировала с когнитивными показателями в обеих группах, — ПБ 7.*

***Заключение.** В рамках общего паттерна снижения церебрального метаболизма глюкозы, характерного для КН при БП, выявлены два разных паттерна СМГ при АРФ и ДФ. Полученные результаты позволяют предположить существование разных механизмов патогенеза КН, ассоциированных с клиническим подтипом БП.*

***Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; акинетико-ригидная форма; дрожательная форма; когнитивные нарушения; позитронно-эмиссионная томография.*

Контакты:** Ирина Валентиновна Милюхина; **milyukhinaiv@yandex.ru

***Для ссылки:** Милюхина ИВ, Хоменко ЮГ, Грачева ЕВ и др. Церебральный метаболизм глюкозы и когнитивные нарушения при дрожательной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):42–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-42-48*

Cerebral glucose metabolism and cognitive impairment in tremor-dominant and akinetic-rigid subtypes of Parkinson's disease

Miliukhina I.V.[1, 2], Khomenko Yu.G.[1], Gracheva E.V.[1], Kataeva G.V.[1], Gromova E.A.[1]

[1]N.P. Bechtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg; [2]Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
[1]9, Academician Pavlov St., Petersburg 197376, Russia; [2]6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Parkinson's disease (PD) is a disease characterized by marked phenotypic heterogeneity. The akinetic-rigid (AR) and tremor-dominant (TD) types of PD differ not only in motor manifestations, but also in the severity of non-motor symptoms, including cognitive impairment (CI). It is the PD heterogeneity study that can achieve the task of creating a modern personalized therapy for this disease.

***Objective:** to study the characteristics of cerebral glucose metabolism in CI in patients with AR and TD PD.*

***Patients and methods.** Examinations were made in 69 patients with PD (the TD and AR subtypes were in 23 and 46 patients, respectively). Their cognitive status was assessed using the Mini-mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, the Frontal Assessment Battery, and the Clock Drawing Test. [18]F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography was performed according to the standard procedure; glucose metabolism rate (GMR) was determined in different Brodmann areas (BA).*

***Results and discussion.** GMR in the frontal areas (right BA 6, 8, 9, 46 and left BA 46) was lower in the AR group that in the TD one ($p<0.05$). The severity of CI in the AR group correlated with GMR in the parietal and posterior cingulate cortex (BA 7, 23, 26, 29, 30, and 31). The TD group showed correlations of the values of cognitive tests mainly with GMR in the frontal and anterior cingulate cortex (BA 6, 8–11, 24), and in the parietal (BA 7) and temporal cortices (BA 22). The only area, in which GMR correlated with cognitive performance in both groups, was BA 7.*

Conclusion. *Two distinct patterns of GMR were identified in AR and TD within the general pattern of decreased cerebral glucose metabolism, which was specific for CI in PD. The findings may suggest that there are two different CI pathogenetic mechanisms associated with the clinical subtypes of PD.*

Keywords: *Parkinson's disease; akinetic-rigid type; tremor-dominant type, cognitive impairment; positron emission tomography.*
Contact: *Irina Valentinovna Miliukhina;* ***milyukhinaiv@yandex.ru***
For reference: *Miliukhina IV, Khomenko YuG, Gracheva EV, et al. Cerebral glucose metabolism and cognitive impairment in tremor-dominant and akinetic-rigid subtypes of Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):42–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-42-48*

Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием моторных нарушений и широкого спектра немоторных проявлений. Известно, что клинические проявления БП гетерогенны, при этом традиционно выделяют три формы БП: акинетико-ригидную (АРФ), дрожательную (ДФ) и смешанную. При АРФ (26–55% случаев БП) в клинической картине преобладают гипокинезия и ригидность, тремор отсутствует или представлен минимально. ДФ (8–29%) проявляется выраженным дрожательным гиперкинезом. При смешанной форме (16–66%) наблюдается сочетание всех трех основных моторных симптомов [1]. В России в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению БП основой для определения формы служит преобладающий в клинической картине дрожательный или акинетико-ригидный синдром [2]. Отсутствие четких диагностических критериев приводит к крайней степени субъективизма в определении формы, что подтверждается данными статистики, когда более 88% врачей затрудняются выделить конкретный преобладающий синдром и определяют «смешанную» форму [3]. Такой высокий процент частоты выявления смешанной формы сводит на нет саму идею выделения клинических форм для персонализированного подхода к лечению больных. Подтверждение необходимости выделения только двух основных форм БП получено в ряде исследований, демонстрирующих, что именно АРФ и ДФ имеют эпидемиологические, клинические, патоморфологические, патофизиологические различия, а при смешанной форме выявляются патофизиологические особенности и АРФ, и ДФ в той степени, в которой это находит отражение в клинической картине. Так, согласно исследованиям C. Eggers и соавт. [4] с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), при ДФ преимущественно наблюдалось повреждение нервной ткани в медиальной части компактной зоны черной субстанции, снижение уровня дофамина в латеральной части скорлупы и области хвостатого ядра, что формировало паттерн «орлиного крыла». У пациентов с АРФ выявлялись повреждения вентролатеральной части компактной зоны черной субстанции, что сопровождалось нарушением захвата дофамина в дорсальном отделе скорлупы с конфигурацией на ОФЭКТ изображения в виде «яйца».

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из наиболее частых немоторных проявлений БП и, несомненно, вносят свой вклад в формирование гетерогенности БП. Известно, что КН при ДФ менее выражены, чем у больных с АРФ [5, 6]. Показано, что для пациентов с БП с выраженным тремором менее характерны зрительно-пространственные и перцептивные расстройства, например нарушение обработки изображений на скорость по сравнению с пациентами с АРФ [7]. Взаимосвязь КН с гетерогенностью заболевания и метаболизмом глюкозы по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) изучена недостаточно, а между тем изучение проблемы гетерогенности БП позволит решить вопрос о выборе персонализированной терапии.

Целью исследования было изучение особенностей церебрального метаболизма глюкозы по данным ПЭТ при КН у больных с АРФ и ДФ БП.

Пациенты и методы. Обследованы 69 пациентов с БП (стадии 1,0–3,0 по шкале Хен–Яра), разделенные на группы с АРФ (n=46) и ДФ (n=23) по методу J. Jankovic и соавт. [8] с использованием Унифицированной шкалы оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Все пациенты наблюдались в Научно-клиническом центре нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». *Критерии включения* – наличие подтвержденного диагноза в соответствии с критериями Международного общества по изучению расстройств движения (Movement Disorder Society, MDS) 2015 г. [9] и подписание пациентами информированного согласия.

Для оценки постуральных нарушений (ПН) использовалась подшкала постуральной нестабильности и нарушений ходьбы (Postural Instability and Gait Difficulty, PIGD) шкалы UPDRS. Когнитивный статус оценивался с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Batter, FAB), теста рисования часов (ТРЧ). Всем пациентам предварительно проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для исключения таких состояний, как, например, нормотензивная гидроцефалия, способных повлиять на выраженность КН, а также значимой асимметричной гипотрофии медиальной части височной доли – нейровизуализационного критерия возможной коморбидности с болезнью Альцгеймера (БА). В исследование не включались пациенты, принимающие нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины. Клинико-эпидемиологическая характеристика групп представлена в табл. 1.

ПЭТ выполнялась в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН по стандартной методике: [^{18}F]-фтордезоксиглюкозу вводили внутривенно в дозе 4–5 mCi, через 30–40 мин проводилось сканирование длительностью 6 мин. Для оценки локальных значений скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в областях интереса, соответствующих полям Бродмана (ПБ), использовались статистическое параметрическое картирование (Statistical Parametric

Mapping, SPM-8) [10] и программа WFU PicAtlas [11]. Применялась нормализация на среднюю накопленную активность в референтной зоне – ПБ 1–4 [12].

