

На правах рукописи

Чупина Любовь Петровна

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2014

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении «Институт последипломного профессионального образования Федерального государственного бюджетного учреждения Государственного научного центра Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Смоленцева Ирина Геннадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

заведующий кафедрой неврологии

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

последипломного образования» Минздрава России

Левин Олег Семенович

доктор медицинских наук, профессор

кафедры неврологии, нейрохирургии и

медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский

национальный исследовательский медицинский

университет им.Н.И.Пирогова» Минздрава России **Катунина Елена Анатольевна**

Ведущая организация: ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им.С.М.

Кирова» Министерства обороны России, г.Санкт-Петербург

Защита состоится «__»_____ 2015г в __. __ ч на заседании диссертационного совета Д.208.120.01 при ФГБВОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу 125371, г.Москва, Волоколамское шоссе, дом 91

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБВОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу 125371, г.Москва, Волоколамское шоссе, дом 91

Автореферат разослан «__» _____2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Денищук Иван Степанович

Общая характеристика диссертации

Актуальность исследования. Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Несмотря на все последние достижения в области лечения болезни Паркинсона, в настоящее время ни один из имеющихся препаратов не может замедлить или остановить прогрессирование заболевания. После 15-лет заболевания более 70% больных умирают, а из выживших - около половины нуждаются в уходе (Иллариошкин С.Н., 2009; Fahn S., 2010; Hely M.A. et al., 2005).

Инвалидизация при БП является результатом не только прогрессирования основных двигательных, но и недвигательных нарушений, моторных флуктуаций, дискинезий. В последние годы активно изучаются аспекты клинического, патоморфологического, нейровизуализационного прогрессирования болезни Паркинсона (Катунина Е.С. 2005; Левин О.С. и соавт. 2005; Яхно Н.Н. и соавт., 2008; Захаров В.В. и соавт.2008; Смоленцева И.Г., 2011; Poewe W., 2009; Louis ED et al., 1999; Schrag A. et al., 2007). Однако, остаются нерешенные вопросы и один из них – оценка прогрессирования заболевания. В настоящее время оценка проводится клинически, так как данные функциональной нейровизуализации не могут отразить в полном объеме прогрессирование как двигательных, так и недвигательных нарушений (Левин О.С. и соавт. 2005; Яхно Н.Н. и соавт. 1994; Яхно Н.Н. и соавт 2009; Литвиненко И.В. и соавт, 2011; Poewe W, 2009).

По данным проведенных исследований было показано, что существуют прогностические факторы, определяющие скорость прогрессирования, в зависимости от возраста начала, начальных проявлений, выраженности выявленных двигательных нарушений (Катунина Е.С. 2005; Левин О.С. и соавт, 2011; Смоленцева И.Г, 2011; Иллариошкин С.Н., 2011; Lang A.E. 2007; Schrag A. и соавт., 2007). Так, начало заболевания с тремора может говорить

о более медленном темпе прогрессирования, по крайней мере, в течение первых десяти лет (Левин О.С. и соавт. 2002; Яхно Н.Н. и соавт. 1995; Poewe W., 2009; Thuy C.V. и соавт., 2012). Поздний возраст начала заболевания определяет более быстрое прогрессирование. Развитие деменции связано с высоким риском развития ранней инвалидизации и преждевременной смертности (Левин О.С. и соавт. 2009; Aarsland D. и соавт, 2007; Ferguson L.W. и соавт, 2008). Дополнительными факторами ухудшающие течение БП является развитие осложнений заболевания, таких как пневмония, уросепсис, пролежни, сепсис, водно-электролитные нарушения, ТЭЛА и наличие или присоединение сопутствующих заболеваний (Hely M.A. и соавт, 2005; Schrag A. и соавт., 2007; Zhao Y.J. и соавт, 2010), которые могут являться причинами госпитализации и преждевременной смерти.

На разных стадиях заболевания динамика нарастания двигательных и недвигательных симптомов отличается. Отмечено, что на ранней стадии, выраженность двигательных нарушений прогрессирует быстрее, что подтверждено снижением числа пресинаптических дофаминергических терминалей по данным нейровизуализации (Thuy C.V. и соавт, 2012; Zhao Y.J. и соавт, 2010). Тогда как, прогрессирование большинства недвигательных симптомов происходит на развернутой и поздней стадиях заболевания. Появление ортостатической гипотензии, зрительных галлюцинаций и снижение variability сердечного ритма отмечается на поздней стадии заболевания (Allcock L. M. и соавт, 2006). Когнитивные нарушения, речевые расстройства, нарушения сна и бодрствования развиваются чаще прямо пропорционально длительности заболевания (Poewe W., 2009; Thuy C.V. и соавт, 2012).

Таким образом, не существует единого мнения о клинически значимых точках для оценки прогрессирования заболевания, что требует дальнейших исследований. Наличие множества факторов влияющих на прогрессирование

заболевания создают сложности ведения больных БП (Goetz CG и соавт., 2000; Lang A.E., 2007). Необходим унифицированный подход по ведению больных на ранней, развернутой и поздней стадиях БП для осуществления своевременной коррекции лечения.

Изучение клинического прогрессирования с оценкой динамики двигательных и недвигательных нарушений и определением факторов, влияющих на темп прогрессирования заболевания, определили цели и задачи данной работы.

Цель исследования - изучить клиническое прогрессирование болезни Паркинсона.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру основных двигательных и недвигательных нарушений у больных болезнью Паркинсона на ранней, развернутой и поздней стадиях.
2. Оценить динамику двигательных нарушений у больных болезнью Паркинсона на ранней, развернутой, поздней стадиях по результатам 3х-летнего проспективного исследования.
3. Оценить динамику недвигательных нарушений у больных болезнью Паркинсона на ранней, развернутой, поздней стадиях по результатам 3х-летнего проспективного исследования.
4. Определить предикторы быстрого темпа прогрессирования болезни Паркинсона.
5. Исследовать причины госпитализации и смерти при болезни Паркинсона по результатам 3х-летнего проспективного исследования.

Научная новизна. На основе результатов 3-х летнего проспективного исследования изучена динамика двигательных и недвигательных нарушений у больных болезнью Паркинсона на ранней, развернутой и поздней стадиях.

На основе данных 3-х летнего проспективного исследования изучены особенности клинического прогрессирования, отражающие нелинейный характер течения заболевания. Выявлены предикторы быстрого темпа прогрессирования болезни Паркинсона.

Впервые проведен анализ причин госпитализации и смерти при болезни Паркинсона по результатам 3х-летнего проспективного исследования.

Результаты 3х-летнего проспективного исследования позволят доработать тактику ведения больных болезнью Паркинсона при диспансерном наблюдении с оценкой двигательных и недвигательных нарушений.

