

# Особенности сенсорно-моторной интеграции у пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями при болезни Паркинсона

О.А. Аленикова, С.А. Лихачев, Т.В. Свинковская

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»  
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Белоруссия)

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется не только двигательными симптомами, но и целым рядом немоторных нарушений: сенсорных, вегетативных, психоэмоциональных.

**Цель работы.** Изучение состояния соматосенсорной системы и сенсорно-моторной интеграции у пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями (ЛИД).

**Материалы и методы.** Обследовано 52 пациента с ЛИД при БП в стадии 3–4 по функциональной шкале Хен–Яра и 29 пациентов без дискинезий. Исследовались соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) и мигательный рефлекс (МР).

**Результаты.** ЛИД при БП встречались достоверно чаще у женщин. Различия по продолжительности заболевания и длительности приема леводопы между пациентами без дискинезий и с ЛИД отсутствовали. В группе пациентов с ЛИД исследование МР показало повышение рефлекторной возбудимости на стволовом уровне. Выявленное ускорение прохождения сигнала от уровня продолговатого мозга к коре, по данным ССВП, у данной категории больных указывает на повышение рефлекторной возбудимости на спинально-стволовом, таламическом и кортикальном уровнях. Между двумя группами пациентов установлены значимые различия в проведении сенсорной информации. Так, у лиц с ЛИД латентное время N20 составило 20 (19,6; 21,3) мс, P18 – 16,0 (15,1; 16,6) мс, N13 – 13,7 (13,1; 14,8) мс и было достоверно короче, чем в группе пациентов без ЛИД, где латентность N20 – 20,9 (20; 21,4) мс, P18 – 16,9 (16,2; 17,6) и N13 – 14,2 (13,5; 15,2) мс.

**Заключение.** Можно предположить, что выявленные изменения в параметрах МР и ССВП у пациентов с ЛИД генетически детерминированы. Объективизация этих нарушений на самых ранних стадиях заболевания может помочь оценить их роль в качестве предикторных факторов развития ЛИД, учет которых позволит выбрать правильную тактику лечения и снизить риск осложнений медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированные дискинезии, мигательный рефлекс, соматосенсорные вызванные потенциалы, сенсорно-моторная интеграция.

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) уже давно рассматривается как системное, комплексное заболевание, при котором, помимо двигательных симптомов, имеется целый ряд сенсорных, вегетативных, психоэмоциональных, когнитивных и других немоторных нарушений. При этом большое внимание в последнее время стали уделять сенсорной дисфункции, поскольку нарушения в сенсорных системах не только отягощают течение БП, но вносят также немалый вклад в развитие двигательной дисфункции в процессе развития нейродегенеративного процесса. Некоторые сенсорные нарушения, подобно двигательным расстройствам, подвержены флуктуациям, как, например, усиление центрального болевого синдрома или возникновение болезненных дистонических гиперкинезов в периоды «выключения», что создает большие сложности в лечении пациентов [1]. Другой важной проблемой, связанной с побочными эффектами леводопы, является развитие леводопа-индуцированных дискинезий (ЛИД) [2]. Известно, что ЛИД в ряде случаев могут возникать уже в первые годы лечения БП, в других же случаях такие дискинезии не появляются даже

спустя 10 лет и более от начала приема леводопы в достаточных больших суточных дозах, причем у этих пациентов могут наблюдаться отчетливые моторные флуктуации [3, 4].

ЛИД имеют негативное влияние на качество жизни и значительно отягощают течение БП. Они классифицируются в соответствии с феноменологией (двигательным «рисунком») и временем появления относительно приема очередной дозы леводопы [5, 6]. Дискинезии пика дозы чаще вовлекают верхние конечности, имеют хореический фенотип и, как правило, безболезненные. Если дискинезии прослеживаются в течение всего периода «включения», их называют «дискинезиями лечебного плато». Двухфазные дискинезии возникают в начале и конце действия леводопы и коррелируют с подъемом и снижением концентрации препарата в плазме крови. Двухфазные дискинезии развиваются преимущественно в нижних конечностях и имеют тенденцию быть дистоническими или баллистическими. Часто вовлекаются стопы на стороне преобладания клинических симптомов БП. Типичным примером двухфазных дискинезий является болезненная экстензия I пальца стопы. Также дистонии могут возникать, когда концентрация