Для статистического анализа использовались критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 1. *Краткая характеристика пациентов с БП, M±σ*
Table 1. *Brief description of patients with PD, M±σ*

Показатель	Группа		p
	АРФ	ДФ	
Число пациентов, м/ж	22/24	9/14	–
Возраст, годы	63,3±8,8	63,8±9,2	0,6683
Длительность заболевания, годы	6,1±4,1	6,7±5,7	0,7218
Стадия по шкале Хен–Яра	2,3±0,5	1,9±0,6	0,0048
UPDRS III	43,4±14,5	28,9±14,6	<0,00001
UPDRS-TD	1,7±0,8	10,3±1,5	<0,00001
UPDRS-PIGD	6,8±2,0	3,0±1,5	<0,00001
MoCA, баллы	24,8±3,2	25,7±2,1	0,6421
MMSE, баллы	27,6±2,2	28,3±1,8	0,2056
FAB, баллы	14,7±2,9	15,8±1,7	0,2046
ТРЧ, баллы	8,1±1,9	8,8±1,7	0,1151
Образование, число лет обучения	12,8±1,8	13,0±2,0	0,6629

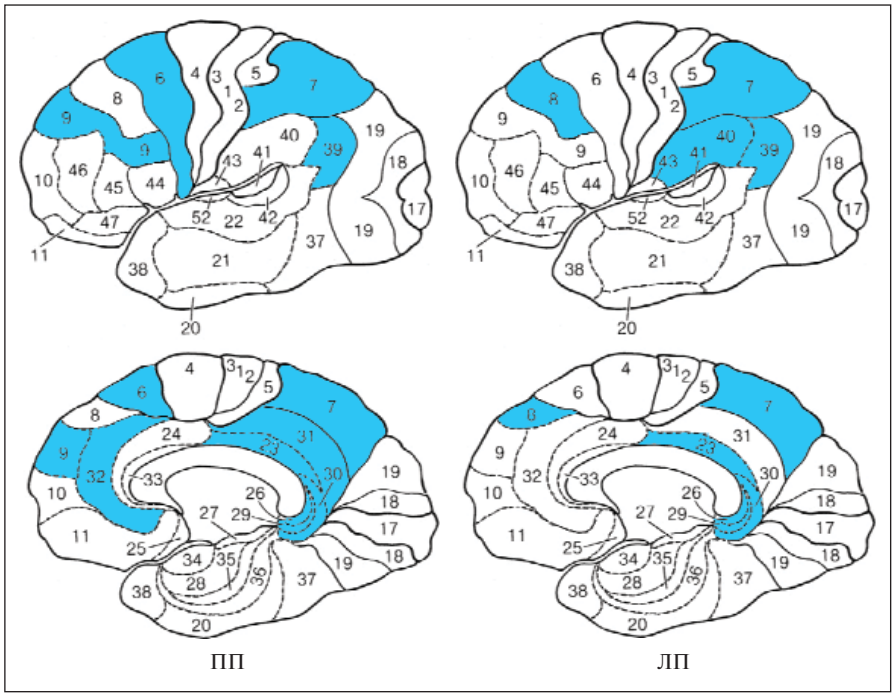

Рис. 1. *ПБ, СМГ в которых была снижена в группе с КН по сравнению с группой без КН. Вверху – латеральная поверхность, внизу – медиальная поверхность (здесь и на рис. 2)*
Fig. 1. *BA, in which GMR was lower in the CI group that in the non-CI group. Above – lateral surface, below – medial surface (here and in Fig. 2)*

Результаты. Сравнение выраженности КН в группах АРФ и ДФ показало отсутствие статистически значимых различий в числе баллов нейропсихологических шкал, при этом в группе ДФ наблюдалась меньшая выраженность когнитивного дефицита. В группе ДФ у 56,5% пациентов показатели MoCA и MMSE были в пределах нормы, у 43,5% – соответствовали критериям умеренных КН, в группе АРФ – соответственно 47,8 и 52,2%.

Сравнение СМГ в двух группах показало, что при АРФ наблюдается меньшая СМГ в ПБ 6, 8, 9 и 46 правого (ПП) и ПБ 46 левого полушария (ЛП; $p<0,05$).

