

Федеральное медико-биологическое агентство России
Государственное образовательное учреждение
«Институт последипломного профессионального образования
Федерального государственного бюджетного учреждения
Государственного научного центра Федерального медицинского
биофизического центра им. А.И. Бурназяна»

На правах рукописи

Чупина Любовь Петровна

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

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

научный руководитель:

доктор медицинских наук

Смоленцева Ирина Геннадьевна

Москва-2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы.	11
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез болезни Паркинсона.	11
1.2. Диагностика болезни Паркинсона.	13
1.3. Особенности клинической картины ранней, развернутой и поздней стадий болезни Паркинсона.	15
1. 4. Прогрессирование болезни Паркинсона.	21
1.5. Причины госпитализации и смерти при болезни Паркинсона	28
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.	34
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.	34
2.2. Методы исследования.	41
2.2.1. Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений.	41
2.2.2. Исследование повседневной активности	41
2.2.3. Исследование аффективных нарушений	41
2.2.4. Исследование когнитивных функций	41
2.2.5. Исследование на выявление ортостатической гипотензии	43
2.2.6. Исследование психотических нарушений	43
2.2.7. Исследование качества жизни.	43
2.2.8. Оценка темпа прогрессирования	43
2.2.9. Оценка противопаркинсонической терапии	44
2.2.10. Дизайн исследования	45
ГЛАВА 3. Результаты исследования.	48
3.1. Двигательные и недвигательные нарушения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	48
3.1.1. Двигательные нарушения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	48

3.2. Недвигательные нарушения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	52
3.2.1. Аффективные нарушения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	52
3.2.2. Когнитивные нарушения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	54
3.2.3. Ортостатическая гипотензия на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	61
3.2.4. Психотические расстройства у больных болезнью Паркинсона	63
3.2.5. Оценка качества жизни у больных ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона	65
3.3. Динамика двигательных и недвигательных нарушений на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	67
3.3.1. Динамика двигательных нарушений на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	67
3.3.2. Динамика оценки повседневной активности на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	70
3.3.3. Динамика моторных флуктуаций на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения.	72
3.3.4. Динамика дискинезий на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	72
3.3.5. Динамика недвигательных нарушений за 3х летний период наблюдения на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона	73
3.3.5.1. Динамика симптомов депрессии на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	73
3.3.5.2. Динамика когнитивных нарушений на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	75
3.3.5.3. Динамика ортостатической гипотензии на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	78
3.3.5.4. Динамика психотических расстройств на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	78
3.4. Динамика показателей качества жизни на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	79

3.5. Динамика леводопа эквивалентных доз на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	80
3.6. Темп прогрессирования болезни Паркинсона	81
3.7. Причины госпитализации и смерти на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	99
Практические рекомендации	100
Список литературы	102
Приложение	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДР агонисты дофаминовых рецепторов
- БП болезнь Паркинсона
- ВКН выраженные когнитивные нарушения
- ГШД Гериатрическая шкала депрессии
- ЖКТ желудочно-кишечный тракт
- Ингибиторы МАО типа В – ингибиторы моноаминооксидазы типа В
- МРТ магнитно-резонансная томография
- ОФЭКТ однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ППП противопаркинсонические препараты
- ПЭТ позитронно-эмиссионная томография
- ТЭЛА тромбоэмболия легочной артерии
- ЦНС центральная нервная система
- УКН умеренные когнитивные нарушения
- ХПН хроническая почечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

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.

ГЛАВА 1. Обзор литературы.

1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез болезни Паркинсона.

Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся как двигательными, так и недвигательными нарушениями.

Болезнь Паркинсона распространена во всех странах мира и во всех этнических группах. По данным ВОЗ в 2007 г в мире насчитывалось около 7 млн. больных БП.

Распространенность БП в популяции по данным эпидемиологических исследований составляют от 40 до 200 случаев на 100 тыс. населения (в среднем 150 на 100 тыс.) [5, 6, 9, 18, 35, 36, 57, 67, 68, 103, 119, 120, 133, 134, 156, 157, 195, 196, 267, 275, 276, 284]. Заболеваемость БП колеблется от 1,5 до 20,5 случаев на 100 тыс. населения в год [35, 36, 79, 157, 196, 212, 247, 265, 267, 275, 284].

В РФ заболеваемость БП в России составляет 1,88-16,3 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность - 22,5-238 случаев на 100 тыс. населения [6, 15, 35, 36, 44, 67, 68,75, 80]. Ежегодно регистрируется около 20-25 тыс. число новых случаев БП.

Цифры заболеваемости и распространенности варьируют в большей степени из-за различий в методологии проводимых эпидемиологических исследований. Заболеваемость и распространенность БП растет в геометрической прогрессии по мере старения населения и связана с увеличением средней продолжительности жизни населения. В дальнейшем будет продолжаться тенденция к увеличению лиц пожилого возраста в связи с улучшением показателей выживаемости на фоне адекватной терапии, что может сказаться на показателе распространенности. Ожидается увеличение числа больных БП к 2030 году до 12 млн., как за счет увеличения

продолжительности жизни населения планеты, так и за счет «выживших» лиц [13, 27, 80, 102, 124, 127, 195, 221].

Средний возраст начала заболевания составляет 50-60 лет. Чаще болеют мужчины - 2%, чем женщины - 1,3%. Первые симптомы манифестируют в возрасте от 40 до 70 лет. В 10% случаев начало заболевания приходится на возраст до 45 лет [2, 3, 12, 40, 42, 79, 80, 98, 125, 195, 196, 274].

Причина БП – остается неизвестной, предполагается роль наследственно-генетических и факторов окружающей среды [5, 22, 23, 99, 144, 164, 199].

По современным данным, около 10-15% случаев являются наследственно обусловленными, но большинство случаев БП спорадические [5, 23, 48, 80, 164].

Проведенные эпидемиологические исследования отметили факторы риска БП, как доказанные – это пожилой возраст, мужской пол, наличие родственников страдающих паркинсонизмом [5, 23, 106, 132, 176, 226, 245, 254]; и вероятные - контакт с гербицидами и пестицидами [12, 44, 45, 99, 262, 274]. Высокую заболеваемость среди мужчин одни авторы связывают с частым воздействием токсинов, по мнению других авторов, причина лежит в действии половых гормонов: токсическое влияние андрогенов у мужчин или защитное влияние эстрогенов у женщин на выжившие дофаминергические нейроны [2, 3, 14, 40, 50, 79, 96, 97, 98, 106, 176, 200, 217, 238, 239, 254, 264, 279].

Патогенез БП связан с дегенерацией дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции с образованием внутриклеточных белковых включений α -синукленина, известных как тельца Леви [12, 23, 29, 41, 79, 95, 115, 131, 179, 181, 199, 283].

При дегенеративном процессе БП вовлекаются как структуры головного мозга (стволовые ядра, лимбическую систему, базальное ядро Мейнерта, корковые отделы) так и периферическая вегетативная система. Дефицит дофамина приводит к дисфункции серотонинергических, норадренергических и холинергических систем. Патогенез при этом процессе обусловлен митохондриальной дисфункцией, увеличением внутриклеточной концентрации кальция из-за воздействия избыточного количества возбуждающих аминокислот, локальным воспалением микроглии и апоптозом [45, 89, 107, 110, 130, 131, 163, 178].

Нейродегенеративный процесс при БП носит нелинейный характер. За первые 10 лет заболевания происходит гибель 45% nigralных дофамин-содержащих нейронов. Первые симптомы болезни, по данным клинко-патоморфологических и нейровизуализационных исследований, появляются при снижении численности нейронов компактной части черной субстанции более чем на 50-60% со снижением содержания дофамина в полосатом теле более чем на 80-85%, которые приводят к растормаживанию и избыточной активности нейронов бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, к торможению таламокортикальных нейронов, гиперактивности глутаматергических нейронов субталамического ядра и дополнительному дефициту активации нейронов моторной коры, с которой связаны основные двигательные симптомы, ускоряющие нейродегенеративный процесс, замыкая порочный круг [24, 29, 45, 107, 109, 116, 122, 130, 131, 163, 178, 188].

1.2. Диагностика БП

Диагноз БП ставится на основании клинических проявлений и течения заболевания. Большинство современных эпидемиологических исследований, в настоящее время используют для диагностики БП клинко-диагностические критерии мозгового банка БП Великобритании (Lees, 2009). Внедрение этих критериев позволило увеличить диагностическую точность до 82%. Диагностика на основе этих критериев требует наличия как минимум

двух или более основных клинических признаков паркинсонизма (гипокинезии, тремора, ригидности и постуральной неустойчивости), отсутствие признаков, свидетельствующих за другую причину паркинсонизма (критерии исключения), а также наличие критериев, подтверждающих болезнь Паркинсона: одностороннее начало, тремор покоя, прогрессирующее течение, сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне, высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%), выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой, сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более, течение заболевания в течение 10 лет и более и другие. Однако, не все критерии, подтверждающие БП можно оценить при первичном осмотре, например, эффективность препаратов леводопы. Так, для оценки эффективности противопаркинсонической терапии необходимо наблюдение. Кроме того, нужно понимать, что на момент постановки диагноза, диагностическая точность будет гораздо меньше, чем через несколько лет клинического наблюдения. При этом изменение диагноза БП может произойти через 3-5 лет наблюдения, что показали длительные проспективные исследования. В связи с этим, кроме клинических, необходимы дополнительные объективные и измеримые биологические маркеры, позволяющие повысить эффективность диагностики БП на ранней стадии заболевания [38, 41, 66, 92, 100, 109, 111, 114, 115, 130, 138, 153, 209, 220].

В настоящее время из нейровизуализационных методов исследования самыми надёжными дифференциально-диагностическими возможностями обладает DaTSCAN. Это единственный метод, позволяющий оценивать дофаминергическую активность в стриатуме человека *in vivo*. В спорных случаях DaTSCAN помогает дифференцировать БП с эссенциальным тремором, если речь не идет о наличии сочетания этих заболеваний. Однако, применение DaTSCAN в качестве скрининга при проведении масштабных эпидемиологических исследований теряется в связи с тем, что этот метод

слишком дорогой, инвазивен и отнимает много времени [12, 51, 56, 114, 115, 179, 201, 209].

Насколько правильно будет поставлен диагноз БП, зависит и от самого исследователя (специалиста), который ставит этот диагноз. Важно, чтобы диагностику осуществляли неврологи в специализированных центрах с применением при необходимости дообследования и наблюдения. Но даже при этих условиях не исключен неправильный диагноз, только процент ошибок будет гораздо меньше.

1.3. Особенности клинической картины на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона.

На *ранней стадии* двигательные нарушения умеренно выражены и чаще включают 2 или 3 основных симптома БП (гипокинезия, ригидность, тремор покоя). В этой стадии пациент способен выполнять профессиональную и повседневную деятельность, несмотря на незначительные затруднения. На ранней стадии из недвигательных нарушений по данным разных авторов могут присутствовать аффективные (тревога от 20 до 46%, депрессия в 27,6%, апатия до 40%), дисфункция желудочно-кишечного тракта (запоры, замедление опорожнения кишечника до 45%), нарушения сна с БДГ (от 25% до 50%), сенсорные расстройства (гипосмия около 90%; болевой синдром у больных БП на 7,1% чаще беспокоит, чем в общей популяции) [1, 3, 11, 30, 32, 39, 70, 73, 81, 123, 132, 138, 143, 158, 173, 185, 189, 208, 223, 230, 242, 263, 285].

Развернутая стадия характеризуется присоединением поструральной неустойчивости. На этой стадии у больного возникают трудности при самообслуживании, которые чаще всего связаны осложнениями вследствие длительного приема препаратов леводопы в виде моторных флюктуаций и дискинезий [4, 8, 14, 17, 20, 33, 40, 45, 69, 91, 138, 139, 149, 152, 177, 211, 231, 232, 251, 232]. На развернутой стадии в связи с прогрессированием заболевания круг недвигательных проявлений также расширяется и может

быть представлен следующими расстройствами: когнитивными нарушениями [7, 47, 49, 73,74, 77, 110, 118, 135, 141, 142, 165, 229], дисфункцией сердечно-сосудистой системы (в первую очередь ортостатической гипотензией), мочеполовой системы, пищеварительной системы, нарушением сна и бодрствования, аффективными (депрессия, тревога, апатия), сенсорными и другими нарушениями [20, 21, 43, 47, 49, 81, 90, 113, 128, 132, 174, 208, 228, 243, 244].

При *поздней стадии* двигательные нарушения выражены, на этой стадии больной частично или полностью утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в посторонней помощи. Тяжесть состояния обусловлена не только выраженными двигательными нарушениями, но и моторными флюктуациями, дискинезиями и превалированием недвигательных проявлений (деменцией, вегетативной недостаточностью, психотическими расстройствами, нарушениями сна и бодрствования) [3, 13, 16, 21, 33, 40, 42, 48, 52, 54, 63, 71, 74, 84, 86, 93, 117, 135, 137, 138, 141, 148, 153, 161, 164, 165, 170, 193, 208, 230, 263].

Недвигательные нарушения встречаются у 17%– 100% больных БП с ежегодным ростом на 10% [40, 70, 71, 80, 105, 132, 140, 248]. Так в начале заболевания, недвигательные симптомы выявляются в 21% больных, а через 7 лет – у 88% больных. Основные недвигательные проявления представлены психическими расстройствами, вегетативными и сенсорными нарушениями, нарушением сна и бодрствования. По данным опроса [123, 203], более половины пациентов отмечают наличие запора, дисфункции мочевого пузыря и снижение настроения, которые коррелируют с длительностью заболевания [69, 70, 71, 85, 123, 228].

Недвигательные симптомы БП представлены широким спектром *психоневрологических симптомов*, включающими депрессию, тревогу, апатию, галлюцинации, делирий, иллюзии, когнитивные нарушения, синдром дофаминергической дисрегуляции, нарушения сна [11, 45, 47, 58, 65, 70, 71,

80, 87, 105, 123, 136, 230, 241, 250, 262]. Этот спектр нарушений связан со снижением дофаминергической и норадренергической передачи [58, 235] в лимбической системе. Нарушение сна в рамках двигательных расстройств выявляются в виде изменения поведения в фазу быстрого сна, чрезмерной дневной сонливости, нарколепсии, синдромом беспокойных ног, периодических движений ног, бессонницы, нарушения дыхания во сне, парасомний [40, 52, 55, 65, 71, 105, 140].

Депрессия может предшествовать развитию моторных симптомов БП за 10 лет, которая проявляется чувством вины, угнетенным настроением [37, 167, 238, 278]. По данным различных исследований частота депрессии варьирует от 10% до 45% случаев. Угнетённое настроение в некоторой степени можно объяснить психологической реакцией на тяжелое инвалидизирующее заболевание. Депрессия может составлять как большое депрессивное расстройство (в 17% случаев) или малое депрессивное расстройство (в 22% случаев) и дистимии (в 13% случаев). Клинически значимые депрессивные симптомы присутствуют у 35% пациентов с БП [70, 80, 105, 144]. Проявления депрессии связаны с более выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, ограничением повседневной активности, психотическими расстройствами и нарушением сна [112, 197, 229]. Клинически депрессия при БП связана с конкретными нейродегенеративными нарушениями включающими поражение ядер шва (серотонинергические), голубого пятна (норадреналина), миндалин, поясной коры, мезолимбической и мезокортикальной мезоталамических путей, которые являются дофаминергическими [45, 105, 108, 195].

Тревога в два раза чаще встречается при БП по сравнению с общей популяцией и отмечается в 20% - 46% случаев. Факторами риска для развития тревожных расстройств являются женский пол и молодой возраст больных, наличие двигательных флюктуаций и ранее перенесенные тревожные расстройства [61, 136, 171]. Тревога приводит больных к

социальной изоляции и агрессивности, кроме того, беспокойство ухудшает когнитивные функции и двигательные симптомы. Проявления тревоги при БП представлены паническими атаками, фобиями, генерализованным тревожным расстройством. Тревожное расстройство как и депрессия может предшествовать моторным симптомам, а в случае развития моторных флуктуаций уровень тревожности колеблется в зависимости от фазы действия леводопы [48, 63, 80, 105, 123, 160, 174, 228, 230].

Апатия при БП может возникать в структуре депрессии, но нередко отмечается независимо от неё, и встречается у 30%-40% больных БП [59, 60, 61, 71, 123]. Отмечается корреляция апатии с повышенной дневной сонливостью и хронической усталостью. Апатия при БП связана с утратой мотивации, которая проявляется в эмоциональном, интеллектуальном снижении и в нарушении поведения. Апатия плохо поддается коррекции дофаминергической терапией, указывая, таким образом, на участие и других нейротрансмиссивных систем, прежде всего норадренергической [25, 230, 285]. Апатия - основной фактор, определяющий снижение качества жизни при БП [64], даже на ранних стадиях [63, 64, 70, 71, 123].

Когнитивные нарушения развиваются у большинства пациентов БП, в первые годы заболевания преобладают умеренно выраженные когнитивные расстройства, в структуре которого отмечаются нарушения нейродинамических и регуляторных функций [7, 11, 45, 56, 79]. На развёрнутой и поздней стадиях БП снижение когнитивных функций могут внести вклад в развитие апатии, через трудности планирования действий, замедленность мышления. На поздних стадиях БП у значительной части больных развивается деменция от легкой до тяжелой степени. В среднем деменция отмечается у 20-30% пациентов БП, однако её частота оказывается существенно выше при длительном наблюдении за избранной когортой больных и может достигать 80%, а в общей популяции среди лиц старше 65 лет она составляет 0,2-0,5% [45, 47, 54, 61, 63, 71, 79, 84, 87, 93, 105, 110, 117,

149, 180]. В большинстве случаев деменция развивается на фоне снижения эффективности дофаминергической терапии и сопровождается нарастанием аксиальных двигательных, вегетативных, поведенческих нарушений. Деменция при БП гетерогенная и может быть связана как с поражением подкорковых структур, включая холинергическое ядро Мейнерта, так и с непосредственным поражением коры лобной и височных долей. Выявлено, что деменция при БП связана с возрастом начала заболевания, мужским полом, тяжестью аксиальных двигательных симптомов, продолжительностью заболевания и снижением качества жизни [3, 19, 20, 47, 61, 73, 86, 121, 124, 129, 135, 169, 235]. По данным исследований риск развития деменции в шесть раз выше у пациентов БП по сравнению с населением в целом [83].

Вегетативные расстройства выявляемые при БП: дисфункция мочевого пузыря, сексуальная дисфункция, гипергидроз, ортостатическая гипотензия, желудочно-кишечные симптомы в виде слюнотечения, дисфагии, запоров, тошноты [71, 81, 105, 113, 123, 130, 233, 237, 243, 244]. БП - является причиной первичной вегетативной недостаточности с периферической постганглионарной симпатической дисфункцией, которая может быть выявлена при сцинтиграфии миокарда [243, 255]. Одним из инвалидизирующих вегетативных нарушений является *ортостатическая гипотензия* [83, 90, 237, 243, 244], которая регистрируется в 20%-58% больных БП [243]. Симптомы вегетативной дисфункции коррелируют с длительностью заболевания и степенью тяжести БП, дополнительными факторами риска являются мужской пол, пожилой возраст и высокие дозы леводопы [71, 90, 145, 203, 218, 221, 237, 241]. На ранних стадиях БП вегетативные нарушения менее выражены. Тяжелые проявления вегетативной недостаточности развиваются на поздней стадии заболевания, приводя к значительному ограничению повседневной активности и затруднению самообслуживания [151, 241, 270, 282, 285].

Сенсорные симптомы представлены болью, гипосмией, нарушением зрения (нечеткость зрения, двоение в глазах, нарушение цветоощущения) [1, 61, 71, 185].

Моторные флюктуации и дискинезии могут развиваться уже на ранней стадии заболевания, связаны не только с длительным приемом препаратов леводопы, но и с прогрессированием заболевания. Более чем у 50% больных БП моторные флюктуации и дискинезии отмечаются спустя 5 лет с начала приема препаратов, а у 90% случаев - после 15 лет. [14, 34, 38, 40, 45, 46, 53, 71, 76, 78, 80, 91, 93, 103, 107, 136, 137, 173, 194, 210, 225, 227, 237, 251, 263, 266].

Несмотря на короткий период полужизни леводопы (до 30-60мин), её лечебный эффект сохраняется при регулярном приеме в течение дня. [12, 34, 45, 49, 58, 78, 80, 82, 88, 139, 175, 250]. Но спустя несколько месяцев или лет длительность действия разовой дозы леводопы уменьшается и ко времени очередного приема дозы наблюдается постепенное нарастание двигательных и недвигательных симптомов паркинсонизма, которые вновь уменьшаются с началом её действия (феномен «истощения разовой дозы») [2, 8, 14, 34, 40, 45, 46, 60, 69, 71, 76, 80, 82, 88, 91, 92, 103]. Таким образом, в течение дня чередуются периоды оптимального эффекта леводопы (период «включения») и периоды ослабления её эффекта (период «выключения»). Со временем происходит не только укорочение действия леводопы, но и изменение характера перехода между периодами «включения» и «выключения» становятся более быстро и ярко (феномен «включения-выключения»). В результате моторных флюктуаций периоды «включения» и «выключения» становятся четко очерченными, и между ними можно выделять фазы «включения» - временной отрезок перехода от периода «выключения» к периоду «включения» - и «выключения» - временной отрезок обратного перехода. Фазы «включения» и «выключения» более кратковременны, чем периоды «включения» и «выключения», и могут продолжаться от нескольких секунд до нескольких минут. По мере заболевания увеличивается амплитуда

колебаний за счет возвращения исходного состояния (до принятия очередной дозы леводопы) и рикошетного усиления симптомов паркинсонизма, а с другой стороны – за счет появления дискинезий периода «включения». Начало действия очередной дозы может сопровождаться временным ухудшением состояния, возможно из-за низкоуровневой стимуляции пресинаптических рецепторов. Одновременно эффект препаратов леводопы теряет равномерность и приобретает «пороговый характер» по принципу «все или ничего», только при достижении определенного порогового значения концентрации леводопы возникает «включение», которое немедленно сменяется «выключением», как только она по разным причинам опускается ниже этого порога, даже незначительно. Это способствует тому, что «включения» и «выключения» могут стать «непредсказуемыми», превращая жизнь пациента в страдания. Флуктуации, связанные с действием леводопы, могут быть не только кратковременными, но и долговременными, проявляясь периодами острой декомпенсации, продолжающимися в течение нескольких дней или недель. [2, 14, 34, 40, 45, 46, 60, 69, 71, 76, 80, 82, 88, 91, 92, 145, 149, 152, 183, 210, 211].

1.4. Прогрессирование болезни Паркинсона.