Практическая значимость. Разработанный подход к оценке недвигательных нарушений у больных БП на разных стадиях в динамике позволит улучшить их диагностику и своевременную коррекцию лечения.

По выделенным основным факторам, влияющим на прогрессирование заболевания, были разработаны рекомендации.

Анализ клинического прогрессирования БП с динамикой леводопа эквивалентных доз позволил рационально подходить к назначению противопаркинсонической терапии.

Основные положения выносимые на защиту

1. Снижение повседневной активности и качества жизни у больных БП на ранней стадии связано с основными двигательными нарушениями и

симптомами депрессии, на развернутой и поздней стадиях – с аксиальными двигательными нарушениями, моторными флуктуациями и дискинезиями, выраженными когнитивными нарушениями, депрессивными симптомами, наличием психотических расстройств и ортостатической гипотензии.

2. Анализ клинического прогрессирования по данным трехлетнего наблюдения показал нарастание скорости выраженности двигательных нарушений на ранней стадии с последующим снижением скорости на развернутой и поздней стадиях. Недвигательные нарушения влияли на скорость клинического прогрессирования на развернутой и поздней стадиях заболевания.

3. Выделенные факторы, влияющие на скорость прогрессирования (аксиальные двигательные нарушения, выраженные когнитивные нарушения, наличие ортостатической гипотензии и психотических расстройств, моторные флуктуации и дискинезии) требуют своевременной диагностики и коррекции.

4. Выявленные причины госпитализаций и смерти у больных БП показали частоту и тяжесть осложнений БП и сопутствующих заболеваний, требующие мультидисциплинарного наблюдения за больными.

Реализация полученных результатов. Результаты исследования внедрены в педагогический процесс кафедры неврологии ИППО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна» ФМБА России и практическую работу в медицинских учреждениях ФМБА России в виде регистра болезни Паркинсона в Федеральном неврологическом Центре экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, в неврологическом отделении ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна» ФМБА России, ФГБУЗ КБ№50 ФМБА России.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научной конференции ФГБУ «ГНЦ – ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России совместно с сотрудниками кафедры неврологии ИППО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна» ФМБА России; на Международной конференции по болезни Паркинсона, Хельсинки, Финляндия, 23-25 июня 2010; научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения болезни Паркинсона» Москва, Россия, ФГУ «ФМБЦ им А.И. Бурназяна» ФМБА России 25 октября 2010; Всероссийской научно-практической конференции «Нейродегенеративные заболевания XXI века», Санкт-Петербург, Россия, 18-19 ноября 2010; 17-м Международном конгрессе по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам, Сидней, Австралия, 16-20 июня 2013; III научно-практической конференции неврологов ФМБА России «Инновационные направления диагностики и лечения неврологических заболеваний», Москва, 28-29 ноября 2013; XX Международном конгрессе по болезни Паркинсона и сопутствующим расстройствам, Женева, Швейцария, 8-11 декабря 2013. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании секции №2 Ученого совета совместно с кафедрой неврологии ИППО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна» ФМБА России 18 июня 2014г, протокол №5. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Личное участие автора в выполнении работы. Личный вклад автора состоит в отборе пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, определены цели и задачи исследования. Автор выполняла весь объем обследования больных и проводила их наблюдение. Результаты тщательно проанализированы, обработаны статистически и сопоставлены с

данными литературы, сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации автором.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, каждая из которых включает несколько разделов, заканчивающихся обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 82 отечественных и 203 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 5 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика обследованных больных

В 3х летнее проспективное исследование по изучению динамики клинического прогрессирования при БП было включено 136 больных с БП (в соответствии клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании (Lees, 2009)), из них 77 мужчин и 59 женщин, от 35 до 84 лет (средний возраст обследованных составил $63,16 \pm 10,4$ лет) со средней продолжительностью заболевания $7,5 \pm 3,8$ лет. У 24 (17,6%) больных выявлена акинетико-ригидная форма, у 112 (82,4%) больных – смешанная форма.

Ранняя (I-II стадия по Хен-Яру) стадия заболевания отмечена у 50 (36,8%) больных, развёрнутая (III стадия по Хен-Яру) стадия - у 67 (49,3%) больных, поздняя (IV-V стадия по Хен-Яру) стадия - у 19 (13,9%) больных.

Больные с разными стадиями достоверно отличались между собой по возрасту, длительности заболевания, продолжительности приема и суточной дозы леводопы (таблица 1).

Таблица 1. Средний возраст и длительность заболевания у больных с разными стадиями по Хен—Яру.

Стадия по Хен—Яру	N	Возраст (лет) M±δ	Длительность заболевания (лет) M±δ	Продолжительность приема леводопы (лет) M±δ	Суточная доза леводопы (мг) M±δ
I-II	50	59,3±9,8	3,5±2,1	1,4±2,0	287,0±206,5
III	67	65,6±9,4*	7,5±3,7*	4,7±4,0*	552,7±193,9*
IV-V	19	73,6±10,2*	11,8±9,9**	9,9±10,2*	733,3±196,6*

*- различия статистически достоверны $p < 0,05$; ** - различия статистически достоверны $p < 0,001$.

Методы исследования

Инструментом сбора информации был разработанный Регистр больных болезнью Паркинсона, представленный в виде унифицированной компьютеризированной базы данных с возможностями обработки материала. Компьютерная программа включает в себя анкету сбора данных, шкалы и опросники.

Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений, в том числе наличие моторных флуктуаций и дискинезий, проводилось с использованием Унифицированной шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale – UPDRS), 3 версии (S.Fahn и соавторы, 1987).

Исследование повседневной активности проводилось с помощью шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Scale) (1967).

Оценка аффективных нарушений проводилось с помощью Гериатрической шкалы депрессии (ГШД) (Yesavage и соавт., 1998).

Исследование когнитивных функций проводилось с привлечением шкалы краткого исследования психического статуса (MMSE, M. Folstein и соавт. 1975), теста рисования часов [Ten-point clock test P.Manos, (1994)] в оригинальной интерпретации, субтестов на нарушение нейродинамических, мнестических, регуляторных, зрительно-пространственных функций, вербальной активности (таблица 2).

Таблица 2. Нейропсихологические тесты для выявления когнитивных нарушений.

Когнитивные функции	Нейропсихологические тесты
Мнестические функции	Непосредственное воспроизведение, отсроченное воспроизведение (8 слов)
Вербальная активность	число существительных на «л», животных, профессий
Регуляторные и зрительно-пространственные функции	Тест рисования часов
Зрительно-пространственные функции	Тест определения времени по готовым часам, тест рисование стола
Нейродинамические функции (внимание)	Повтор месяцев в году в обратном порядке

Для выявления ортостатической гипотензии использовалась ортостатическая проба.