Поскольку было установлено, что в группе АРФ стадия заболевания по шкале Хен–Яра значимо выше, для проверки, не стал ли этот факт причиной выявленных различий СМГ, пациенты были дополнительно разделены на подгруппы с ранними стадиями (1–2 балла по шкале Хен–Яра; 19 пациентов с ДФ и 23 – с АРФ) и с развернутыми стадиями (⩾2,5 балла; 4 пациента с ДФ и 23 – с АРФ). По результатам когнитивных тестов, возрасту и образованию группы не различались. Малый объем подгруппы пациентов с ДФ на развернутых стадиях не позволил ответить на вопрос о взаимосвязи формы и стадии заболевания. У пациентов на развернутых стадиях в ПБ 6, 8, 9, 46, 47 ПП, ПБ 32 ЛП и ПБ 24 билатерально СМГ ниже, чем у пациентов с ранними стадиями БП, однако в эту группу вошли преимущественно пациенты с АРФ, соответственно нельзя исключить влияние формы заболевания на результат.

Согласно данным литературы [12], для БП с КН характерен особый паттерн снижения СМГ в лобной, теменной и поясной коре, который ранее выявлялся нами при обследовании пациентов с БП без разделения на формы [13]. В текущем исследовании все пациенты с БП были также разделены на две подгруппы: без КН (MoCA ⩾26 баллов) и с КН (MoCA <26 баллов).

В подгруппе с КН наблюдалась более низкая, по сравнению с группой без КН, СМГ в ряде областей лобной, теменной и поясной коры (рис. 1)

Результаты сопоставления СМГ в разных ПБ с показателями когнитивных тестов в группах АРФ и ДФ представлены в табл. 2, 3 и, обобщенно, на рис. 2.

Выраженность КН в группе АРФ коррелировала с СМГ в теменной и задней поясной коре билатерально. В группе ДФ наблюдались корреляции нейропсихологических показателей с СМГ в лобной, передней поясной, ассоциативной теменной (ПБ 39, 40) и височной коре (ПБ 22). Единственная область, СМГ в которой коррелировала с когнитивными показателями в обеих группах, – теменная кора в ПБ 7 (билатерально).

Чтобы ответить на вопрос, не являются ли обнаруженные закономерности следствием того, что в группе АРФ наблюдалось большее число пациентов с развернутыми стадиями заболевания, чем в группе ДФ, нами были сопоставлены СМГ и результаты когнитивных тестов в подгруппах пациентов с АРФ и ДФ с ранними стадиями по шкале Хен–Яра. В группе ДФ СМГ положительно коррелировала с баллами по МоСА в ПБ 9, 10 билатерально и с баллами по MMSE в ПБ 7–10, билатерально, а в группе АРФ – с баллами по MMSE в ПБ 7 ПП, а также с баллами по MMSE и МоСА в ПБ 23 билатерально (r=0,42–0,6; p<0,05).

Обсуждение. Снижение СМГ при БП выявляется в задневисочной, теменно-затылочной ассоциативной и лимбической коре, а также в некоторых областях лобной коры [12, 13]. C.R. Smith и соавт. [14] на основании детального анализа результатов нейропсихологического тестирования предположили, что сочетание БП и БА в 33% случаев обусловливает развитие КН у пациентов с диагностированной БП, однако полученные данные нуждаются в патоморфологическом подтверждении. Выявленные нами изменения метаболизма теменно-височной коры могут служить подтверждением мультифакторного патогенеза КН при БП.

Впервые особенности СМГ у пациентов с АРФ и ДФ рассмотрели L. Zhang и соавт. [15]. При АРФ наблюдалась более низкая СМГ в теменной (ПБ 7, 39, 40), задней поясной (ПБ 31), затылочной (ПБ 17), височной коре (ПБ 20, 37) и постцентральной извилине (ПБ 3). В нашем исследовании не было достоверных различий СМГ в поясной коре и предклинье между группами, хотя выраженность снижения СМГ в этих областях коррелировала с КН. Следует отметить, что в работе [15] обследуемые существенно отличались от нашей выборки: длительность заболевания и количество баллов UPDRS-III пациентов были в 1,5–2 раза меньше, но показатели MMSE и FAB – выше.