леводопы в крови падает ниже критического порога. Эти дистонии периода «выключения» чаще проявляются патологической установкой туловища, шеи, гиперкинезом мышц лица или генерализованным гиперкинезом. Существуют также «пароксизмальные» непредсказуемые дискинезии, которые появляются в любое время, вне связи с периодами лечебного эффекта леводопы. Часто ЛИД у одного и того же пациента существуют в виде комбинации хореических и дистонических паттернов, дискинезий пика дозы и двухфазной дискинезии и т.д. [7, 8].

Точный патогенез ЛИД до конца не установлен. Считается, что в возникновении ЛИД задействованы пресинаптические и постсинаптические дофаминергические механизмы, которые совместно с экстрадофаминовыми факторами способствуют сенситизации мозга к дофаминергическим препаратам в процессе медикаментозного лечения [2]. При этом происходят специфические изменения рецепторов к дофамину и другим нейротрансмиттерам. Это, в свою очередь, способствует возникновению гиперактивности прямого стриопаллидарного пути, что приводит к нарушению «фильтрующей» функции стриатума и растормаживанию таламокортикальных нейронов [6, 9–12]. Нужно отметить, что в механизмах развития ЛИД прослеживается определенная схожесть с патофизиологией хореических и ряда дистонических гиперкинезов, включая дисбаланс прямого и непрямого стриопаллидарных путей при интеграции и фокусировке сенсорных сигналов [13–17]. Эту функцию выполняют базальные ганглии, производя в процессе получения сенсорной информации тонкую настройку движений и реализуя сенсорно-моторную интеграцию [18, 19]. На основании вышесказанного можно предположить существование различий в соматосенсорных процессах между больными БП с ЛИД и пациентами, у которых отсутствуют дискинезии на фоне длительного приема леводопы.

Дисбаланс между прямым и непрямым стриопаллидарными путями, возникающий вследствие сбоев в функционировании базальных ганглиев, неизбежно приводит к изменению активности стволовых центров и, следовательно, к изменению ряда рефлексов на уровне ствола головного мозга. Одним из них является мигательный рефлекс (МР), включающий олиго- и полисинаптические рефлекторные дуги. При графической регистрации МР выявляются ранний компонент R1 на стороне стимуляции и поздние ипсил- и контралатеральные компоненты R2. Установлено, что параметры МР зависят не только от анатомической целостности его рефлекторных дуг, но во многом также определяются модулирующими влияниями со стороны вышестоящих образований ЦНС [20], в т.ч. задействованных в болевом восприятии. Поэтому амплитудные и временные параметры МР могут отражать супrasegmentарные влияния и процессы сенсорно-моторной интеграции при различных неврологических заболеваниях.

**Целью работы** явилось изучение состояния соматосенсорной системы и сенсорно-моторной интеграции у пациентов с ЛИД при БП.

### Материалы и методы

Проведено обследование 81 пациента с БП в возрасте от 40 до 70 лет, находящихся в стадии 3–4 по функциональной шкале Хен–Яра и принимающих препараты леводопы более одного года. Пациенты были разделены на две группы: в группу 1 группу вошли 29 больных, у которых отсут-

ствовали ЛИД на протяжении заболевания, в группу 2 – 52 пациента с ЛИД, представленные хореическим или смешанным (хореический и дистонический) гиперкинезом. Средний возраст пациентов 1-й группы составил  $61,28 \pm 1,33$  лет, продолжительность заболевания –  $8,82 \pm 1,15$  лет, продолжительность приема леводопы –  $6,24 \pm 0,52$  лет. Средний возраст пациентов 2-й группы был несколько меньше –  $55,1 \pm 1,27$  лет, но без статистически значимых различий с 1-й группой. Продолжительность заболевания (9,97±0,73 лет) и длительность приема леводопы (7,12±0,55 лет) у пациентов 2-й группы также достоверно не отличались от таковых в 1-й группе. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп.