По данным патоморфологических исследований была выдвинута теория Н. Braak и соавт., [111, 112, 114, 115] с выделением 6 стадий, по которой дегенеративный процесс при БП имеет восходящий тип - от каудальных отделов ствола головного мозга к коре большого мозга и не ограничивается только черной субстанцией и хвостатым ядром, а характеризуется поражением довольно большого количества мозговых структур. По этой концепции доклиническая (латентная/ или продромальная/ или премоторная или «синдром риска БП») стадия занимает от 5 до 20 лет [24, 29, 30, 37, 95, 107, 108, 111, 116, 125, 147, 167, 190, 264, 278].

При первой стадии происходит дегенерация обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра, а так же поражение дорсального ядра

блуждающего нерва с поражением периферических вегетативных нейронов (мейсснерова и ауэрбахова сплетений, дистальных симпатических терминалей, нейронов надпочечников, слюнных желез, кожи и т.д), которая клинически проявляется нарушением обоняния и дисфункцией желудочно-кишечного тракта, урогенитальными расстройствами, нарушением симпатической иннервации кожи [29, 45, 100, 116, 125, 278].

Вторая стадия характеризуется прогрессированием патологического процесса в стволе головного мозга с распространением дегенерации на ядра шва и на гигантоклеточное ядро ретикулярной формации. Клинически проявляется нарушением аффективных, вегетативных функций, цикла сна и бодрствования и может проявляться расстройством поведения во сне с БДГ, депрессией [23, 24, 45, 65, 128].

На 3-й стадии в процесс вовлекается компактная части черной субстанции, миндалина, педункулопонтинное ядро, ядро Мейнерта. Клинически в этой стадии отмечается появление двигательных нарушений характерных для БП, отмечаются аффективные нарушения, нарушение цикла сна и бодрствования [43, 109, 111, 163].

4-й стадия связана с распространением процесса на височные отделы коры больших полушарий, ядра таламуса, гиппокамп. Клинически в этой стадии появляются когнитивный дефицит, аффективные нарушения [24, 29, 72, 107, 108, 111, 163].

На 5-ой стадии вовлекаются префронтальная кора, третичные сенсорные ассоциативные зоны. Клинически отмечается нарастание когнитивных нарушений и развитие психотических расстройств [45, 72, 74, 87, 107, 108, 111, 163].

6-я стадия характеризуется усугублением изменений в ранее указанных зонах, увеличением количества включений в виде тельцов Леви в лимбических структурах и коре головного мозга и клинически проявляется

усугублением когнитивных, аффективных и психотических нарушений [24, 29, 45, 89, 107, 109, 111, 116, 117, 130, 178].

Таким образом, нейродегенеративный процесс при БП захватывает недофаминергические структуры, вовлекая холинергические нейроны ядра Майнерта, норадренергические нейроны голубого ядра, серотонинергические нейроны ядра шва, а так же нейроны коры больших полушарий, ствола головного мозга, спинного мозга и периферической нервной системы, которые приводят к развитию двигательных проявлений резистентных к препаратам леводопы [29, 45, 89, 107, 109, 116, 131, 163, 219].

В клинической практике оценка клинического прогрессирования БП проводится по шкале Хен-Яра (Hoehn, Yahr, 1967), оценивающая тяжесть заболевания, по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale – UPDRS - 3 версия S.Fahn и соавторы, 1987), оценивающая выраженность двигательных нарушений, повседневную активность и осложнения лечения [8, 34, 45, 71, 80, 91, 140, 150, 160, 164, 194, 221, 237, 263]. Шкала Хен-Яра информативна в оценке клинического прогрессирования при длительных проспективных и ретроспективных исследованиях длящихся более 5-7 лет [92, 140, 150, 153, 160, 248, 276, 283], при которых можно отследить переход с одной стадии в другую. Применение унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) в оценке клинического прогрессирования позволяет ежегодно отслеживать выраженность двигательных нарушений, моторных флуктуаций и дискинезий в коротких проспективных исследованиях. Кроме того, для анализа прогрессирования необходима оценка и основных двигательных нарушений с применением рекомендуемых шкал.

По результатам разных исследований проводилась оценка прогрессирования при переходе с одной стадии к другой по Хен-Яру. Так по данным 5 летнего исследования [153] переход от 1 к 2 стадии был отмечен в течение двух лет, переход от 2 к 2,5 стадии - 5 лет. По результатам другого

исследования переход от ранней стадии к развернутой стадии осуществлялся от 5 до 7 лет без назначения препаратов леводопы и до 12 лет на фоне адекватной противопаркинсонической терапии по другим данным [160, 221, 263]. У больных с ранним началом БП было показано более медленное прогрессирование с переходом от ранней стадии к развернутой стадии почти до 20 лет [101, 125, 189, 198].

Были выделены три темпа прогрессирования БП: быстрый темп прогрессирования, при котором смена стадий заболевания происходит в течение 2х лет и менее; умеренный темп прогрессирования, при котором смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет; медленный темп прогрессирования, со сменой стадий более чем через 5 лет [45, 82]. Быстрый темп прогрессирования БП чаще наблюдается при начале заболевания в возрасте от 61 до 70 лет; от 51 до 60 лет - умеренный темп; от 31 до 40 лет - медленный темп прогрессирования БП. Прогноз при быстром темпе прогрессирования можно определить как неблагоприятный, а при умеренном и медленном темпе прогрессирования как относительно благоприятный [82, 150, 154, 159, 160, 237].

По данным различных исследований оценка прогрессирования по динамике ежегодного нарастания двигательных нарушений по двигательной (III) части UPDRS считается клинически достоверной от 4 баллов и выше, по общей части UPDRS от 8 баллов и выше. Видимые минимальные клинические изменения отражались в оценке по III части UPDRS от 2,3 до 2,7 баллов, по общей части UPDRS - от 4,1 до 4,5 баллов [263]. По данным других исследований клинически достоверное ухудшение, приводящее к инвалидизации через 6 и 12 месяцев было связано с увеличением на 8 и 10 баллов соответственно по общей части UPDRS и на 5 и 6 баллов соответственно по III части UPDRS, с минимальными значениями от 4,1 до 4,5 баллов [221, 232, 283]. Динамика по III части UPDRS от 2,4% до 13% баллов была сопоставима с выраженностью поражения nigrostriарной системы по

данным функциональной нейровизуализации. Тем не менее, несмотря на хорошую корреляцию дегенерации полосатого тела при ПЭТ и ОФЭКТ с клинической оценкой гипокинезии, корреляция между дегенерацией стриатума и клиническим прогрессированием была недостаточной [220].

Была показана динамика клинического прогрессирования по данным нескольких рандомизированных плацебо контролируемых исследований в ежегодном изменении баллов по шкале UPDRS: 1) TEMPO (PSG, 2004) - увеличение на 8 баллов [258]; 2) DATATOP (PSG, 1993) в США (Рочестер), - на 14 баллов [259]; 3) Lazabemide (PSG, 1996) в США (Массачусетс) - на 9 баллов [261]; 4) Coenzyme Q10 (Shults et al., 2002) - на 9 баллов [245, 246]; 5) Elldopa (Fahn et al., 2004) в Ирландии (Дублин) - на 11 баллов [139]; 6) ТСН346 (Olanow et al., 2006) – на 8 баллов [213]; 7) СЕР-1347 (PSG, 2007) в США (Пенсильвания) – на 8 баллов [221, 262].

При анализе скорости прогрессирования по результатам исследований с длительностью от 4 и более лет было отмечено уменьшение скорости прогрессирования двигательных нарушений по III части UPDRS. При этом динамика нарастания двигательных и недвигательных нарушений отличалась на разных стадиях БП.

По данным четырехлетнего исследования по оценке темпа прогрессирования по шкале Хен-Яра [283] и UPDRS у больных на ранней стадии БП отмечено более значимое нарастание двигательных нарушений за первый год наблюдения (на 5,3% и 5,8% соответственно), чем у больных на развернутой стадии (на 2,2% и 0,5%). Через 4 года у больных на ранней стадии выявлено нарастание тяжести заболевания по шкале Хен-Яра на 2,6%, тогда как на развернутой стадии динамики не отмечалось. По шкале UPDRS у больных на ранней стадии отмечено прогрессирование двигательных нарушений на 2,6%, а у больных на развернутой стадии динамики не было [221, 262].

В исследованиях, проведенных в России, по изучению особенностей прогрессирования БП оценивались двигательные и недвигательных нарушения и их влияние на темп прогрессирования [8, 11, 73, 74]. Так по результатам годового наблюдения было отмечено увеличение оценки по III части UPDRS на 8,3% у всех больных. У 25% больных отмечен быстрый темп прогрессирования с увеличением оценки по III части UPDRS на 5 баллов и более. В исследовании по динамике когнитивных нарушений у больных БП через 2 и 5 лет с начала наблюдения, выявлено что умеренные когнитивные нарушения трансформировались в деменцию в 55,6% случаев, а предикторами прогрессирования когнитивных нарушений отмечены нарушение регуляторных и зрительно-пространственных функций.

На прогрессирование заболевания влияет множество факторов. По данным Сиднейского исследования, по оценке клинического прогрессирования заболевания в течение 15-18 лет была показана значимость недофаминергических проявлений в развитие инвалидизации. Чаше недвигательные проявления отмечались на развернутой и поздней стадиях БП, особенно у лиц пожилого возраста [148, 152, 160]. В ряде проведенных проспективных исследований (Китай, Швеция, Австралия, США, Дания) по изучению прогрессирования заболевания, выявлено, что переход от ранней стадии к развернутой занимает более продолжительное время у больных БП с ранним началом при смешанной форме и сохранных когнитивных функциях, без аффективных расстройств и на противопаркинсонической терапии. В случае дебюта заболевания в пожилом или старческом возрасте с выраженными аксиальными двигательными нарушениями в сочетании с нарушением ходьбы, наличием умеренных или выраженных когнитивных расстройств, психотических расстройств в виде галлюцинаций и сопутствующей патологии отмечается более быстрый темп прогрессирования БП [140, 195, 208, 221, 260].

Быстрый темп прогрессирования связан с факторами старения, которые являются важным для развития определенных проявлений в пожилом возрасте, в том числе когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости и падений. Леви предположил наличие связи между недофаминергическими проявлениями в процессе заболевания и старения. Образование телец Леви как проявление БП может быть и при процессе старения, таким образом, старение может влиять на темп прогрессирования БП [56, 117, 178, 268].

Использование методов нейровизуализации показало, что церебральная атрофия является ведущим фактором, определяющим клинические особенности течения БП, особенно в старших возрастных группах. Таким образом, вероятнее всего церебральная атрофия связана сочетанием дегенеративного процесса, свойственных БП, и с возрастными изменениями ЦНС. Так как пациенты с церебральной атрофией имеют характерный клинический паттерн: выраженные постуральные нарушения, преобладание ригидности, оживление аксиальных рефлексов, деменция, снижение эффективности дофаминергической терапии, нарушение регуляторных и зрительно-пространственных функций [39, 51, 56, 114, 115, 179, 209].

Форма заболевания так же влияет на темп прогрессирования БП и течение заболевания. У больных с акинетико-ригидной формой заболевания отмечается быстрый темп прогрессирования, со смешанной формой - медленный темп прогрессирования. Начало заболевания с тремора является фактором, который, возможно, может прогнозировать более медленное прогрессирование заболевания и более длительного эффекта от дофаминергической терапии. Хотя, по данным некоторых клинических исследований показано, что тремор не является показателем доброкачественного течения заболевания. Начало заболевания с ригидности и гипокинезии, более поздний возраст начала болезни, являются факторами,

которые, вероятно, могут прогнозировать более быстрый темп двигательного прогрессирования болезни Паркинсона [45, 91, 100, 104, 159, 178, 221].

Начало заболевания в более позднем возрасте, наличие деменции, снижение терапевтической чувствительности к препаратам леводопы являются факторами, которые, прогнозируют повышенный риск быстрой инвалидизации больных и короткой продолжительности жизни после установки диагноза. Темп прогрессирования может дополнительно зависеть от выявленных генных мутаций [23], адекватности терапии и наличия сопутствующих заболеваний. При этом проведенные клинические исследования отметили в большинстве случаев невозможность определить в дебюте, какие факторы могут в процессе заболевания прогнозировать темп прогрессирования БП. Однако, по некоторым признакам, чаще выявляемым с течением заболевания можно говорить о скорости прогрессирования [30, 80, 90, 124, 221].

1.5. Причины госпитализации и смерти при болезни Паркинсона.

Учитывая пожилой возраст больных, наличие сопутствующих заболеваний и особенности течения БП частота госпитализаций может быть большой, а причины разными.

Выделяют 3 основные причины госпитализаций: связанные с БП (прямые и косвенные) и сопутствующими заболеваниями [38, 42, 155, 157, 184, 198, 215, 256, 257]. Прямые причины госпитализаций связаны с непосредственным клиническим прогрессированием БП в виде нарастания двигательных нарушений, появления или усугубления моторных флуктуаций и дискинезий, психических расстройств, нарастания вегетативной недостаточности, сенсорных симптомов, нарушений сна. Как вариант декомпенсации БП, возможно быстрое нарастание двигательных и недвигательных нарушений, моторных флуктуаций и дискинезий, вследствие резкого снижения дозы или отмены противопаркинсонических препаратов, приема блокаторов дофаминовых рецепторов и седативных препаратов.

Иногда декомпенсация может развиваться «спонтанно» в силу неясных причин и вероятно связана с транзиторной резистентностью к дофаминергическим средствам [42, 215, 252]. В 2/3 случаев декомпенсация БП может поддаваться коррекции.

Косвенными причинами госпитализаций при БП являются осложнения клинических проявлений БП: падения (вследствие ортостатической гипотензии, постуральной неустойчивости, моторных флуктуаций), аспирационная пневмония (вследствие нарастания аксиальных двигательных нарушений в виде нарушения глотания и речи, обездвиженности), восходящая мочевого инфекция (из-за обездвиженности или снижения двигательной активности в связи со страхом падения), венозный тромбоз и ТЭЛА (вследствие обездвиженности, обезвоживания, травм с переломами бедренной кости), пролежни, сепсис, водно-электролитные нарушения (вследствие отказа от приема достаточного количества жидкости при нарушениях глотания) [80, 270, 271, 277]. Подобные осложнения чаще возникают на поздней стадии заболевания и являются дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование БП и инвалидизацию.

Причины госпитализаций, связанные с сопутствующими заболеваниями чаще представлены язвенной болезнью, гипертонической болезнью, онкологическими заболеваниями, инсультами и инфарктами, сахарным диабетом 2 типа [35, 45, 75, 124, 140, 155, 160, 162, 218].

Больные БП госпитализируются в 1,5 раза чаще по сравнению с общей популяцией, при этом от 16% до 45% больных госпитализируются ежегодно. Больные могут госпитализироваться как в неврологическое, так и в непрофильные отделения (травматологическое, терапевтическое, хирургическое, онкологическое, урологическое). Причинами госпитализаций в непрофильные отделения являются сопутствующие заболевания, а также косвенные (травмы, пневмония, мочевого инфекция и другие). По данным

исследования отмечено, что 5%-21% больных, чаще пожилого и старческого возраста госпитализируются в непрофильные отделения для коррекции возникших осложнений БП, вследствие инфекции мочевыводящих путей в 33% случаев, психомоторного возбуждения и спутанности сознания в 28% случаев, развитие трофических язв и отеков ног в 22% случаев, гипо- и атонии кишечника, кишечной непроходимости в 11% случаев, и дисфагии в 6% случаев [161, 233]. Больные чаще госпитализируются на развернутой и поздней стадиях заболевания, когда присоединяются осложнения клинических проявлений БП. В связи с этим необходима не только коррекция лечения сопутствующих заболеваний, осложнений БП, но и коррекция противопаркинсонической терапии, что приводит к удлинению сроков госпитализации на 2-14 дней, особенно при госпитализациях в непрофильные отделения. Кроме того, при госпитализации необходимо совместное ведение больных БП с врачами разных специальностей. Наблюдение неврологом позволит оценить адекватность противопаркинсонической терапии соответственно тяжести заболевания и избежать диагностических ошибок. Так, например недостаточный контроль за своевременным приемом противопаркинсонических препаратов, отмена их при появлении психотических расстройств или назначение препаратов, усугубляющих двигательную активность и психотические расстройства, необоснованная иммобилизация больных может привести к усугублению тяжести состояния больных, развитию пневмонии или восходящей мочевой инфекции. При высоких рисках психозов у больных БП необходимо исключать препараты, которые могут спровоцировать психотические расстройства [42, 126, 202, 240, 270, 271].

Прямые причины госпитализации могут быть предотвращены при их раннем выявлении и проведении коррекции противопаркинсонической терапии, назначении ингибиторов холинэстеразы или глутаматергических средств, антипсихотических препаратов (атипичных нейролептиков),

использовании препаратов и мероприятий по профилактике ортостатической гипотензии.

Косвенные причины госпитализаций так же можно предотвратить при их своевременном выявлении и использовании методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции, мероприятий направленных на коррекцию постуральной неустойчивости и ортостатической гипотензии. Аспирационная пневмония может быть предотвращена при своевременной оценке функции глотания и изменений в диете, логопедическое лечение при дизартрии и дисфагии, в том числе и с применением аппаратной стимуляции бульбарной групп мышц. Так падения при БП могут привести к различным травмам, переломам, связанным с выраженной постуральной неустойчивостью, деменцией и ортостатической гипотензией [17, 149, 243]. Частоту травм можно уменьшить в случае раннего выявления тех нарушений, которые способствовали падениям. Так при нарушениях ходьбы необходимо применять немедикаментозные подходы в виде лечебной физкультуры, скандинавской ходьбы и других методик [16, 160].

Смертность среди больных с БП в 1,2 - 3,4 раза выше, чем в популяции того же возраста [5, 67, 75, 80, 124, 140, 161, 192, 204, 247]. По данным эпидемиологического исследования после 15 лет заболевания уровень смертности увеличивается в 1,86 раза [80, 204]. Смертность составляет 3,1 на 100 тыс. населения после 15-20 лет заболевания.

Спустя 12 лет после начала леводопатерапии 32% больных БП умирают в среднем возрасте 76 лет [21, 35]. По другим данным после 10-20 лет заболевания 40-75% больных умирает, а половина из выживших больных нуждается в постороннем уходе [44, 45, 80, 161, 283].

Так же мало известно о том, какие факторы могут дать прогноз о продолжительности заболевания. Больные с дебютом в молодом возрасте имеют большую продолжительность заболевания, чем больные с дебютом в

пожилом и старческом возрасте. Однако, качество жизни у больных с ранним началом заболевания значительно ниже, чем у больных с дебютом в пожилом возрасте. У больных с дебютом в возрасте 25-54 лет смертность в 4 раза выше, а у больных с дебютом в возрасте 75-84 лет смертность в 2 раза выше в сравнении с общей популяцией [44, 80, 161, 283].

Анализ причин смерти больных болезнью Паркинсона представляет значительные трудности, вследствие разных подходов к определению причин смерти в свидетельствах о смерти в разных странах (основное заболевание или его осложнения являются непосредственной причиной смерти или сопутствующие заболевания). При анализе статистических данных о смертности в 33 странах упоминание о БП в заключениях о причинах смерти в том или ином варианте фигурировало с частотой от 0,5 до 3,8 случаев на 100.000 населения [79, 221].

Основными причинами смерти при БП по данным разных исследований были у 56% больных БП - бронхопневмонии или аспирационные пневмонии, у 7% больных - уросепсис и другие инфекционные осложнения [13, 42, 80, 124, 134, 160]; у 41% больных - декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний; у 30% больных - присоединение электролитных расстройств и связанные с ними осложнения; у 8% больных - эндокринные заболевания и нарушения обмена веществ в виде декомпенсации сахарного диабета и своевременно не выявленных гипогликемических состояний; у 4% больных – онкологические заболевания. Острые нарушения мозгового кровообращения редко явились причиной смерти больных БП: инфаркт мозга служит причиной смерти в 3,7% случаев, а кровоизлияние в мозг — лишь в 0,8% случаев в сравнении с данными общей популяции [13, 80, 124, 134, 160]. Акинетический криз, как одна из редких непосредственных причин смерти от БП, развивается в 0,01% случаев [216, 222, 259]. Предикторами смертности при БП являются тяжесть заболевания, наличие деменции (деменция удваивает смертность) и возраст

начала заболевания, чем старше возраст начала БП, тем выше смертность [5, 16, 18].

Ранняя профилактика прогрессирования двигательных нарушений и развития психотических нарушений и деменции может быть наиболее перспективной стратегией по увеличению продолжительности жизни больных с БП [124, 191, 207].

Несмотря на проведенные исследования по изучению течения болезни Паркинсона, остается много нерешенных вопросов по оценке прогрессирования двигательных и недвигательных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона и анализ причин госпитализаций и преждевременной смертности. Таким образом, долгосрочное исследование с изучением динамики двигательных и недвигательных проявлений, выделением факторов, влияющих на темп прогрессирования, позволит оптимизировать ведение больных с болезнью Паркинсона на разных стадиях.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

Проспективное исследование проводилось в течение 3х лет, начато с сентября 2009г и закончено в октябре 2012г. В исследование включено 136 больных с болезнью Паркинсона, из них 77 мужчин и 59 женщин, средний возраст составил $63,16 \pm 10,4$ лет, продолжительность заболевания $7,5 \pm 3,8$ лет.

Диагноз БП у всех больных был установлен в соответствии клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании (Lees, 2009).

Для оценки динамики двигательных и недвигательных нарушений было выделено в соответствии со шкалой тяжести заболевания по Хен-Яру (Hoehn, Yahr, 1967) 3 группы больных с разными стадиями заболевания. Ранняя (I-II стадия по Хен-Яру) стадия заболевания выявлена у 50 (36,8%) больных, у 67 (49,3%) больных – развёрнутая (III стадия по Хен-Яру) стадия, у 19 (13,9%) больных - поздняя (IV-V стадия по Хен-Яру) стадия. Таким образом, в исследуемой группе преобладали больные с развернутой (III стадией по Хен-Яру) стадией БП.

Таблица 2.1. Средний возраст и длительность заболевания у больных с различной стадией по Хен—Яру.

Стадия по Хен—Яру	N	возраст	Длительность заболевания
I-II	50	$59,3 \pm 9,8$	$3,5 \pm 2,1$
III	67	$65,6 \pm 9,4^*$	$7,5 \pm 3,7^*$
IV-V	19	$73,6 \pm 10,2^*$	$11,8 \pm 9,9^{**}$

*- различия статистически достоверны $p < 0,025$; ** - различия статистически достоверны $p < 0,001$.