Согласно нашим результатам, большая часть ПБ, СМГ в которых в группе ДФ коррелирует с баллами когни-

Таблица 2. *Коэффициенты корреляции СМГ и когнитивных тестов в группе АРФ*

Table 2. *Correlation coefficients of CGM and cognitive tests in the AR group*

ПБ	Полушарие	MMSE	MoCA	FAB	ТРЧ
7	ПП	0,32; p=0,0383	–	–	–
	ЛП	0,39; p=0,0118	–	–	–
23	ПП	0,37; p=0,0176	–	–	–
	ЛП	0,48; p=0,0015	0,36; p=0,0206	–	–
26, 29, 30	ПП	0,39; p= 0,0129	–	–	–
	ЛП	0,37; p=0,0168	–	–	–
31	ПП	0,35; p=0,0243	–	–	–
	ЛП	0,40; p=0,0088	–	–	–

Таблица 3. *Коэффициенты корреляции СМГ и когнитивных тестов в группе ДФ*

Table 3. *Correlation coefficients of CGM and cognitive tests in the TD group*

ПБ	Полушарие	MMSE	MoCA	FAB	ТРЧ
6	ПП	–	–	0,50; p=0,0329	–
	ЛП	–	–	–	–
7	ПП	0,45; p=0,0445	–	–	–
	ЛП	0,51; p=0,0205	–	–	0,52; p=0,0193
8	ПП	–	0,54; p=0,0181	–	–
	ЛП	–	–	–	0,47; p=0,0350
9	ПП	0,50; p=0,0254	0,49; p=0,0327	–	–
	ЛП	–	0,62; p=0,0047	–	–
10	ПП	–	–	–	–
	ЛП	–	0,49; p=0,0342	–	–
11	ПП	0,45; p=0,0492	–	–	–
	ЛП	–	–	–	–
22	ПП	–	–	–	–
	ЛП	–	0,50; p=0,0289	–	–
24	ПП	–	0,46; p=0,0420	–	–
	ЛП	–	–	–	–
32	ПП	–	–	–	–
	ЛП	–	0,46; p=0,0461	–	–
39	ПП	–	–	–	–
	ЛП	–	–	–	0,59; p=0,0057
40	ПП	–	–	–	–
	ЛП	–	0,66; p=0,0022	0,48; p=0,0444	0,52; p=0,0120
46	ПП	–	–	–	–
	ЛП	–	0,59; p=0,0076	–	–
47	ПП	0,49; p=0,0296	–	–	–
	ЛП	–	–	–	0,50; p=0,0349