Проводился анализ анамнестических и клинических данных, применялась также шкала качества жизни при БП (PDQ-39). Нейрофизиологическое обследование включало применение метода соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и исследование мигательного рефлекса (МР). Анализировались ответы ССВП с верхних конечностей при биполярной стимуляции срединного нерва. Исследование МР проводили с применением двухканальной системы со стимуляцией области точки выхода I ветви тройничного нерва электрическими импульсами 20 мА с каждой стороны (аппаратный комплекс Nikolet Biomedical, США, сессия VIKING). При исследовании МР оценивалась выраженность болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время нанесения электрической стимуляции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0»; применялись как параметрические, так и непараметрические методы анализа. Различия между двумя независимыми группами с распределением, отличным от нормального, устанавливали с помощью двухстороннего критерия Манна–Уитни, для сравнения парных наблюдений применяли тест Вилкоксона. Различия между качественными данными оценивались при помощи критерия  $\chi^2$ .

### Результаты

Обращает на себя внимание, что подавляющее большинство пациентов 1-й группы – мужчины (21 из 29), тогда как во 2-й группе статистически значимо преобладали лица женского пола (36 из 52),  $\chi^2=13,01$ ;  $p=0,0003$ . Во 2-й группе обследуемых ЛИД представлены следующим образом: хореические гиперкинезы пика дозы выявлялись у 35 человек (67,3%), смешанный (хореический и дистонический) гиперкинез выявлялся у 17 (32,8%) обследуемых на протяжении всего периода «включения» (дискинезии лечебного плато).

При оценке качества жизни у пациентов обеих групп было установлено, что этот показатель у лиц с ЛИД меняется в значительно большей степени. Сумма баллов по шкале PDQ во 2-й группе составила 74 (58; 97), тогда как в 1-й – 52 (34; 74);  $Z=3,29$ ;  $p=0,0097$ .

При сборе анамнестических сведений был проведен анализ болевого синдрома у обследуемых пациентов. Существование нескольких типов болевых расстройств при БП с разными патогенетическими механизмами (скелетномышечная, патогенетическая, центральная боль и т.д.), нередко сочетающимися у одного и того же больного, вызывают большие трудности их интерпретации. Наличие болевого синдрома мы фиксировали в том случае, если при актив-

ном расспросе пациент указывал на существование у него постоянных или периодических ничем не объяснимых и/или не диагностированных болевых феноменов и сенестопатий в виде чувства дискомфорта, жжения, выкручивания и других неприятных ощущений в различных областях тела. При этом не учитывались боли в суставах и вертеброгенные болевые синдромы. У большинства обследованных пациентов боли или неприятные ощущения локализовались в конечностях с преобладанием на стороне более выраженного моторного дефекта. Во 2-й группе пациентов болевые расстройства выявлялись статистически значимо чаще, чем в 1-й группе, – соответственно 28 (53,4%) и 9 (31%) больных,  $\chi^2=3,9$ ;  $p=0,04$ .

При исследовании параметров МР у пациентов с ЛИД латентные периоды ранних и поздних компонентов МР были короче (как на стороне преобладания клинической симптоматики, так и на противоположной стороне) по сравнению с пациентами без дискинезий. Наибольшие различия между обследуемыми группами были получены для латентности ипсилатерального R2-компонента при проведении стимуляции с обеих сторон. Вместе с тем различия между группами по амплитуде ранних и поздних компонентов МР отсутствовали (табл. 1).

Относительное увеличение латентностей компонентов МР в 1-й группе может свидетельствовать о наклонности к замедлению прохождения сигнала в дугах МР у пациентов без ЛИД по сравнению с лицами, у которых течение заболевания осложнялось лекарственными дискинезиями.