Психотические расстройства выявлялись при собеседовании с пациентом, родственниками или ухаживающим персоналом.

Исследование качества жизни проводилось с помощью Европейского опросника качества жизни (EuroQol-5D, S.Walker, R.Roser 1993; P.Kind, F.de Charro,1998).

Оценка темпа прогрессирования

Темп прогрессирования оценивался по изменению баллов по III части UPDRS. Быстрым темпом прогрессирования считалось ежегодное

увеличение баллов от 9 и более; умеренный темп прогрессирования - от 5 до 8 баллов; медленный темп прогрессирования - до 4 баллов.

Оценка противопаркинсонической терапии

Схема противопаркинсонической терапии на первом визите у больных на: 1) ранней стадии заболевания агонисты дофаминовых рецепторов принимали 40 (80%) больных, амантадин – 47 (94%) больных, препараты леводопы – 48 (96%) больных, трехкомпонентный препарат (леводопа/карбидопа/энтакапон) – 2 (4%) больных;

2) развернутой стадии заболевания агонисты дофаминовых рецепторов принимали 19 (28,3%) больных, амантадин – 42 (62,6%) больных, препараты леводопы – 67 (100%) больных, трехкомпонентный препарат (леводопа/карбидопа/энтакапон) – 6 (8,9%) больных, ингибитор МАО типа В – 2 (2,9%) больных;

3) поздней стадии заболевания агонисты дофаминовых рецепторов принимали 11 (57,9%) больных, амантадин – 9 (47,3%) больных, препараты леводопы – 19 (100%) больных.

За время исследования проводилась коррекция противопаркинсонической терапии. Для объективной оценки динамики противопаркинсонической терапии проводился подсчет леводопа-эквивалентных доз.

Дизайн исследования

В динамике через 6, 12, 18, 24, 30, 36 мес проводилась оценка степени тяжести заболевания, выраженности двигательных, когнитивных и аффективных нарушений, наличия и выраженности моторных флуктуаций и дискинезий, наличия психотических нарушений и ортостатической

гипотензии, повседневной активности, качества жизни, леводопа-эквивалентных доз.

За 3 года исследования из 136 больных вышли 30 больных, из них 3 больных по причине изменения диагноза, 7 больных умерло, 20 больных изменили место жительства или отказались от наблюдения.

Статистическая обработка результатов выполнена на персональном компьютере с помощью программного пакета Statistica 8 с использованием критерия Стьюдента, критерия согласия χ^2 , критерия U, непараметрического критерия знаков, рангового корреляционного анализа (по Спирмену), регрессионного анализа Холмогорова-Смирнова. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты обследования и их обсуждение

Двигательные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезни Паркинсона

У всех больных были выявлены двигательные нарушения в виде гипокинезии и ригидности, у 112 (82,4%) больных – тремор покоя, у 88 (64,7%) больных - постуральный (кинетический) тремор. Аксиальные двигательные нарушения были представлены дизартрией, дисфагией, флексорной позой, постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы, которые преобладали на развернутой и поздней стадиях заболевания.

У всех больных на развёрнутой и поздней стадиях выявлены постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы. У 35 (25,7%) больных отмечены застывания при ходьбе, у 10 (7,3%) больных – дисфагия, у 6 (4,4%) больных – камптокармия.

Выраженность двигательных нарушений в конечностях ($p < 0,005$) и аксиальных двигательных нарушений ($p < 0,001$) была достоверно выше у

больных на развернутой и поздней стадиях по сравнению с ранней стадией БП (таблица 3).

Таблица 3. Выраженность двигательных нарушений у больных на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

Оценка по III части UPDRS	Стадии по Хен-Яру		
	I-II стадия	III стадия	IV-V стадия
Двигательные нарушения конечностях (баллы), M±δ	22,8±5,9	30,6±5,8*	35,6±4,9*
Аксиальные двигательные симптомы (баллы), M±δ	4,8±2,3	9,3±1,9*	14,6±1,5**

*- различия статистически достоверны $p < 0,005$, **- различия статистически достоверны $p < 0,001$.

Выраженность аксиальных двигательных нарушений, оцениваемых по III части UPDRS ограничивала повседневную активность по шкале Шваба-Ингланда ($r = -0,70$; $p < 0,05$), ухудшала качество жизни ($r = -0,42$; $p < 0,05$) и преобладала у лиц пожилого возраста ($r = 0,62$; $p < 0,05$).

Из 136 у 66 (48,5%) больных выявлены моторные флуктуации, связанные с приемом противопаркинсонических препаратов, из них у 53 (38,9%) больных - простые моторные флуктуации (феномен истощения разовой дозы препаратов леводопы), а у 13 (9,5%) больных - сложные (предсказуемый и непредсказуемый феномен «включения-выключения») моторные флуктуации. Больные со сложными моторными флуктуациями достоверно имели более длительный период заболевания ($p < 0,05$), продолжительность приема препаратов леводопы ($p < 0,05$) и высокие дозы леводопы ($p < 0,05$), чем больные с простыми флуктуациями.

У 35 (25,7%) больных наблюдались лекарственные дискинезии, из них у 24 (68,5%) больных - дискинезии пика дозы, у 19 (54,2%) – двухфазные дискинезии, у 18 (51,4%) – дистония конца дозы.

Моторные флуктуации и дискинезии преимущественно наблюдались у больных на развернутой и поздней стадии заболевания и были достоверно связаны с большей длительностью заболевания ($p<0,05$), продолжительностью леводопатерапии ($p<0,05$) и суточной дозой леводопы ($p<0,05$). Выраженность моторных флуктуаций и дискинезий, оцениваемых по IV части UPDRS снижала повседневную активность по шкале Шваба-Ингланда ($r=-0,70$; $p<0,05$), ухудшала качество жизни ($r=-0,42$; $p<0,05$).

С тяжестью заболевания у больных БП превалировала выраженность аксиальных двигательных нарушений, моторных флуктуаций и дискинезий достоверно связанные с ограничением повседневной активности и ухудшением качества жизни.

Недвигательные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП

Когнитивные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП

На ранней стадии БП у 31 (62%) больных не было выявлено когнитивных расстройств, у 19 (38%) больных были отмечены умеренные когнитивные нарушения (УКН). На развернутой стадии у 20 (29,8%) больных не было выявлено когнитивных расстройств, у 32 (47,8%) больных были отмечены УКН, у 15 (22,4%) больных – выраженные когнитивные нарушения (ВКН). На поздней стадии у 14 (73,7%) больных были выявлены УКН, у 5 (26,3%) больных - ВКН.