У больных с ранней стадией заболевания средний возраст составил $59,3 \pm 9,8$ лет, средняя продолжительность заболевания - $3,5 \pm 2,1$ лет; у больных с развернутой стадией – средний возраст $65,6 \pm 9,4$ лет, средняя продолжительность заболевания - $7,5 \pm 3,7$ лет; у больных с поздней стадией - средний возраст - $73,6 \pm 10,2$ лет, средняя продолжительность заболевания $11,8 \pm 9,9$ лет. При этом больные с разными стадиями достоверно отличались между собой по возрасту и длительности заболевания (таблица 2.1).

Из 136 больных БП у 112 (82,4%) больных зарегистрирована смешанная форма БП, у 24 (17,6%) больных - акинетико-ригидная форма БП.

Таблица 2.2. Распределение больных по форме болезни Паркинсона и стадиям по Хен—Яру.

стадия по Хен—Яру	N	Формы БП	
		смешанная	акинетико-ригидная
I-II	50	39 (78%)	11 (22%)
III	67	56 (83,6%)	11 (16,4%)
IV-V	19	17 (89,5%)	2 (10,5%)

На ранней стадии БП из 50 (100%) больных было 39 больных (78%) со смешанной формой, 11 (22%) - с акинетико-ригидной формой. На развернутой стадии из 67 больных (100%) со смешанной формой было 56 (83,6%) больных, 11 (16,4%) больных - с акинетико-ригидной формой. На поздней стадии из 19 (100%) больных было 17 (89,5%) больных со смешанной формой и 2 (10,5%) больных - с акинетико-ригидной формой (таблица 2.2).

У 66 (48,5%) больных выявлены моторные флуктуации. У 53 (38,9%) больных отмечались 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 имели более длительный период заболевания, длительный период приема препаратов леводопы и более высокие дозы леводопы, чем больные с простыми флуктуациями, статистические различия достоверны.

Таблица 2.3. Распределение простых и сложных двигательных флуктуаций у больных болезнью Паркинсона на ранней, развернутой и поздней стадиях по Хен-Яру.

Стадии по Хен-Яру	Моторные флуктуации	
	простые	сложные
I-II, N=50	7 (14%)	0
III, N=67	32 (47,7%)	5 (7,4%)
IV-V, N=19	14 (73,6%)	4 (21%)

На ранней стадии заболевания из 50 больных у 7 (14%) больных отмечались простые флуктуации, на развернутой стадии из 67 больных у 32 (47,7%) больных – простые флуктуации, а у 5 (7,4%) больных – сложные, на поздней стадии заболевания из 19 больных у 14 (73,6%) больных – простые флуктуации, у 4 (21%) больных – сложные (таблица 2.3.).

Из 136 больных у 35 (25,7%) больных наблюдались лекарственные дискинезии; из них у 24 (68,5%) больных определились дискинезии пика дозы, у 19 (54,2%) – двухфазные дискинезии, у 18 (51,4%) – дистония конца дозы.

Таблица 2.4. Распределение больных болезнью Паркинсона с лекарственными дискинезиями на ранней, развернутой и поздней стадиях по Хен-Яру.

Стадии по Хен-Яру	Лекарственные дискинезии		
	Пика дозы	двухфазные	Конца дозы
I-II, N=50	2 (4%)	0	1 (2%)
III, N=67	15 (22,3%)	12 (17,9%)	12 (17,9%)
IV-V, N=19	6 (31,5%)	6 (31,5%)	6 (31,5%)

На ранней стадии заболевания из 50 больных только у 2 (4%) больных отмечались дискинезии пика дозы и у 1 (2%) больного дистония конца дозы, а все остальные дискинезии - на развернутой и поздней стадиях заболеваний.

На развернутой стадии дискинезии пика дозы выявлены у 15 (22,3%) больных, двухфазные дискинезии - у 12 (17,9%) больных и дискинезии конца дозы - у 12 (17,9%) больных. На поздней стадии дискинезии пика дозы выявлены у 6 (31,5%) больных, двухфазные дискинезии - у 6 (31,5%) больных, дискинезии конца дозы - 6 (31,5%) (таблица 2.4.).

Больные с дискинезиями пика дозы и двухфазными дискинезиями имели более высокие дозы леводопы $705,8 \pm 164,2$, в сравнении с больными с дискинезиями конца дозы $659,8 \pm 176,1$ ($p < 0,05$).

Таким образом, на развернутой и поздней стадиях заболевания чаще всего отмечались моторные флуктуации и дискинезии, которые были связаны с длительностью заболевания, продолжительностью леводопатерапии и суточной дозой леводопы.

Проведенное исследование было проспективным в течение 3х лет с оценкой двигательных и недвигательных нарушений каждые 6 месяцев на фоне адекватной противопаркинсонической терапии, т.е. при необходимости проводилась коррекция противопаркинсонической терапии.

Таблица 2.5. Распределение больных принимавших различные группы противопаркинсонических препаратов на ранней, развернутой и поздней стадиях БП по Хен-Яру.

Стадия по Хен-Яру	амантадины	АДР	Препараты леводопы	Леводопа+ энтокапон	Ингибиторы МАО типа В
I-II, N=50	47 (94%)	40 (80%)	48 (96%)	2 (4%)	0
III, N=67	42 (62,6%)	19 (28,3%)	67 (100%)	6 (8,9%)	2 (2,9%)
IV-V, N=19	9 (47,3%)	11 (57,9%)	19 (100%)	0	0

Противопаркинсоническая терапия на базовом визите у 50 больных с ранней стадией заболевания: агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) принимали 40 (80%) больных, амантадин – 47 (94%) больных, препараты леводопы – 48 (96%) больных, трехкомпонентный препарат (леводопа/карбидопа/энтокапон) – 2(4%) больных (таблица 2.5).

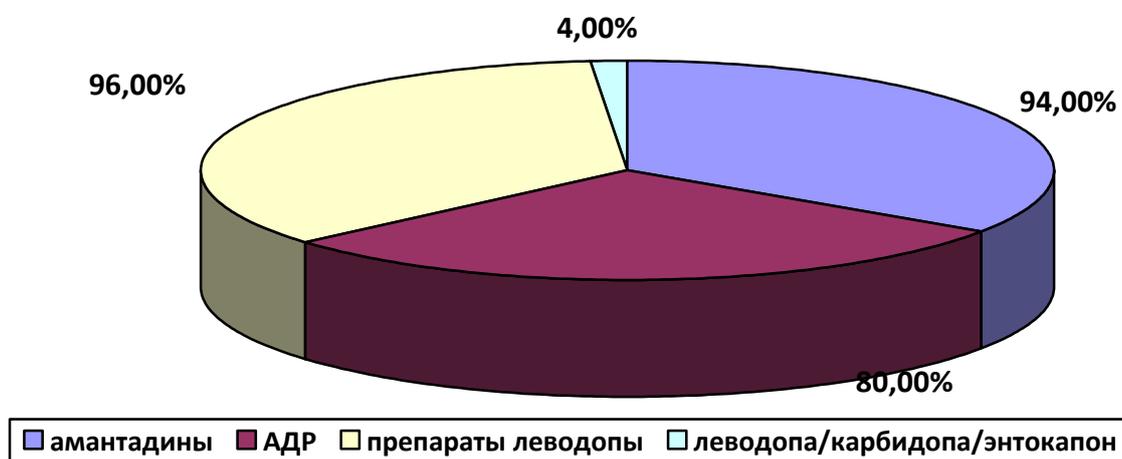


Рисунок 1. Распределение противопаркинсонических препаратов в (%) у больных на ранней стадии болезни Паркинсона.

У 67 больных с развернутой стадией заболевания на базовом визите: 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 MAO типа В – 2 (2,9%) больных.

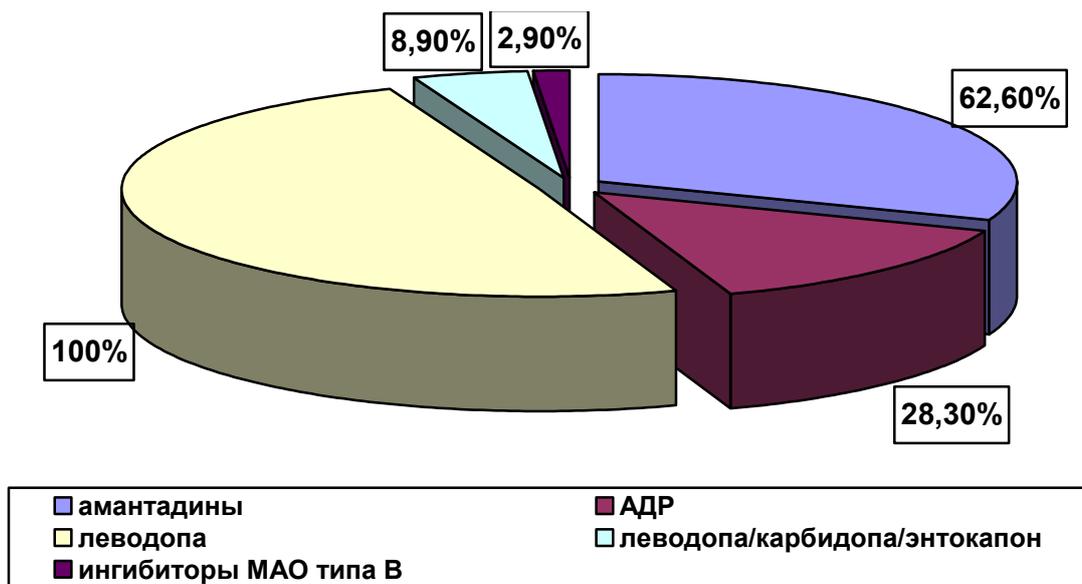


Рисунок 2. Распределение противопаркинсонических препаратов (%) у больных на развернутой стадии болезни Паркинсона.

У 19 больных с поздней стадией заболевания на базовом визите агонисты дофаминовых рецепторов принимали 11 (57,9%) больных, амантадин – 9 (47,3%) больных, препараты леводопы – 19 (100%) больных.

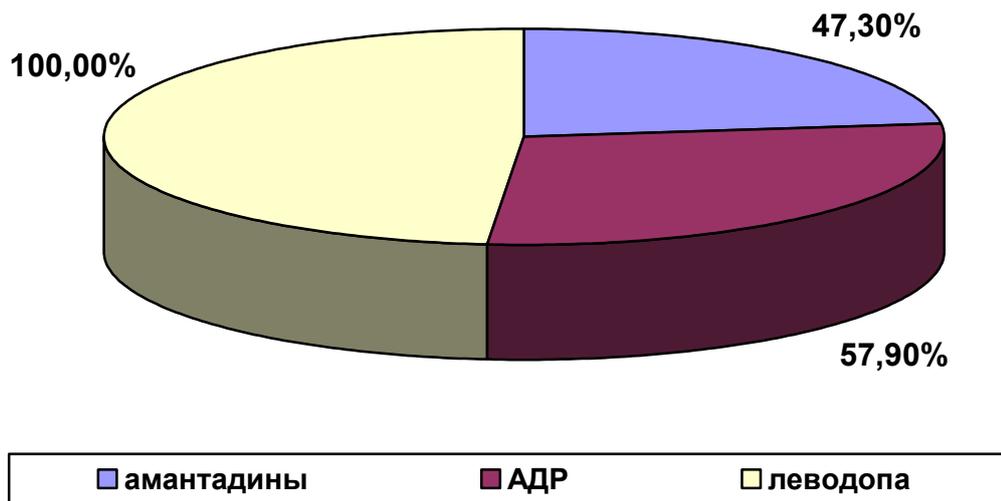


Рисунок 3. Распределение противопаркинсонических препаратов в (%) у больных на поздней стадии болезни Паркинсона.

Высокий процент больных принимающих препаратов леводопы на ранней стадии заболевания связан с выборкой группы (с более поздним возрастом начала заболевания и тяжестью заболевания). При этом, на ранней стадии средняя суточная доза леводопы составила $287,0 \pm 206,5$ мг со средней продолжительностью приема $1,4 \pm 2,0$ лет, на развернутой стадии средняя суточная доза леводопы - $552,7 \pm 193,9$ мг со средней продолжительностью приема $4,7 \pm 4,0$ лет, на поздней стадии средняя суточная доза леводопы - $733,3 \pm 196,6$ мг со средней продолжительностью приема $9,9 \pm 10,2$ лет. Продолжительность леводопатерапии и суточная доза леводопы достоверно была выше на развернутой и поздней стадиях заболевания в сравнении с ранней стадией.

Для соблюдения адекватности противопаркинсонической терапии при динамическом наблюдении проводилась оценка леводопа-эквивалентных доз на разных стадиях заболевания.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений.

Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений проводилась по следующим шкалам:

Шкала Хен-Яра (M. Hoehn, M. Yahr, 1967);

Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale – UPDRS), 3 версия (S.Fahn и соавторы, 1987);

Оценка выраженности двигательных нарушений проводилась в период «включения» по III (двигательной) части шкалы UPDRS.

2.2.2. Исследование повседневной активности.

Исследование повседневной активности проводилось с помощью Шкалы повседневной активности (Schwab and England Scale) (1967).

2.2.3. Исследование аффективных нарушений.

Исследование аффективных нарушений проводилось с помощью:

·Гериатрической шкалы депрессии (ГШД) (Yesavage и соавт., 1998) (см. приложение 1.)

2.2.4. Исследование когнитивных функций.

Исследование когнитивных функций проводилось по методу А.Р. Лурия с привлечением комплекса количественных нейропсихологических тестов:

- шкала краткого исследования психического статуса (MMSE, M. Folstein и соавт. 1975),

- Тест рисования часов [Ten-point clock test P.Manos, (1994)] в оригинальной интерпретации. При выполнении теста «рисования часов» больным предлагалось разделить круг диаметром 11,4см на 8 равных частей, расставить цифры как на циферблате часов и нарисовать стрелки таким образом, чтобы они показывали время, указанное при проведении тестирования (при каждом визите указывалось разное время). По специально разработанной методике, отдельно оценивались способность разделить «циферблат» и расставить на нем цифры – 0-5 баллов и нарисовать стрелки, показывающие заданное время – 0-5 баллов. Максимальная оценка при правильном выполнении теста составила 10 баллов.

- субтесты на нейродинамические, мнестические, регуляторные, зрительно-пространственные функции, вербальную активность.

Таблица 2.6. Нейропсихологические тесты для выявления когнитивных нарушений.

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

В тестах на речевую активность больным предлагалось в течение одной минуты назвать максимальное количество животных, профессий, максимальное число существительных начинающихся на букву «л».

Тест определения времени по готовым часам: по стрелкам на 4 часах без цифр на циферблате нужно определить время, которое они показывают, оценивается по 4х балльной шкале.

2.2.5. Исследование на выявление ортостатической гипотензии.

Для выявления ортостатической гипотензии использовалась ортостатическая проба.

2.2.6. Исследование психотических расстройств.

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

2.2.7. Исследование качества жизни.

Исследование качества жизни проводилось с помощью:

·Европейского опросника качества жизни (EuroQol-5D, S.Walker, R.Roser 1993; P.Kind, F.de Charro,1998), которая была представлена нарисованной шкалой в виде термометра. По этой шкале наилучшее состояние здоровья, которое только может себе представить для себя больной, соответствовало - 100, а наихудшее – отметке 0. Больных просили определить состояние самочувствия на момент осмотра. Затем производилась перекодирование ответа больного в баллы.

2.2.8. 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.

2.2.9. Оценка противопаркинсонической терапии

Для объективной оценки противопаркинсонической терапии проводился подсчет леводопы эквивалентных доз при каждом визите в периоде «включения» и по показаниям осуществлялась коррекция противопаркинсонической терапии в динамике. Пересчет суммации эффекта противопаркинсонических препаратов производился в отношении к стандартным формам 100 мг леводопы, что соответствует 133 мг с контролируемым высвобождением леводопы, 1 мг прамипексола, 5 мг ропинирола, 100 мг пирибедила; эквивалентная доза при пересчете сталево (энтокапон/леводопа/карбидопа) осуществляется с суммацией дозы леводопы, содержащейся в соответствующей лекарственной форме и эквивалентной дозой, вносимой энтокапоном умноженное на 0,33.

2.2.10. Дизайн исследования.

1 визит

- Демографические данные больных БП (возраст, пол, возраст начала заболевания БП, форма БП, противопаркинсонические препараты, сопутствующие заболевания)
- оценка двигательных нарушений;
- оценка наличия моторных флуктуаций и дискинезий;
- оценка повседневной активности;
- проба на определение ортостатической гипотензии;
- оценка когнитивных нарушений;
- оценка аффективных нарушений;
- оценка наличия психотических расстройств;
- оценка качества жизни.

2 - 6 визиты (6 -36 месяцев)

- оценка двигательных нарушений;
- оценка наличия моторных флуктуаций и дискинезий;
- оценка повседневной активности;
- проба на определение ортостатической гипотензии;
- оценка когнитивных нарушений;
- оценка аффективных нарушений;

- оценка наличия психотических расстройств;
- оценка качества жизни;
- коррекция противопаркинсонической терапии

За период 3х летнего исследования у больных было проведено 7 визитов с периодичностью 1 раз в 6 мес. В динамике (через 6, 12, 18, 24, 30, 36 мес) проводилась оценка степени тяжести заболевания, выраженности двигательных, когнитивных и аффективных нарушений, наличия моторных флуктуаций и дискинезий, степени снижения повседневной активности, пробы на выявление ортостатической гипотензии, качества жизни, наличия психотических нарушений, леводопа эквивалентных доз.

В исследование включено 136 больных БП. За 3 года из исследования вышли 30 больных, из них 7 больных умерло, 20 больных изменили место жительства или отказались от наблюдения. На втором визите (через 6 мес) состояло - 136 больных. На третьем визите (через 12 мес) состояло – 134 больных (вышло из исследования 2 больных). На четвертом визите (через 18 мес) состояло – 130 больных (вышло из исследования 4 больных). На пятом визите (через 24 мес) состояло – 127 больных (вышло из исследования 3 больных). На шестом визите (через 30 мес) состояло 125 больных (вышло из исследования 3 больных). На седьмом визите (через 36 мес) состояло 106 больных (вышло из исследования 11 больных).

В течение 18 мес наблюдения 3 больным был изменен диагноз: 1 больному на генерализованную дистонию, 1 больному на мультисистемную атрофию, 1 больному на нейродегенеративное заболевание по типу деменции с диффузными телецами Леви.

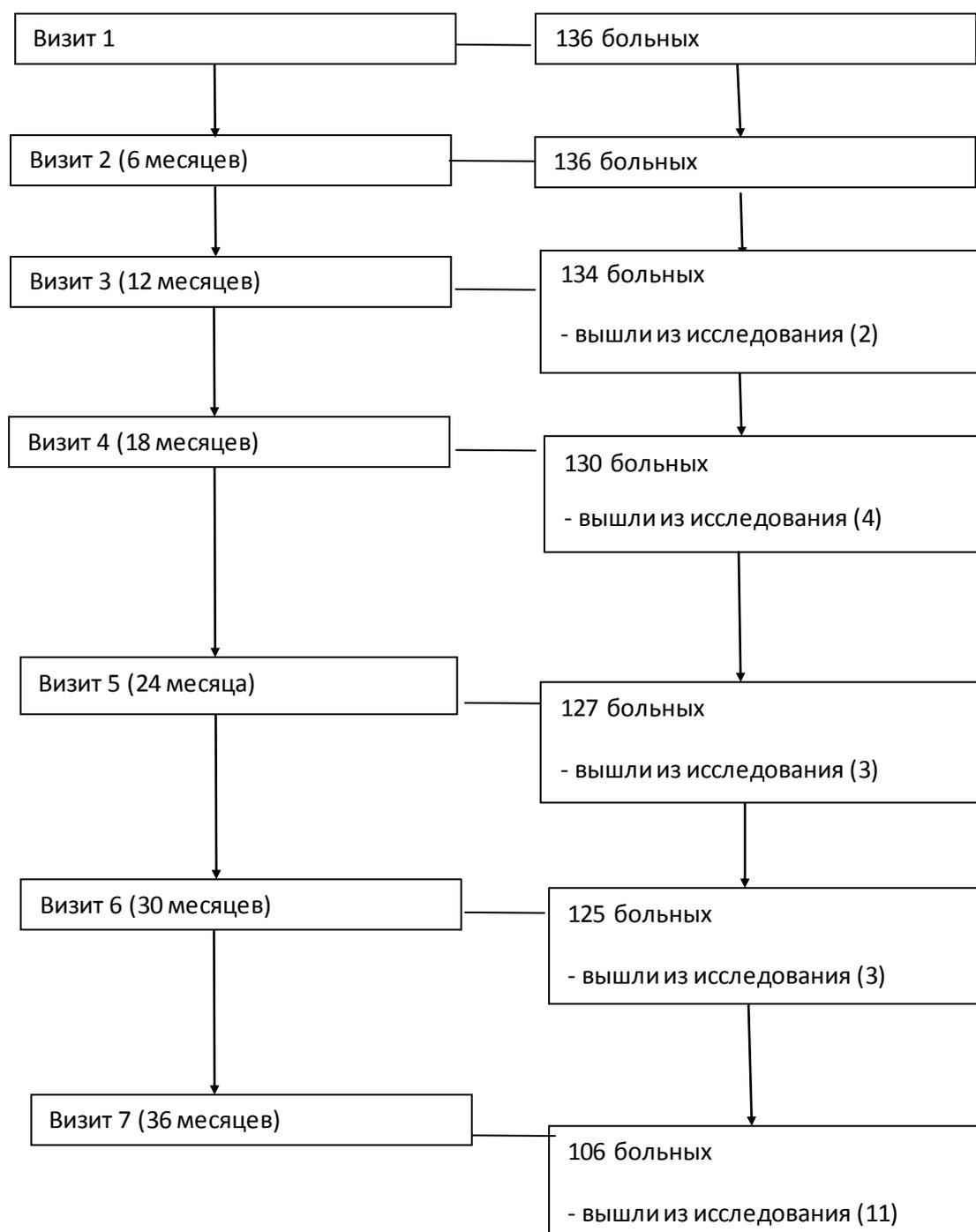


Рисунок 4. Динамика наблюдения больных.

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. Результаты исследования.

3.1. Двигательные и недвигательные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

3.1.1. Двигательные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

У всех обследованных больных выявлялись гипокинезия и ригидность, у 112 (82,4%) больных – тремор покоя, у 88 (64,7%) больных - постуральный (кинетический) тремор, у 63 (46,3%) больных – изменение осанки с преобладанием тонуса в сгибателях, которое привело к специфической «позе просителя», 125 (92,4%) - нарушение ходьбы; на развёрнутой и поздней стадиях у 86 (63,2%) - постуральная неустойчивость, 35 (25,7%) больных - застывания, из них у 15 (11,0%) – застывания при ходьбе по прямой, у 10 (7,3%) больных – дисфагия, у 6 (4,4%) больных – камптокармия, у 2 (10,5%) больных – цервикальная дистония (антероколлис).