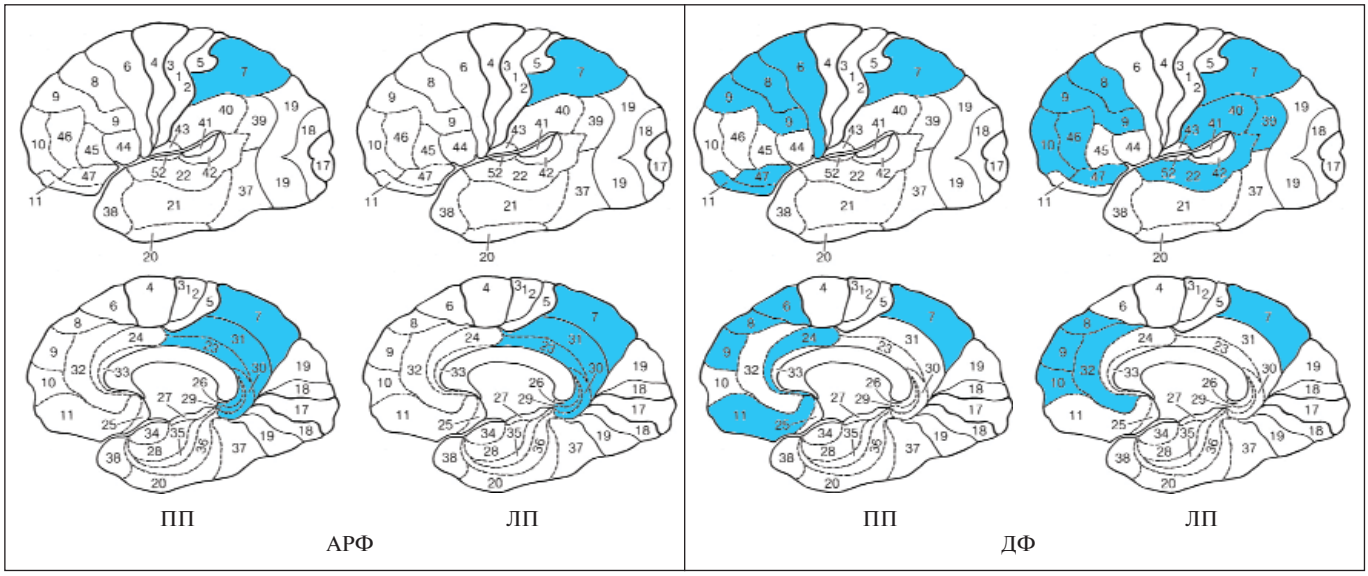

Рис. 2. *ПБ, СМГ в которых коррелировала с количеством баллов по когнитивным тестам в разных группах*
Fig. 2. *BA, in which GMR correlated with the values of cognitive tests in different groups*

тивных тестов, входит в систему обеспечения регуляторных функций. Лобная (ПБ 8, 9, 46) и теменная кора (ПБ 39, 40) селективно активируются в тестах, для выполнения которых необходимо включение управляющих функций [16]. Обращает на себя внимание, что выявленные в группах АРФ и ДФ паттерны снижения СМГ входят в состав более общего паттерна гипометаболизма, имеющего место у пациентов с БП и КН, за исключением орбитофронтальной и височной коры, различия СМГ в которых незначимы в группах с КН и без КН. Этот общий паттерн, таким образом, как бы «распадается» на два паттерна. Различия этих двух паттернов могут быть связаны с тем, что при разных формах БП в нейродегенеративный процесс вовлекаются разные зоны коры, и это проявляется уже на ранних стадиях заболевания, что показывают различия в структуре матриц корреляций в подгруппах пациентов с АРФ и ДФ на ранних стадиях.

Патофизиология КН при БП связана как с дефицитом дофамина, так и с поражением других нейромедиаторных систем. Согласно работе C. Marras и K.R. Chaudhuri [17], при ДФ нейродегенеративные изменения менее выражены и локализуются преимущественно в областях, отвечающих за дофаминергическую нейромодуляцию, в то время как при АРФ изменения захватывают и дофаминергические, и недофаминергические пути. Большую выраженность вегетативных нарушений при АРФ связывают с нарушением норадренергической системы, преобладание тревожности и депрессии – с дисбалансом серотонина и, в меньшей степени, норадреналина; большая выраженность КН связана с холинергической системой. На возможную причину этой взаимосвязи указывают исследования активности различных структур головного мозга при БП. В частности, J. Prodoehl и соавт. [18] указывают, что для АРФ, в отличие от ДФ, по данным функциональной МРТ, характерно снижение активности дорсолатеральной префронтальной, дополнительной моторной и теменной коры, а также подкорковых структур: бледного шара, таламуса, хвостатого ядра.

В нашей работе в группе АРФ была выявлена более низкая СМГ в лобной коре (ПБ 46 билатерально и ПБ 6, 8, 9 в ПП), что частично совпадает с данными J. Prodoehl и соавт. [18]: в дорсолатеральной префронтальной коре (ПБ 46 и латеральная часть ПБ 9) и дополнительной моторной коре (ПБ 6, 8) была снижена функциональная активность. Различий СМГ в подкорковых структурах при ДФ и АРФ нами не было обнаружено. Вероятно, частичное несоответствие между полученными в разных работах результатами связано с разными методическими подходами: J. Prodoehl и соавт. [18] определяли паттерны активации структур головного мозга при выполнении двигательной пробы, а в нашей работе изучался церебральный метаболизм глюкозы по ПЭТ в состоянии покоя. Стоит подчеркнуть: оба исследования показали, что в группах АРФ и ДФ различается функциональная активность дорсолатеральной префронтальной коры и дополнительной моторной области. Согласно исследованию G. Barbagallo и соавт. [19], при АРФ имеет место снижение целостности нигро-паллидарного и фронто-стриарного путей по сравнению с ДФ, при которой они остаются сравнительно сохранными. Кроме того, при АРФ выраженность ригидности и брадикинезии коррелирует с тяжестью поражения фронто-стриарных путей. Изменения функциональной активности лобной коры и данные МРТ с функцией трактографии позволяют предположить, что снижение СМГ в группе АРФ в большей степени связано именно с формой БП, а не с тяжестью моторных проявлений.