Нарушение регуляторных и зрительно-пространственных функций чаще выявлялись у больных на развёрнутой и поздней стадиях и в большей степени были связаны с постуральной неустойчивостью ($p<0,05$) и нарушениями ходьбы ($p<0,05$).

Выраженность когнитивных нарушений была связана с возрастом ($p<0,05$), стадией и длительностью заболевания ($p<0,05$), суточной дозой препаратов леводопы ($p<0,05$).

Аффективные нарушения на ранней, развёрнутой, поздней стадиях БП

Из 136 больных симптомы депрессии по данным ГШД были отмечены у 41 (30,1%) больных различной степени выраженности. Легкая и умеренная степень депрессии (более 5 баллов по ГШД) выявлена у 27 больных (19,8%), тяжелая (более 10 баллов) - у 14 больных (10,3%). На ранней стадии у 40% больных симптомы депрессии были представлены тревогой и дисфорией, на развёрнутой стадии у 67% больных - тревогой, апатией, усталостью, дисфорией, ангедонией, на поздней стадии у всех 100% больных - преобладанием апатии и усталости. При этом тревога была достоверно выше в молодом возрасте ($p<0,05$), чаще у женщин, а апатия в пожилом возрасте ($p<0,05$) и при выраженных когнитивных нарушениях ($p<0,05$).

Выраженность симптомов депрессии по ГШД коррелировала с возрастом ($p<0,05$), выраженностью двигательных нарушений ($p<0,05$), особенно наличием ходьбы с застываниями и с когнитивными нарушениями ($p<0,05$).

Психотические расстройства у больных на развёрнутой и поздней стадиях БП

Психотические расстройства в виде галлюцинаций были выявлены у 6 (8,9%) больных на развёрнутой стадии и у 3 (15,8%) больных на поздней

стадии заболевания. Появление психотических расстройств было связано с пожилым возрастом больных ($p < 0,05$), длительностью заболевания ($p < 0,05$), высокой суточной дозой препаратов леводопы ($p < 0,05$) и выраженностью когнитивных нарушений ($p < 0,05$).

Ортостатическая гипотензия у больных на ранней, развернутой, поздней стадиях БП

На ранней стадии БП ортостатическая гипотензия отмечена у 9 (18%) больных, на развернутой стадии – у 25 (37,3%) больных и на поздней стадии - у всех 19 (100%) больных. На развитие ортостатической гипотензии статистически достоверно влияли возраст больного ($p < 0,05$), длительность заболевания ($p < 0,05$), суточная доза леводопы ($p < 0,05$) и длительность приема препаратов леводопы ($p < 0,05$).

Оценка качества жизни

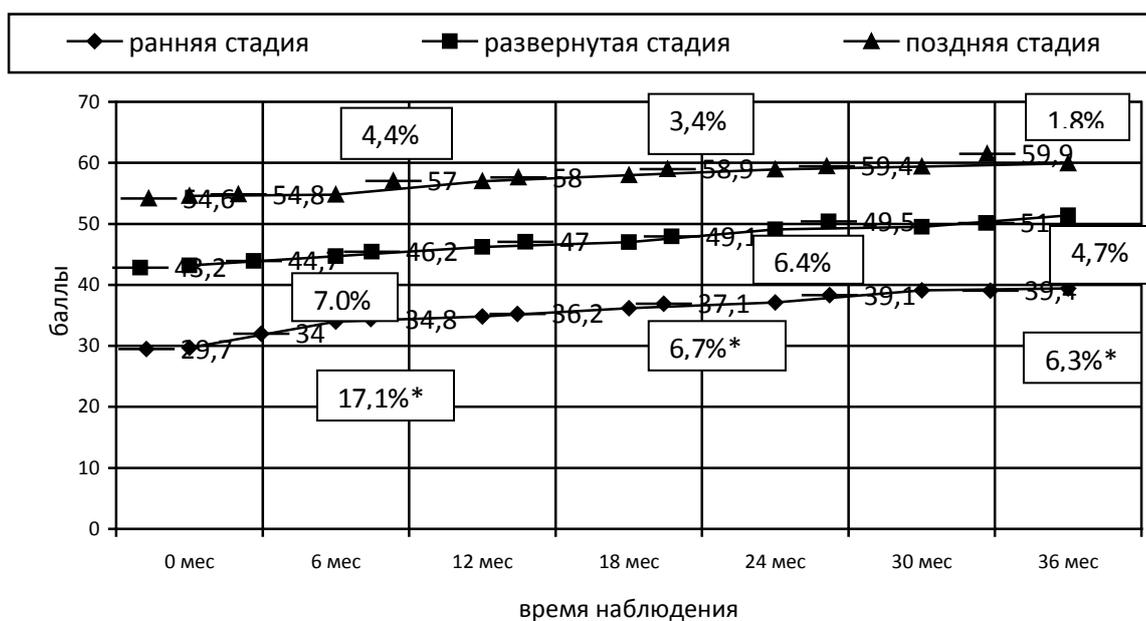
Оценка качества жизни статистически достоверно была ниже на развернутой и поздней стадиях БП ($p < 0,05$). На снижение качества жизни оказали влияние пожилой возраст ($p < 0,05$), выраженность аксиальных двигательных нарушений (постуральной неустойчивости, нарушений ходьбы, застываний, камптокармии) ($p < 0,05$), выраженность симптомов депрессии (апатии, усталости) ($p < 0,05$), выраженность когнитивных нарушений ($p < 0,05$), наличие психотических расстройств ($p < 0,05$), ортостатической гипотензии ($p < 0,05$), наличие и тяжесть моторных флуктуаций и дискинезий ($p < 0,05$).

Динамика двигательных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения

При 3х летнем наблюдении отмечалось нарастание двигательных нарушений по III части UPDRS на фоне противопаркинсонической терапии. В общей группе больных за первый год наблюдения отмечено статистически

достоверное повышение баллов на 10,8% ($p < 0,05$), за второй год - на 9,7% ($p < 0,05$), за третий год - на 7,6% ($p < 0,05$) со снижением скорости прогрессирования. Однако, скорость нарастания отдельных двигательных нарушений была вариабельной. Анализ динамики основных симптомов заболевания (тремор, гипокинезия, ригидность, аксиальные симптомы) показал, что скорость нарастания выраженности тремора снижалась, а аксиальных симптомов увеличивалась. Так, динамика выраженности основных симптомов по III части UPDRS (в баллах) показала увеличение выраженности: тремора (за первый год - на 7,4%, за второй год - на 1,7%, за третий год - на 1,6%), ригидности (за первый год - на 2,1%, за второй год - на 6,3%, за третий - 4%), гипокинезии (за первый год - на 4,8%, за второй год - на 10,0%, за третий год - на 7,7%), аксиальных симптомов (за первый год - на 20% ($p < 0,05$), за второй год - на 14,4% ($p < 0,05$), за третий - на 21,3% ($p < 0,05$)).