Необходимо отметить, что изменение параметров МР не является специфическим симптомом, указывающим на конкретную патологию нервной системы. В проведенных ранее нами исследованиях были обнаружены изменения латентного периода и амплитуды компонентов МР, зависящие от периода моторных флюктуаций, но их динамика у разных пациентов была различной. Это позволило нам выделить три типа изменений параметров МР в периодах «включения» и «выключения» [21]. Тип 1 характеризуется тенденцией к гипервозбудимости (укорочение латентности и увеличение амплитуд R1 и R2 компонентов) в период «выключения» по сравнению с периодом «включения»;

тип 2 отличается тем, что параметры МР практически не зависят от периода моторных флюктуаций; тип 3 характеризуется удлинением латентности при значительном снижении амплитуды R1 и R2 компонентов в период «выключения». У пациентов с вариабельностью параметров МР в периоды «включения» и «выключения» также отмечались и различия по интенсивности тактильного восприятия электрической стимуляции, при неизменной силе стимуляции 20 мА. При этом у одного и того же больного в момент, когда регистрировался МР с высокими значениями амплитуд ранних и/или поздних компонентов, наносимый стимул ощущался намного болезненней, чем в момент снижения амплитуды R1 и R2. Эти данные позволили говорить о существовании определенной зависимости параметров МР от порога болевой чувствительности, а также подтвердили наличие флюктуаций в болевом восприятии [21].

Опираясь на результаты указанных исследований, мы провели оценку динамики параметров МР в периоды «включения» и «выключения» в обеих обследуемых группах. Оказалось, что в группе больных без ЛИД чаще встречался 1-й тип изменения параметров МР – у 9 (42,85%) из 21 обследуемых: у данной категории пациентов в периоде «выключения» амплитуда R2 ипси- и контралатеральных компонентов была достоверно выше, чем в периоде «включения» (табл. 2), интенсивность болевого восприятия электрической стимуляции по ВАШ в динамике составила в периоде «включения» 3 (2; 4) балла, а в периоде «выключения» – 6,0 (4; 7) баллов. В данной группе пациентов 2-й тип изменения параметров МР наблюдался у 7 (33,3%) и 3-й тип – у 5 (23,8%) пациентов.

У пациентов с ЛИД чаще всего обнаруживался 2-й тип изменения параметров МР – 19 человек (82,6%) из 23 обследуемых. При этом интенсивность болевого восприятия электрической стимуляции по ВАШ была относительно высокой и практически не изменялась в динамике: в периоде «включения» – 5 (3; 6) баллов и в периоде «выключения» – 5 (4; 7) баллов. Отсутствие существенной динамики параметров МР между фазами действия леводопы у больных с ЛИД может косвенно указывать на то, что у данной категории пациентов состояние процессов сенсорно-моторной интеграции в меньшей степени подвержено флюк-

таблица 1: Параметры мигательного рефлекса в обследованных группах.

Параметры МР	СПКС		ПР		Контрольная группа
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Лат. R1 ипс. (ms)	11,8 (10,8; 12,5)	11,0 (10,2; 12,1)	11,7 (10,5; 12,4)	11,4 (11,2; 12,4) 11,3 (10,5; 11,9)	
Лат. R2 ипс. (ms)	35,0 (30,5; 37,1)	29,1 (27,2; 36,1)	35,9 (34,0; 36,7)	31,3 (30; 33,7)	33,3 (27,5; 38,1)
	Z=2,31; p=0,02*		Z=4,029; p=0,0005*		
Лат. R2 контр. (ms)	33,0 (26,7; 36,8)	31,2 (28,4; 36,9)	32,3 (31,4; 37,6)	31,1 (27,5; 35,7) 32,8 (27,3; 38)	
A R1 ипс. (mA)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)
A R2 ипс. (mA)	0,2 (0,0; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,5)	0,4 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)
A R2 контр. (mA)	0,1 (0,0; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3) 0,1 (0,0; 0,2)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,5)	

Примечание: СПКС – сторона преобладания клинических симптомов; ПР – противоположная сторона; лат. – латентность, ипс. – ипсилатерально, контр. – контралатерально; \* – Mann-Whitney U test; A – амплитуда; ms – миллисекунды; mA – миллиампер.