N.I. Bohnen и соавт. [20] на основании катамнестических исследований установили, что гипометаболизм глюкозы в задней поясной и затылочной коре при БП является плохим прогностическим признаком и предшествует развитию деменции. Известно, что задняя поясная кора имеет большое значение для когнитивного функционирования, имея множество связей с другими структурами и работая как интегративный «хаб» [21]. Известно также, что эта область одной из первых поражается при БА. Очаговое повре-

ждение правой вентральной, задней поясной и ретросплениальной коры приводит к зрительно-пространственным нарушениям. Появление последних при БП, согласно исследованию J.S. Reijnders и соавт. [22], происходит параллельно с развитием ПН, которые более выражены при АРФ, что было показано и в нашем исследовании. Обнаруженная в нашей работе взаимосвязь СМГ в задней поясной коре с выраженностью КН при АРФ также согласуется с этими данными.

Расстройства процессов контроля движений высшего уровня особенно ярко проявляются в случаях смены одной двигательной программы на другую, что отражает дефект планирования, за который отвечает лобная доля [23]. Поражение лобно-подкорковых путей у пациентов с БП проявляется дизрегуляцией когнитивных функций и ПН. Учитывая, что ПН более выражены при АРФ, можно предположить, что риск развития деменции у этих пациентов выше. Действительно, выявлено, что деменция чаще развивается у лиц с двигательным фенотипом с малой выраженностью тремора, аксиальными расстройствами, ранним развитием ПН и нарушениями ходьбы. G. Alves и соавт. [24], в течение 8 лет исследовавшие 170 пациентов с БП, выявили, что при ДФ деменция развивалась только после возникновения синдрома постуральной неустойчивости, чему сопутствовали прогрессирующие КН. Авторы предполагают существование общей или параллельной невропатологической основы деменции и ПН при БП. E. Lyros и соавт. [5] выявили, что при общих равных показателях сохранности интеллекта в группе без ПН имелось снижение скорости психомоторных функций и гибкости мышления, а в группе с ПН отмечались худшие результаты в тестах вербального обучения и зрительно-пространственного восприятия.

Существуют данные об изменении функционирования мозга в состоянии оперативного покоя в сравнимых по когнитивному статусу группах с разными формами БП [25]: у пациентов с АРФ обнаружили сниженную активность в нижней теменной и задней поясной коре ЛП, при этом уровень активации этих структур в состоянии покоя коррелировал с показателями когнитивных тестов в группе с БП, но не в контрольной группе. В нашей работе также обнаружена взаимосвязь выраженности КН с активностью задней поясной и теменной коры в группе АРФ.

Заключение. В рамках общего паттерна СМГ, характерного для пациентов с БП, осложненной КН, выявлены два паттерна СМГ при АРФ и ДФ формах БП. Выраженность КН в группе АРФ коррелировала с изменением СМГ билатерально в теменной и задней поясной коре, в группе ДФ – в лобной и передней поясной, а также ассоциативной теменной и височной коре. Примечательно, что различия СМГ при АРФ и ДФ появляются уже на ранних стадиях болезни. Полученные данные указывают на существование разных механизмов патогенеза КН, ассоциированных с клинической формой БП. Вероятно, это связано с преобладающим поражением только дофаминергических путей при ДФ, в то время как при АРФ наблюдается более обширное поражение мозга, затрагивающее как дофаминергические, так и недофаминергические пути. Для уточнения механизмов развития КН при разных формах БП необходимы дополнительные катамнестические исследования с мониторингом и с применением функциональных методов нейровизуализации разных модальностей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Милюхина ИВ, Карпенко МН, Тимофеева АА, Скоромец АА. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;(8):13-8.
[Miliukhina IV, Karpenko MN, Timofeeva AA, Skoromec AA. The clinical heterogenity of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 2014;(8):13-8 (In Russ.)].

2. Левин ОС, Иллариошкин СН, редакторы. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М.: Медпресс; 2017. 336 с.
[Levin OS, Illarioshkin SN, editors. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju bolezni Parkinsona* [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guide]. Moscow: Medpress; 2017. 336 p. (In Russ.)].