Различалась динамика двигательных нарушений по III части UPDRS на ранней, развернутой и поздней стадиях. На ранней стадии заболевания отмечалось достоверное нарастание скорости двигательных нарушений за первый год наблюдения на 17,1% ($p < 0,05$), на 6,7% за второй год, на 6,3% за третий год. На развернутой и поздней стадиях динамика по III части UPDRS показала недостоверное снижение скорости прогрессирования двигательных нарушений (рисунок 1).



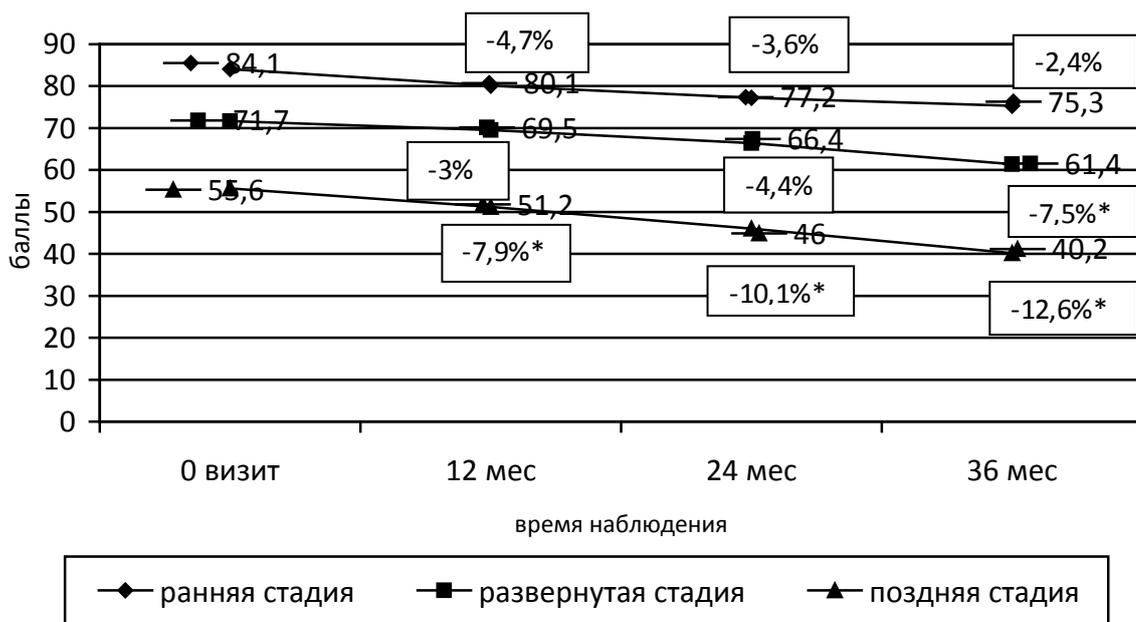
* - $p < 0,05$

Рисунок 1. Динамика показателей оценки по III (двигательной) части UPDRS за 3х-летний период наблюдения на разных стадиях БП.

Таким образом, с одной стороны скорость прогрессирования двигательных нарушений достоверно нарастала на ранней стадии заболевания, с дальнейшим снижением на развернутой и поздней стадиях.

Динамика повседневной активности на ранней, развернутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения

На ранней стадии заболевания повседневная активность по шкале Шваба и Ингланда снижалась за первый год наблюдения - на 4,7%, за второй год - на 3,6%, за третий год - на 2,4; на развернутой стадии - на 3,0%, на 4,4%, на 7,5% ($p < 0,05$); на поздней стадии - на 7,9% ($p < 0,05$), на 10,1% ($p < 0,05$), на 12,6% ($p < 0,05$) соответственно (рисунок 2).



*- $p < 0,05$

Рисунок 2. Динамика показателей по шкале повседневной активности за 3х-летний период наблюдения на разных стадиях БП.

Повседневная активность больных в динамике неуклонно снижалась, особенно на развернутой и поздней стадиях заболевания.

Динамика двигательных флуктуаций и дискинезий за 3х-летний период наблюдения

На фоне коррекции противопаркинсонической терапии увеличилось число больных с моторными флуктуациями и дискинезиями, что говорит о прогрессировании заболевания. К третьему году наблюдения увеличилось число больных с простыми двигательными флуктуациями от 53 (38,9%) до 73 (53,6%). Однако, число больных со сложными флуктуациями в динамике не изменилось, что вероятно связано со своевременным выявлением и коррекцией простых моторных флуктуаций. Увеличилось число больных с дискинезиями пика дозы с 24 (17,6%) до 49 (36%), с двухфазными дискинезиями - с 19 больных (13,9%) до 37 (27,2%) и с дискинезиями выключения с 18 больных (13,2%) до 44 (32,3%).

Динамика двигательных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения

Динамика когнитивных нарушений на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП

За три года наблюдения увеличилось количество больных с УКН с 65 (47,7%) до 76 (55,8%) больных, с ВКН с 20 (14,7%) до 32 (23,5%) больных. ВКН выявлялись на развернутой и поздней стадиях заболевания. На ранней стадии БП число больных с УКН увеличилось с 19 (38%) до 21 (42%), на развернутой стадии число больных с УКН увеличилось с 32 (47,8%) до 41 (61,2%), с ВКН – с 15 (22,3%) до 21 (31,3%), на поздней стадии число больных с УКН составило 73,6%, с ВКН – 26,4% больных.

Оценка когнитивных функций по шкале краткого исследования психического статуса за три года наблюдения на ранней стадии снизилась в среднем на 2,1 балл, на развернутой стадии – на 3 балла, на поздней стадии – на 4,8 баллов ($p < 0,05$) (рисунок 3).