таблица 2: Динамика параметров мигательного рефлекса в периоды моторных флюктуаций.

Параметры МР	Период «выключения»		Период «включения»	
	СПКС	ПР	СПКС	ПР
	1-я группа			
Лат. R1 исп.	12,5 (12; 12,9)	12,2 (11; 12,5)	12,5 (12,1; 12,7)	12,2 (10,9; 12,5)
Лат. R2 исп.	34,8 (27; 37,1)	35 (33; 37,4)	34,8 (29; 37,5)	35,9 (34; 37,3)
Лат. R2 контр. 31 (30,7; 37,3)	34 (32; 35,2)	31,2 (30,2; 37,9)	35,5 (31,5; 35,7)	
A R1 исп.	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)
A R2 исп.	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,1; 0,7)	0,1 (0,0; 0,2)*	0,1 (0,0; 0,4)**
A R2 контр.	0,2 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4) 0,1 (0,0; 0,2)*	0,1 (0,0; 0,1)**	
2-я группа				
Лат. R1 исп.	11,7 (11; 12)	11,2 (10; 12,1)	11,5 (10,6; 11,7)	11,5 (10,8; 12,1)
Лат. R2 исп.	32,0 (29,5; 37,2)	31,2 (28,9; 34,9)	33,7 (31,7; 39,1)	32,0 (27,5; 35,8)
Лат. R2 контр.	31,0 (27,5; 36)	32,3 (27,5; 36,4) 31,1 (26,5; 36,3)	32,8 (24,5; 36,9)	
A R1 исп.	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)
A R2 исп.	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)
A R2 контр.	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,0; 0,5)	0,3 (0,1; 0,5)	0,2 (0,0; 0,3)

Примечание: \* –  $p \leq 0,003$ ; \*\* –  $p \leq 0,001$  при сравнении параметров с периодом «выключения». Другие обозначения – как в таб. 1.

таблица 3: Параметры ССВП в обследованных группах.

Параметры ССВП	Контрольная группа	СПКС		ПР	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лат. N20	19,7 (19,3; 21,2)	20,9 (20,0; 21,4)	20,0 (19,6; 21,1)	20,7 (19,4; 21,4)	19,6 (19,1; 21,4)
		Z=2,07; $p=0,037^*$		Z=2,01; $p=0,04^*$	
Лат. P23	22,5 (23,1; 24,3)	23,6 (22,5; 23,9)	23,6 (22,9; 24,3)	23,6 (22,9; 23,8)	23,6 (22,5; 24,7)
Лат. N11	12,3 (11,6; 13,1)	12,4 (11,9; 13,5)	12,4 (11,7; 13,0)	12,6 (11,7; 14,0)	12,2 (11,5; 13,4)
Лат. N13	14,2 (12,9; 14,7)	14,2 (13,5; 15,2)	13,7 (13,1; 14,8)	14,4 (13,7; 15,3)	13,7 (12,8; 14,8)
		Z=2,11; $p=0,034^*$		Z=2,04; $p=0,04^*$	
Лат. P18	16,5 (16,2; 17)	16,9 (16,2; 17,6)	16,0 (15,1; 16,6)	16,9 (15,5; 17,6)	15,7 (15,5; 17,3)
		Z=2,65; $p=0,007^*$			
Лат. P 8	8,26 (7,87; 8,53)	8,64 (7,56; 9,36)	8,28 (7,92; 8,64)	8,64 (7,38; 9,18)	8,1 (7,92; 8,82)
Лат. N9	9,71 (8,74; 10)	10,4 (9,92; 10,8)	10,1 (9,36; 10,7)	10,5 (10,1; 11,2)	9,9 (9,54; 10,6)
A N20-P23	2,3 (1,6; 3,9)	2,55 (1,58; 4,17)	3,35 (2,19; 5,18)	2,73 (1,89; 4,44)	3,9 (2,27; 5,11)
		Z=2,01; $p=0,04^*$		Z=2,01; $p=0,04^*$	
A N13-P18	2,2 (1,4; 3,0)	2,60 (0,87; 3,46)	2,43 (1,87; 3,01)	2,26 (1,72; 2,94)	2,0 (1,45; 2,94)
A P8-N9	4,6 (2,3; 6,2)	3,5 (2,4; 4,56)	4,31 (2,67; 5,9)	3,68 (1,85; 5,12)	5,03 (3,16; 7,78)

Примечание: \* – Mann-Whitney U test. Другие обозначения – как в таб. 1.

туациям по сравнению с теми лицами, у которых в клинической картине ЛИД отсутствуют.

При исследовании ССВП было выявлено, что в группе пациентов с ЛИД прохождение сигнала от уровня продолговатого мозга к коре осуществлялось значительно быстрее по сравнению с лицами, у которых лекарственные диски-

незии отсутствовали (табл. 3). В частности, во 2-й группе пациентов латентное время пиков N20 и P18 (активность нейрогенераторов таламуса) и N13 (прохождение импульса через ядра Голля–Бурдаха в продолговатом мозге) было достоверно короче, чем в 1-й группе. В то же время статистически значимых различий между группами по латентному периоду компонента P23 (ответ, генерируемый в пост-

центральной извилине контралатерального полушария) получено не было. Латентное время пиков (P8, N9, N11), характеризующее прохождение афферентного сигнала на периферическом уровне, также имело тенденцию к укорочению у пациентов из 2-й группы. Вместе с тем амплитуда пика N20-P23, указывающая на уровень первичной корковой активации соматосенсорной коры, была достоверно выше в группе пациентов с ЛИД (см. табл. 3).

## Обсуждение

Частота возникновения ЛИД при лечении БП, по данным разных авторов, варьирует от 30 до 80% [14]. В их происхождении играют роль два основных фактора: 1) степень дофаминергической нигростриарной недостаточности, которая связана с продолжительностью и выраженностью заболевания; 2) особенности фармакокинетики леводопы, оказывающей прерывистую стимуляцию дофаминергических рецепторов. Совместное взаимодействие этих факторов в конечном итоге приводит к изменению физиологической нейронной активности в стриатопалидарных путях, лежащей в основе развития ЛИД [6, 9, 22]. Кроме того, известны и дополнительные факторы риска развития ЛИД, такие как значительная продолжительность БП, большая длительность приема и большие суточные дозы леводопы, женский пол, ранний возраст начала заболевания, генетические факторы [3, 23]. Считается, что чем в более раннем возрасте дебютировала БП (и, следовательно, чем больше генетическая составляющая в ее этиологии), тем больше вероятность развития дискинезий при приеме леводопы [24, 25].

В нашем исследовании продолжительность заболевания и длительность приема леводопы у пациентов с ЛИД существенно не отличались от аналогичных параметров у пациентов без ЛИД, но у женщин дискинезии встречались значительно чаще, чем у мужчин. Можно предположить, что особенности состояния лимбико-ретикулярной системы у женщин облегчают развитие ЛИД.

Выявленное укорочение латентных периодов ранних и поздних компонентов МР в группе больных с ЛИД отражает повышение рефлекторной возбудимости на стволовом уровне. Вместе с тем у этой категории пациентов параметры МР практически не изменяются в периоды «включения» и «выключения», как остается неизменным и боле-

вое восприятие наносимой электрической стимуляции по ВАШ, что может косвенно указывать на слабую динамичность процессов переработки сенсорной информации и процессов сенсорно-моторной интеграции под влиянием леводопы.

Анализ параметров ССВП позволил выявить у пациентов с БП нарушения в соматосенсорной системе, заключающиеся в изменениях сложного взаимодействия между ее периферическими, спинальными и церебральными звеньями. Относительное уменьшение времени прохождения сигнала от уровня продолговатого мозга к коре по данным ССВП у больных с ЛИД указывает на повышение рефлекторной возбудимости на спинально-стволовом, таламическом и кортикальном уровнях. Кроме того, повышение уровня корковой активации соматосенсорной коры, которое отражается в увеличении амплитуды N20-P23, может свидетельствовать о склонности к развитию сенситизации на таламокортикальном уровне у пациентов с ЛИД. Выявленные нейрофизиологические особенности, вероятно, обуславливают более частое возникновение различных болевых феноменов и сенестопатий у данной категории лиц.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существовании различий в проведении и переработке сенсорной информации, а также в процессах сенсорно-моторной интеграции между категориями пациентов, у которых развиваются ЛИД в процессе лечения БП, и пациентами, у которых ЛИД отсутствуют. Склонность к ЛИД, а также возникновение их отдельных клинических типов (хореических, дистонических), вероятно, обусловлена генетическими факторами (вариабельность ферментов дофаминового метаболизма, рецепторного аппарата, нейротрофических факторов и др.). Можно предположить, что выявленные нами нейрофизиологические особенности, имеющие свое отражение в параметрах МР и ССВП и свидетельствующие о нарушении баланса прямого и непрямого стриатопалидарного путей у лиц с ЛИД, также генетически детерминированы. Обнаруживаемые изменения в изучаемых параметрах могут в определенной мере выступать в роли предикторных факторов развития ЛИД, учет которых поможет своевременно скорректировать лечение и избежать (снизить риск) осложнений медикаментозной терапии.

*Конфликт интересов отсутствует.*

## References

- Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G., et al. Pain as a non motor symptom of parkinson disease: evidence from a case-control study. Arch. Neurol. 2008; 65(9): 1191–1194. DOI: 10.1001/archneurol.2008.2.
- Illarionovskiy S.N. [Treatment of Parkinson's disease: possibilities and prospects]. Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum [Neurology and Rheumatology. Supplement to the journal Consilium Medicum]. 2009; 1: 35–40. (In Russ.).
- DelSorbo F., Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. J. Neurol. 2008; 255 [Suppl 4]: 32–41. DOI: 10.1007/s00415-008-4006-5.
- Fabbrini G., Brotchie J.M., Grandas F. et al. Levodopa-Induced Dyskinesias. Mov. Disord. 2007; 22 (10):1379–1389. PMID: 17427940. DOI: 10.1002/mds.21475.
- Guridi J., González-Redondo R., Obeso J.A. Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. Hindawi Publishing Corporation Parkinson's

- Disease. 2012; Article ID 943159. DOI:10.1155/2012/943159.
- Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M. et al. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. Annals of Neurology. 2000; 47 (4): 22–34. PMID: 10762129.
- Shtok V.N., Fedorova N.V. Parkinson's disease. In: Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. Ekstrapiramidnye rasstroystva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. [Extrapyramidal disorders: diagnosis and treatment Guide]. M.: Moscow. MEDpress-inform, 2002: 87–124 (In Russ.).
- Vidailhet M., Bonnet A.M., Marconi R. The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1999; 14 (Suppl 1): 13–18.
- Albin R. L. The pathophysiology of chorea/ballism and Parkinsonism. Parkinsonism and Related Disorders. 1995; 1 (1): 3–11.
- Bezard E., Brotchie J.M., Gross C.E. Pathophysiology of levodopa-

pa-induced dyskinesia: potential or new therapies. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 577–588. PMID: 11484001. DOI: 10.1038/35086062.

11. Gerfen C.R., Engber T.M., Mahan L.C. et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striato-nigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990; 250: 1429–1432. PMID: 2147780.

12. Olanow C.W., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 677–687. PMID: 16857573. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70521-X.

13. Albin R.L., Young A.B. Somatosensory phenomena in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1988; 3: 343–346. PMID: 2974928. DOI: 10.1002/mds.870030411.

14. Beniczky S., Kéri S., Antal A. Somatosensory evoked potentials correlate with genetics in Huntington's disease. *Neuroreport.* 2002; 3(13): 2295–2298.

15. Boecker H., Ceballos-Baumann A., Bartenstein P. et al. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain.* 1999; 122: 1651–1665. PMID: 10468505.

16. Lefaucheur J.P., Bachoud-Levi A.C., Bourdet C. Clinical relevance of electrophysiological Tests in the assessment of patients with Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17(6): 1294–1301.

17. Yamada T., Rodnitzky R.L., Kameyama S. et al. Alteration of SEP topography in Huntington's patients and their relatives at risk. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 80(4): 251–261. PMID: 1713835.

18. Abbruzzese G., Berardelli A. Sensorimotor integration in movement

disorders. *Mov. Disord.* 2003; 18: 231–240. PMID: 12621626. DOI: 10.1002/mds.10327.

19. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J. Med. Invest.* 2001; 48(3–4): 142–146.

20. Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clinical Neurophysiology.* 2005; 116: 2255–2265. PMID: 16005260. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.04.020.

21. Alenikova O.A., Likhachev S.A. [Blink reflex parameters in periods of motor fluctuations in Parkinson's disease]. *Mezhdunarodnyy Nevrologicheskij zhurnal [International Neurological Journal].* 2013; 4 (58): 25–30. (In Russ.).

22. Calabresi P., Filippo M.D., Ghiglieri V., N. et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurology.* 2010; 9 (11): 1106–1117. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70218-0.

23. Zappia M., Annesi G., Nicoletti G. et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 601–605. PMID: 15824260. DOI: 10.1001/archneur.62.4.601

24. Illarionovskin S.N. [Parkinsonism with early onset]. *Nervnye bolezni [Neural Disease].* 2006; 3: 14–20. (In Russ.).

25. Illarionovskin S.N., Zagorovskaya T.B., Markova E.D. et al. Mutation analysis of the parkin gene in Russian families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Mov. Disord.* 2003; 18: 914–919.

## The features of sensorimotor integration in patients with levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease

O.A. Alenikova, S.A. Likhachev, T.V. Svinkovskaya

*Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,  
the Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)*

**Keywords:** Parkinson's disease, levodopa-induced dyskinesias, blink reflex, somatosensory evoked potentials, sensorimotor integration.

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) is characterized not only by motor but also by a number of nonmotor symptoms, such as sensory, vegetative, and psycho-emotional disorders.

**Objective.** To study the states of the somatosensory system and the sensorimotor integration in patients with levodopa-induced dyskinesia (LID).

**Materials and methods.** Fifty-two patients with LID associated with PD (Hoehn and Yahr stage III–IV) and 29 patients free of dyskinesia were examined. The somatosensory evoked potentials (SSEPs) and blink reflex (BR) were studied.

**Results.** LID in PD were observed significantly more often among females than among males. No differences in disease duration and duration of levodopa administration were observed among patients free of dyskinesia and patients with LID. In the group of patients with LID, MRI examination showed increased brainstem reflex excitability. The acceleration of signal passing from the medulla oblongata to the cortex revealed according to the

SSEP data in this group of patients is indicative of the increased reflex excitability at the spinal cord and brainstem, thalamic, and cortical levels. Significant differences in passage of sensory information were found between the two patient groups. Hence, in patients with LID, the latency N20 was 20 (19.6; 21.3) ms; P18, 16.0 (15.1; 16.6) ms; and N13, 13.7 (13.1; 14.8) and was reliably shorter than in the group of patients free of LID, where the latency N20 was 20.9 (20; 21.4) ms; P18, 16.9 (16.2; 17.6); and N13, 14.2 (13.5; 15.2) ms.

**Conclusions.** The revealed alterations in parameters of blink reflex and SSEPs are hypothetically genetically determined in patients with LID. Objectification of these disorders at the earliest stages of the disease can help in assessing their role as predictor factors for development of LID. Allowance for these factors will make it possible to choose an appropriate treatment strategy and reduce the risk of complications associated with drug therapy.

**Контактный адрес:** Аленикова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. неврол. отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии. 220114 Республика Беларусь, Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24. Тел./факс: +375 17 267-95-16; e-mail: 71alenikovaolga@tut.by;

Лихачев С.А. – рук. неврол. отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии;

Свинковская Т.В. – врач отд. функциональной диагностики РНПЦ неврологии и нейрохирургии.