3. Сапронова МР, Шнайдер НА. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):59-64. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64
[Sapronova MR, Shnayder NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):59-64. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64 (In Russ.)].

4. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, et al. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):416-23. doi: 10.1002/mds.23468. Epub 2011 Jan 24.

5. Lyros E, Messinis L, Papathanasopoulos P. Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *Eur J Neurol*. 2008 Mar;15(3):262-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02046.x. Epub 2008 Jan 9.

6. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2183-9. doi: 10.1002/mds.23814. Epub 2011 Jun 9.

7. Seichepine DR, Neargarder S, Miller IN, et al. Relation of Parkinson's disease subtypes to visual activities of daily living. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Sep;17(5):841-52. doi: 10.1017/S1355617711000853. Epub 2011 Aug 4.

8. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990 Oct;40(10):1529-34. doi: 10.1212/wnl.40.10.1529

9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424

10. Statistical Parametric Mapping. Available from: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (accessed 10.01.2020).

11. WFU PickAtlas. Available from: http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/ (accessed 10.01.2020).

12. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015 Jun;138(Pt 6):1454-76. doi: 10.1093/brain/awv104. Epub 2015 Apr 16.

13. Хоменко ЮГ, Сусин ДС, Катаева ГВ и др. Особенности церебрального метаболизма глюкозы у больных с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(5):46-51. doi: 10.17116/jnevro20171175146-51
[Khomenko YuG, Susin DS, Kataeva GV, et al. Characteristics of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(5):46-51. doi: 10.17116/jnevro20171175146-51 (In Russ.)].

14. Smith CR, Cullen B, Sheridan MP, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: A neuropsychological study. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jun;141(6):500-8. doi: 10.1111/ane.13226. Epub 2020 Feb 27.

15. Zhang L, Li T-N, Yuan Y-S, et al. The Neural Basis of Postural Instability Gait Disorder Subtype of Parkinson's Disease: A PET and fMRI Study. *CNS Neurosci Ther.* 2016 May;22(5):360-7. doi: 10.1111/cns.12504. Epub 2016 Feb 4.

16. Kübler A, Dixon V, Garavan H. Automaticity and reestablishment of executive control-an fMRI stu dy. *J Cogn Neurosci*. 2006 Aug;18(8):1331-42. doi: 10.1162/jocn.2006.18.8.1331

17. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1095-102. doi: 10.1002/mds.26510. Epub 2016 Feb 10.

18. Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, et al. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):100-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.582

19. Barbagallo G, Caligiuri ME, Arabia G, et al. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and nontremor Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Sep;38(9):4716-29. doi: 10.1002/hbm.23697. Epub 2017 Jun 20.

20. Bohnen NI, Muller ML, Zarzhevsky N, et al. Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):2358-65. doi: 10.1093/brain/awr139. Epub 2011 Jun 8.

21. Leech R, Sharp DJ. Posterior cingulate cortex in cognition. *Brain*. 2014 Jan; 137(Pt 1):12-32. doi: 10.1093/brain/awt162. Epub 2013 Jul 18.

22. Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jun;15(5):379-82. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.09.003. Epub 2008 Oct 31.

23. Милюхина ИВ, Грачева ЕВ. Современные представления о нарушениях ходьбы при болезни Паркинсона и методах их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):96-101. doi: 10.17116/jnevro20181186196 [Miliukhina IV, Gracheva EV. Modern views on gait impairment in Parkinson`s disease and its correction. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):96-101. doi: 10.17116/jnevro20181186196 (in Russ.)].

24. Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1123-30. doi: 10.1002/mds.20897

25. Karunanayaka PR, Lee EY, Lewis MM, et al. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex*. 2016 Aug;81:239-50. doi: 10.1016/j.cortex.2016.04.021. Epub 2016 May 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.03.2020/23.08.2020/1.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Милюхина И.В. http://orcid.org/0000-0002-6433-542X
Хоменко Ю.Г. https://orcid.org/0000-0001-7593-499X
Грачева Е.В. https://orcid.org/0000-0002-7878-7291
Катаева Г.В. https://orcid.org/0000-0003-0463-9832
Громова Е.А. https://orcid.org/0000-0001-7723-8242