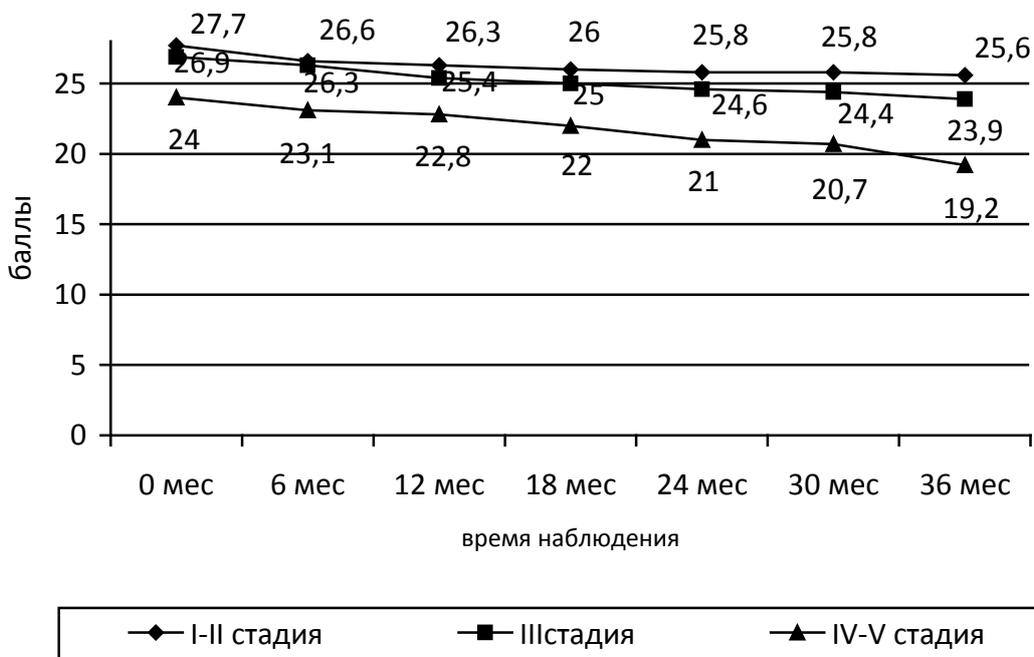


Рисунок 3. Оценки краткой шкалы психического статуса (MMSE) на ранней, развернутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения.

В динамике отмечалось достоверное снижение показателей нейропсихологических тестов на внимание ($p<0,05$), краткосрочной и долгосрочной памяти ($p<0,05$), зрительно-пространственных нарушений ($p<0,05$), вербальной активности ($p<0,05$). Из когнитивных функций быстрее прогрессировали мнестические расстройства.

Динамика психотических расстройств на развёрнутой и поздней стадиях БП

За три время наблюдения увеличилось число больных с психотическими расстройствами. У 4 (5,9%) больных на развернутой стадии выявленные психотические расстройства поддались коррекции противопаркинсонической терапии и только стойко сохранялись у 2 (2,9%) больных с выраженными когнитивными нарушениями в течение всего периода наблюдения. У 3 (15,8%) больных на поздней стадии выявленные психотические расстройства поддавались терапевтической коррекции. Однако, за период наблюдения на поздней стадии число больных с психотическими нарушениями вновь увеличилось до 5 (26,3%).

Динамика аффективных нарушений на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП

Число больных с симптомами депрессии увеличилось за время наблюдения. При этом динамика выраженности симптомов депрессии менялась в зависимости от стадии заболевания. Так, на ранней стадии оценка по Гериатрической шкале депрессии снизилась с $4,2\pm 2,9$ до $3,4\pm 2,0$ баллов ($p<0,05$), т.е. выраженность симптомов депрессии уменьшилась. Выявленную на ранней стадии положительную динамику депрессии можно объяснить наличием психологической реакции на хроническое заболевание и преобладанием симптомов тревожного расстройства, при которых может

быть отмечена эффективность противопаркинсонической терапии, в первую очередь дофаминергической. На развернутой стадии отмечалась недостоверная динамика снижения баллов с $4,8 \pm 3,3$ до $4,3 \pm 2,6$. Тогда как на поздней стадии заболевания достоверно нарастали показатели депрессии с $6,6 \pm 1,5$ до $7,2 \pm 1,8$ баллов ($p < 0,05$), связанные с тяжелыми проявлениями депрессии (апатии, усталости) (рисунок 4).

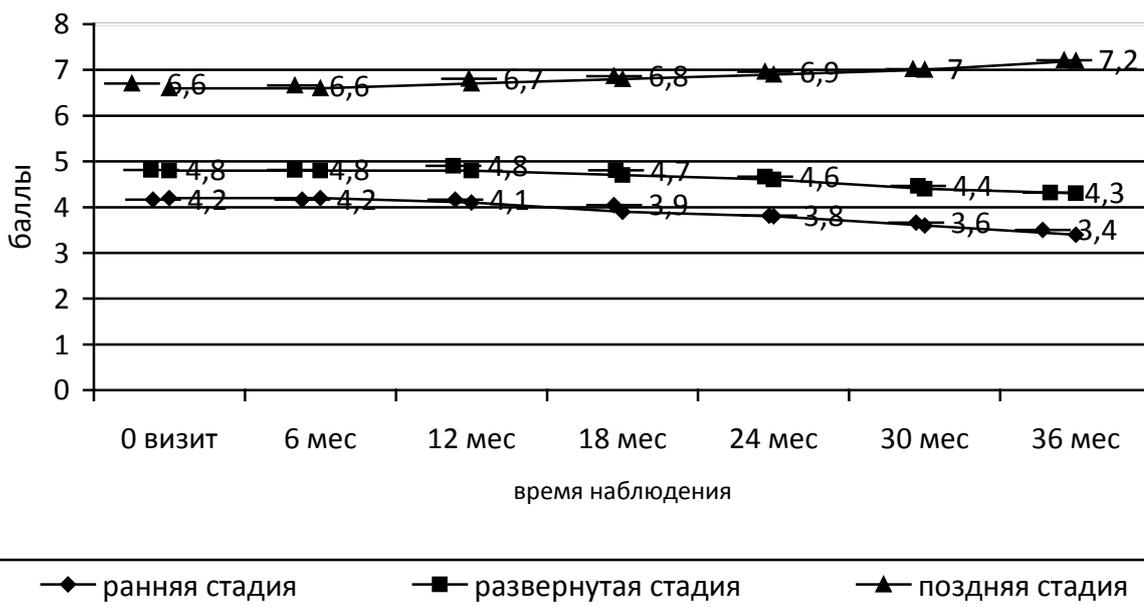


Рисунок 4. Динамика симптомов депрессии по ГШД на ранней, развернутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения.

Таким образом, нарастание показателей апатии и усталости определяло скорость прогрессирования основных симптомов депрессии.

Динамика ортостатической гипотензии на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП

Частота развития ортостатической гипотензии по данным наблюдения росла, при этом она регистрировалась уже на ранней стадии заболевания. Так число больных с ортостатической гипотензией за три года наблюдения увеличилось с 53 (38,9%) до 73 больных (53,6%). На ранней стадии число больных с ортостатической гипотензией увеличилось на 27,1%, на развернутой стадии - на 44,2%. На поздней стадии - все наблюдаемые

больные имели ортостатическую гипотензию, в динамике отмечалось только нарастание ее выраженности.