Гипокинезия проявлялась замедленностью движений, затруднением инициации движений, расстройством выполнения последовательных движений с быстрым уменьшением их амплитуды и скорости, так же характеризовалась гипомимией, редким морганием, гипофонией, слюноотечением, микрографией, ахейрокинезом, микробазией, затруднением при вставании со стула и поворотах в постели.

Выраженность гипокинезии, оцениваемая по III части UPDRS, коррелировала со стадией по Хен-Яру ($r=0,68$; $p<0,05$), длительностью заболевания ($r=0,47$; $p<0,05$), выраженностью нарушений ходьбы ($r=0,66$; $p<0,05$) и постуральной неустойчивости ($r=0,73$; $p<0,05$).

Ригидность была более выражена в конечностях (преимущественно в дистальных отделах) и в шее; характеризовалась повышением мышечного тонуса по пластическому типу и выявлялась при пассивном растяжении

мышцы. Выраженность ригидности, оцениваемая по III части UPDRS, коррелировала со стадией по Хен-Яру ($r=0,55$; $p<0,05$), длительностью заболевания ($r=0,32$; $p<0,05$), выраженностью нарушений ходьбы ($r=0,62$; $p<0,05$) и постуральной неустойчивости ($r=0,65$; $p<0,05$).

Тремор покоя был представлен в дистальных отделах конечностей и имел асимметричный характер. Постуральный или кинетический тремор различной степени выраженности, выявлялся при выполнении движений и удерживании позы, который затруднял выполнению целенаправленных движений или приему пищи.

Аксиальные двигательные нарушения были представлены дизартрией, дисфагией, флексорной позой, постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы.

Дизартрия проявлялась замедленностью речи (брадилалия), снижением выразительности, тембра или громкости речи с постепенным её затуханием, нарушением дикции, нарушением артикуляции - гипокинетической дизартрией различной степенью выраженности. Иногда речь трудно было понять, а у некоторых больных возникали «речевые пропульсии» (тахифемия или тахифазии) и тахилалии или дисфонические расстройства в виде появления невнятной речи.

Дисфагия проявлялась нарушением глотания, которая может быть связана как с гипокинезией так и с ригидностью бульбарных мышц или дисфункцией пищевода.

У больных изменение осанки проявлялись преобладанием тонуса в сгибателях, которое привело к специфической «позе просителя», проявляющееся наклоном головы и туловища вперед, сгибанием в коленных и тазобедренных суставах, приведением рук и бедер. В некоторых случаях выявлялись камптокармия и цервикальная дистония (антероколлиз).

Нарушение ходьбы проявлялось замедленностью начала движений, укорочением ширины (амплитуды) шага (микробазия), уменьшением шаговой скорости, высоты подъема стопы и удара пятками во время ходьбы; замедленностью выполнения поворотов, иногда требующей трости или ходунков, и эпизодами застывания. Застывания возникали при выполнении поворотов или в конце ходьбы и проявлялись нарушением начала движений при прохождении дверного проема с остановкой на любом этапе (подход к дверному проему, непосредственное прохождение через дверь или после прохождения дверного проема). Эпизоды застывания возникали при ходьбе по прямой от одного до нескольких раз. Выраженность нарушений ходьбы с застываниями, оцениваемые по III части UPDRS коррелировала со стадией по Хен-Яру ($r=0,71$; $p<0,05$), длительностью заболевания ($r=0,73$; $p<0,05$), суточной дозой леводопы ($r=0,39$; $p<0,05$) и длительностью леводопатерапии ($r=0,36$; $p<0,05$).

Постуральная неустойчивость проявлялась нарушением способности удерживать равновесие при изменении позы, разной степени выраженности. Выраженность постуральной неустойчивости, оцениваемая по III части UPDRS коррелировала со стадией по Хен-Яру ($r=0,81$; $p<0,05$), возрастом ($r=0,39$; $p<0,05$), длительностью заболевания ($r=0,51$; $p<0,05$), выраженностью гипокинезии ($r=0,79$; $p<0,05$), нарушением ходьбы ($r=0,72$; $p<0,05$), суточной дозой леводопы ($r=0,59$; $p<0,05$), длительностью леводопатерапии ($r=0,43$; $p<0,05$).

Выраженность аксиальных двигательных нарушений, оцениваемая по III части UPDRS коррелировала со стадией по Хен-Яру ($r=0,79$; $p<0,05$), возрастом ($r=0,37$; $p<0,05$), продолжительностью заболевания ($r=0,53$; $p<0,05$), суточной дозой леводопы ($r=0,69$; $p<0,05$), длительностью леводопатерапии ($r=0,45$; $p<0,05$), повседневной активностью по шкале Шваба-Ингланда ($r=-0,70$; $p<0,05$), качеством жизни ($r=-0,42$; $p<0,05$) и возрастом ($r=0,62$; $p<0,05$).

Таблица 3.1. Выраженность двигательных нарушений у больных на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (в баллах, $M \pm \delta$).

Оценка по III части UPDRS (баллы)	Стадии по Хен-Яру		
	I-II стадия	III стадия	IV-V стадия
Двигательные нарушения в конечностях	22,8±5,9	30,6±5,8*	35,6±4,9*
Аксиальные двигательные симптомы	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 двигательных нарушений в конечностях ($p < 0,005$) и аксиальных двигательных нарушений ($p < 0,001$), оцениваемых по III (двигательной) части UPDRS достоверно была выше у больных на развёрнутой и поздней стадиях по сравнению с ранней стадией. При этом с тяжестью заболевания выраженность аксиальных двигательных нарушений превалировала над выраженностью двигательных нарушений в конечностях (таблица 3.1).

Ограничение повседневной активности, оцениваемой по шкале Шваба-Ингланда, коррелировало с возрастом ($r = -0,29$; $p < 0,05$), стадией по Хен-Яру ($r = -0,63$; $p < 0,05$), выраженностью аксиальных двигательных нарушений ($r = -0,70$; $p < 0,05$) и выраженностью гипокинезии ($r = -0,58$; $p < 0,05$) и ригидности ($r = -0,52$; $p < 0,05$), оцениваемых по III (двигательной) части UPDRS продолжительностью леводопатерапии ($r = -0,26$; $p < 0,05$).

По мере прогрессирования БП нарастали как аксиальные двигательные нарушения, так и двигательные нарушения в конечностях. При этом на

развернутой и поздней стадиях заболевания и в пожилом возрасте превалировала выраженность аксиальных двигательных нарушений, которые достоверно ограничивали повседневную активность и ухудшали качество жизни.

3.2. Недвигательные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

3.2.1. Аффективные нарушения на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона.

Из 136 больных симптомы депрессии по данным гериатрической шкалы депрессии (ГШД) были выявлены у 41 больных (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 развернутой 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 наличии выраженных когнитивных нарушениях ($p < 0,05$).

Таблица 3.2. Выраженность аффективных нарушений у больных на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (баллы, $M \pm \delta$).

Гериатрическая шкала депрессии (баллы)	Стадии по Хен-Яру		
	I-II	III	IV-V
	4,2±2,9	4,8±3,3	6,5±1,5*

*- различия статистически достоверны между ранней и поздней стадиями $p < 0,025$,

Выраженность симптомов депрессии по гериатрической шкале депрессии статистически достоверно преобладала на поздней стадии БП ($p < 0,025$) (таблица 3.2.).

Таблица 3.3. Сопоставление результатов гериатрической шкалы депрессии у больных болезнью Паркинсона с двигательными нарушениями (коэффициент корреляции Спирмена).

Гериатрическая шкала депрессии	Симптомы в конечностях			Аксиальные симптомы		
	Гипокинезия	Ригидность	тремор	неустойчивость	Нарушение Ходьбы	Нарушение ходьбы с застываниями
	$r=0,37^*$	$r=0,33^*$	-	-	$r=0,34^*$	$r=0,44^*$

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

Показатели ГШД коррелировали с двигательными нарушениями: гипокинезией ($r=0,37$, $p < 0,05$), ригидностью ($r=0,33$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r=0,34$, $p < 0,05$) и застываниями ($r=0,44$; $p < 0,05$) (таблица 3.3.).

Выраженность симптомов депрессии коррелировали с возрастом ($r=0,43$, $p < 0,05$) и нейропсихологическими тестами, оценивающие выраженность регуляторных нарушений в ($r=0,43$, $p < 0,05$).

Выраженность симптомов депрессии была связана с возрастом ($p < 0,05$), выраженностью двигательных нарушений, особенно с нарушениями ходьбы ($p < 0,05$), выраженностью когнитивных нарушений, преимущественно регуляторного характера ($p < 0,05$). При этом в молодом возрасте преобладала тревога, в пожилом – апатия и усталость.

3.2.2. Когнитивные нарушения на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

Качественный анализ нейропсихологических данных у больных БП с когнитивными нарушениями, проведённый с помощью метода А.Р. Лурия показал, что у больных преобладали нейродинамические и регуляторные когнитивные нарушения. Нейродинамические нарушения проявлялись снижением умственной работоспособности и инициативы, быстрой истощаемостью, импульсивностью, трудностью вхождения в задание и были преимущественно связаны с нарушением внимания.

Расстройства регуляторных функций у больных характеризовались неспособностью инициировать, планировать и контролировать психическую деятельность, принимать правильное решение, поддерживать избранную стратегию, переключаться с одного задания к другому, которые были выявлены в тестах на память, речевую активность и зрительно-пространственные функции.

Зрительно-пространственные нарушения характеризовались нарушением пространственного внимания, невозможностью создать и поддержать интегративный образ задачи, а так же дефектом планирования и реализации последовательности ряда действий, но не первичным расстройством пространственного гнозиса и праксиса.

Умеренные когнитивные нарушения были выявлены у 65 (47,7%) больных. Выраженные когнитивные нарушения выявлены у 20 (14,7%) больных.

Таблица 3.4. Выраженность когнитивных нарушений у больных на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

Стадии по Хен-Яру	Когнитивный профиль в пределах возрастной нормы	Умеренные когнитивные нарушения	Выраженные когнитивные нарушения
I-II N=50	31 (62%)	19 (38%)	0
III N=67	20 (29,8%)	32 (47,8%)	15 (22,4%)
IV-V N=19	0	14 (73,7%)	5 (26,3%)

На ранней стадии БП не было выявлено когнитивных нарушений у 31 (62%) больных, умеренные когнитивные нарушения (УКН) - у 19 (38%) больных. На развернутой стадии не было выявлено когнитивных нарушений у 20 (29,8%) больных, УКН - у 32 (47,8%) больных, выраженные когнитивные нарушения (ВКН) - у 15 (22,4%) больных. На поздней стадии у 14 (73,7%) больных выявлены УКН, у 5 (26,3%) больных - ВКН (таблица 3.4).

Количественное исследование когнитивных функций проводилось с помощью краткой шкалы оценки психического статуса, тестов на нейродинамические, мнестические, регуляторные и зрительно-пространственные нарушения, вербальную активность.

Таблица 3.5. Показатели выполнения нейропсихологических тестов у больных на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона в сравнении с контрольной группой (баллы, $M \pm \delta$).

Нейропсихологические тесты (баллы)	Стадия по Хен и Яру			Контрольная группа (n=25)
	I-II	III	IV-V	
MMSE	28,6±1,5	25,9±2,6*	24,0±3,8**	29,4±1,6

Внимание				
Декабрь-январь	0,9±0,1	0,8±0,4	0,5±0,5*	0,9±0,1
Память (8 слов)				
Непосредственное воспроизведение	5,2±1,3	4,4±1,6*	3,3±2,0**	6,2±1,4
Отсроченное воспроизведение	5,0±1,7*	4,0±2,1**	2,3±2,0***	7,1±2,1
Зрительно-пространственные и регуляторные функции				
Тест рисования часов	8,3±0,9	6,9±1,7*	5,3±3,6**	9,8±1,2
Зрительно-пространственные функции				
Тест рисования стола	0,9±0,2	0,8±0,3	0,5±0,5*	0,9±0,1
Тест определения времени по готовым часам	3,8±0,4	3,1±1,2	1,6±1,5**	3,9±0,1
Вербальная активность				
Животные	19,0±5,9*	15,5±5,2**	13,6±6,1**	21,2±4,2
Существительные начинающиеся на «Л»	12,7±3,8*	9,6±4,5*	7,8±6,4**	17,4±7,2

*- различия статистически достоверны $p < 0,05$,

** - различия статистически достоверны $p < 0,025$.

При оценке результатов краткой шкалы психического статуса (MMSE) выявлена достоверная разница между развернутой и поздней стадиями БП с контрольной группой ($p < 0,05$). При проведении нейропсихологических тестов, оценивающих внимание (декабрь-январь ($p < 0,05$)), память (непосредственное воспроизведение ($p < 0,05$), отсроченное воспроизведение ($p < 0,025$)), зрительно-пространственные нарушения (стол ($p < 0,05$), тест

рисования часов ($p < 0,05$), тест определения времени по готовым часам ($p < 0,05$), вербальную активность (животные ($p < 0,025$), существительные, начинающиеся на «л» ($p < 0,025$)) выявлена статистически достоверная разница между контрольной группой и развернутой и поздней стадиями БП. Таким образом, чем выше тяжесть заболевания, тем выраженнее когнитивные нарушения (таблица 3.5).

Таблица 3.6. Сопоставление результатов нейропсихологических тестов с возрастом, возрастом начала заболевания, длительностью заболевания, суточной дозой леводопы и длительностью леводопатерапии (коэффициент корреляции Спирмена).

	возраст	Возраст начала БП	Длительность заболевания	Суточная доза леводопы	Длительность леводопатерапии
MMSE	$r = -0,42^*$	$r = -0,32^*$	$r = -0,32^*$	$r = -0,35^*$	$r = -0,39^*$
Внимание					
Декабрь-январь	-	-	$r = -0,38^*$	-	$r = -0,33^*$
Память					
Краткосрочная	$r = -0,30^*$	-	-	$r = -0,34^*$	$r = -0,30^*$
долгосрочная	$r = -0,31^*$	$r = -0,32^*$	-	-	-
Зрительно-пространственные и регуляторные функции					
Тест рисования часов	$r = -0,45^*$	$r = -0,33^*$	$r = -0,31^*$	$r = -0,35^*$	$r = -0,30^*$
Зрительно-пространственные функции					
Тест определения времени по готовым часам	$r = -0,37^*$	-	$r = -0,31^*$	-	-
Тест рисования стола	-	-	-	-	$r = -0,30^*$
Вербальная активность					
Животные	$r = -0,31^*$	$r = -0,35^*$	-	-	-
Существительные начинающиеся на	-	-	-	$r = -0,33^*$	-

«Л»					
-----	--	--	--	--	--

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

Общая оценка краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) коррелировала с возрастом ($r = -0,42$, $p < 0,05$) возрастом начала заболевания ($r = -0,32$, $p < 0,05$), суточной дозой леводопы ($r = -0,35$, $p < 0,05$) и продолжительностью леводопатерапии ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Оценка внимания «декабрь-январь» коррелировала с длительностью заболевания ($r = -0,38$, $p < 0,05$), продолжительностью леводопатерапии ($r = -0,33$, $p < 0,05$). Нарушение краткосрочной памяти коррелировало с возрастом ($r = -0,3$, $p < 0,05$), суточной дозой леводопы ($r = -0,34$, $p < 0,05$), длительностью приема препаратов леводопы ($r = -0,30$, $p < 0,05$). Снижение показателей оценки долгосрочной памяти коррелировало с возрастом ($r = -0,31$, $p < 0,05$), возрастом начала заболевания ($r = -0,32$, $p < 0,05$).

Результаты теста «рисования часов» коррелировали с возрастом ($r = -0,45$, $p < 0,05$), возрастом начала заболевания ($r = -0,33$, $p < 0,05$), длительностью заболевания ($r = -0,31$, $p < 0,05$), суточной дозой леводопы ($r = -0,35$, $p < 0,05$) и длительностью леводопатерапии ($r = -0,30$, $p < 0,05$). Оценка теста определения времени по готовым часам коррелировала с возрастом ($r = -0,37$, $p < 0,05$), длительностью заболевания ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Снижение вербальной активности в «назывании животных» коррелировала с возрастом ($r = -0,31$, $p < 0,05$), возрастом начала заболевания ($r = -0,35$, $p < 0,05$), в называние существительных начинающихся на «л» - со стадией ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и суточной дозой леводопы ($r = -0,33$, $p < 0,05$) (таблица 3.6).

Выраженность когнитивных нарушений, преимущественно регуляторного характера коррелировала с возрастом больного, продолжительностью заболевания, длительностью и суточной дозой препаратов леводопы.

Таблица 3.7. Сопоставление результатов нейропсихологических тестов с двигательными нарушениями (коэффициент корреляции Спирмена).

Нейропсихологические тесты (баллы)	Симптомы в конечностях			Аксиальные симптомы		
	Гипокинезия	Ригидность	тремор	неустойчивость	Нарушение ходьбы	Нарушение ходьбы с застыванием
MMSE	$r=-0,47^*$	$r=-0,32^*$	-	-	$r=-0,43^*$	$r=-0,33^*$
Внимание						
Декабрь-январь	$r=-0,32^*$	-	-	$r=-0,34^*$	$r=-0,34^*$	$r=-0,38^*$
Память						
Краткосрочная	-	-	-	$r=-0,37^*$	$r=-0,41^*$	$r=-0,41^*$
долгосрочная	$r=-0,31^*$	-	-	$r=-0,37^*$	$r=-0,38^*$	-
Зрительно-пространственные и регуляторные функции						
Тест рисования часов	$r=-0,41^*$	$r=-0,39^*$	-	$r=-0,41^*$	$r=-0,30^*$	-
Зрительно-пространственные функции						
Тест определения времени по готовым часам	$r=-0,36^*$	$r=-0,39^*$	-	$r=-0,41^*$	$r=-0,36^*$	$r=-0,33^*$
Тест рисования стола	-	-	-	-	-	$r=-0,44^*$
Вербальная активность						
Животные	-	-	-	$r=-0,37^*$	-	-
Существительные начинающиеся на «Л»	$r=-0,32^*$	-	-	$r=-0,36^*$	$r=-0,32^*$	$r=-0,42^*$

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

Шкала краткой оценки психического статуса коррелировала с гипокинезией ($r = -0,47$; $p < 0,05$), ригидностью ($r = -0,32$; $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,43$; $p < 0,05$) и с застыванием ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Показатели нейропсихологических тестов, оценивающие внимание («декабрь-январь») коррелировали с гипокинезией ($r = -0,32$, $p < 0,05$), постуральной неустойчивостью ($r = -0,34$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и нарушением ходьбы с застыванием ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

Выраженность зрительно-пространственных функций при проведении теста рисования часов коррелировала с гипокинезией ($r = -0,41$, $p < 0,05$), ригидностью ($r = -0,39$, $p < 0,05$), постуральной неустойчивостью ($r = -0,41$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,3$, $p < 0,05$); определение времени по готовым часам – с гипокинезией ($r = -0,36$, $p < 0,05$), ригидностью ($r = -0,29$, $p < 0,05$), постуральной неустойчивостью ($r = -0,41$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,36$, $p < 0,05$) и с застываниями ($r = -0,33$, $p < 0,05$); тест рисования стола – с застываниями ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Вербальная активность в тесте «называния животных» коррелировала с постуральной неустойчивостью ($r = -0,37$, $p < 0,05$); название существительных начинающихся на «л» - с гипокинезией ($r = -0,32$, $p < 0,05$), постуральной неустойчивостью ($r = -0,36$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,32$, $p < 0,05$) и нарушением ходьбы с застыванием ($r = -0,42$, $p < 0,05$).

Тесты на краткосрочную память из 8 слов коррелировали с постуральной неустойчивостью ($r = -0,37$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,41$, $p < 0,05$), нарушением ходьбы с застыванием ($r = -0,41$, $p < 0,05$); на долгосрочную память из 8 слов коррелировали с гипокинезией ($r = -0,31$; $p < 0,05$), постуральной неустойчивостью ($r = -0,37$; $p < 0,05$) и нарушением ходьбы ($r = -0,38$; $p < 0,05$). (таблица 3.7.).

Выраженность когнитивных нарушений была связана с возрастом ($p < 0,05$), стадией и длительностью заболевания ($p < 0,05$), суточной дозой препаратов леводопы ($p < 0,05$). Нарушение регуляторных и зрительно-пространственных функций чаще выявлялись у больных на развернутой и поздней стадиях и в большей степени были связаны с аксиальными расстройствами (постуральной неустойчивостью, нарушениями ходьбы, застываниями).

3.2.3. Ортостатическая гипотензия у больных на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона.

Ортостатическая гипотензия была выявлена у 53 (38,9%) из 136 больных.

Таблица 3.8. Ортостатическая гипотензия у больных на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона.

Наличие ортостатической гипотензии	Стадия по Хен и Яру		
	I-II	III	IV-V
	N=50	N=67	N=19
	9 (18%)	25 (37,3%)	19 (100%)

На ранней стадии из 50 больных у 9 (18%) была выявлена ортостатическая гипотензия, на развернутой стадии из 67 больных - 25 (37,3%) больных и на поздней стадии из 19 больных - у всех (100%) больных (таблица 3.8.). Ортостатическая гипотензия значительно чаще регистрировалась у больных на развернутой и поздней стадиях заболевания.

Таблица 3.9. Сравнительная характеристика групп с ортостатической гипотензией и без ортостатической гипотензии у больных ($M \pm \delta$).

Группа больных	Возраст	Возраст начала БП	Длительность заболевания	Суточная доза леводопы	Продолжительность леводопатерапии
С ортостатической гипотензией	66,7± 9,8	58,8± 11,2	8,1±5,2	545,6± 233,8	5,6±5,6
Без ортостатической гипотензии	60,9± 10,2*	56,5± 10,8	4,4±3,0**	373,5± 233,8**	2,0±2,7**

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

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

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 ($p < 0,05$) (таблица 3.9). Ортостатическая гипотензия регистрировалась чаще у лиц старше 65 лет с продолжительностью заболевания более 5 лет, суточной дозой леводопы более 500мг и длительностью приема препаратов леводопы 5 лет и более.

На развитие ортостатической гипотензии статистически достоверно влияли возраст больного, стадия по Хен-Яру, продолжительность заболевания, суточная доза леводопы (более 500 мг в сутки) и леводопатерапия (более 5 лет).

3.2.4. Психотические расстройства у больных болезнью Паркинсона.

У 9 (6,5%) больных выявлены психотические расстройства в виде галлюцинаций (у 5 мужчин и 4 женщин) в возрасте от 51 года до 80 лет, средний возраст которых составил $65,7 \pm 11,3$ лет, средняя длительность заболевания $11,5 \pm 4,2$ лет.

Таблица 3.10. Психотические нарушения у больных на ранней, развёрнутой и поздней стадиях болезнью Паркинсона.

Наличие галлюцинаций	Стадия по Хен и Яру		
	I-II N=50	III N=67	IV-V N=19
	0	6 (8,9%)	3 (15,8%)

Психотические расстройства выявлялись у 6 (8,9%) больных с развёрнутой и у 3 (15,8%) больных с поздней стадиями заболевания (таблица 3.10.).

Таблица 3.11. Сравнительная характеристика групп с психотическими нарушениями и без психотических нарушений ($M \pm \delta$).

Группа больных	Возраст	Длительность заболевания	Суточная доза леводопы	Продолжительность леводопатерапии
Без галлюцинаций	$62,9 \pm 10,4$	$5,4 \pm 4,1$	$421,9 \pm 236,9$	$3,0 \pm 4,1$
С галлюцинациями	$65,7 \pm 11,3$	$11,5 \pm 4,2^*$	$798,1 \pm 167,5^*$	$9,5 \pm 4,2^*$

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

На появление психотических нарушений статистически достоверное влияние оказали длительность заболевания ($p < 0,005$), суточная доза леводопы ($p < 0,05$) и продолжительность леводопатерапии ($p < 0,005$). (таблица 3.11.).

Галлюцинации выявлялись у больных с развернутой стадией заболевания, длительностью заболевания более 10 лет, принимавших препараты леводопы в суточной дозе более 800 мг с длительностью приема более 9 лет.

Таблица 3.12. Показатели выполнения нейропсихологических тестов больными без галлюцинаций и с галлюцинациями ($M \pm \delta$).

Группа больных	Внимание		Тест «рисование стола»	Вербальная активность		Тест рисования часов	Память		MMS E
	100-7	Декабрь-январь		Животные	На «лп»		Краткосрочная	Долгосрочная	
С галлюцинациями	3,9±0,9	0,7±0,4	0,5±0,5	13,5±6,6	5,8±5,1	5,4±1,6	2,5±2,2	2,1±2,6	22,7±2,8
Без галлюцинаций	4,0±1,4	0,8±0,3	0,8±0,3*	17,3±5,8	11,3±4,3*	7,6±1,6*	4,9±1,4*	4,5±1,9*	26,9±2,1**

*- различия статистически достоверны $p < 0,025$;

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

При оценке краткой шкалы психического статуса больных без галлюцинаций и с галлюцинациями выявлены достоверные различия ($p < 0,005$), т.е. когнитивные нарушения были выражены у больных с галлюцинациями.

Оценка вербальной активности (существительные начинающих на «л») у больных с галлюцинациями была достоверно ниже, чем у больных без галлюцинаций ($p < 0,025$).

Зрительно-пространственные нарушения при выполнении тестов рисования часов ($p < 0,025$) и стола ($p < 0,025$) у больных с галлюцинациями были статистически достоверны.

Нарушение краткосрочной ($p < 0,025$) и долгосрочной ($p < 0,025$) памяти достоверно ниже оценивалась у больных с наличием галлюцинаций (таблица 3.12.).

У 7 (5,1%) больных психотические расстройства сочетались с деменцией, у 2 (1,5%) больных выявлялись умеренные когнитивные нарушения. У больных без деменции с наличием галлюцинаций была достоверно выше суточная доза леводопы ($p < 0,05$) по сравнению с больными с деменцией, что говорит о связи галлюцинаций с высокой суточной дозой леводопы.

На появление психотических нарушений статистически достоверное влияние оказали длительность заболевания, стадия по Хен-Яру, суточная доза леводопы (выше 800 мг в сутки), продолжительность леводопатерапии и выраженность когнитивных нарушений, преимущественно зрительно-пространственных и регуляторных.

3.2.5. Оценка качества жизни у больных на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона.

Оценка качества жизни статистически достоверно была ниже на развернутой и поздней ($p < 0,05$) стадиях по сравнению с ранней стадией заболевания (таблица 3.13.).

Таблица 3.13. Оценка качества жизни у больных на ранней, развернутой, поздней стадиях болезни Паркинсона ($M \pm \delta$).

Оценка качества жизни	Стадия по Хен-Яру		
	I-II	III	IV-V
	72,4±14,3	63,1±15,8*	41,6±22,5*

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

Оценка качества жизни коррелировала с основными двигательными нарушениями: гипокинезией ($r = -0,46$; $p < 0,05$), ригидностью ($r = -0,38$; $p < 0,05$), поструральной неустойчивостью ($r = -0,38$; $p < 0,05$), нарушением ходьбы ($r = -0,32$; $p < 0,05$) и застываниями ($r = -0,39$; $p < 0,05$) (таблица 3.14).

Таблица 3.14. Оценка качества жизни у больных болезнью Паркинсона с двигательными нарушениями.

Оценка качества жизни	Симптомы в конечностях			Аксиальные симптомы		
	Гипокинезия	Ригидность	тремор	Постуральная неустойчивость	Нарушение Ходьбы	Нарушение ходьбы с застываниями
	$r = -0,46$	$r = -0,38$		$r = -0,38$	$r = -0,32$	$r = -0,39$

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

Кроме того, оценка качества жизни коррелировала с симптомами депрессии по ГШД ($r = 0,41$; $p < 0,05$), преимущественно с апатией и усталостью, с выраженностью когнитивных нарушений по MMSE ($r = -0,49$;

$p < 0,05$), наличием психотических расстройств, ортостатической гипотензии и моторных флуктуаций и дискинезий.

На снижение качества жизни оказали влияние пожилой возраст ($p < 0,05$), выраженность двигательных нарушений, преимущественно аксиальных (постуральной неустойчивости, нарушений ходьбы, застываний) ($p < 0,05$), выраженность симптомов депрессии, преимущественно апатии и 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 ($p < 0,05$).

3.3. Динамика двигательных и недвигательных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

3.3.1. Динамика двигательных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

При 3х летнем наблюдении отмечалось нарастание двигательных нарушений по III части UPDRS на фоне противопаркинсонической терапии.

Таблица 3.15. Динамика двигательных нарушений по III части шкалы UPDRS (в %) за 3х-летний период наблюдения за больными с болезнью Паркинсона (баллы $M \pm \delta$).

UPDRS III часть (баллы)	Динамика наблюдения (мес.)						
	0	6	12	18	24	30	36
	37,7± 10,8	39,8± 9,8	41,8± 9,8*	43,2± 8,5*	45,8± 9,7*	46,9± 11,0*	49,3±9,9*
Ежегодный % изменений			10,8%		9,7%		7,6%

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

При динамическом наблюдении отмечается увеличение оценки в баллах по III части UPDRS через 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес. За первый год наблюдения статистически достоверное повышение оценки по III части (двигательной) UPDRS на 10,8% ($p < 0,05$), за второй год наблюдения - на 9,7% ($p < 0,05$), за третий год - на 7,6% ($p < 0,05$) (таблица 3.15.).

Таблица 3.16. Динамика двигательных нарушений по III части шкалы UPDRS наблюдения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период (баллы, $M \pm \delta$).

Стадия по Хен и Яру	Динамика наблюдения (мес.) по III части UPDRS (баллы)						
	0	6	12	18	24	30	36
I-II	29,7±	34,0±	34,8±	36,2±	37,1±	39,1±	39,4±
	8,0	7,5	7,9*	7,5*	8,9**	7,8**	3,5**
Ежегодный % изменений			17,1%		6,7%		6,3%
III	43,2±	44,7±	46,2±	47,0±	49,1±	49,5±	51,4±
	7,0	5,4	6,6*	5,7*	7,5*	6,3*	0,7*
Ежегодный % изменений			7,0%		6,4%		4,7%
IV-V	54,6±	54,8±	57,0±	58,1±	58,9±	59,4±	59,9±
	6,3	3,2	0,7	1,3*	1,4*	0,8*	1,9*
Ежегодный % изменений			4,4%		3,4%		1,8%

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

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

Различалась динамика двигательных нарушений по III части UPDRS на ранней, развернутой и поздней стадиях. На ранней стадии заболевания отмечалось достоверное динамика нарастания выраженности двигательных

нарушений за первый год наблюдения на 17,1% ($p < 0,05$) и недостоверное на 6,7% за второй год, на 6,3% за третий год. У больных на развернутой стадии отмечалась недостоверная динамика увеличения выраженности двигательных нарушений за первый год наблюдения на 7,0%, за второй год - на 6,4%, за второй – на 4,7%. Как и на поздней стадии заболевания - на 4,4% за первый год, на 3,4% - за второй год, на 1,8% - за третий год наблюдения (таблица 3.16.). На развернутой и поздней стадиях динамика по III части UPDRS показала недостоверное снижение скорости прогрессирования двигательных нарушений.

Таблица 3.17. Динамика основных двигательных нарушений при болезни Паркинсона по III части шкалы UPDRS за 3х-летний период наблюдения (баллы, $M \pm \delta$).

Двигательные нарушения по UPDRS III части	Динамика наблюдения (мес.)						
	0	6	12	18	24	30	36
Тремор	5,4± 3,5	5,8± 2,9	5,8± 3,8	5,8± 2,8	5,9± 3,5	6,0±2,3	6,0±2,5
Ежегодный % изменений			7,4%		1,7%		1,6%
Ригидность	9,2±2,3	9,4±1,7	9,4±2,1	9,6±1,3	10,0± 2,3	10,0± 2,7	10,4± 1,3
Ежегодный % изменений			2,1%		6,3%		4%
Гипокинезия	12,3± 4,2	12,7± 4,6	12,9± 2,1	14,0± 2,8	14,2± 2,3	14,9± 4,4	15,3± 3,9
Ежегодный % изменений			4,8%		10,0%		7,7%
Аксиальные двигательные	7,5±3,5	8,0±	9,0±	9,2±	10,3±	10,9±	12,5±3,5

нарушения		4,1	2,4	2,3	3,9	3,2	
Ежегодный % изменений			20%		14,4%		21,3%

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

Скорость нарастания отдельных двигательных нарушений была вариабельной. 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% ($p < 0,05$)) (таблица 3.17).

Анализ динамики основных симптомов заболевания (тремор, гипокинезия, ригидность, аксиальные симптомы) показал, что скорость нарастания выраженности тремора снижалась, а аксиальных симптомов увеличивалась.

Таким образом, скорость прогрессирования двигательных нарушений на фоне противопаркинсонической терапии достоверно нарастала на ранней стадии заболевания, с дальнейшим снижением на развернутой и поздней стадиях. Высокую скорость прогрессирования из двигательных нарушений имели аксиальные симптомы.

3.3.2. Динамика оценки повседневной активности на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

Оценка повседневной активности при наблюдении ежегодно снижалась в ранней, развернутой и поздней стадиях БП.

Таблица 3.18. Динамика оценки по шкале повседневной активности за 3х-летний период ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (баллы, $M \pm \delta$).

Стадия по Хен – Яру	Динамика наблюдения (мес.) по шкале повседневной активности Шваба и Ингланда (баллы)						
	0	6	12	18	24	30	36
I-II	84,1±7,0	82,0±5,4	80,1±9,9	79,7±14,0	77,2±10,9	75,0±18,7	75,3±12,3*
Ежегодный % изменений			-4,7%		-3,6%		-2,4%
III	71,7±10,7	71,6±9,8	69,5±10,2	68,9±6,4	66,4±4,8*	65,0±5,4*	61,4±9,3*
Ежегодный % изменений			-3,0%		-4,4%		-7,5%
IV-V	55,6±11,3	52,1±9,8	51,2±6,4	48,3±7,2	46,0±8,8*	40,8±6,4*	40,2±8,2*
Ежегодный % изменений			-7,9%		-10,1%		-12,6%

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

За период 3х летнего наблюдения выявлены достоверные различия в динамике оценки по шкале повседневной активности Шваба и Ингланда на ранней, развернутой ($p < 0,05$) и поздней стадиях ($p < 0,05$) (таблица 3.18).

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 (таблица 3.18).

Скорость снижения повседневной активности была выраженной на развернутой и поздней стадиях заболевания.

3.3.3. Динамика моторных флюктуаций на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

За 3 года наблюдения увеличилось число больных с простыми моторными флюктуациями от 53 (38,9%) до 73 (53,6%), а число больных со сложными флюктуациями не изменилось и осталось 13 (9,5%) (таблица 3.19.).

Таблица 3.19. Динамика моторных флюктуаций у больных БП за 3х-летний период наблюдения.

Моторные флюктуации	Динамика наблюдения (мес)						
	0 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
Простые	53 (38,9%)	56 (41,1%)	60 (44,1%)	64 (47,0%)	68 (50,0%)	70 (51,4%)	73 (53,6%)
Сложные	13 (9,5%)	13 (9,5%)	13 (9,5%)	13 (9,5%)	13 (9,5%)	13 (9,5%)	13 (9,5%)

Сохранившееся число больных со сложными флюктуациями в динамике вероятно связано со своевременным выявлением и коррекцией простых моторных флюктуаций.

3.3.4. Динамика дискинезий у больных БП за 3х-летний период наблюдения.

В динамике за 3 года наблюдения отмечалось увеличение больных с дискинезиями от 35 (25,7%) до 54 (39,7%) больных, число больных с дискинезиями пика дозы и выключения увеличилось в 2 раза, в отличие от двухфазных дискинезий.

Таблица 3.20. Динамика дискинезий у больных БП за 3х-летний период наблюдения.

Дискинезии	Динамика наблюдения (мес)						
	0 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
Пика дозы	24 (17,6%)	29 (21,3%)	31 (22,7%)	36 (26,4%)	43 (31,6%)	47 (34,5%)	49 (36,0%)
Двухфазные	19 (13,9%)	23 (16,9%)	26 (19,1%)	30 (22,0%)	33 (24,2%)	35 (25,7%)	37 (27,2%)
Дискинезии выключения	18 (13,2%)	25 (18,4%)	30 (22,0%)	37 (27,2%)	41 (30,1%)	44 (32,3%)	44 (32,3%)

За период наблюдения отмечается увеличение числа больных с дискинезиями пика дозы с 24 (17,6%) до 49 (36%), больных с двухфазными дискинезиями - с 19 (13,9%) до 37 (27,2%) и больных с дискинезиями выключения - с 18 (13,2%) до 44 (32,3%) (таблица 3.20).

На фоне коррекции противопаркинсонической терапии увеличилось число больных с моторными флуктуациями и дискинезиями, что говорит о прогрессировании заболевания.

3.3.5. Динамика двигательных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

3.3.5.1. Динамика симптомов депрессии ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

Число больных с симптомами депрессии увеличилось за время наблюдения. При этом динамика выраженности симптомов депрессии менялась в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 3.21. Динамика симптомов депрессии по гериатрической шкале депрессии за 3х-летний период наблюдения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (баллы, М±δ).

Стадия по Хен – Яру	Динамика наблюдения (мес.) по гериатрической шкале депрессии (баллы)						
	0	6	12	18	24	30	36
I-II	4,2±2,9	4,2±1,4	4,1±1,1	3,9±2,1	3,8±1,8*	3,6±3,1	3,4±2,0*
III	4,8±3,3	4,8±3,0	4,8±2,6	4,7±2,4	4,6±4,1	4,4±2,3	4,3±2,6*
IV-V	6,6±1,5	6,6±2,0	6,7±2,4	6,8±2,7	6,9±2,9	7,0±2,0	7,2±1,8*

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

Так, на ранней стадии оценка по Гериатрической шкале депрессии снизилась с 4,2±2,9 до 3,4±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±3,3 до 4,3±2,6. Тогда как на поздней стадии заболевания достоверно нарастали показатели депрессии с 6,6±1,5 до 7,2±1,8 баллов ($p < 0,05$), связанные с тяжелыми проявлениями депрессии (апатии) (таблица 3.21.).

Таким образом, нарастание показателей апатии определяет скорость прогрессирования основных симптомов депрессии.

3.3.5.2. Динамика когнитивных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

В динамике за 3 года отмечалось значимое увеличение больных с УКН и ВКН на развернутой стадии.

Таблица 3.22. Динамика больных за 3х летний период наблюдения с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями.

Стади и по Хен и Яру	Динамика когнитивных нарушений (мес.)							
	0 мес.		12 мес		24 мес		36мес	
	УКН	ВКН	УКН	ВКН	УКН	ВКН	УКН	ВКН
I-II N=50	19 (38%)	0	19 (38%)	1(2%)	21 (42%)	1 (2%)	21 (42%)	2 (4%)
III N=67	32 (47,8%)	15 (22,3%)	35 (52,2%)	16 (23,8%)	39 (58,2%)	17 (25,3%)	41 (61,2%)	21 (31,3%)
IV-V N=19	14 (73,6%)	5 (26,3%)	14 (73,6%)	5 (26,3%)	14 (73,6%)	5 (26,3%)	14 (73,6%)	5 (26,3%)

УКН – умеренные когнитивные нарушения; ВКН – выраженные когнитивные нарушения.

За три года наблюдения увеличилось число больных с УКН с 65 (47,7%) до 76 (55,8%) больных, с ВКН с 20 (14,7%) до 32 (23,5%) больных. 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 (таблица 3.22).

Таблица 3.23. Динамика оценки краткой шкалы психического статуса за 3х-летний период наблюдения на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (баллы, $M \pm \delta$).

Стадия по Хен – Яру	Динамика наблюдения (мес.) по шкале краткого исследования психического статуса (баллы)						
	0	6	12	18	24	30	36
I-II	27,7± 1,6	26,6± 2,7	26,3± 2,4	26,0±2,2	25,8±3,5	25,7±3,3	25,6±2,8
III	26,9± 2,6	26,3± 3,2	25,4± 3,6	25,0±3,5	24,6± 0,8*	21,4±1,7*	23,9±1,9*
IV-V	24,0± 3,9	23,1± 1,9	22,8± 1,2*	22,0± 2,8*	21,0± 4,1*	20,7± 0,2**	19,2± 5,1**

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

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

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 ($p < 0,05$) (таблица 3.23.). Быстрое прогрессирование когнитивных функций отмечалось на поздней стадии БП.

Таблица 3.24. Динамика нейропсихологических тестов за 3х летний период наблюдения (баллы, $M \pm \delta$).

Нейропсихологические тесты (баллы)	Динамика наблюдения (мес.) по нейропсихологическим тестам (баллы)			
	0	12	24	36
Внимание				
Декабрь-январь	0,8±0,3	0,8±0,3	0,8±0,3	0,5±0,7*
Память				
Краткосрочная	5,2±1,5	4,7±1,6	4,2±1,3*	4,0±1,0*
Долгосрочная	4,3±2,0	4,1±1,9	3,4±2,2*	3,0±1,0*
Зрительно-пространственные и регуляторные нарушения				
Тест рисования часов	7,9±1,8	7,8±2,0	7,6±0,9	4,5±3,5*
Зрительно-пространственные нарушения				
Тест определения времени по готовым часам	3,5±1,1	3,5±1,2	3,5±0,9	3,4±0,7
Тест рисования стола	0,8±0,3	0,8±0,4	0,7±0,4	0,5±0,7*
Вербальная активность				
Животные	18,0±5,9	17,1±4,5	16,0±4,0*	15,0±5,6*
Существительные начинающиеся на «Л»	10,9±4,6	10,5±3,8	10,4±3,9	7,0±0,0*

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

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 (таблица 3.24.).

3.3.5.3. Динамика ортостатической гипотензии на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

Частота развития ортостатической гипотензии по данным наблюдения росла, при этом она регистрировалась уже на ранней стадии заболевания. За 3х летний период наблюдения число больных с ортостатической гипотензией увеличилось с 53 (38,9%) до 73 больных (53,6%) (таблица 3.25).

Таблица 3.25. Динамика ортостатической гипотензии у больных БП за 3х-летний период наблюдения.

Ортостатическая гипотензия	Динамика наблюдения (мес.)						
	0 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
	53 (38,9%)	59 (43,3%)	62 (45,5%)	64 (47,0%)	68 (50%)	70 (51,4%)	73 (53,6%)

Количество больных с наличием ортостатической гипотензии за 3 года наблюдения увеличились как в ранней, так и развернутой стадии БП.

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.

3.3.5.4. Динамика психотических расстройств на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х-летний период наблюдения.

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%).

3.4. Динамика показателей качества жизни на ранней, развернутой, и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период наблюдения.

За 3х-летний период наблюдения оценка качества жизни ухудшалась как в ранней, так и в развернутой и поздней стадиях.

Таблица 3.26. Динамика оценки качества жизни у больных на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (баллы, $M \pm \delta$).

Стадия по Хен и Яру	Динамика наблюдения (мес.) по оценке качества жизни (баллы)						
	0 мес,	6 мес,	12 мес,	18 мес,	24 мес,	30 мес,	36 мес,
I-II	77,3± 14,3	76,1± 12,9	75,3± 10,2	75,1± 20,7	74,2± 22,9	74,7±13,1	73,8±13,7
III	66,6± 15,8	65,8±8,0	64,2± 25,1	63,2±9,4	62,0± 25,2	61,2±19,4*	59,3± 19,3*
IV-V	53,6± 22,5	51,0± 22,5	50,6± 21,5	47,9±0	47,2± 23,4*	47,0± 21,0*	43,0± 16,3*

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

На ранней стадии заболевания оценка качества жизни снизилась с $77,3 \pm 14,3$ до $73,8 \pm 13,7$ баллов (на 4,5%), на развернутой стадии - с $66,6 \pm 15,8$ до $59,3 \pm 19,3$ баллов (на 11%), на развернутой стадии – с $53,6 \pm 22,5$ до $43,0 \pm 16,3$ баллов (на 19,8%) (таблица 3.26). 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).

3.5. Динамика леводопа-эквивалентных доз на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона за 3х летний период.

Весь период наблюдения больные получали адекватную противопаркинсоническую терапию, которая при необходимости корректировалась. В динамике леводопа-эквивалентные дозы увеличились у больных на всех стадиях БП.

Таблица 3.27. Динамика леводопа-эквивалентных доз у больных на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона (баллы, $M \pm \delta$).

Стадии по Хен и Яру	Динамика наблюдения (мес.) по леводопа-эквивалентным дозам (мг/сут)						
	0 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес $M \pm \delta$
I-II	$430,8 \pm 220,0$	$434,0 \pm 185,4$	$435,0 \pm 161,1$	$446,6 \pm 216,0$	$454,2 \pm 114,4$	$481,6 \pm 151,5$	$501,6 \pm 171,5$
III	$632,4 \pm 241,4^*$	$643,0 \pm 135,9$	$675,7 \pm 292,0^*$	$719,7 \pm 116,0$	$742,8 \pm 148,7$	$870,1 \pm 280,1$	$890,4 \pm 268,1^*$
IV-V	$705,0 \pm 494,8^{**}$	$721,5 \pm 484,8$	$771,3 \pm 449,8^*$	$789,3 \pm 449,8$	$839,1 \pm 436,8$	$887,3 \pm 419,7$	$900,0 \pm 401,3^*$

*- различия статистически достоверны между ранней и развернутой стадией $p < 0,001$;

** - между ранней и поздней стадиями $p < 0,05$.

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%) (таблица 3.27.).

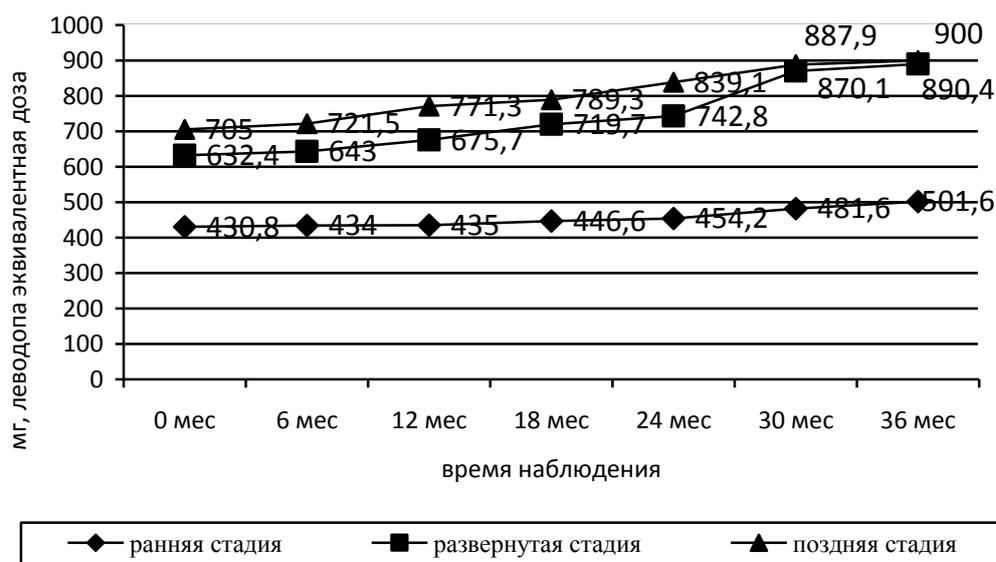


Рисунок 5. Динамика леводопа-эквивалентных доз у больных ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

За три года на всех стадиях заболевания отмечался прирост леводопа-эквивалентных доз, особенно на развернутой стадии (рисунок 4).

3.6. Темп прогрессирования болезни Паркинсона.

Темп прогрессирования оценивался изменением баллов по III двигательной части шкалы UPDRS за первый год наблюдения.

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%).

Таблица 3.28. Характеристика больных БП с разным темпом прогрессирования ($M \pm \delta$).

Темп прогрессирования	Возраст начала заболевания	Суточная доза леводопы	Продолжительность приема леводопы	Оценка по шкале MMSE
быстрый	66,0±12,2	441,8±265,8	1,7±2,6	25,2±2,6
умеренный	53,8±12,6	277,0±206,5	3,7±4,6	27,9±3,1
медленный	55,0±9,3*	271,4±103,5*	3,1±3,2*	29,3±1,2*

*- различия статистически достоверны между быстрым и медленным темпами $p < 0,05$.

При быстром темпе прогрессирования была достоверно старше возраст начала заболевания ($p < 0,05$), выше суточные дозы препаратов леводопы ($p < 0,05$) с меньшей продолжительностью приема препаратов леводопы ($p < 0,05$) и низкой оценкой по краткой шкале психического статуса (таблица 3.28).

Оценка темпа прогрессирования коррелировала с возрастом начала заболевания ($r=0,6$, $p < 0,05$), выраженностью аксиальных двигательных нарушений по шкале UPDRS ($r=0,5$, $p < 0,05$), выраженностью когнитивных нарушений по шкале MMSE ($r=0,3$, $p < 0,05$). Кроме того, присоединение ортостатической гипотензии ($p < 0,05$), симптомов депрессии (апатии) ($p < 0,05$), наличие психотических нарушений (галлюцинаций) ($p < 0,05$) и выраженность моторных флуктуаций ($p < 0,05$) влияли на скорость прогрессирования.

Таким образом, предикторами быстрого темпа прогрессирования являются возраст начала заболевания, выраженность аксиальных симптомов, выраженность когнитивных нарушений, наличие ортостатической

гипотензии, психотических нарушений, симптомов депрессии (апатии), выраженность моторных флюктуаций.

3.7. Причины госпитализации и смертности на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

За 3х летний период наблюдения было госпитализировано 136 больных БП в различные отделения медицинских учреждений. У преобладающего большинства больных БП имелось от одного и более сопутствующих заболеваний.

Таблица 3.29. Сопутствующие заболевания у больных с болезнью Паркинсона.

Сопутствующие заболевания	N=136
Гипертоническая болезнь	68 (50,3%)
Инсульт, инфаркт	12 (8,8%)
Сахарный диабет 2 типа	10 (7,4%)
Язвенная болезнь, эрозивный гастрит	22 (16,3%)
Онкологические заболевания	31 (22,9%)

Среди наблюдавшихся больных у 68 (50,3%) имелась гипертоническая болезнь, второй по частоте сопутствующей патологией были онкологические заболевания (доброкачественные и злокачественные) – у 31 больного (22,9%), на третьем месте - язвенная болезнь или эрозивные гастриты у 22 больных (16,3%) (таблица 3.29).

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.).

Таблица 3.30. Причины госпитализации на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона.

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 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 3.30.).

За 3х-летний период наблюдения умерло 7 (5,1%) из 136 больных. В большинстве случаев смерть больных при БП наступает по причине соматических заболеваний или вследствие развития обездвиженности у прикованных к постели больных вследствие осложнений БП.

Таблица 3.31. Причины смерти у больных с болезнью Паркинсона на ранней, развернутой и поздней стадиях.

Причины смерти	Число (%) больных (N=136)		
	Стадия по Хен – Яру		
	I-II	III	IV-V
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	-	1 (0,7%)	2 (1,4%)
Мочевая инфекция (ХПН)	-	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Рак желудка	1 (0,7%)	-	-
пневмония	-	1 (0,7%)	-

У 3 больных основными причинами смерти были осложнения болезни Паркинсона, а непосредственной причиной смерти у 2 (1,4%) больных - мочева инфекция с развитием ОПН, у 1 (0,7%) больного – гипостатическая пневмония. У 4 больных основная причина 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 (таблица 3.31).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Однако, скорость прогрессирования при БП может быть разной. Выделяют медленный, умеренный и быстрый темп прогрессирования. В настоящее время золотым стандартом оценки темпа прогрессирования является динамика двигательных нарушений по UPDRS и смена стадий по Хен-Яру. При этом, существенное влияние на темп прогрессирования оказывают множество факторов, которые требуют детального изучения.

Наше проведенное исследование было проспективным в течение 3х лет с оценкой двигательных и недвигательных нарушений каждые 6 месяцев на фоне адекватной противопаркинсонической терапии. В исследование вошло 136 больных с болезнью Паркинсона – согласно клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании (Lees, 2009), из них 77 мужчин и 59 женщин, средний возраст составил $63,16 \pm 10,4$ лет, продолжительность заболевания $7,5 \pm 3,8$ лет. За время наблюдения вышли из исследования 30 больных, из них по причине смерти - 7 больных, изменили место жительства или отказались от наблюдения - 23 больных.

Для оценки динамики двигательных и недвигательных нарушений мы выделили в соответствии со шкалой тяжести заболевания по Хен-Яру (Hoehn, Yahr, 1967) 3 группы больных с разными стадиями заболевания: 50 (36,8%) больных с ранней стадией (I-II стадия по Хен-Яру), 67 (49,3%) больных с развернутой стадией (III стадия по Хен-Яру), 19 (13,9%) больных с поздней стадией (IV стадия по Хен-Яру). У больных с ранней стадией заболевания средний возраст был $59,3 \pm 9,8$ лет, средняя продолжительность заболевания - $3,5 \pm 2,1$ лет. У больных с развернутой стадией – средний возраст $65,6 \pm 9,4$ лет, средняя продолжительность заболевания - $7,5 \pm 3,7$ лет. У больных с поздней стадией - средний возраст $73,6 \pm 10,2$ лет, средняя продолжительность

заболевания $11,8 \pm 9,9$ лет. При этом больные с разными стадиями достоверно отличались между собой по возрасту и длительности заболевания.

У 66 (48,5%) больных выявлены моторные флуктуации. У 53 (38,9%) больных отмечались простые моторные флуктуации (феномен истощения разовой дозы препаратов леводопы), а у 13 (9,5%) больных сложные (предсказуемый и непредсказуемый феномен «включения-выключения») моторные флуктуации. Из 136 больных у 35 (25,7%) больных наблюдались лекарственные дискинезии; из них у 24 (68,5%) больных определились дискинезии пика дозы, у 19 (54,2%) – двухфазные дискинезии, у 18 (51,4%) – дистония конца дозы. На развернутой и поздней стадиях заболевания чаще всего отмечались моторные флуктуации и дискинезии, которые были связаны с длительностью заболевания, продолжительностью леводопатерапии и суточной дозой леводопы.

3х летнее исследование клинического прогрессирования проводилось на фоне адекватной противопаркинсонической терапии, т.е. при необходимости проводилась коррекция противопаркинсонической терапии. Противопаркинсоническая терапия на базовом визите у 50 больных на 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. У 67 больных на 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. У 19 больных на поздней стадии заболевания: агонисты дофаминовых рецепторов принимали 11 (57,9%) больных, амантадин – 9 (47,3%) больных, препараты леводопы – 19 (100%) больных. Обращает на себя внимание высокий процент больных принимающих препаратов леводопы на ранней стадии заболевания, что

связано с выборкой группы (более поздний возраст начала заболевания и тяжесть заболевания). На ранней стадии средняя суточная доза леводопы составила $287,0 \pm 206,5$ мг со средней продолжительностью приема $1,4 \pm 2,0$ лет, на развернутой стадии средняя суточная доза леводопы - $552,7 \pm 193,9$ мг со средней продолжительностью приема $4,7 \pm 4,0$ лет, на поздней стадии средняя суточная доза леводопы - $733,3 \pm 196,6$ мг со средней продолжительностью приема $9,9 \pm 10,2$ лет. Продолжительность леводопатерапии и суточная доза леводопы достоверно была выше на развернутой и поздней стадиях заболевания в сравнении с ранней стадией. Для соблюдения адекватности противопаркинсонической терапии при динамическом наблюдении проводилась оценка леводопа-эквивалентных доз на разных стадиях заболевания.

На ранней, развернутой и поздней стадиях заболевания в динамике каждые 6 месяцев проводилась оценка степени тяжести заболевания, выраженности двигательных, когнитивных и аффективных нарушений, степени снижения повседневной активности, качества жизни, леводопа-эквивалентных доз выявление ортостатической гипотензии, психотических расстройств, моторных флуктуаций и дискинезий.

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 и

аксиальных двигательных нарушений была достоверно выше у больных на развернутой и поздней стадиях по сравнению с ранней стадией БП.

По мере прогрессирования БП нарастали как аксиальные двигательные нарушения, так и двигательные нарушения в конечностях. При этом на развернутой и поздней стадиях заболевания и в пожилом возрасте превалировала выраженность аксиальных двигательных нарушений, которые достоверно ограничивали повседневную активность и ухудшали качество жизни.

Из недвигательных нарушений оценке были выделены когнитивные, психотические, аффективные, вегетативные (ортостатическая гипотензия) нарушения, как наиболее часто встречаемые и оказывающие влияние на повседневную активность и качество жизни.

У обследованных больных умеренные когнитивные нарушения были выявлены у 65 больных (47,7%), а выраженные когнитивные нарушения (деменция) - у 20 больных (14,7%). При этом, по данным различных исследований деменция встречается у 20-30% больных [7, 11, 45, 54, 56, 61, 63, 71, 84, 87, 93, 105, 110, 117, 149, 180]. С течением заболевания выраженность когнитивных нарушений увеличивается, что отражают результаты нашего исследования, где на ранней стадии заболевания из 50 больных были выявлены только умеренные когнитивные нарушения у 38% больных. На развернутой стадии из 67 больных умеренные когнитивные нарушения были выявлены у 47,8% больных, выраженные когнитивные нарушения – у 22,4% больных. На поздней стадии из 19 больных умеренные когнитивные нарушения были выявлены у 73,7% больных, выраженные когнитивные нарушения – у 26,3% больных. Выраженность когнитивных нарушений была связана с возрастом, стадией и длительностью заболевания, суточной дозой препаратов леводопы. Нарушение регуляторных и зрительно-пространственных функций чаще выявлялись у больных на развёрнутой и поздней стадиях и в большей степени были связаны с аксиальными

расстройствами (постуральной неустойчивостью, нарушениями ходьбы, застываниями).

Аффективные нарушения были представлены симптомами депрессии (по данным гериатрической шкалы депрессии - ГШД) различной степени выраженности и выявлены у 41 (30,1%) больных из 136 больных. В сравнении с данными проведенных исследований, где клинически значимые симптомы депрессии встречаются у 35% больных [48, 61, 80, 105, 123, 136, 171, 174, 230]. На ранней стадии у 40% больных были выявлены клинически значимые симптомы депрессии, представленные тревогой и дисфорией. На развернутой стадии у 67% больных отмечено наличие симптомов депрессии в виде тревоги, апатии, усталости, дисфории. А на поздней стадии у всех 100% больных было выявлено преобладание симптомов апатии и усталости. Выраженность симптомов депрессии была связана с возрастом, выраженностью двигательных нарушений, особенно с нарушениями ходьбы, выраженностью когнитивных нарушений, преимущественно регуляторного характера. При этом в молодом возрасте преобладала тревога, в пожилом – апатия и усталость.

Психотические расстройства в виде галлюцинаций выявлены у 9 (6,5%) больных, средний возраст которых составил $65,7 \pm 11,3$ лет, средняя длительность заболевания - $11,5 \pm 4,2$ лет. Психотические расстройства выявлялись у 8,9% больных с развернутой и у 15,8% больных с поздней стадиями заболевания. На появление психотических нарушений статистически достоверное влияние оказали длительность заболевания, стадия по Хен-Яру, суточная доза леводопы (выше 800 мг в сутки), продолжительность леводопатерапии и выраженность когнитивных нарушений, преимущественно зрительно-пространственных и регуляторных.

Ортостатическая гипотензия при проведении пробы и наличия клинических признаков была выявлена у 53 (38,9%) больных, из них на ранней стадии - у 9 (18%) больных, развернутой – у 25 (37,3%) больных и

поздней – у 19 (100%) больных. На развитие ортостатической гипотензии статистически достоверно влияли возраст больного, стадия по Хен-Яру, продолжительность заболевания, суточная доза леводопы (более 500 мг в сутки) и продолжительность леводопатерапии (более 5 лет).

Таким образом, спектр двигательных нарушений на ранней, развернутой и поздней стадиях заболевания был различным. Ранняя стадия заболевания была представлена умеренными когнитивными нарушениями у 38% больных, симптомами депрессии в виде тревоги и дисфории у 40% больных и у 18% больных ортостатической гипотензией. Развернутая стадия заболевания представлена наличием умеренных когнитивных нарушений у 47,8% больных, деменции у 22,4% больных, симптомов депрессии в виде тревоги, апатии, усталости, дисфории у 67% больных, психотических расстройств у 8,9% больных и ортостатической гипотензии у 37,3% больных. На поздней стадии заболевания у 73,7% больных выявлялись умеренные когнитивные нарушения, у 26,3% больных - деменция, у всех 100% больных - симптомы депрессии с преобладанием апатии и усталости, у 15,8% больных - психотические расстройства и у всех 100% больных - ортостатическая гипотензия.

На снижение повседневной активности и качества жизни больных оказали влияние пожилой возраст, тяжесть заболевания, выраженность аксиальных двигательных нарушений (постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы, застывания), выраженность двигательных нарушений (когнитивных, аффективных (особенно апатии), наличия психотических расстройств и ортостатической гипотензии).

В клинической практике оценка клинического прогрессирования БП проводится по шкале Хен-Яра (Hoehn, Yahr, 1967), оценивающая тяжесть заболевания, по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale – UPDRS - 3 версия S.Fahn и соавторы, 1987), оценивающая выраженность двигательных нарушений,

повседневную активность и осложнения лечения [34, 38, 40, 71, 80, 91, 103, 107, 136, 173, 194, 210, 225, 237, 251, 263, 266]. Оценку клинического прогрессирования мы проводили по динамике выраженности двигательных нарушений по III части (двигательной) UPDRS. 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. Что подтверждает данные других длительных исследований от 4 лет и более, где было отмечено уменьшение скорости прогрессирования двигательных нарушений по III части UPDRS. 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, что подтверждает их связь с недофаминергическими системами. 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 выраженности двигательных нарушений за первый год наблюдения на 17,1% ($p<0,05$), недостоверное - 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.

Повседневная активность также как и двигательные нарушения снижалась на ранней, развернутой и поздней стадиях БП. 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. Однако, достоверное снижение в динамике повседневной активности отмечалось на развернутой и поздней стадиях. Таки образом, на развернутой и поздней стадиях снижение повседневной активности отмечалось не только, за счет выраженности двигательных нарушений.

За 3 года наблюдения увеличилось число больных с простыми двигательными флуктуациями с 53 (38,9%) до 73 (53,6%). Увеличилось число больных с дискинезиями с 35 (25,7%) до 54 больных. Дискинезий пика дозы и выключения увеличилось в 2 раза. Увеличение числа больных с моторными флуктуациями отражает процесс дегенерации и увеличение длительности леводопатерапии и суточных доз леводопы. Однако не отмечалось роста числа больных со сложными флуктуациями и выраженными двухфазными дискинезиями, что возможно отражает своевременную медикаментозную коррекцию.

В динамике за 3 года отмечалось нарастание когнитивных нарушений, особенно значимо на развернутой и поздней стадиях заболевания. За три года наблюдения увеличилось число больных с УКН с 65 (47,7%) до 76 (55,8%) больных, с ВКН с 20 (14,7%) до 32 (23,5%) больных. 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. Быстрое прогрессирование когнитивных функций отмечалось на поздней стадии БП. В динамике отмечалось достоверное ухудшение нейродинамических, мнестических, регуляторных и зрительно-пространственных функций, снижение вербальной активности. Из когнитивных функций быстрее прогрессировали мнестические нарушения.

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%).

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, связанные с тяжелыми проявлениями депрессии (апатии), которые определяли скорость прогрессирования.

Частота развития ортостатической гипотензии по данным наблюдения росла, при этом она регистрировалась уже на ранней стадии заболевания. За 3х летний период наблюдения число больных с ортостатической гипотензией увеличилось с 53 (38,9%) до 73 больных (53,6%). Количество больных с наличием ортостатической гипотензии за 3 года наблюдения увеличились как в ранней, так и развернутой стадии БП.

Весь период наблюдения больные получали адекватную противопаркинсоническую терапию, которая при необходимости корректировалась. В динамике леводопа-эквивалентные дозы увеличились у больных на всех стадиях БП. За три года на всех стадиях заболевания отмечался прирост леводопа-эквивалентных доз, особенно на развернутой стадии с $632,4 \pm 241,4$ мг до $890,4 \pm 268,1$ мг в сутки (на 40,8%).

За 3х-летний период наблюдения оценка качества жизни ухудшалась как на ранней, так и на развернутой и поздней стадиях. При этом низкое качество жизни на развернутой и поздней стадиях заболевания было связано с нарастанием тяжести двигательных нарушений, особенно аксиальных и недвигательных нарушений (вегетативных, аффективных, когнитивных, психотических).

Темп прогрессирования оценивался по увеличению баллов по III (двигательной) части шкалы UPDRS за год наблюдения. При этом были взяты за основу данные различных исследований, где оценка прогрессирования проводимая по динамике III части UPDRS считается клинически достоверной от 4 баллов и выше. Медленный темп прогрессирования заболевания выявлен у 85 (62,5%) больных, умеренный – у 39 (27,1%) больных, быстрый - у 12 (10,4%) больных. Предикторами

быстрого темпа прогрессирования были возраст начала заболевания, выраженность аксиальных симптомов, выраженность когнитивных нарушений, наличие ортостатической гипотензии, психотических нарушений, симптомов депрессии (апатии), выраженность моторных флюктуаций. Большинство проведенных исследований также отметили, что темп прогрессирования связан с выраженностью когнитивных нарушений, тяжестью депрессии, постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы и с возрастом начала заболевания [11,23, 45, 56, 73, 74, 80, 117, 159, 178, 213, 221, 245, 262, 268, 283].

По результатам нашего исследования в течение 3 лет 136 больных БП госпитализировались в разные отделения, из них 24,1% больных – ежегодно. При этом, как и у нас, так и по данным других исследований чаще требовали госпитализации пожилые больные и с длительной продолжительностью заболевания [17, 38, 42, 75, 80, 126, 149, 155, 184, 198, 202, 215, 243, 252, 256, 270, 277].

При анализе всех госпитализаций учитывалось наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на тяжесть БП, требуют дополнительной коррекции и наблюдения разных специалистов. Все наблюдаемые больные имели те или иные сопутствующие заболевания. Наиболее частыми были сердечно-сосудистые заболевания, желудочно-кишечные заболевания (включая онкологические и язвенную болезнь) и сахарный диабет. Среди наблюдавшихся больных у 68 (50,3%) имелась гипертоническая болезнь, второй по частоте сопутствующей патологией были онкологические заболевания (доброкачественные и злокачественные) – у 31 больного (22,9%), на третьем месте - язвенная болезнь или эрозивные гастриты у 22 больных (16,3%) (таблица 3.29).

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.

Таким образом, основными причинами госпитализации при БП являются травмы по различным причинам, инфекции мочевых путей и аспирационная пневмония, нарушение контроля приема противопаркинсонических препаратов и возникших осложнений лечения препаратами леводопы. В отличие от других исследований в нашем исследовании был необоснованный высокий процент госпитализаций больных для коррекции противопаркинсонической терапии, которую в большинстве случаев можно проводить в амбулаторных условиях.

По данным разных исследований в большинстве случаев причиной смерти у больных БП являются сопутствующие заболевания или осложнения основного заболевания в связи с развитием обездвиженности [5, 16, 18, 21, 35, 44, 75, 80, 124, 134, 140, 161, 204, 247, 259, 283]. За трехлетний период наблюдения умерло 7 (5,1%) больных БП из 136 больных. При этом только у половины больных причина смерти были осложнения БП (пневмония и

мочевая инфекция). У 3 больных основная причина смерти была болезнь Паркинсона, а непосредственная причина 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 причиной), 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.

Таким образом, оценка динамики двигательных и недвигательных нарушений по результатам проспективного трехлетнего исследования позволила изучить клиническое прогрессирование с выделением предикторов быстрого темпа прогрессирования и оценкой причин госпитализаций и смерти. Исследование показало необходимость своевременной диагностики и коррекции инвалидизирующих клинических проявлений БП, приводящих к различным осложнениям и преждевременной смертности.

ВЫВОДЫ.

1. Тяжесть заболевания на ранней стадии определяли основные двигательные нарушения и симптомы депрессии (тревога и дисфория) у 40% больных, на развернутой стадии – аксиальные двигательные нарушения, выраженные когнитивные нарушения у 22,4% больных, симптомы депрессии (тревога, апатия, усталость, дисфория, ангедония) у 67% больных, ортостатическая гипотензия у 37,3% больных и психотические расстройства у 8,9% больных, на поздней стадии – преобладанием аксиальных двигательных нарушений, выраженные когнитивные нарушения у 26,3% больных, симптомы депрессии (апатия, усталость) у 100% больных, ортостатическая гипотензия у 100% больных и психотические расстройства у 15,8% больных.

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 гипостатическая 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 основных 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 при необходимости проводить коррекцию 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеева Н. С., Иллариошкин С. Н., Пономарева Т. А.* Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // Неврологический журнал : Научно-практический журнал. - 2012. - Том 17, № 1. - С. 10-14.
2. *Артемов Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н.* Заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы//Болезни нервной системы/Под ред. Н.Н.Яхно. -4-е изд.-М.:Медицина,2005.-Е.2.-С.125-126.
3. *Артемов Д.В.*, Возрастные аспекты болезни Паркинсона. Руководство для врачей по материалам II-го национального конгресса, М-2011г.
4. *Базиян Б.Х., Чигаилечик Л.А., Тесленко Е.Л. и др.* «Возможности ранней диагностики нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона с помощью анализа траектории движений». Руководство для врачей по материалам I-го национального конгресса, М-2008.-С. 113-115.
5. *Байтемиров А.Р.* Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение болезни Паркинсона в республике Башкортостан: Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2007.
6. *Байтемиров А.Р., Магжанов Р.В. и соавт.*, Эпидемиология болезни Паркинсона в республике Башкортостан /Руководство для врачей по материалам 1-го Национального конгресса, М-2008.
7. *Баранова Т. С., Иллариошкин С. Н.* Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: возможности их диагностики с помощью воксел- ориентированной морфометрии // Неврологический вестник. Журнал имени В.М.Бехтерева. - 2011. - т. 43, вып. 3. - С. 62-68
8. *Батукаева Л.А.* Динамика двигательных и когнитивных расстройств при болезни Паркинсона: Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2011.
9. *Бездольный Ю.Н.*Клинико-эпидемиологические особенности различных форм паркинсонизма. Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2010.
10. *Бекман И.Н.* Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том VII: учебное пособие МО, Щёлково: Издатель Мархотин П. Ю., 2012. - 400 с. стр. 267-269
11. *Веревкина И. А., Иллариошкин С. Н., Журавлева Е. Ю.* Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2012. - Т. 6, № 2. - С. 11-15
12. *Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М.* Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М. Медпресс, 1999, 415 с.
13. *Голубев В.Л.* Основные вопросы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. Журн. Неврол. и психиат. 2007; 11: 68-76
14. *Грачев И.С., Федорова Н.В.* Лекарственные дискинезии при болезни Паркинсона: классификация, влияние на качество жизни и подходы к лечению. Руководство для врачей по материалам I-го национального конгресса, М-2008.-С. 88-91
15. *Гулевич М.П.* Паркинсонизм в Амурской области. Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2005.
16. *Дамулин И.В., Жученко Т.Д., Левин О.С.* Нарушения равновесия и походки у пожилых//Достижения в нейрогериатрии/Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина.-М.,1995.-С.71-97.
17. *Дамулин И.В.* Падения в пожилом и старческом возрасте.Consilium-medicum: том 5, №12-2003.
18. *Докадина Л.В.* Паркинсонизм: клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на региональном уровне: Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2005.
19. *Жукова И.А., Гашилова Ф.Ф., Жукова Н.Г., Алифарова В.М.* К вопросу о качестве жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Актуальные вопросы неврологии. Т-2008г.

20. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона. Журн. Неврол. и психиатр. 2005; 1: 13-19.
21. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. Пособие для врачей.-М., 2005.
22. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении больных первичным паркинсонизмом молодого возраста. Неврол журн 2002;2:38—41.
23. Иллариошкин С. Н., Загоровская Т. Б., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона: / // Неврологич.журн. - 2002. - Т: 7, № :5. - С. 47-51 :
24. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. – М.: Янус-К, 2003. **248 с**
25. Иллариошкин, С. Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал: Независимое издание для практикующих врачей. - 2004. - Том12, N10. - С. 604-608
26. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. Журн неврол и психиатр 2006;11:26—32.
27. Иллариошкин С. Н., Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы // Неврология : прил. к журн. "Consilium medicum". - 2009. - № 1. - С. 35-41
28. Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Современная концепция постоянной дофаминергической стимуляции. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. М., 2008;154—9.
29. Иллариошкин С. Н. Молекулярные основы болезни Паркинсона. Руководство для врачей по материалам I-го национального конгресса, 2008г.
30. Иллариошкин С. Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. Руководство для врачей по материалам II-го национального конгресса, 2011г.
31. Иллариошкин С.Н. «Прамипексол в ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона», Фарматека, №13, 2013, стр 28-32
32. Карабанов А. В., Федотова Е. Ю., Иллариошкин С. Н. Разагилин в начальной стадии болезни Паркинсона: результаты сравнительного контролируемого исследования эффективности препарата в параллельных группах больных // Нервные болезни. - 2012. - № 3. - С. 38-44
33. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А., Иллариошкин С.Н. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона// Неврологич.журн. - 2003. - Т.: 8, № : 2. - С. 36-42 : 62.ил.
34. Катунина Е.А. Фармакологические способы коррекции двигательных нарушений при болезни Паркинсона (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. докт.мед.наук.-М., 2005.
35. Катунина Е.А., Авакян Г.Н., и соавт. Эпидемиология паркинсонизма /журнал неврологии и психиатрии-2009.- №11 .76-80
36. Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма. Методические рекомендации. 2010г
37. Копишинская С.В., Густов А.В, Макушина Е.В. и др Премоторная болезнь Паркинсона. Журнал «Ремедиум», 04.2010г.
38. Котов С.В., Турбина Л.Г., Богданов Р.Р., Шульговский В.В, Латанов А. В., Напалков Д.А., Кузнецов Ю.Б., Ратманова П.О. Способ определения эффективности лечения болезни Паркинсона, 2006г.
39. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной дигностики паркинсонизма: Автореф.дис. докт.мед. наук. М 2003; 36.
40. Левин О.С. Развитие моторных флюктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона//Атмосфера. Нервн. бол.-2005.-№1.-С.10-16.

41. Левин О.С., Амосова И.А., Поцыбина В.В., Смоленцева И.Г., Олюнин Д.Ю. «Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -ГМАПО в нозологической диагностике паркинсонизма». Журнал «Неврологический вестник им.В.М.Бехтерева», 2005. -№5. – С.28-32.
42. Левин О.С. Декомпенсация при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2007; 1:8-15.
43. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Иванов А.К. Особенности лечения поздней стадии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2009, стр 85-91.
44. Левин О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона. Руководство для врачей по материалам II-го национального конгресса, 2011г. Стр 5-9.
45. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 2-е издание -М. «Медпресс-информ», 2012
46. –Литвиненко И.В., Одинак М.М. Коррекция двигательных осложнений болезни Паркинсона агонистом Д3 рецепторов мипрапексом. Неврол журн 2002; 3: 36-39.
47. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии // Успехи геронтологии. 2004. - № 13. — С. 94-101.
48. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона . М. : Миклош, 2006.-216 с.
49. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С., Шатова А.В. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. - 2007. - №3 (19). - С. 43-50.
50. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С., Могильная В.И., Шмелева В.М., Сахаровская А.А. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона - новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания? // Анналы неврологии. - М., 2008. - Т.2, №2-С. 13-17.
51. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Нейровизуализация при паркинсонизме. Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008.-С.119-136.
52. Литвиненко И.В., Сахаровская А.А., Леонова Е.В. Атомoksetин положительно влияет на внимание, ходьбу и дневную сонливость у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической неврологии». Ст-Петербург 2009; 32.
53. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Сологуб О.С., Сахаровская А.А. Переход от стандартной формы препаратов Л-дофа на сталево (Л-дофа/карбидопа/энтакапон) повышает качество жизни пациентов при болезни Паркинсона: результаты открытого клинического исследования //Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. - М., 2009. - № 1 - С. 51 -54.
54. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2010; 110: 12: 21—29.
55. Литвиненко И.В., Красков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона, Журнал неврологии и психиатрии, 9,2011, стр 37-41
56. Литвиненко И.В., М.М. Одинак, А.Г.Труфанов, В.А.Фокин, И.В. Бойков Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона. Руководство для врачей по материалам II-го национального конгресса,2011г.-С 113-130.
57. Маркин С.П., Маркина В.А, Чуприна С.Е. Эпидемиологические исследования распространенности паркинсонизма в Воронежском районе /Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008г.
58. Никитина А.В, Федорова Н.В. Дофаминовый дизрегуляторный синдром при болезни Паркинсона. //Неврология, психиатрия,психосоматика.-2013.-№1.-С.42-46.
59. Нодель М.Р., Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Эффективность дофаминового агониста мипрапекса при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 1999; 6: 45-49.

60. *Нодель М.Р., Яхно Н.Н.* Двигательные флюктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. Неврол. журн.-2007.-№2.-С.26-33.
61. *Нодель М.Р., Яхно Н.Н.* Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008.С-92-94
62. *Нодель М.Р., Яхно Н.Н.* Мирапекс (прамипексол) в лечении недвигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2008; 108: 5: 32—38.
63. *Нодель М.Р., Яхно Н.Н.* Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона//Неврол. Нейропсихиатр. Психосомат.-2009.-№2.-С.3-8.
64. *Нодель М.Р.* Недвигательные нарушения болезни Паркинсона//Доктор Ру. Неврол.-2009.-№4.-С.12-16.
65. *Нодель М.Р.* Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов мирапексом (прамипексол) на нарушения сна при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2010; 110: 3: 42—47.
66. *Попов Г.Р.* Клинические и медицинские аспекты болезни Паркинсона. Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2009.
67. *Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Нестерова Ю.В.* Эпидемиология паркинсонизма по материалам регистра в Красноярском крае. Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008г. С-20-27.
68. *Сичинава Д.К., Барабанова М.А.,* Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона в Краснодарском крае/ Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008г. С-282.
69. *Смоленцева И.Г.* Влияние агонистов дофаминовых рецепторов на двигательные и нейропсихологические расстройства у больных с болезнью Паркинсона. Дисс. Канд. мед. наук, М., 2000.
70. *Смоленцева И.Г, Иванов А.К, Левин О.С.* Немоторные флюктуации при болезни Паркинсона. Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008г.С-108-111.
71. *Смоленцева И.Г.* Моторные и немоторные нарушения на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона. Дис.док.мед.наук М-2011.
72. *Сологуб О.С., Литвиненко И.В.* Изменения белого вещества головного мозга коррелируют с уровнем гомоцистеина и когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. - 2007. - №1 (17). - С. 384.
73. *Стёпкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона//Журн.неврол.и психиатр. -2008.-№10.-С.13-19.
74. *Стёпкина Д.А.* Динамика когнитивных нарушений расстройств при болезни Паркинсона: Автореф. дис. канд.мед.наук.-М., 2008.
75. *Страчунская Е.Я, Абраменкова И.В.* Эпидемиология паркинсонизма и оценка эффективности противопаркинсонической терапии на основе интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей./Журнал неврологии и психиатрии №7-2007.
76. *Федотова Е. Ю., Карабанов А. В., Полещук В. В., Полевая Е. В., Миркасимов А. Ф., Загоровская Т. Б., Иванова-Смоленская И. А., Иллариошкин С. Н.* «Комбинированный препарат сталево при болезни Паркинсона: 5-летний опыт непрерывной дофаминергической стимуляции» Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 5: 50-55.
77. *Хомская Е.Д.* Нейропсихология / Е.Д. Хомская. 4-е изд. - СПб. : Питер, 2005. - 496 с.
78. *Шток В.Н., Федорова Н.В.* Лечение паркинсонизма. М 1997; 176.

79. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. - М.: МИА, 2002. - 235 с.
80. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С., Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Медпресс-информ, 2002г.
81. Яблонская А.Ю., Федорова Н.В. Вегетативные нарушения и их влияние на качество жизни при болезни Паркинсона. Руководство для врачей по материалам 1-го национального конгресса, М-2008г.С-105-108.
82. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона. Клин. фармакол. и тер.-1994.-№3-4.-С.92-97.
83. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P., Lolk A., Nielsen H., and Kragh-Sørensen P., "Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study," *Neurology*, vol. 56, no. 6, pp. 730–736, 2001.
84. Aarsland D, Zaccai J., and Brayne C., "A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 20, no. 10, pp. 1255–1263, 2005.
85. Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol* 2007;254: 38–45.
86. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:36–42.
87. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Reviews: Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* Vol. 24, No. 15, 2009, pp. 2175–2186.
88. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord* 1999;14:911–913.
89. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375,
90. Allcock L. M., Kenny R. A., and Burn D. J., "Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease orthostatic hypotension: autonomic symptom and demographic comparison," *Movement Disorders*, 2006. vol. 21, no. 11, pp. 1851–1855,
91. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson's disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65:1436–1441.
92. Alves G. Clinical Disease Progression in Parkinson's Disease. The degree philosophiae doctor (PhD).University of Bergen, Norway 06.10.2006.
93. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1123–1130.
94. Alonso A, Rodriguez LAG, Logroscino G, Hernan MA. Gout and risk of Parkinson disease: a prospective study. *Neurology* 2007;69:1696–700.
95. Ann E. Kingsbury, Rina Bandopadhyay, Laura Silveira-Moriyama, Hilary Ayling, et al. Brain Stem Pathology in Parkinson's Disease: An Evaluation of the Braak Staging Model. *Movement Disorders* Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2508–2515.
96. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60:790–795.
97. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 977–84.
98. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 2005;252:1201–1205.
99. Beal F. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol* 1998;44(3 suppl 1):S110–S114,
100. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of I123-FP-CIT SPECT imaging: the I123-FP- CIT study group. *Mov Disord*. 2000; **15**: 503–10.

101. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez J, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, Louis E (2004) "Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain" in *Neurology*, 62(5):734-41.
102. Bertoni JM, Sprenkle PM, Strickland D, et al. Evaluation of Parkinson's disease in entrants on the Nebraska State Parkinson's Disease Registry. *Mov Disord*. 2006; 10: 1623-6.
103. Bhidayasiri R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: Clinical manifestations and management. *J Neurol Sci* 2008; 266:204-215.
104. Bohmdorfer W, Schwarzsinger P, Binder S, Sporn P. Temporary suppression of tremor by remifentanyl in a patient with Parkinson's disease during cataract extraction under local anesthesia. *Anaesthesist* 2003;52:795-797.
105. Bonnet A.M., France Jutras M.F, Czernecki V, Corvol J.C., Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. Hindawi Publishing Corporation Parkinson's Disease Volume 2012, Article ID 198316, 15 pages doi:10.1155/2012/198316.
106. Bordelon Y, Fahn S. Gender differences in movement disorders. In: Kaplan P, ed. *Neurologic disease in women*. New York: Demos, 2006.
107. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247 (Suppl 2):3-10.
108. Braak H, Rub U, Gai WP, del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003;110:517-536.
109. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
110. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:1404-1410
111. Braak E, Sandmann-Keil D, Rub U, et al. Alpha-synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brain stem nuclei. *Acta-Neuropathol* 2001;101:195-201.
112. Brandt-Christensen, Kajsa Kvist, Flemming Murkeberg Nilsson, Treatment with Antiparkinson and Antidepressant Drugs: A Register-Based, Pharmaco-epidemiological Study *Movement Disorders* Vol. 22, No. 14, 2007, pp. 2037-2042.
113. Braune S, Reinhardt M, Bathmann J, Krause T, Lehmann M, Lücking CH. Impaired cardiac uptake of meta-[123I]iodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. *Acta Neurol Scand* 1998;97:307-314,
114. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-1563,
115. Brucke T, Djamshidian S, Bencsits G, et al. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247 (Suppl 4):IV/2-IV/7.
116. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64:485-491.
117. Burn DJ. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol* 2006;19:572-579,
118. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B. Molecular mechanisms underlying L-DOPA-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2008;23(suppl 3):S570-S579.,
119. Chan D, Cordato D, Karr M, Ong B, Lei H, Liu J, and Hung W "Prevalence of Parkinson's disease in Sydney" in *Acta Neurologica Scandinavica*, (2005) 111: 7-11.
120. Chen S-Y., Tsai S-T. The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Tzu Chi Med J* June 2010 Vol 22 No 2.
121. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005;20:224-230.
122. Chase TN, Oh JD. Striatal mechanisms contributing to the pathogenesis of parkinsonian signs and levodopa-associated motor complications. *Ann Neurol* 2000;47:122-129.

123. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–45.
124. De Lau L. M. L., Schipper C. M. A., Hofman A., Koudstaal P. J., and Breteler M. M. B., "Prognosis of Parkinson disease. Risk of dementia and mortality: the Rotterdam study," *Archives of Neurology*, vol. 62, no. 8, pp. 1265–1269, 2005.
125. Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does Parkinson's disease begin in the brain?. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413–426.
126. Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J* 2010;86:334–337.
127. Dressen C, Brandel JP, Schneider A, Magar Y, Renon D, Ziegler M. Effects of Parkinson's disease on quality-of-life of patients' spouses: a qualitative survey. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:801–807.
128. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, et al. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:249–255
129. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Movement disorder society task force: diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2007;22:2314–2324,
130. Duvoisin RC. Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch Neurol* 1967;17:124–136,
131. Eckert T, Feigin A, Lewis DE, Dhawan V, Frucht S, Eidelberg D. Regional metabolic changes in parkinsonian patients with normal dopaminergic imaging. *Mov Disord* 2007; 22:167–173.
132. Edwards L, Quigley EMM, Hofman R, Pfeiffer RF. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study. *Mov Disord* 1993;8:83–86,
133. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007;262:37–44.
134. ELEG group. A longitudinal study of patients with Parkinson's disease (ELEG): aims and methodology. *Rev Neurol* 2006;42:360–365.
135. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689–1707,
136. Evans A. H., Lees A. J., "Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease," *Current Opinion in Neurology*, vol. 17, no. 4, pp. 493–398, 2004.
137. Fabbri G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Meco G. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:41–43,
138. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;991:1-14.
139. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2498-2508.
140. Fahn S., Parkinson's Disease: 10 Years of Progress, 1997–2007. *Movement Disorders* Vol. 25, Suppl. 1, 2010, pp. S2–S14.
141. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease—prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733–745.
142. Fenelon G, Thobois S, Bonnet AM et al. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002;249:1699-1703.
143. Ferguson LW, Rajput ML, Muhajarine N, Shah SM, Rajput A. Clinical features at first visit and rapid disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:431–435.
144. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:138–145.
145. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications-phenomenology. *Mov Disord* 2008;23:S509–S514.

146. *Fujii T, Nakabayashi T, Hashimoto S, Kuwano H.* Successful perioperative management of patients with Parkinson's disease following gastrointestinal surgery: report of three cases. *Surg Today* 2009;39:807–810.
147. *Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, et al.* Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23 (Suppl 2):S77–S78.
148. *Gibb WR, Lees AJ.* A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38:1402–1406.
149. *Girotti E., Carella F., Grassi M.P. et al.* Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the «on» and «off» phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 657–660.
150. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002;17:60–67.
151. *Goetz CG, Stebbins GT.* Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2227–2229,
152. *Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM.* Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:479–484.
153. *Goetz CG.* Clinical progression and staging of the disease. 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Berlin, 2005.
154. *Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al.* A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:465–469.
155. *Guneyssel O, Onultan O, Onur O.* Parkinson's disease and the frequent reasons for emergency admission. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:711–714.
156. *Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD.* Parkinsonism in Ontario: increased mortality compared with controls in a large cohort study. *Neurology.* 2001;57:2278–82.
157. *Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD.* Parkinsonism in Ontario: comorbidity associated with hospitalization in a large cohort. *Mov Disord* 2004;19:49–53.
158. *Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H.* Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:839–842.
159. *Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J.* The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409–415.
160. *Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R.* Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-l-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190–199.
161. *Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL.* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837–844.
162. *Herlofson K, Lie SA, Arslan D, Larsen JP.* Mortality and Parkinson disease: a community based study. *Neurology.* 2004;62:937–42.
163. *Hirsch E.C, Hunot S., Faucheus B., et all.* Dopaminergic neurons degenerate by apoptosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14:383-385.
164. *Hoehn MM, Yahr MD.* Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17:427-442.
165. *Holroyd S, Currie L, Wooten GF.* Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:734–738.
166. *Horai T, Nishiyama T, Yamamoto H, Hanaoka K.* High dose L-dopa infusion during general anesthesia for gastrectomy in a patient with parkinsonism. *Masui* 2002;51:42–45.
167. *Horstink MW, Morrish PK.* Preclinical diagnosis of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999;80:327–333,
168. *Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ.* What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142–1146,

169. Hughes A., Ross H. F., Musa S. et al., "A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease," *Neurology*, vol. 54, no. 8, pp. 1596–1602, 2000.
170. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**: 118–23.
171. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
172. Huse DM, Schulman K, Orsini L, Castelli-Haley J, Kennedy S, Lenhart G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1449–1454.
173. Iria Cabo Lopez, Pedro J. Garcita Ruiz, Silvia Vazquez Fernandez del Pozo, and Vicenta Sanchez Bernardos, Motor Complications in Parkinson's Disease: Ten Year Follow-Up Study. *Movement Disorders* Vol. 25, No. 16, 2010, pp. 2735–2739.
174. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:211–220,
175. Iyer SS, Morgan JC, Sethi KD. Absorption of orally disintegrating carbidopa-levodopa requires intact small bowel function. *Neurology* 2005;65:1507,
176. Ivy N. Miller, MA and Alice Cronin-Golomb, Gender Differences in Parkinson's Disease: Clinical Characteristics and Cognition. *Movement Disorders* Vol. 25, No. 16, 2010, pp. 2695–2703
177. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005;20(suppl 11): S11–S16.
178. Jellinger KA, Mizuno Y. Parkinson's disease. In: Dickson D. W., editors. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*, Basel: ISN Neuropath Press; 2003. Pp 159–187.
179. Jennings DL, Tabamo R, Seibyl JP, Marek K. InSPECT: investigating the effect of short-term treatment with pramipexole or levodopa on [123I]β-CIT and SPECT imaging. *Mov Disord* 2007;22(suppl 16):S143.
180. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:93–101.
181. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RB. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger of Parkinson's disease: a critical analysis of α2synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:284–295.
182. Katsarou, Bostantjopoulou, Peto, Kafantari, et al. Assessing Quality of Life in Parkinson's Disease: Can a Short-Form Questionnaire Be Useful? *Movement Disorders*, Vol. 19, No. 3, 2004: 308-312.
183. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2007;130:2123–2128,
184. Klein C, Prokhorov T, Miniowitz A, Dobronevsky E, Rabey JM. Admission of Parkinsonian patients to a neurological ward in a community hospital. *J Neural Transm* 2009;116:1509–1512.
185. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957–959,
186. Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 1986;43:126–127,
187. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:S79 –S86.
188. Lang A.E, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;55:761-765.
189. Lang A.E. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology* 2007;68:948–952.
190. Lang A. E., "A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials," *Movement Disorders*, vol. 26, no. 5, pp. 775–783, 2011.

191. *Leentjens AFG, Reijnders J, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D.* Clinical phenotypes of Parkinson's disease: how does psychopathology cluster with motor symptoms? *Mov Disord* 2007;22:S266.
192. *Levy G, Tang MX, Louis ED, et al.* The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708–13.
193. *Levy G.* The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol* 2007;64:1242–1246.
194. *Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA.* Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:343–348.
195. Living with Parkinson's disease. Report by Access Economics Pty Limited for Parkinson's Australia. 18 June 2007.
196. *Lonneke M L de Lau, Monique M B Breteler.* Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–35.
197. *Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaró B, Mejia H, Marder K.* Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:334–337.
198. *Louis ED, Henchcliffe C, Bateman BT, Schumacher C.* Youngonset Parkinson's disease: hospital utilization and medical comorbidity in a nationwide survey. *Neuroepidemiology* 2007;29:39–43.
199. *Macedo MG, Verbaan D, Fang Y, et al.* Genotypic and phenotypic characteristics of dutch patients with early onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:196–203.
200. *Marder K, Tang MX, Alfaró B, et al.* Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1998;50:1141–1143.
201. *Marek K, Innis R, van Dyck C, et al.* [123I]_-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001;57:2089 –2094.
202. *Martignoni E, Godi L, Citterio A, et al.* Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: a prospective study. *Neurol Sci* 2004;25:66–71.
203. *Martinez-Martin P, Shapira A. H. V, and Stocchi F.,* "Prevalence of non motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients," *Movement Disorders*, vol. 22, pp. 1623–1629, 2007.
204. *Marttila RJ, Rinne UK, Siirtola T, Sonninen V.* Mortality of patients with Parkinson's disease treated with levodopa. *J Neurol* 1977;216:147–153.
205. *Mathers C, Vos T, Stevenson C.* The burden of disease and injury in Australia AIHW Cat. No. PHE17, AIHW Canberra. (1999)
206. *Mizuno J, Kato S, Watada M, Morita S.* Perioperative management of a patient with Parkinson's disease with intravenous infusion of levodopa. *Masui* 2009;58:1286–1289.
207. *Morrish PK.* How valid is dopamine transporter imaging as a surrogate marker in research trials in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 7):S63–S70
208. *Muller J, Wenning GK, Jellinger K, et al.* Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study. *Neurology* 2000;55:888–891.
209. *Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, et al.* Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. *Ann Neurol* 2000;47:804–808.
210. *Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG.* Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23(10 suppl):S2–S7.
211. *Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW.* Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 2000;47(suppl 1):S22–S34,
212. *Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, et al.* Parkinson's disease in Africa: a systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord.* 2006; 21: 2150–6.

213. Olanow CW, Schapira AH, Lewitt PA, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:1013–1020.
214. Oliveira E, Michel A, Smolley L. The pulmonary consultation in the perioperative management of patients with neurologic diseases. *Neurol Clin* 2004;22:277–291.
215. Oliver H.H. Gerlach, Ania Winogrodzka, and Wim E.J. Weber. Section of Movement Disorders, Clinical Problems in the Hospitalized Parkinson's Disease Patient: Systematic Review. *Movement Disorders*, Vol. 26, No. 2, 2011.
216. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1162–1169.
217. Paganini-Hill A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 118–24.
218. Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, Chroni E, Papapetropoulos T. The effect of vascular disease on late onset Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2004;11:231–235.
219. Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, Autere JM, Alafuzoff I. Alpha synuclein pathology does not predict extra-pyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol* 2005;57:81–91.
220. Pirker W, Holler I, Gerschlager W, et al. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Disord* 2003;18:1266 –1272.
221. Poewe W., Clinical Measures of Progression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* Vol. 24, Suppl. 2, 2009, pp. S671–S676.
222. Poos MJJC, Gijzen R. Ziekte van Parkinson. Omvang van het probleem. Achtergronden en details bij cijfers uit huisartsenregistraties. *Nationaal Kompas Volksgezondheid*, versie 319 2009. Accessed 1 November 2009.
223. Post B, Speelman JD, de Haan RJ. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008;255:716–722.
224. Pressley JC, Louis ED, Tang MX, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003;60:87–93.
225. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 51: Suppl 2: 25—29.
226. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G, et al. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology* 2004;62: 2010–14.80 Gorell JM, Johnson.
227. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and l-dopa. *Mov Disord* 2006;21:1844–1850.
228. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183–189.
229. Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AF. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:379–382.
230. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervations in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314–1322.
231. Rosin AJ, Devereux D, Eng N, Calne DB. Parkinsonism with 'on-off' phenomena. Intravenous treatment with levodopa after major abdominal surgery. *Arch Neurol* 1979;36:32–34.
232. Ruiping Xia, Zhi-Hong Mao –USA, February 2012. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. (). *Neuroscience Bulletin*, v.28, no.1, 2012 Feb, p.39(10) (ISSN: 1673-7067).
233. Sakakibara R., Uchiyama T., Yamanishi T., Shirai K., and Hattori T., "Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease," *Journal of Neural Transmission*, vol. 115, no. 3, pp. 443–460, 2008.
234. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996;53:1265–1268.
235. Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T, et al. Cognitive slowing in Parkinson disease is accompanied by hypofunctioning of the striatum. *Neurology* 2007;68:1062–1068.

236. Schrag A, Quinn NP, Ben Shlomo Y. Heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:275–276.
237. Schrag A., Dodel R., Spottke A., Bornschein B., Siebert U., Quinn N., Rate of Clinical Progression in Parkinson's Disease. A Prospective Study. *Movement Disorders* Vol. 22, No. 7, 2007, pp. 938–945.
238. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002;58:1501–1504.
239. Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand* 2000;102:37–43.
240. Sehgal A, Panchal ID. Postoperative bronchospasm in a patient with Parkinson's disease. *Can J Anaesth* 2001;48:214–215.
241. Seki M., Takahashi K, Uematsu D, Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: A Japanese multicenter study. *Parkinsonism and Related Disorders* 19 (2013) 104e108.
242. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinicopathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:2947–2957.
243. Senard J. M., Valet P., Durrieu G. et al., “Adrenergic supersensitivity in Parkinsonians with orthostatic hypotension,” *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 20, no. 6, pp. 613–619, 1990.
244. Senard J. M., Raï S., Lapeyre-Mestre M. et al., “Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease,” *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 63, no. 5, pp. 584–589, 1997.
245. Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med* 2007;4:8–18.
246. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q(10) in early Parkinson disease - Evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59:1541–1550.
247. Skeie G.O., Muller B., Haugarvoll K., Larsen J.P., Tysnes O.B. Parkinson disease: Associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study. *Parkinsonism and Related Disorders* 19 (2013) 53e55.
248. Stephanie M. van Rooden, Willem J. Heiser, Joost N. Kok, Dagmar Verbaan, Jacobus J. van Hilten, MD, PhD, and Johan Marinus PhD. The Identification of Parkinson's Disease Subtypes Using Cluster Analysis: A Systematic Review. *Movement Disorders* Vol. 2010,
249. Stephanie M. van Rooden, Fabrice Colas, Pablo Martinez-Martín, Martine Visser, Dagmar Verbaan, Johan Marinus, Clinical Subtypes of Parkinson's Disease. Vol. 25, No. 16, 2010, pp. 2695–2703 _ 2010 Movement Disorder Society.
250. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005;62:905–910.
251. Storch A, Trenkwalder C, Oehlwein C. High-dose treatment with pergolide in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:393–398.
252. Stotz M, Thummler D, Schurch M, Renggli JC, Urwyler A, Pargger H. Fulminant neuroleptic malignant syndrome after perioperative withdrawal of antiParkinsonian medication. *Br J Anaesth* 2004;93:868–871.
253. “Submission From the Movement Disorder Society of Australia to The Lockhart Review”, Lockhart Review, Submission LRC 394, 8 September 2005.
254. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:905–6.
255. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000;41:71–77.
256. Tan LC, Tan AK, Tjia HT. The profile of hospitalised patients with Parkinson's disease. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27: 808–812.

257. *Tanaka M, Suemaru K, Ikegawa Y, Tabuchi N, Araki H.* Relationship between the risk of falling and drugs in an academic hospital. *Yakugaku Zasshi* 2008;128:1355–1361.
258. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176–183.
259. The Parkinson Study Group. Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;40:99–107.
260. The Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayedstart study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561–566.
261. The Parkinson Study Group. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1480–1490.
262. *Thobois S, Ardouin C., Lhomm'ee E. et al.*, “Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation,” *Brain*, vol. 133, no. 4, pp. 1111–1127, 2010.
263. *Thuy C. VuI, John G. Nutt.* Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment - 2012; 2012 The Authors. *British Journal of Clinical Pharmacology* Volume 74, Issue 2, pages 267–283, August 2012.
264. *Tolosa E., Gaig C., Santamar'ia J., and Compta Y.*, “Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease,” *Neurology*, vol. 72, no. 7, supplement 2, pp. S12–S20, 2009.
265. *Tonidandel Barbosa M, Paulo Caramelli* Parkinsonism and Parkinson's Disease in the Elderly: A Community-Based Survey in Brazil (the Bambur Study)., *Movement Disorders* Vol. 21, No. 6, 2006, pp. 800–808.
266. *Tse W.* Optimizing pharmacotherapy: strategies to manage the wearing off phenomenon. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7:12–17.
267. *Twelves D, Perkins KSM, Counsell C.* Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 19–31.
268. *Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al.* Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015–1022.
269. *Van Rooden SM, Visser M, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ.* Motor patterns in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov Disord* 2009;24:1042–1047.
270. *Vergenz S.* Caring for the Parkinson's patient: a nurse's perspective. *Dis Mon* 2007;53:243–251.
271. *Vossius C, Nilsen OB, Larsen JP.* Parkinson's disease and hospital admissions: frequencies, diagnoses and costs. *Acta Neurol Scand*2010;121:38–43.
272. *Weber M, Cabanela ME, Sim FH, Frassica FJ, Harmsen WS.* Total hip replacement in patients with Parkinson's disease. *Int Orthop* 2002;26:66–68.
273. *Weintraub D, Stern M.* Intervening in the neuropsychiatric features of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2007;7:699–710.
274. *Weisskopf MG, O'reilly E, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A.* Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:561–567.
275. *Wirdefeldt K., Hans-Olov Adami, Philip Cole , Dimitrios Trichopoulos ,Jack Mandel* Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.. *Eur J Epidemiol* (2011) 26:S1–S58
276. *Woo J, Lau E, Ziea E, Chan DKY.* Prevalence of Parkinson's disease in a Chinese population. *Acta Neurol Scand* 2004;109: 228–231.
277. *Woodford H, Walker R.* Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1104–1108.
278. *Wolters ECH, Braak H.* Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:309–319.
279. *Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J.* Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:637–9.
280. *Wullner U, Kassubek J, Odin P, et al.* Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2010;117:855–859.

281. *Y Ben-Shlomo, Canynge Hall, Whatley Road 1* Epidemiology of Parkinson's Disease. Baillieres Clinical Neurology. 1997; 6:55-68.
282. *Yuen K, Behrndt M, Jacklyn C, Mitchell G.* "Palliative care at home: general practitioners working with palliative care teams" in Medical Journal of Australia, 15 September 2003-179.
283. *Zhao Y.J., Hwee Lin Wee, Yiong-Huak Chan, et al.* Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times. Movement Disorders 2010, pp.
284. *Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, Wu CB, Qu QM, Huang JB, et al.* Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet* 2005;365:595-597.
285. *Ziemssen T, Reichmann H.* Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:323-332.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкета по динамическому наблюдению больных с болезнью Паркинсона

(компьютеризированная программа «Регистр больных с болезнью Паркинсона»)

На все пункты анкеты необходимо дать ответы. При выборе ответа необходимо выбрать один пункт. Если данные неизвестны – информация не заносится.

1. Код центра - автоматически присваивается федеральным центром
2. Индивидуальный номер пациента – автоматически выставляется системой
3. Дата заполнения регистра - система автоматически выставляет дату и номер визита (например, 12.09.2009.1, 13.11.2009.2)
4. Фамилия, Имя, Отчество пациента
5. Возраст пациента – вводится дата рождения пациента в формате дд.мм.гггг (например, 03.11.1950)
6. Адрес пациента
7. Пол - выбирается один вариант ответа (выбор)
 - женский,
 - мужской
8. Уровень образования - выбирается один вариант ответа (выбор)
 - высшее,
 - другое
9. Ранее ставился диагноз болезни Паркинсона? - выбирается один вариант ответа (выбор)
 - да
 - нет
10. Дата установления диагноза болезни Паркинсона – вводится в формате дд.мм.гггг (например, 21.01.2009)

11. Год появления первых симптомов заболевания – вводится в формате гггг (например 2001)

12. Стадия болезни Паркинсона (по Хен и Яру) - выбирается один вариант ответа (выбор)

13. Форма болезни Паркинсона - выбирается один вариант ответа (выбор)

- смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная форма),

– акинетико-ригидная форма,

– дрожательная форма

14. АД систолическое/диастолическое лежа – измеряется через 10 минут в положении пациента лежа (например, 120/080)

15. АД систолическое/диастолическое стоя – измеряется через 3 минуты в положении пациента стоя (например, 115/075)

16. Дата впервые назначенной противопаркинсонической терапии - вводится в формате дд.мм.гггг (например, 21.01.2009)

17. Прием противопаркинсонических препаратов – для каждого пункта выбирается один вариант ответа (да, нет). При положительном ответе указывается суточная доза в мг. (если пациенту назначили препараты леводопы, то в этом разделе указывается суточная доза леводопы в мг (например: мадопар 250 мг содержит 200 мг леводопы и 50 мг бенсеразида)) и кратность приема всех принимаемых противопаркинсонических средств.

- мадопар,

- наком,

- сталево,

- тидомет,

- синдопа,

- леводопа/карбидопа,

- мирапекс,

- проноран,

- юмекс,
- азилект
- ПК-Мерц,
- мидантан,
- другие (указать название препарата, суточная доза в мг. и кратность приема)

18. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона - выбирается один вариант ответа (выбор)

- нет
- да (написать какое)

19. Проведенные диагностические исследования – для каждого пункта выбирается один вариант ответа (да, нет)

- КТ/МРТ
- нейропсихологическое тестирование
- другие (указать какие)

20. Оценка по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (UPDRS) (III часть) – для каждого пункта выбирается один вариант ответа в баллах

1. Речь (0 – норма; 1 – утрата выразительности и четкости; 2 – монотонная, смазанная, но понятная; 3 – трудно понять; 4 – невозможно понять)

2. Выражение лица (0 – норма; 1 – гипомимия; 2 – значительное снижение выразительности; 3 – значительная гипомимия, полуоткрытый рот; 4 – маскообразное лицо с полуоткрытым ртом)

3. Тремор покоя (0 нет; 1 – легкий и непостоянный; 2 – умеренный по амплитуде, постоянный или выраженной амплитуды, но не постоянный; 3 – выраженный большую часть времени; 4 – значительную часть времени). Оценивается отдельно в каждой конечности и аксиальной мускулатуре. Отметить все перечисленные пункты:

- лицо, губы, подбородок (0-4)
- правая рука (0-4)

- левая рука (0-4)
- правая нога (0-4)
- левая нога (0-4)

4. Тремор рук постурально-кинетический (0 – нет; 1 – легкий и непостоянный; 2 – умеренный по амплитуде, но не постоянный; 3 – умеренный или выраженный большую часть времени, но не постоянный; 4 – значительный, мешающий принимать пищу). Оценивается отдельно в каждой конечности и аксиальной мускулатуре. Отметить все перечисленные пункты:

- правая рука (0-4)
- левая рука (0-4)

5. Ригидность (оценивать тонус при пассивных движениях в крупных суставах, в расслабленном состоянии) (0 – нет; 2 – еле уловимая; 3 – умеренная; 3 – значительная, но полный объем движений сохранен; 4 – тяжелая, движения даются с большим трудом). Оценивается отдельно в каждой конечности и аксиальной мускулатуре. Отметить все перечисленные пункты:

- шея (0-4)
- правая рука (0-4)
- левая рука (0-4)
- правая нога (0-4)
- левая нога (0-4)

6. Проба с постукиваниями пальцами рук (касание кончиков большого и указательного пальцев в быстром темпе с максимальным их разведением, оценивается отдельно для правой и левой руки) (0 – норма; 1 – умеренное замедление; 2 – заметное замедление и быстрая усталость; 3 – грубое нарушение, затрудняется начать движение, не может внезапно прекратить движение; 4 – не может выполнить задачу).

Отметить все перечисленные пункты:

- правая рука (0-4)
- левая рука (0-4)

7. Движения кистей рук (сжатие и разжатие пальцев рук в кулак в быстром темпе с максимальной амплитудой, оценивается отдельно для правой и левой руки) (0 – норма; 1 – умеренное замедление; 2 – заметное замедление и быстрая усталость; 3 – грубое нарушение, затрудняется начать движение, не может внезапно прекратить движение; 4 – не может выполнить задачу).

Отметить все перечисленные пункты:

- правая рука (0-4)

- левая рука (0-4)

8. Пронация/супинация рук (в вертикальном положении пронация/супинация рук в быстром темпе, обеими руками одновременно, оценивается отдельно для правой и левой руки) (0 – норма; 1 – умеренное замедление; 2 – заметное замедление и быстрая усталость; 3 – грубое нарушение, затрудняется начать движение, не может внезапно прекратить движение; 4 – не может выполнить задачу).

Отметить все перечисленные пункты:

- правая рука (0-4)

- левая рука (0-4)

9. Подвижность ног (прихлопывание стопой, отрывая пятку в быстром темпе, оценивается отдельно для правой и левой ноги) (0 – норма; 1 – умеренное замедление; 2 – заметное замедление и быстрая усталость; 3 – грубое нарушение, затрудняется начать движение, не может внезапно прекратить движение; 4 – не может выполнить задачу).

Отметить все перечисленные пункты:

- правая нога (0-4)

- левая нога (0-4)

10. Вставание со стула (0 – норма; 1 – замедление или требуется больше одной попытки; 2 – «толкает» себя со стула; 3 – при вставании тенденция к падению назад, с повторными попытками к вставанию, но может встать без посторонней помощи; 4 – необходима посторонняя помощь).

11. Осанка (0 – норма; 1 – слегка согнутая/может быть естественна для пожилого;/ 2 – очевидно согнутая; 3 – с кифозом, иногда с умеренным отклонением в сторону; 4 – грубое изменение осанки).

12. Походка (0 – норма; 1 – замедленна, короткий шаг, шарканье, но без пропультсии; 2 – иногда пропультсия; 3 – требуется помощь; 4 – не может ходит даже с помощью).

13. Неустойчивость (реакция на подталкивание больного назад с расставленными ногами, больной предупрежден) (0 – норма; 1 – ретропультсия, но с ней справляется; 2 – отсутствие постуральной реакции: не будучи поддержан – падает; 3 – тенденция к спонтанной утрате равновесия; 4 – не может стоять без помощи).

14. Общая гипо- и брадикинезия (движения замедленны, бедность содружественных движений, снижена амплитуда и объем движений) (0 – норма; 1 – минимальная замедленность движений (может отмечаться у некоторых здоровых пожилых больных), возможно уменьшение амплитуды движений; 2 – заметное замедление и снижение амплитуды движений; 3 – выраженное замедление и снижение амплитуды движений; 4 – грубое замедление и снижение амплитуды движений).

21. Наличие моторных флуктуаций (колебания выраженности симптомов паркинсонизма в связи с действием разовой дозы препаратов леводопы) - выбирается один вариант ответа (выбор)

– да

- нет

22. Наличие дискинезий (насильственные движения, связанные с действием противопаркинсонических препаратов) - выбирается один вариант ответа (выбор)

– да

- нет

23. Шкала депрессии (Герiatricческая шкала депрессии) (заполняется со слов пациента) - для каждого пункта выбирается один вариант ответа (да, нет).

1. В целом, Вы удовлетворены своей жизнью

2. Снижился ли Ваш интерес к жизни

3. Ощущаете ли Вы свою жизнь пустой
4. Часто ли Вас одолевает скука
5. Вы находитесь в хорошем настроении большую часть времени
6. Опасаетесь ли Вы, что с вами случится что-то плохое
7. В основном Вы чувствуете себя счастливым
8. Вы часто чувствуете себя беспомощным
9. Предпочитаете ли Вы находиться дома вместо того, чтобы гулять и заниматься какими-нибудь новыми делами
10. Кажется ли Вам, что у вас больше проблем с памятью, чем у остальных
11. Вы испытываете чувство радости по поводу того, что ваша жизнь продолжается
12. Вы обеспокоены положением своих дел
13. Чувствуете ли Вы себя полным энергии
14. Считаете ли Вы, что находитесь в безнадежной ситуации
15. Думаете ли Вы, что большинство людей чувствует себя лучше, чем вы
24. Наличие депрессии - выбирается один вариант ответа (выбор)
 - да
 - нет
25. Наличие деменции - выбирается один вариант ответа (выбор) (в приложении указаны критерии деменции и оценка с помощью нейропсихологического тестирования)
 - да
 - нет
26. Наличие галлюцинаций - выбирается один вариант ответа (выбор)
 - да
 - нет

27. Шкала качества жизни (заполняет пациент) – выставляется оценка состояния здоровья на сегодняшний день (шкала представлена в приложении)

- оценка состояния здоровья на сегодняшний день

28. Осмотр специалистов - выбирается один вариант ответа (выбор)

- нейрохирург
- нейропсихолог
- логопед
- психиатр
- психотерапевт
- инструктор ЛФК

29. Выход из регистра - выбирается один вариант ответа (выбор).

- изменение диагноза
- смерть
- переезд на другое место жительства

30. Если пациент умер, то укажите причину - выбирается один вариант ответа (выбор).

- сердечно-сосудистые нарушения
- пневмония
- акинетический криз
- злокачественные новообразования
- другие (указать какие)