Динамика оценки качества жизни на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения

За трехлетний период наблюдения у больных БП отмечалось ухудшение оценки качества жизни. Достоверное снижение качества жизни регистрировалось на развернутой и поздней стадиях заболевания и было связано с нарастанием тяжести аксиальных двигательных и недвигательных нарушений (вегетативных, аффективных, когнитивных, психотических).

Динамика леводопа-эквивалентных доз на ранней, развёрнутой и поздней стадиях БП за 3х-летний период наблюдения

Весь период наблюдения больные получали адекватную противопаркинсоническую терапию, которая при необходимости корректировалась. В динамике леводопа-эквивалентные дозы увеличились у больных на всех стадиях БП. На ранней стадии леводопа-эквивалентные дозы увеличились с $430,8 \pm 220$ мг до $501,6 \pm 171,5$ мг в сутки (на 16,4%) в основном за счет агонистов дофаминовых рецепторов, на развернутой стадии с $632,4 \pm 241,4$ мг до $890,4 \pm 268,1$ мг в сутки (на 40,8%), на поздней стадии с $705,0 \pm 494,8$ мг до $900,0 \pm 401,3$ мг (27,6%) в сутки. Основной прирост леводопа-эквивалентных доз отмечался на развернутой стадии заболевания (на 40,8%).

Оценка темпа прогрессирования болезни Паркинсона

При определении темпа прогрессирования заболевания зарегистрирован медленный темп у 85 больных (62,5%), умеренный – у 39 больных (27,1%), быстрый у 12 больных (10,4%). Факторами быстрого темпа прогрессирования явились пожилой возраст ($p < 0,05$), выраженность аксиальных двигательных нарушений ($p < 0,05$), выраженность когнитивных

нарушений ($p < 0,05$), наличие ортостатической гипотензии ($p < 0,05$) и психотических расстройств ($p < 0,05$), тяжесть моторных флуктуаций ($p < 0,05$).

Причины госпитализации и смерти у больных БП

За трехлетний период наблюдения все больные БП госпитализировались в различные отделения медицинских учреждений. Причины госпитализаций у больных были связаны с БП (прямые и косвенные) и сопутствующими заболеваниями. Основные прямые причины были обусловлены прогрессированием заболевания (двигательными нарушениями, психотическими, аффективными и вегетативными расстройствами, нарушениями сна, осложнениями леводопатерапии), а косвенные — осложнениями заболевания (травмы и пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и др.).

За время наблюдения в неврологические отделения госпитализировалось с прямыми причинами 20 (14,7%) больных на ранней стадии, 52 (38,2%) больных на развернутой стадии и 19 (13,9%) больных на поздней стадии. С косвенными причинами в профильные отделения с травмами различной степени тяжести госпитализировались 2 (1,4%) больных на ранней стадии и 59 (43,4%) больных на развернутой стадии. Сопутствующие заболевания (инсульты, желудочно-кишечные расстройства, гипертоническая болезнь, новообразования ЖКТ и мочеполовой системы) также были причинами госпитализаций 9 (6,6%) больных на ранней и 23 (16,9%) больных на развернутой стадиях БП (таблица 4).

Таблица 4. Причины госпитализации на ранней, развернутой и поздней стадиях БП.

Причины госпитализации	Число (%) больных (N=136)		
	Стадия по Хен - Яру		
	I-II	III	IV-V
Коррекция лечения БП	20 (14,7%)	52 (38,2%)	19 (13,9%)
Диагностика БП	5 (3,6%)	19 (13,9%)	-
Инсульт	1 (0,7%)	5 (3,6%)	-
Желудочно-кишечные расстройства и гипертоническая болезнь	6 (4,4%)	4 (2,9%)	-
Новообразования ЖКТ	2 (1,4%)	7 (5,1%)	-
Новообразования мочеполовой системы	-	7 (5,1%)	-
Травмы	2 (1,4%)	59 (43,4%)	

За три года наблюдения умерло 7 (5,1%) из 136 больных. У 3 больных основными причинами смерти были осложнения болезни Паркинсона, а непосредственной причиной смерти у 2 (1,4%) больных - мочевиная инфекция с развитием ОПН, у 1 (0,7%) больного – гипостатическая пневмония. У 4 больных основной причиной смерти был инфаркт миокарда у 3 (2,2%) больных с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности (непосредственной причины), у 1 (0,7%) больного - рак желудка. В большинстве случаев смерть больных при БП наступила по причине сопутствующих заболеваний на ранней и развернутой стадиях и вследствие осложнений основного заболевания у обездвиженных больных на развернутой и поздней стадиях.

Выводы

1. Тяжесть заболевания на ранней стадии определяли основные двигательные нарушения и симптомы депрессии (тревога и дисфория); на развернутой стадии – аксиальные двигательные нарушения, выраженные когнитивные

нарушения, симптомы депрессии (тревога, апатия, усталость, дисфория, ангедония), ортостатическая гипотензия и психотические расстройства; на поздней стадии – преобладанием аксиальных двигательных нарушений, выраженные когнитивные нарушения, симптомы депрессии (апатия, усталость), ортостатическая гипотензия и психотические расстройства.

2. За три года наблюдения на фоне противопаркинсонической терапии у больных БП отмечалось нарастание двигательных нарушений. Динамика выраженности двигательных нарушений по III части UPDRS отличалась на ранней, развернутой и поздней стадиях, так с одной стороны скорость прогрессирования двигательных нарушений достоверно нарастала на ранней стадии заболевания, с другой стороны недостоверно снижалась на развернутой и поздней стадиях.

3. С течением заболевания, за три года наблюдения у больных БП отмечалось достоверное нарастание скорости прогрессирования основных недвигательных нарушений (когнитивных, психотических, аффективных и ортостатической гипотензии) на развернутой и поздней стадиях заболевания.

4. Медленный темп прогрессирования заболевания выявлен у 85 (62,5%) больных, умеренный – у 39 (27,1%) больных, быстрый - у 12 (10,4%) больных. Факторами быстрого темпа прогрессирования были: пожилой возраст, выраженность аксиальных двигательных нарушений, выраженность когнитивных нарушений, наличие ортостатической гипотензии и психотических расстройств, тяжесть моторных флуктуаций.

5. У 91 (66,9%) больных причинами госпитализаций явились прогрессирование болезни Паркинсона, у 61 (44,8%) больных – развитие осложнений заболевания, у 32 (23,5%) больных - сопутствующие заболевания (инсульты, желудочно-кишечные расстройства, гипертоническая болезнь, новообразования ЖКТ и мочеполовой системы).

6. Основными причинами смерти у больных в половине случаев были осложнения связанные с поздней стадией болезни Паркинсона (мочевая инфекция с развитием ОПН и пневмония), в другой половине случаев - сопутствующие заболевания (рак желудка, острая сердечно-сосудистая недостаточность).

Практические рекомендации

1. Диспансерное наблюдение больных БП следует проводить не реже 1 раз в 6 месяцев, оценивая степень выраженности двигательных нарушений и недвигательных нарушений (когнитивных, ортостатической гипотензии, психотических расстройств, аффективных нарушений), появление моторных флуктуаций и дискинезий.
2. Коррекцию противопаркинсонической терапии необходимо проводить с учетом возраста, выраженности двигательных и недвигательных нарушений, особенно наличия психотических расстройств, ортостатической гипотензии, выраженности когнитивных нарушений и наличия сопутствующих заболеваний.
3. С появлением ортостатической гипотензии у больных с артериальной гипертензией следует контролировать АД с проведением суточного мониторирования АД и коррекцией гипотензивной терапии.
4. При выраженных когнитивных нарушениях и ортостатической гипотензии следует контролировать суточную дозу препаратов леводопы, не превышая в среднем 800 мг в сутки.
5. В связи с высокой распространённостью сопутствующих заболеваний у больных: артериальной гипертензии, онкологических заболеваний (доброкачественных и злокачественных), язвенной болезни желудка и 12-

перстной кишки или эрозивных гастритов, должна быть диагностическая настороженность при динамическом наблюдении.

6. Анализ госпитализаций показал о необходимости мультидисциплинарного ведения больных БП (неврологом, кардиологом, урологом, психиатром, реабилитологом, диетологом) на уровне первичного медицинского звена.

7. Особое значение имеет на развернутой и поздней стадиях заболевания профилактика осложнений БП, которые могут привести к обездвиженности больного и преждевременной смертности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. О.В.Кривонос, И.Г. Смоленцева., Н.А.Амосова, Л.П. Чупина, и соавт. Клинико-эпидемиологические исследование болезни Паркинсона в структуре ФМБА России // **Вестник Российской военно-медицинской академии**, №14 (32), 2010/С. 81-83,
2. Регистр больных болезнью Паркинсона// методические рекомендации по проведению исследования. Кривонос О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Чупина Л.П. Москва, 2010 (утв. ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна), С17.
3. Смоленцева И.Г., Нодель Е.В., Онопченко Н.А., Кривонос О.В., Амосова Н.А., Маслюк О.А. Long-term influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on motor and nonmotor disturbances during Parkinson's disease (PD) (тезисы)// 16-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. Сборник тезисов, №27, Дублин, Ирландия, 17-21 июня 2012/С.-168
4. И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, Л.П.Чупина, Р.Ф.Губайдуллина, О.А.Маслюк. Efficiency of motor rehabilitation of Parkinson`s disease (PD) (тезисы)// 16-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. Сборник тезисов, №27, Дублин, Ирландия, 17-21 июня 2012/С. -298.
5. И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, О.В.Карпова, Л.П.Чупина, О.А.Маслюк. Motor and codnitive rehabilitation of Parkinson`s disease (PD) patients: Multidisciplinary approach (тезисы)//16-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. Сборник тезисов, №27, Дублин, Ирландия, 17-21 июня 2012/С.- 298.
6. И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, Л.П.Чупина, О.А.Маслюк. Assessment of clinical progression of Parkinson`s disease (тезисы)// 17-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. Сборник тезисов, №28 (S1), Сидней, Австралия, 16-20 июня 2013/С.-175.
7. И.Г. Смоленцева, Л.П. Чупина, О.В. Кривонос, Н.А. Амосова. Причины госпитализаций и смерти при болезни Паркинсона по результатам 3-х летнего проспективного исследования.//**Клиническая неврология**, 2013.-№2.- с 6 - 10.
8. И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, О.В.Карпова, Л.П.Чупина. Нарушения ходьбы на ранней стадии болезни Паркинсона (тезисы)// Вестник Российской военно-медицинской академии, №4 (44)/С. 96, 2013.

9. И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, Л.П.Чупина. Причины госпитализаций при болезни Паркинсона//Вестник Российской военно-медицинской академии, №4 (44)/С. 97, 2013.
10. К.В.Котенко, И.Г.Смоленцева, Н.А.Амосова, О.В.Кривонос, О.В.Карпова, Л.П.Чупина, О.А.Маслюк. Нарушение памяти при болезни Паркинсона (тезисы)// Сборник тезисов III научно-практической конференции неврологов ФМБА России, 2013/С.57-58.
11. И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, О.В.Карпова, Р.Ф.Губайдуллина, Л.П.Чупина Реабилитация нарушений ходьбы с застываниями у больных болезнью Паркинсона: методы коррекции в амбулаторных условиях (статья)//**Саратовский научно- медицинский журнал.** , Т. 9. №4. 2013/923-927
12. И.Г.Смоленцева, Л.П.Чупина, Н.А.Амосова, О.В.Кривонос, О.А.Маслюк. Анализ клинического прогрессирования болезни Паркинсона (тезисы)//Сборник тезисов III научно-практической конференции неврологов ФМБА России, 2013/С.58-59.
13. К.В.Котенко, И.Г.Смоленцева, Н.А. Амосова, О.В.Кривонос, О.В.Карпова, Л.П.Чупина, Р.Ф.Губайдуллина, О.А.Маслюк. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона: подходы к коррекции (тезисы)// Сборник тезисов III научно-практической конференции неврологов ФМБА России, 2013/С.77-78.
14. К.В.Котенко, И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, Л.П.Чупина, О.А.Маслюк. Reasons for hospitalization in Parkinson`s disease (тезисы)//XX Международный конгресс по болезни Паркинсона и сопутствующим расстройствам Женева, Швейцария, 8-11 декабря 2013/С.
15. К.В.Котенко К.В., И.Г.Смоленцева, О.В.Кривонос, Н.А.Амосова, О.В.Карпова, Л.П.Чупина, Р.Ф.Губайдуллина, О.А.Маслюк. Rehabilitation of gait disorders in patients with Parkinson`s disease (тезисы)// XX Международный конгресс по болезни Паркинсона и сопутствующим расстройствам Женева, Швейцария, 8-11 декабря 2013/С.
16. Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Кривонос О.В., Чупина Л.П. Клиническая оценка прогрессирования болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, том №6 (2), С 35, 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БП - болезнь Паркинсона
- ВКН - выраженные когнитивные нарушения
- ГЩД - Гериатрическая шкала депрессии
- ОПН - острая почечная недостаточность
- УКН - умеренные когнитивные нарушения
- ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии