

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РАБАДАНОВА
ЕКАТЕРИНА АДГЯМОВНА

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
И ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
(ПО МАТЕРИАЛАМ г. РОСТОВА-НА-ДОНУ)

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Гончарова Зоя Александровна

Ростов-на-Дону

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Современные тенденции эпидемиологии болезни Паркинсона в мире и в России	14
1.2 Современный взгляд на этиологию и патогенез болезни Паркинсона ..	23
1.3 Современные представления о клинической картине болезни Паркинсона	28
1.4 Возможности диагностики болезни Паркинсона	34
1.5 Инвалидизация и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона ..	39
1.6. Методы лечения болезни Паркинсона: консервативные и хирургические	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов	48
2.2 Программа и методы исследования	52
2.3. Клинико-нейропсихологические методы исследования	53
2.4 Статистические методы обработки результатов исследования	57
2.4.1 Выборочный метод – расчет объема выборки	57
2.4.2 Использование корреляционного метода в исследовании	61
2.4.3 Применение t-критерия в исследовании	65
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА	69
3.1. Распространенность болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону	70
3.2 Заболеваемость болезнью Паркинсона в г. Ростове-на-Дону	77

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЮ ПАРКИНСОНА	81
4.1 Клинические проявления болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону ...	81
4.2. Исследование немоторных симптомов	84
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В Г.РОСТОВЕ-НА-ДОНУ	94
5.1 Скорость прогressирования болезни Паркинсона	94
5.2 Качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113
ПРИЛОЖЕНИЕ	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДР	- агонист дофаминовых рецепторов
БП	- болезнь Паркинсона
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГБ	- городская больница
ГМ	- головной мозг
ГП	- городская поликлиника
ГЦДЛЭР	- Городской Центр диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств
ДА	- дофамин
КЖ	- качество жизни
КГ	- контрольная группа
КТ	- компьютерная томограмма
МАО	- моноаминооксидаза
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НДЗ	- нейродегенеративные заболевания
НМС	- немоторные симптомы
РостГМУ	- Ростовский государственный медицинский университет
РФ	- Российская Федерация
ТКС	- транскраниальная сонография
ЦНС	- центральная нервная система
HRQOL	- Health-Related Quality of Life
MoCA	- The Montreal Cognitive Assessment
NMSS	- Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease
PDQ-39	- Parkinson's Disease Questionnaire

UPDRS - Unified Parkinson's disease rating scale

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее, неизбежно инвалидизирующее заболевание, широко распространенное среди лиц пожилого возраста, занимает второе место в мире по распространённости среди нейродегенеративных заболеваний (Чухловина М.Л., 2010; Левин О.С., Шток В.Н., 2013; Иллариошкин С. Н., 2013; De Lau L.M., Breteler M.M., 2006; Cacabelos R., 2017). Согласно исследованиям Организации Объединенных Наций (2015г.) численность пожилого населения в мире с 2000г. увеличилось на 48% и ожидается дальнейший рост данного показателя на 56% (2015-2030гг.). Следовательно, количество пациентов с БП в ближайшие десятилетия резко возрастёт как во всем мире, так и в России.

Однако, по данным международной ассоциации «Рабочая группа по изучению болезни Паркинсона» (MDS Task Force), в ближайшее время БП коснется и лиц трудоспособного возраста: каждый десятый пациент с БП моложе 50 лет, каждый двадцатый – до 40 лет (Иллариошкин С.Н., 2011).

Основой планирования и организации эффективной лечебно-профилактической и медико-социальной помощи больным являются сведения о распространённости и заболеваемости патологии. Эпидемиологические показатели БП вариабельны во всем мире и в пределах одной страны.

В настоящее время общепризнанно, что БП характеризуется широким спектром немоторных нарушений, которые отмечаются у всех пациентов, независимо от стадии болезни и возраста дебюта (Яхно Н.Н., 2011; Жукова И.А., 2010; Федорова Н.В., 2012; Богданов Р.Р., 2013; Литвиненко И.В., 2014). Однако, несмотря на широкую распространённость немоторных симптомов (НМС) сведения об их частоте, выраженности в клинической структуре – противоречивы

(Нодель М.Р., 2011; Федорова Н.В., 2012; Левин О.С. 2014; Chaudhuri K.R. et al., 2006). Данные расстройства редко диагностируются, поскольку ни сами пациенты, ни их близкие зачастую не сообщают о симптомах лечащему врачу, не подозревая об их связи с БП и получаемой терапией (Weintraub D. et al., 2011).

Важным показателем в изучении данной патологии является темп прогрессирования БП, поскольку именно им определяется скорость наступления инвалидизации. Возможность прогнозировать темп прогрессирования болезни позволит врачам точнее планировать долгосрочные лечебные мероприятия и разрабатывать нейропротективные стратегии, а также определять группы риска ранней инвалидизации пациентов с учетом региональных особенностей.

Степень разработанности темы исследования

Диапазон распространённости БП в мире в различных возрастных группах варьирует от 7 до 257 случаев на 100 000 населения (Nicoletti A., et al., 2003; Campenhausen S. et al., 2005; Pringsheim T., Jette N., 2013; Pringsheim T. et. al., 2014), показатели общей заболеваемости БП – от 8,4 до 19 случаев на 100 000 населения в год (Twelves D. et al., 2003; Bennett D., Brayne C., 2015; Hirsch L. et al., 2016). Результаты эпидемиологических исследований БП в России также значительно отличаются в зависимости от региона: распространённость 19,8 - 139,9 на 100 000 населения, заболеваемость 1,6 - 16,3 на 100 000 населения в год (Страчунская Е.Я., 2008; Бездольный Ю.Н., 2010; Похабов Д.В. и др., 2011; Сапронова М.Р., 2014; Росинская А.В. 2015; Раздорская В.В. 2016).

Необходимость изучения БП, связана и со снижением качества жизни больных (КЖ) в связи с заболеванием (Никифоров А. С. и др., 2002; Попов Г. Р., 2009; Левин О. С., 2010; Dorsey R., 2007). На КЖ пациентов влияют как моторные, так и немоторные симптомы (НМС) (Нодель М.Р., 2010; Кривонос О.А. и др., 2011; Литвиненко И.В., 2014; Keus S.H.J. et al., 2009). Однако, данные проведенных исследований не дают полного представления какие факторы в большей степени снижают КЖ (двигательные или не двигательные проявления болезни), различно ли их влияние на разных стадиях заболевания, какие из НМС

больше снижают КЖ пациентов. Корректируя эти симптомы, вероятно, можно повысить КЖ пациентов, но для этого необходимо чётко представлять структуру и роль каждого из симптомов.

Рост числа больных БП, связанный с увеличением продолжительности жизни населения, тяжесть клинических проявлений, темпы и степень инвалидизации неизбежно вызовут увеличение нагрузки на систему здравоохранения. Актуальность проведения настоящего исследования в г. Ростове-на-Дону определяется необходимостью создания системы эпидемиологического мониторинга, комплекса мероприятий по улучшению ранней диагностики БП и качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов для обоснования оптимизации системы лечебно-профилактической и медико-социальной помощи.

Таким образом, проведение эпидемиологического анализа в популяции г. Ростова-на-Дону, составление регистра, клинический анализ, исследование НМС, оценка КЖ пациентов и влияющих на нее факторов, выявление факторов способствующих ранней их инвалидизации является необходимым для улучшения диагностики и совершенствования оказываемой помощи данной категории больных.

Цель исследования

Улучшить раннюю диагностику и прогноз при БП на основании анализа клинико-эпидемиологических показателей в популяции г. Ростова-на-Дону и оптимизации организации системы лечебно-профилактической и медико-социальной помощи данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить основные эпидемиологические показатели болезни Паркинсона (распространённость, заболеваемость) в популяции г. Ростова-на-Дону.
2. Оценить выраженность и структуру немоторных проявлений болезни Паркинсона с определением факторов, оказывающих на них влияние.

3. Выделить ведущие клинико-прогностические критерии, определяющие течение болезни Паркинсона.
4. Определить факторы, влияющие на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона.
5. Разработать программу мероприятий по совершенствованию системы оказания лечебно-профилактической помощи пациентам с болезнью Паркинсона на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Научная новизна

Впервые среди населения г. Ростова-на-Дону проведено клинико-эпидемиологическое изучение основных эпидемиологических показателей БП. Впервые осуществлено комплексное клинико-нейропсихологическое обследование данной категории пациентов в популяции г. Ростова-на-Дону с использованием современных шкал и опросников (Моса, Бека, UPDRS, NMSS, PDQ-39). Оценены моторные проявления заболевания, а также выраженность и структура немоторных симптомов, их динамика с учётом течения заболевания, влияние на КЖ.

Оценена скорость прогressирования болезни и факторы, на неё влияющие. На основании полученных данных выделены ведущие клинико-прогностические критерии, определяющие течение БП среди населения крупного областного центра.

Разработан алгоритм ранней диагностики заболевания. Результаты настоящей работы положены в основу разработанных методических рекомендаций, пособия для врачей первичного звена здравоохранения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Создан регистр больных БП для оптимизации лечебно-профилактической и медико-социальной помощи. Созданный регистр позволит мониторировать эпидемиологическую ситуацию по БП в г. Ростове-на-Дону, получить необходимые данные для более эффективного распределения бюджетных средств

при оказании различных видов медицинской помощи, дает возможность динамической оценки показателей и анализа качества оказания медицинской помощи пациентам с БП.

Выделены клинико-прогностические критерии, определяющие течение БП. Данные критерии, а также результаты исследования КЖ больных и факторов, на него влияющих, позволяют в дальнейшем скорректировать и оптимизировать программы реабилитации больных. Результаты работы расширяют современные представления о влиянии клинических факторов на КЖ больных БП в России.

Разработана программа мероприятий по совершенствованию системы оказания лечебно-профилактической и медико-социальной помощи больным на основании полученных клинико-эпидемиологических показателей, выявленных факторов риска развития ранней инвалидизации больных с БП.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы о болезни Паркинсона.

Описательная эпидемиология. Исследование проводилось в г. Ростове-на-Дону с численностью населения 1 119 875 млн. человек на 01.01.2016 г. Объект исследования – пациенты с БП (661 человек: 415 женщин и 246 мужчин), проживающие в г. Ростове-на-Дону на контрольный день 01.01.2016 г. Методика исследования. Изучение проводилось методом сплошного статистического наблюдения в период с 2014 по 2016 гг. Источники информации: 1) журналы учёта пациентов с БП в поликлиниках города; 2) регистр пациентов, наблюдающихся в Городском центре диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств («ГЦДЛЭР»); 3) пациенты с БП, проходившие стационарное лечение в неврологическом отделении клиники РостГМУ. Сведения из источников медицинской информации обрабатывались, и на их основе была создана компьютерная база данных в системе Excel.

При выполнении описательного эпидемиологического исследования рассчитывались следующие показатели (на 100 тыс. населения): 1)

распространённость – число больных БП, проживающих на конкретной территории в определенный, фиксированный момент времени; 2) заболеваемость – число новых случаев достоверной БП в календарном году.

Проспективное (2014-2016 гг.) и ретроспективное (2011-2014 гг.) эпидемиологические исследования выполнены в 2 этапа: 1 этап – по данным журнала учёта БП в поликлиниках города, 2 этап – по данным, добавленным из результатов работы «ГЦДЛЭР».

Клинико-нейропсихологический анализ. Для анализа клинической картины сформирована группа из 82 пациентов (53 мужчины, 29 женщин), отобранных выборочным методом с диагнозом, установленным в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями международного неврологического сообщества: критериями Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) (Gibb, Lees, 1988), рекомендациями Американской академии неврологии по диагностике и лечению болезни Паркинсона (2006г.). Необходимый для проведения исследования объём выборки составил 67 человек с БП (надёжность – 99%, средняя допустимая ошибка выборки – 0,3).

Для ограничения специфических нарушений, связанных с естественными процессами старения, от НМС при БП в качестве группы контроля было обследовано 25 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, без признаков нейродегенеративного заболевания. Учётным документом явилась анкета, для клинико-эпидемиологического обследования больных БП, содержащая паспортные и социальные данные, данные анамнеза заболевания, оценку неврологического статуса, результаты по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона – UPDRS (Fahn S., Elton R. L., 1987), результаты дополнительных методов обследования, семейный анамнез, лечебные мероприятия.

Использованы следующие шкалы: стадия заболевания устанавливалась согласно шкале Хен и Яра (Hoehn M.M. and Yahr H.D., 1967); шкала UPDRS – 2-ая часть для оценки повседневной активности, 3-ая часть для оценки степени

тяжести двигательных расстройств, 4-ая часть для оценки осложнений от проводимой терапии; когнитивные функции оценивались с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки – MoCA (Nasreddine Z.S., 2003; Gill D.J. et al., 2008); оценка аффективных расстройств производилась согласно шкале депрессии Бека (Beck A.T. et al., 1986). Для оценки выраженности НМС использовалась шкала, созданная Европейской Ассоциацией Болезни Паркинсона - NMSS (Chaudhuri K.R. et al., 2006). Для исследования КЖ использовалась шкала PDQ-39 (Peto V., 1995), валидизированная для пациентов с БП.

Положения, выносимые на защиту

1. Рост основных эпидемиологических показателей болезни Паркинсона (распространённость, заболеваемость), требует оптимизации организации системы лечебно-профилактической и медико-социальной помощи данной категории пациентов.
2. Наличие немоторных симптомов является облигатным признаком болезни Паркинсона в изучаемой популяции. Их структура значительно изменяется от ранней к поздней стадии заболевания, не является специфичной, существенно отличается от схожих симптомов при естественном старении.
3. На качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона немоторные симптомы оказывают большее влияние, чем моторные проявления на всех стадиях заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объём выборки, адекватные методы статистической обработки результатов с использованием пакета лицензионных программ Statistica 10.0.

Результаты исследования были доложены на «1st Congress of the European Academy of Neurology» (Берлин, 2015 г.); «2nd Congress of the European Academy of Neurology» (Дания, Копенгаген, 2016 г.); региональной научно-практической конференции «Современная психотерапия и неврология: когнитивно-

поведенческая парадигма» (Ростов-на-Дону, 2016 г.); научно-практической конференции «Междисциплинарные подходы к терапии и медицинской реабилитации неврологических больных» (Краснодар, 2016 г.); Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2017 г.).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них: 5 – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 2 в международном сборнике тезисов, 1 учебно-методическое пособие.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в работу муниципально-бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №2» г. Ростова-на-Дону (344030, г. Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 55), неврологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29). Результаты исследования используются при проведении практических занятий и чтении лекций студентам, ординаторам кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

Личный вклад автора

Автором сформулирована тема, составлены план диссертации и содержание работы, с последующим формулированием целей и задач исследования, определением оптимальных методик комплексного клинико-неврологического и нейropsихологического обследования пациентов. Создан электронный регистр пациентов с БП в г. Ростове-на-Дону. Составлена база данных по исследуемым параметрам (шкалы, структура НМС) и проведён математико-статистический анализ полученных результатов. 19% больных (из 661 пациента, включённого в регистр) были консультированы автором лично. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из 5 глав: введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 15 рисунками. Список литературы включает 190 источников, в том числе 88 отечественных и 102 иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные тенденции эпидемиологии болезни Паркинсона в мире и в России

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое неуклонно прогрессирующее мультисистемное заболевание, вовлекающее дофаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую и холинергическую системы с широким спектром моторных и немоторных проявлений (Kurt A.Jellinger, 2016). В структуре паркинсонизма первое место занимает БП (60-80% паркинсонизма). По данным ВОЗ (2017 г.), распространённость БП в период с 2005 по 2015 гг. увеличилась на 31,6%. С возрастом показатели распространённости и заболеваемости неуклонно растут (Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н, 2013). Предполагается, что численность больных БП в ближайшие 20-30 лет увеличится в 1,5-2 раза, – это связано с увеличением доли пожилых людей, а также улучшением медицинской помощи пациентам с БП (Dorsey E.R., Constantinescu R. et al., 2007). Проведение эпидемиологического анализа в конкретном регионе необходимо для обоснования организации системы лечебно-профилактической и медико-социальной помощи.

Эпидемиология неинфекционных заболеваний имеет важное значение в изучении редких заболеваний. Основная задача исследования эпидемиологии неинфекционных заболеваний заключается в накоплении материалов и анализе закономерностей возникновения и распространения неинфекционных заболеваний, их оценке и сопоставлении, профессиональном осмыслении и на основании этого разработке рациональных подходов к профилактике заболеваемости и летальности.

К основным эпидемиологическим показателям относят

распространённость, заболеваемость. Одним из основных показателей, изучаемых при проведении описательного эпидемиологического исследования и отражающих встречаемость заболевания среди населения или риск его появления, является распространённость – общее число больных, страдающих данным заболеванием в определенный момент времени (число случаев на 100 000 человек). На превалентность влияют показатели заболеваемости и смертности, а также миграционные процессы. Анализ показателя заболеваемости (число новых случаев заболевания в популяции в фиксированный период времени на 100 000 населения в год) представляет, по нашему мнению, меньшую ценность по сравнению с распространённостью в связи с трудностями определения самого случая дебюта БП. Не решена проблема ранней диагностики БП: пациенты попадают к врачу-неврологу, как правило, уже на стадии развернутой клинической картины и не могут указать точное время появления первых симптомов. Для определения заболеваемости необходимо учитывать дату (год, месяц) появления первых симптомов, а не дату постановки диагноза БП.

«Золотым стандартом» в определении эпидемиологических показателей и наиболее точным методом является сплошное «door-to-door» исследование. Однако сложность выполнения исследований с использованием данного метода ограничивается трудностью в его исполнении и затратностью. Кроме того, необходимо доверие населения к исследователям, осуществляющим обход по домам. Метод позволяет выявить болезнь на ранних стадиях, у тех пациентов, кто ещё не обратился за медицинской помощью, так как он основан на исследовании населения в конкретном районе или регионе и включает дальнейшее уточнение и подтверждение диагноза. Но количество исследований, проведённых с использованием данного метода, крайне мало в силу его достаточной сложности. В связи с этим в последнее время исследователи оценивают эпидемиологические показатели (распространённость и заболеваемость) по обращаемости пациентов в медицинские организации. Но в этом случае следует ожидать заниженных результатов, так как они зависят от активности пациентов, квалификации врача-

специалиста, возможности проведения дополнительных методов исследования и т.д. Кроме того, важным условием в выполнении эпидемиологического анализа является выбор стандартизованных методов исследования в различных странах, городах, а также стандартизация исследований во времени.

Примерно 5 миллионов человек в мире (усреднённый показатель распространённости) в настоящее время наблюдаются с диагнозом БП. По данным литературы (Левин О.С., Докадина Л.В., 2005; Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., 2013), самый низкий показатель превалентности – 7 на 100 000 населения установлен в Эфиопии, далее следует Танзания и Ливия – 20 и 31,4 на 100 000 населения соответственно. В Нигерии распространённость БП составляет 58-67 на 100 000 населения, что может быть связано с меньшей генетической предрасположенностью к данному заболеванию негроидной расы. Значительно выше показатель распространённости в Европе – 108-257 случаев на 100 000 населения.

Показатель общей распространённости (без распределения по возрастным группам) БП различен во всем мире, превалентность на 100 000 населения составляет (Benito-León J., Bermejo-Pareja F. et al., 2004; Bergareche A., De La Puente E. et al., 2005; Campenhausen S., Bornschein B., 2005; Hobson P., Gallacher J. et al. 2005; De Lau L.M., Breteler M.M.B., 2006; Alves G., Müller B. et al., 2009; Yamawaki M., Kusumi M. et al., 2009; Lill C.M., Klein C., 2017):

- Азия: Китай – 12,4-522; Корея – 370; Индия – 328,3; Япония – 61,3-306,6;
- Сингапур – 300; Тайвань – 130,1;
- Европа: Франция – 121-320; Фарерские Острова – 183-206; Германия – 183; Испания – 122-170; Италия – 104-168; Финляндия – 120-166; Болгария – 137-164; Эстония – 152; Россия – 54,8-139,9; Англия – 121-139; Португалия – 135; Швеция – 76-115; Шотландия – 103; Норвегия – 102; Польша – 66;
- Африка: Нигерия – 58-67; Ливия – 31,4; Эфиопия – 7; Танзания – 20;
- Северная Америка: США – 107-329; Канада – 126-244,4;
- Южная Америка: Аргентина – 656,8; Бразилия – 330; Боливия – 50,2; Колумбия – 31;

— Австралия – 107-414; Новая Зеландия – 76; Израиль – 240; Куба – 135.

Распространённость БП связана с возрастом. Во многих исследованиях подтверждено повышение показателей в определённых возрастных группах (Benito-León J., Bermejo-Pareja F., 2004; De Lau L.M., Giesbergen P., 2006; Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al., 2008; Kaddumukasa M., Mugenyi L., 2016). В возрасте старше 65 лет превалентность увеличивается в 6-10 раз (1289 – 1500 на 100 000 населения). Распространённость БП составляет 1% среди пациентов старше 60 лет и 4% – у лиц старше 80, в возрастной группе старше 90 лет показатель снижается до 871,5 на 100 000 населения (Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., 2010). В Испании максимальная распространённость выявлена в возрастной группе 80-84 года и составила 3,2%, в других группах распространённость была меньше приблизительно в 2 раза и составила 1,5%-1,9% (Grosset D.G., Grosset K.A. et al., 2015). Схожие с Европой тенденции имеют исследования, проведённые в других регионах мира. В 2004 году в городе Йонаго (Япония) проведено исследование (Yamawaki M., 2009) с использованием данных из лечебных учреждений города, результатом которого явилось обнаружение значительного увеличения распространённости в группе 75-79 лет (1256,9 на 100 000 населения) по сравнению с возрастной группой 70-74 года (562,3 на 100 000 населения). В возрасте после 90 лет отмечалось снижение распространённости – 871,5 на 100 000 населения (Yamawaki M., Kusumi M. et al., 2009).

Исследование, проведённое в Испании, продемонстрировало, что превалентность для возрастной группы 80-84 года достигает 3,2%, а в более молодых возрастных группах – 1,5-1,9% (Benito-León J., Bermejo-Pareja F., 2006).

В большинстве исследований продемонстрировано, что распространённость БП среди мужчин выше, чем среди женщин в 1,5-2 раза (Chaudhuri K.R., Glough C.G., 2011). Однако исследование, проведённое в 1987 г. в Италии, показало преобладание женщин среди пациентов с БП: распространённость заболевания среди женщин и мужчин составила 219,05 и 160,17 на 100 000 населения соответственно. В Японии показатель распространённости у женщин – 91,0, а среди мужчин – 61,3 на 100 000 населения (Taylor K., Cook J., 2007). Таким

образом, зависимость распространённости БП от пола требует дальнейшего изучения.

По результатам различных исследований, общая заболеваемость БП находится в пределах 5-25 на 100 000 населения в год, в исследованиях с наиболее строгой методологией – 10-20 на 100 000 населения в год. Однако разброс показателя морбидности широк: минимальный в Китае – 1,5, максимальный в Италии – 326 случаев в возрастной группе старше 60 лет. В возрастной группе 70 лет и более заболеваемость составляет 55 на 100 000 населения в год, в возрастной группе старше 85 лет – 220-304 на 100 000 населения в год (De Lau L., Giesbergen P., 2009).

Показатели заболеваемости в мире имеют большой разброс (морбидность на 100 000 населения) – Азия: Сингапур – 32, Тайвань – 10,4; Китай – 1,5; Япония – 10,3-16,9; Европа: Австрия – 7; Италия – 10-326,3; Испания – 186,8; Фарерские Острова – 21,1; Норвегия – 12,6; Великобритания – 19; Нидерланды – 11,5; Италия – 10,1; Швеция – 7,9; Финляндия – 14,9; Исландия – 16; Эстония – 16,8; Польша – 12,6; Россия – 5,3-173,3; Северная Америка: США – 11,1-20,5; Канада – 8,0-19,3; Африка: Ливия – 4,5; Юго-Восточная Австралия – 84 (в группе старше 55 лет) (Kaddumukasa M., Mugenyi L., 2016; Lill C.M., Klein C., 2017; Kraemmer J., Smith K., 2017).

По данным Twelves D. (2002 г.) в большинстве исследований в мире средний возраст начала симптомов – 60-65 лет. Дебют заболевания до 40 лет наблюдается у 4-10% пациентов (Stewart A. Factor, William J., 2005). Все проведённые в мире работы указывают на увеличение заболеваемости с возрастом (Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., et al., 2003).

Для того чтобы определить случай заболевания, необходимо знать, когда началось заболевание, то есть необходимо, чтобы пациент точно знал, когда появились первые симптомы заболевания. Однако, как правило, пациенту тяжело вспомнить точное время появления симптомов в связи с тем, что человек сам не придавал им значения или списывал на возрастные изменения. Кроме того,

пациенты, попав к врачу уже с развёрнутой клиникой, зачастую не могут вспомнить время появления первых симптомов.

Показатель распространённости БП различен во всем мире, а также в пределах одной страны. Столь большой диапазон результатов исследований связан с генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды, методом, дизайном исследования (Gourie-Devi M, 2014). Кроме того, большое значение имеет распределение больных по возрастным группам, по стадиям заболевания, т.к. зачастую в исследованиях принимают участие пациенты более активные на начальных стадиях заболевания.

Самое крупное исследование паркинсонизма проводилось в СССР (1969 – 1971 гг.). В исследование были включены 6 городов разных географических зон. В течение последних 10 лет проведено приблизительно 15 исследований по обращаемости больных в различных регионах и городах Российской Федерации. Среди них одно исследование, в котором учитывались не только пациенты, которые уже обратились к врачу и им установлен диагноз БП, но и те, кто ещё не обращался к врачу. Данное исследование проведено в Московской области, в Солнечногорском районе. Результаты проведённых исследований указаны в таблице 1 (Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., 2013; Кривонос О.В., 2013; Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., 2013). В Ростовской области подобного исследования не проводилось никогда.

Таблица 1. – Распространённость и заболеваемость болезни Паркинсона в России

Место исследования, годы, автор	Тип исследования	Кол-во случаев БП	Численность населения	Распространённость (на 100 тыс. населения)	Заболеваемость (на 100 тыс. населения в год)
Шесть закрытых городов (Северск, Озерск, Заречный, Лесной, Саровск, Железногорск), 2009-2012 гг., О.В.Кривонос, И.Г.Смоленцева	по обращаемости, регистр	588, из них 302 впервые	около 450 тыс.		2009 – 33,1 2010 – 92,5 2011 – 114,2 2012 – 118,7
Республика Татарстан, 2010 г., О.С. Калашникова, С.Э.Мунасипова, З.А.Залялова	по обращаемости	643		30	17
Смоленск, 2000-2003 гг., Е.А.Страчунская	по обращаемости	21	318 081	198	муж. – 1,4 жен. – 3,5
Московская область, Солнечногорский р-он, 2001-2003 гг. О.С. Левин, Л.В. Докадина	сквозное	12	8 577 (перепись участков)	139,9	16,3
Красноярский край, г. Красноярск, 2007 г., Д.В. Похабов	по обращаемости	653	нет данных	22,57 (край) 62,72 (город)	нет данных
г. Петрозаводск (Республика Карелия), 2003-2007 гг., Е.Г. Антонен	по обращаемости	537	нет данных	нет данных	1,88

Продолжение таблицы 1

Томск, Октябрьский р-он (Томская область), 2004 г. Н.Г. Жукова, Ф.Ф. Гашилова	по обращаемости	нет данных	нет данных	238	нет данных
Республика Башкортостан, 2000-2005 гг., А.Р. Байтимеров	по обращаемости	1 622	4,1 млн.	68,6	3
г.Воронеж, Советский р-он, 2007 г., С.П. Маркин	по обращаемости	155	125 783	75	нет данных
Краснодарский край, г. Краснодар, Д.К. Сичинава	по обращаемости	нет данных	нет данных	-- / 114,4 (город)	4,6 (край) 8,6 (город)
Иркутская область, 2007 г., С.Б. Саютина	по обращаемости	нет данных	нет данных	55,15	нет данных
г. Иваново (Центральная Россия), 1969-1975 гг., Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	37,3/старше 40 лет 102,8	нет данных
г. Краснодар, 1969-1975 гг., Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	89,6/ старше 40 лет 227,6	нет данных
г. Москва, 1969-1975 гг., Л.Х. Роменская	по данным спец. мед. осмотров	нет данных	нет данных	27,0/ старше 40 лет 69,0	нет данных

Исследования, проведённые в РФ, продемонстрировали большой разброс показателей превалентности – 19,8-139,9 на 100 000 населения и перзаболеваемости – 1,6-16,3 на 100 000 населения в год. Результаты, полученные в сплошных исследованиях, явились наиболее высокими: распространённость в Солнечногорском районе Московской области – 139,9 на 100 000 населения (Роменская Л.Х., 1976; Гашилова Ф.Ф., 2006; Стражунская Е.Я., 2011).

По Российской Федерации получены следующие данные: риск развития заболевания у лиц старше трудоспособного возраста в 3,5 раза выше, чем у лиц трудоспособного возраста; общая заболеваемость женщин БП выше, чем мужчин (1,9); низкий охват диспансерным наблюдением (до 65%) данной категории больных старше трудоспособного возраста – по итогам 2012 года (Кривонос О.В., 2014).

При анализе распространённости по возрасту и полу показатели в исследуемых возрастных группах были различны. Например, в Смоленске исследования показали, что в группах трудоспособного возраста БП преобладает среди женщин, в возрастной группе старше 60 лет показатель распространённости был примерно одинаков для мужчин и женщин, а в группе старше 80 лет преобладали мужчины (Стражунская Е.Я., 2008).

Таким образом, учитывая, что БП – это хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, необходимо постоянное, длительное наблюдение за больными. Регистр – это электронная база данных, содержащая максимальный объём информации о пациентах и состоянии их заболевания. Регистр позволит собирать, накапливать, хранить и обрабатывать данные по пациентам с БП. Полученный объём информации позволит провести клинико-эпидемиологический анализ, а впоследствии возможно проведение длительного проспективного наблюдения различных групп пациентов.

1.2 Современный взгляд на этиологию и патогенез болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона относится к заболеваниям, проявляющимся нарушением движений (в англоязычной литературе «Movement disorders»). В 1997 г. S. Prusiner предложил прионную теорию нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) в общем, и БП в частности. Согласно этой теории, природа НДЗ связывается с нарушением конформации (укладки) жизненно необходимых для клеток мозга белков (Prusiner S.B., 2001). В норме аминокислотные цепи клеточных белков мозга для выполнения своих конкретных и незаменимых функций приобретают определённую пространственную конфигурацию (конформацию), сворачиваясь в глобулярную структуру, позволяющую белковой молекуле быть гидрофильной и взаимодействовать с другими клеточными белками. Нарушение процесса сворачивания аминокислотной цепи приводит к формированию гидрофобных неактивных форм белковой молекулы в виде складчатых слоёв, склонных к агрегации. Таким образом, морфологическим субстратом гибели нейронов является нарушение конформации определённых структурных и функциональных белков, с дальнейшим их пакетированием в агрегаты, называемые при БП тельцами Леви. Для каждой нозологической формы НДЗ предполагается выделение определённого белка, нарушение конформации и внутриклеточного процессинга которого приводит к формированию соответствующих нерастворимых белковых агрегатов, а они, в свою очередь, – к нейродегенерации. БП относится к синуклеинопатиям (Hruska K.S. et al., 2006; Иллариошкин С.Н., 2013).

Ключевым звеном патогенеза БП, независимо от этиологии, является гибель Да-ергических нейронов, тела которых локализованы в чёрной субстанции, а аксоны проецируются в стриатум. Важной особенностью патогенеза БП является системный характер – нейродегенеративный процесс не ограничивается нигростриарной системой, а охватывает другие отделы мозга и периферическую нервную систему. Согласно современной концепции Braak и соавт. (2003), нейродегенеративный процесс (синуклеинопатия) не ограничивается компактной

частью чёрной субстанции, а распространяется от каудальных отделов ствола мозга к коре большого мозга. До поражения дофаминергических нейронов чёрной субстанции дегенерации последовательно подвергаются нейроны дорсального ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубоватого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнера, нейроны коры больших полушарий и некоторые вегетативные сплетения (Braak H., Del Tredici K., 2002; Иллариошкин С.Н., 2006; Левин О.С., Федорова, 2012). При этом в некоторых отделах нервной системы нейроны погибают намного раньше, чем в нигростриарной системе, что приводит к нарушению многих функций мозга, а также внутренних органов, что сопровождается появлением немоторных симптомов на доклинической стадии БП. Наиболее ранним событием, по-видимому, является вовлечение парасимпатических нейронов подслизистого слоя кишечника. Кроме того, в латентном периоде БП агрегаты а-синуклеина, который играет ключевую роль в развитии нейродегенеративного «паркинсонического» процесса, выявляются в периферических вегетативных нейронах: мейсснеровых и ауэрбаховых сплетениях, нейронах надпочечников и т.д. (Ross O.A., Braithwaite A.T., 2008; Rituraj P., 2011).

Наследственные формы БП составляют 5-10% всех случаев заболевания, в 90% БП является спорадической (Mata I.F., Lockhart P.J., 2006). Предположения о роли наследственности в развитии БП выдвигались ещё в начале 20 века, однако своё подтверждение они нашли в настоящее время с развитием ПЭТ и ОФЭКТ. Благодаря этим методам, была продемонстрирована высокая конкордантность среди монозиготных близнецов (55%) по сравнению с дизиготными (18%) преимущественно для лиц с ранним началом БП (Шадрина М.И., Алиева А.Х., 2014). Анализ большинства последних эпидемиологических и популяционных исследований показал, что наличие положительного семейного анамнеза является одним из ведущих факторов риска развития БП.

На сегодняшний день известны генетические локусы около 20 наследуемых форм БП, что свидетельствует о выраженной генетической гетерогенности первичного паркинсонизма.

Различные исследования (Veldman B., Wijn A., 1998; Vila M., Przedborski S., 2004; De Lau L.M., Breteler M.M.B, 2006; Левин О.С., 2015) выявили ряд факторов, оказывающих протективное действие и, наоборот, способствующих развитию заболевания – таблица 2.

Таблица 2. – Факторы, оказывающие влияние на развитие болезни Паркинсона

Факторы риска	Факторы, снижающие риск	Факторы, повышающие риск
доказанные	- курение - употребление кофе	- возраст - положительный семейный анамнез - мужской пол
вероятные	- повышение уратов - физическая активность - повышение холестерина	- пестициды, гербициды
возможные	- высокое потребление витамина Е - длительный приём статинов, НПВС, антиагонистов кальция - сахарный диабет - алкоголь	- оофоректомия - тяжёлые металлы - рыжий цвет волос - повторные ЧМТ - воздействие электромагнитных полей - высокое потребление животных жиров и молочных продуктов - избыточный вес - работа учителем или медработником

Таким образом, к развитию БП приводит сочетание факторов риска данной патологии и особенностей самого индивидуума, а именно предрасположенность к развитию БП (индивидуальный «неблагоприятный» генетический профиль, пожилой возраст и т.д.).

Премоторная стадия. Продолжительность доклинической стадии БП может составлять от 3 до 6 и более лет (Braak H., Del T.K., 2003). Появление двигательных симптомов сопряжено с гибелью 50-80% Да-ергических нейронов чёрной субстанции. В связи с этим доклиническая стадия БП получила название «премоторной». Премоторная стадия проявляется неспецифическими НМС: запоры, гипосмия, синдром беспокойных ног и т.д., именно поэтому диагностика данной стадии в настоящее время является невозможной. В результате постановка диагноза БП и начало терапии происходят, когда более половины дофаминергических нейронов погибли, хотя они являются основными мишениями, на которые направлено лечение.

Доклиническая диагностика позволила бы начать превентивное лечение, сохранив большую часть нейронов чёрной субстанции, тем самым повышая эффективность лечения, КЖ и отдаляя двигательный дефект, благодаря чему инвалидизация больных была бы сведена к минимуму.

Патоморфологическую основу появления НМС на «премоторной стадии» объясняет концепция, предложенная H. Braak и соавторами (2002 г.). Согласно данной концепции, дегенеративный процесс не ограничивается компактной частью чёрной субстанции, он последовательно вовлекает большое количество различных моторных структур головного мозга. Авторы выделили 6 стадий развития патологического процесса при БП.

Первая стадия характеризуется дегенерацией обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра и клинически может проявляться нарушением обоняния.

Вторая стадия характеризуется вовлечением ядер ствола мозга, контролирующих аффективные, вегетативные функции, цикл сна и бодрствования и может проявляться расстройством поведения во сне с быстрыми движениями глаз, депрессией, запорами. Классические моторные проявления болезни появляются только на третьей и четвёртой стадиях по H. Braak, что связано с распространением дегенеративного процесса на чёрную субстанцию.

В финальных пятой и шестой стадиях тельца Леви появляются в лимбических структурах и коре головного мозга, что приводит к развитию когнитивных, поведенческих и психомоторных расстройств. Значительная часть немоторных проявлений резистентна к препаратам леводопы, что указывает на их связь с дисфункцией норадренергических, серотонинергических, холинергических и других систем (Braak H., Del T.K., 2003). НМС, характерные для премоторной стадии, указаны в таблице 3 (Barone P., Antonini A., et al., 2009; Левин О.С., Федорова Н.В., 2012).

Таблица 3. – Немоторные симптомы, характерные для премоторной стадии болезни Паркинсона

Немоторные симптомы	Появление премоторных проявлений БП	Ссылки
Нарушения в чувствительной сфере: - гипосмия - зрительные нарушения - боль	++ + +/-	Ross et al. (2008); Ponsen et al. (2004) Postuma et al. (2011)
Нейропсихические нарушения: - депрессия - ангедония и апатия - нарушение исполнительных функций любого типа - деменция - психоз	++ +/- +/- - -	Sheeba et al. (2000); Leentjens et al. (2003) Ishihara et al. (2006) for systematic review
Вегетативные нарушения: - запор - ортостатическая гипотензия - нарушения в мочеполовой системе	++ +/- +/-	Abbott et al. (2001); Savica et al. (2009)

Нарушения сна:		
- фрагментация сна и инсомния	+/-	Iranzo et al. (2006); Postuma et al. (2009) Iranzo et al. (2013); Schenck et al. (2013)
- нарушение поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз	++	
- периодические движения конечностей во сне / синдром беспокойных ног	+/-	
- избыточная дневная сонливость	+	

Примечание: ++ убедительные результаты нескольких популяционных или когортных исследований; + результаты одного популяционного или когортного исследования; +/- результаты популяционных или когортных исследований не проводились, однако соответствующий немоторный симптом также часто отмечается на ранних стадиях БП

Несмотря на неоспоримую взаимосвязь НМС и БП (как на премоторной, так и на моторной стадиях), данные проявления заболевания неспецифичны, следовательно, использовать их в популяционном скрининге для выявления групп рисков по БП и выявления конкретных индивидов из групп риска невозможно. Для прогнозирования возможного развития БП чувствительность некоторых симптомов (запор, гипосмия) может достигать 80%, а их выявление не вызывает труда и затрат. Использование обонятельных тестов на премоторной стадии имеет уровень доказательности А (Berardellia, A., 2013). Однако специфичность этих методов низкая. Специфичность и прогностическая значимость НПБДГ при БП очень высокие, но их чувствительность довольно низка.

1.3 Современные представления о клинической картине болезни

Паркинсона

Для клинической картины болезни Паркинсона характерно наличие, наряду с моторными симптомами и НМС, вегетативных, психических, диссомнических, сенсорных и некоторых других нарушений. Выделяют социально

дезадаптирующие НМС (нарушение мочеиспускания и ортостатическую гипотензию) и социально не дезадаптирующие НМС (запоры, себорея, сиалорея, снижение массы тела, нарушение терморегуляции и потоотделения, нарушение зрачковой иннервации). Ряд авторов выделяют малосимптомные (нарушение аккомодации и иннервации зрачка, нарушение пото- и слезоотделения), приносящие неудобства в повседневной жизни (себорея, гиперсаливация, нарушение терморегуляции) и нарушающие витальные функции НМС (аритмия, запоры с развитием кишечной непроходимости (Нодель М.Р., Яхно Н.Н., 2014; Hely M.A., Morris J.G., 2008).

Актуальность изучения НМС состоит в том, что, появляясь на доклинической стадии, они сохраняются на всём протяжении болезни. По мере прогрессирования заболевания не двигательные проявления приобретают доминирующее влияние на КЖ пациентов, а также способны инвалидизировать пациентов. НМС проявляются на всех стадиях БП, однако данные о связи их частоты и тяжести с усилением тяжести и длительности заболевания довольно противоречивы (Левин О.С., 2002; Barone P., Antonini A., 2009).

Аффективные и психотические нарушения в большинстве случаев возникают как осложнение дофаминергической терапии, но в их основе лежат патоморфологические нарушения определённых зон головного мозга. В основе аффективных нарушений лежит поражение мезолимбической системы, а в основе психотических нарушений – поражение височно-лимбических структур и их лобных проекций. К аффективным синдромам относят депрессию, тревогу, которые могут появляться за годы или даже десятилетия до развития клинической картины двигательных нарушений, при этом депрессия является основным начальным проявлением заболевания (Ishihara L., Brayne C., 2006). Психотические нарушения включают: простые галлюцинации, бред, приступы агрессии (Chaudhuri R.L., Healy D.G., 2006).

Появление вегетативных нарушений связано с вовлечением центральных и периферических вегетативных структур и волокон. Наиболее значимыми в клинике являются нарушения мочеполовой системы (никтурия, дизурия),

пищеварительной системы (запоры, нарушения аппетита), сердечно-сосудистые нарушения (ортостатическая гипотензия, тахикардия).

К сенсорным расстройствам при БП относится гипосмия – наблюдается примерно у 80% пациентов, нарушение вкуса и соматосенсорные расстройства (боль, парестезии). Запор также является частым проявлением БП и встречается у 28-61% пациентов (Katzenbach R., Lees A.J., 2004; Haehner A., Boesveldt S., 2009; Chaudhuri, R.L. 2010; Postuma, R.B 2014).

Нарушения сна представлены в виде инсомний, парасомний, гиперсомний. Приблизительно у половины пациентов с БП отмечаются нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ), такие как вскрикивания, движения рук и ног, падения с кровати во сне. По данным исследований с использованием полисомнографии при БП, чёткие признаки НПБДГ наблюдаются в 25-50 % случаев (Postuma R.B, Gagnon J.F., 2009; Литвиненко И.В., 2014). НПБДГ уже признаётся предвестником развития нейродегенеративного заболевания, особенно БП. При средней продолжительности латентного периода, превышающего 10 лет, больше чем у половины пациентов с НПБДГ разовьётся нейродегенеративное заболевание (Iranzo A., Molinero J.L., 2006; Kotagal V., 2012).

Одно из неблагоприятных немоторных проявлений БП – деменция. Деменция диагностируется у 30%-70% больных идиопатическим паркинсонизмом. При БП риск развития деменции от 3 до 6 раз выше, чем в такой же возрастной группе людей без данной патологии (Leroi I. et al., 2012; Литвиненко И.В., 2014). Риск деменции возрастает при позднем дебюте БП и наоборот – низкий при дебюте до 45-50 лет. На риск развития деменции оказывает влияние форма заболевания: при дрожательной форме она развивается относительно редко при акинетико- ригидной существенно чаще (Литвиненко И.В., 2016).

Тем не менее, несмотря на неоспоримую взаимосвязь НМС и БП (как на премоторной, так и на моторной стадии), данные проявления заболевания неспецифичны, следовательно, использовать их в популяционном скрининге для

выявления групп рисков по БП и выявления конкретных индивидов из групп риска не представляется возможным. Для прогнозирования возможного развития БП чувствительность некоторых симптомов (запор, гипосмия) может достигать 80%, и сами процедуры их выявления не вызывают труда и затрат, однако их специфичность низкая (Siderowf A., Lang A.E., 2012). И наоборот, специфичность и прогностическая значимость НПБДГ при БП очень высокие, но их чувствительность довольно низка (Postuma R.B., Aarsland D., 2012). Учитывая, что БП – это не широко распространённое заболевание, положительная прогностическая значимость любого вышеуказанного симптома, даже учитывая их 99% специфичность, будет составлять примерно 50%, то есть будет небольшой (Siderowf A., Lang A.E., 2012). Именно поэтому для сужения исследуемой популяции людей с риском развития БП необходимо учитывать не один, а несколько параметров оценки. Также скрининг должен будет включать в себя методы нейровизуализации и молекулярные биомаркеры (Poewe W., Mahlknecht P., 2011; Postuma R.B., Aarsland D., 2012).

В настоящее время одним из наиболее актуальных разрабатываемых направлений изучения болезни Паркинсона является дальнейшее исследование влияния не двигательных нарушений и подходов к их терапии на качество жизни пациентов (Левин О.С., Федорова Н.В., 2012).

Классическими проявления БП являются моторные симптомы: гипокинезия, трепет покоя по типу «счёта монет», ригидность. В основе моторных проявлений лежит дегенерация дофаминергических нейронов компактной части чёрной субстанции, которая влечёт дефицит дофамина в стриатуме. Дополнительным двигательным симптомом заболевания является постуральная неустойчивость, в основе которой лежит нарушение программирования позных реакций, связанное с поражением базальных ганглиев, вовлечение норадренергических структур, а также ригидность, гипокинезия и временная задержка корректирующих движений (Левин О.С., Федорова Н.В., 2012).

Важной особенностью БП является асимметрия симптомов, сохраняющаяся до поздних стадий болезни с преобладанием на стороне дебюта. Гипокинезия

проявляется гипомимией, олигобрадикинезией, ахейрокинезом, изменением почерка, брадилалией, гипофонией. Ригидность характеризуется повышением мышечного тонуса по пластическому типу, по типу «зубчатого колеса», характерна поза «просителя».

Тремор покоя – мелкоразмашистый, по типу «счёта монет», манифестирует обычно с одной стороны, преимущественно в руках. Тремор усиливается при психоэмоциональных нагрузках, исчезает во сне и при движениях. Дистальные мышцы вовлекаются в гиперкинез больше, чем проксимальные. Однако встречается вариант сочетания тремора покоя с постурально-кинетическим тремором (Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., 2010).

Обществом расстройств движения принято различать 4 типа тремора.

Тип I – классический тремор, тремор покоя в руках и постуральный/кинетический тремор той же локализации и той же частоты.

Тип II – тремор покоя в руках и постуральный/кинетический тремор той же локализации, изменяющий частоту.

Тип III – изолированный постуральный кинетический тремор. Асимметричный, более выраженный на стороне преобладающей ригидности. Напоминает дрожание при эссенциальном треморе.

Тип IV – моносимптомный тремор покоя, уменьшающийся при движении.

Таким образом, дрожание при БП может быть весьма разнообразным, что в свою очередь может затруднять диагностику на ранних этапах.

Постуральные нарушения складываются из нарушений позы, статики и походки. Они обусловлены гипокинезией, мышечной ригидностью, дисфункцией постурального тонуса и рефлексов. Клинически можно увидеть:

- феномен пропульсии, ретропульсии, латеропульсии: внезапный спонтанный или вызванный внешним толчком переход к быстрой ходьбе вперёд, назад или в сторону (проба Тевенара). При этом тело пациента наклонено в сторону движения и может опережать движение ног, что сопровождается падением больного;
- больной с трудом удерживает центр тяжести тела в площади опоры;

- симптом «тоттания»: больной, встав со стула или с кровати, не может сразу начать движение, а некоторое время топчется на одном месте. Начав движение, он идет мелкими шагами (микробазия), шаркая ногами по полу. Для того чтобы изменить направление движения, больной вынужденно останавливается, некоторое время топчется на месте и лишь постепенно меняет направление и начинает движение. При поворотах возможно падение больного.

Классификация болезни Паркинсона проводится по форме, стадии и темпу прогрессирования заболевания.

Определение формы заболевания происходит в зависимости от преобладания в клинической картине трепора или гипокинезии, соответственно выделяют следующие формы:

- смешанная (акинетико-риgidно-дрожательная) – выявляется в большинстве случаев БП – 60-70%;
- акинетико-ригидная – выявляется в 15-20% случаев БП;
- дрожательная – самая редкая форма заболевания, выявляется в 5-10% случаев.

Возможно изменение формы по мере прогрессирования болезни.

Определение стадии заболевания. Общепринятой является стадийность БП по Hoehn и Yahr (1967) – таблица 4.

Таблица 4. – Стадии болезни Паркинсона по Хен-Яру

Стадия	Клинические проявления
0	Нет признаков болезни
1	Симптомы односторонние
1,5	Проявление симптомов на одной из конечностей и туловище
2	Симптомы двусторонние, без постуральной неустойчивости
2,5	Симптомы двусторонние, есть постуральная неустойчивость, однако больной способен преодолевать инерцию движения, вызванную толчком
3	Умеренно выраженная постуральная неустойчивость, самостоятельное передвижение возможно

Продолжение таблицы 4

4	Утрата двигательной активности, невозможность передвигаться без посторонней помощи
5	Пациент прикован к постели, невозможность передвигаться без посторонней помощи

Темп прогрессирования определяется скоростью смены стадий болезни (первая → вторая или вторая → третья):

- 1) быстрый темп прогрессирования – смена стадий в течение 2-х и менее лет;
- 2) умеренный темп прогрессирования – смена стадий происходит в течение 2- 5 лет;
- 3) медленный темп прогрессирования – смена стадий происходит более чем через 5 лет.

1.4 Возможности диагностики болезни Паркинсона

По литературным данным (Hughes A.J., 1992, 2002), в 24% случаев диагноз БП является неправильным (ложноположительным), а в 10-20% случаев, наоборот, БП остаётся нераспознанной (ложноотрицательный результат) – в этом случае пациенты по медицинским документам наблюдаются с другими диагнозами. В таких случаях ошибку возможно обнаружить лишь при патоморфологическом исследовании. По данным Раздорской В.В. (2013), неврологи поликлиник допускают в каждом 5-м случае диагностические ошибки и оставляют без предварительного синдромального диагноза каждый 10-й случай БП, а каждый четвертый больной не получает лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Всё это влияет на эпидемиологические показатели, которые в результате могут быть завышенными или заниженными (Bermejo F., Gabriel R., 2001; Голубев В.Л., 2008; Berg D., Godau J., 2008; Winter Y., Balzer-Geldsetzer M., 2010).

Генетическое исследование. Учитывая, что около 5-10 % случаев БП являются наследственными формами, возможно использование генетического исследования, которое является "золотым стандартом" диагностики наследственных заболеваний. На сегодняшний день генетическое исследование помогает установить точную этиологическую причину БП лишь в 5 % случаях. Поэтому при данном заболевании такая диагностика направлена в большей степени на членов семьи пациента и даёт представление относительно прогноза заболевания и генетического риска для не болеющих в настоящее время родственников.

Нейропсихологическое исследование. Исследование когнитивных и психоневрологических функций имеет значение не для подтверждения диагноза БП, а для дифференциальной диагностики паркинсонизма. Например, при сочетании паркинсонизма с деменцией в дебюте заболевания, необходимо исключать деменцию с тельцами Леви. Кроме того, для дифференциальной диагностики имеет значение исследование настроения (тревога, депрессия), нарушений сна. По рекомендациям EFNS/MDS-ES Task Force, выработанным в 2013 г., оценка нейропсихологических функций должна включать:

- наблюдения близкого родственника, опекуна;
- краткую оценку когнитивных функций;
- скрининг психотических нарушений, кортико базальной дегенерации, тяжёлой депрессии.

В настоящее время диагностика БП проводится в два этапа (Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона, 2005). Первый этап предполагает постановку синдромального диагноза – паркинсонизм.

На втором этапе устанавливается нозологический диагноз паркинсонизма. Предполагается проведение дифференциальной диагностики БП с другими заболеваниями, вызывающими паркинсонизм.

Для клинической (нозологической) диагностики БП используют «Критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании» (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) (Gibb, Lees, 1988) – таблица 5.

Таблица 5. – Критерии диагностики болезни Паркинсона БП

1 этап	Диагностика синдрома паркинсонизма	Основной симптом – гипокинезия. Необходимо сочетание не менее чем с одним симптомом: (а) мышечная ригидность, (б) трепет покоя, (в) постуральная неустойчивость.
2 этап	Критерии исключения БП	- повторные инсульты в анамнезе с прогрессированием симптомов паркинсонизма; - повторные, множественные черепно-мозговые травмы в анамнезе; - энцефалит в анамнезе, окулогирные кризы; - лечение нейролептиками на момент появления симптомов; - семейный характер заболевания; - длительная ремиссия или односторонняя симптоматика более 3 лет; - паралич взора вниз; - ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность, мозжечковые симптомы, симптом Бабинского, атрофия мозжечка на компьютерной томографии; - рано развивающаяся деменция; - сообщающаяся гидроцефалия на компьютерной томографии; - отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции); - контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.
3 этап	Критерии, подтверждающие диагноз БП (не менее трёх)	- одностороннее начало; - трепет покоя; - прогрессирующее течение; - асимметрия симптоматики, преобладание симптомов на первоначально вовлечённой 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

Данные критерии обладают высокой специфичностью (около 98%) и более низкой чувствительностью (примерно 90%). На основании этих данных можно сделать вывод, что всего в 2 % случаев установленного диагноза «Болезнь Паркинсона» при помощи вышеуказанных критериев диагноз не подтверждается,

вместе с тем, в 10 % случаев диагноз ошибочно не выставляется (Berardellia A., Wenningb G.K., 2013). «Критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании» включены в последние рекомендации по диагностике БП (2013г.), выработанные Европейской Федерацией неврологических обществ (EFNS) совместно с Обществом нарушения движений (Movement Disorders Society) (уровень доказательности В).

Низкая выявляемость ранней стадии БП связана с трудностями в верификации диагноза. Нейрофизиологические методы исследования (ЭЭГ, вызванные потенциалы, полисомнография, анализ тремора, ЭМГ/ЭНГ), по данным EFNS/MDS-ES Task Force 2013 г., не могут быть рекомендованы к рутинному исследованию в связи с низкой доказательностью этих тестов. Современные методы нейровизуализации позволяют исключить или подтвердить некоторые нозологические формы паркинсонизма. Однако необходимость диагностики премоторной стадии, сложность дифференциальной диагностики БП на ранней стадии требуют дальнейшего поиска информативных, доступных инструментальных методов исследования.

Транскраниальная сонография (ТКС). Исследование основано на обнаружении гиперэхогенности чёрной субстанции среднего мозга через транstemпоральное окно у пациентов с БП (обнаруживается в 92% случаев вероятной БП). Недостатками метода являются зависимость от качества темпорального УЗ-окна – слишком плотный костный барьер либо полное его отсутствие (Литвиненко И.В., Однак М.М., 2011).

ТКС полезно и рекомендуется EFNS/MDS-ES Task Force (2015) для:

- дифференциальной диагностики атипичных форм паркинсонизма и вторичного паркинсонизма (уровень доказательности А);
- ранней диагностики БП в клинически не определённых случаях;
- выявления опасности развития БП, включая бессимптомное носительство мутаций для моногенных форм БП.

Магнитно-резонансная томография играет важную роль в дифференциальной диагностике БП с заболеваниями, вызывающими вторичный

паркинсонизм, а также с паркинсонизмом-плюс (МСА, ПНП) (Trojanowski J.Q., 2007; Berardellia A., Wenningb G.K., 2013).

1.5 Инвалидизация и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

В ходе факторного анализа 28 показателей, характеризующих особенности клинического течения, качество жизни и состояние психики у 94 больных с паркинсонизмом, установлено, что строгим критерием, определяющим раннюю или позднюю инвалидизацию, является время дебюта болезни. Манифестация данного заболевания в относительно молодом возрасте является прогностическим благоприятным фактором, т.к. стойкая потеря трудоспособности в таком случае развивается спустя довольно продолжительный промежуток времени. У больных более старшего возраста инвалидизация после дебюта болезни наступает гораздо быстрее. Как при первичном, так и при вторичном паркинсонизме наблюдается значительное снижение качества жизни, особенно у больных с ранней инвалидацией, сочетающейся с деменцией и тревожно-депрессивными расстройствами. (Гаранина Е.С., Линьков В.В, 2012). Кроме того, больные с поздним началом болезни Паркинсона имеют более быстрое прогрессирование болезни, и наоборот, больные с ранним началом болезни Паркинсона имеют доброкачественное прогрессирование.

Однако ряд исследований демонстрирует обратную зависимость, т.е. ранний дебют БП сопряжён с более высокой скоростью прогрессирования патологии, а соответственно, и более ранней инвалидацией пациентов.

Решение о присвоении группы инвалидности принимает медико-социальная экспертная комиссия, показаниями для направления на медико-экспертное освидетельствование пациентов с болезнью Паркинсона являются:

- 1) невозможность продолжения работы по специальности при нарушении двигательных функций даже в случае лёгкой степени паркинсонизма;

- 2) быстро прогрессирующее течение заболевания и значительное нарушение функций, обусловливающие невозможность трудовой деятельности, необходимость социальной защиты и помощи;
- 3) резистентность к патогенетической терапии и/или значительные её осложнения.

Определение степени стойкой нетрудоспособности при БП основывается на тяжести двигательных нарушений, психического дефекта, темпе прогрессирования болезни, эффективности патогенетической терапии. Инвалидность определяется бессрочно при выраженном стойком нарушении двигательных функций, несмотря на адекватную терапию (после наблюдения за больным в течение 5 лет).

Одним из наиболее важных направлений современной медицины являются исследования в области качества жизни (КЖ) пациентов.

Качество жизни (КЖ) – интегративный показатель физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемый исходя из его субъективного восприятия (Новик А.А., Ионова Т.И., 2007). Показатель позволяет оценить не только влияние заболевания в целом на некоторые аспекты жизни больного и степень его адаптации к болезни, но и влияние отдельных симптомов на субъективное состояние пациента. Анализ данного показателя может способствовать оптимизации медико-социальной помощи больным, что крайне важно для такого неуклонно прогрессирующего и неизбежно инвалидизирующего заболевания, как болезнь Паркинсона.

В современной медицине используется термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (HRQOL). Для осуществления программ комплексной реабилитации и лечения БП ключевую роль играет самооценка КЖ больного. Традиционно это понятие имеет три составляющие. Во-первых, оно охватывает разные стороны жизни человека: условия жизни, профессиональную деятельность, домашнюю обстановку. Во-вторых, медицинские аспекты качества жизни: влияние самого заболевания и наступающих в результате болезни ограничений, а также влияние лечения на жизнедеятельность больного. Наконец,

собственно качество жизни: жалобы больного, его функциональные возможности, восприятие жизненных изменений, связанных с заболеванием, общее благополучие (Колесник В.С., 2002; Петров В.И. , 2011). Таким образом, оценка КЖ пациента призвана с помощью опросников определить влияние заболевания на физическое, психическое и социальное функционирование пациента.

Проведённые исследования по изучению КЖ пациентов с БП противоречивы. Одни результаты показывают, что на снижение КЖ больных в большей степени влияют двигательные симптомы, другие же, наоборот, свидетельствуют о большей роли НМС. В таблице 6 показаны результаты исследования по изучению КЖ при БП и факторы, его определяющие (Гехт А.Б., Попов Г.Р., 2014).

Таблица 6. – Качество жизни при болезни Паркинсона и факторы, его определяющие

Исследование	Страны	Диайн	HRQoL*-шкалы	Факторы, определяющие HRQoL
1	2	3	4	5
GPDSC (2002)	Международное исследование n=1020	На базе клиники	PDQ-39	Депрессия, выраженность двигательных симптомов БП, лечение, неудовлетворенность диагнозом.
Канада США				
Marras C. et al. (2008)	Канада, США n=362	На базе клиники	SF-36	Депрессия, выраженность двигательных симптомов БП, возраст, деменция.
Damiano A. et al. (2000)	США	На базе клиники	SF-36 PDQ-39	Дискинезии.

Продолжение таблицы 6

Rubenstein L. et al. (1998)	США n=193	На базе клиники	SF-36 FSQ	Выраженность двигательных симптомов БП, дискинезии, дистония, нарушения сна.
Европа				
Pechevis M. et al. (2005)	Европейское исследование n=321	На базе клиники	SF-36 PDQL	Дискинезии.
Kuopio et al. (2000)	Финляндия n=228	В общей популяции	SF-36	Депрессия, ранний дебют б-ни, стадия по Хен-Яру, продолжительность БП
Chapuis S. et al. (2005)	Франция n=143	На базе клиники	PDQ-39	Доза леводопы, выраженность двигательных симптомов БП, дискинезии, возраст.
Reuther M. et al. (2007)	Германия n=145	На базе клиники	EuroQol PDQ-39 PDQL	Выраженность двигательных симптомов БП, моторные осложнения, депрессия, падения, деменция.
Scaravilli T. et al. (2003)	Италия n=77	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП, депрессия.
Muslimovic D. et al. (2008)	Нидерланды n=190	На базе клиники	SF-36 PDQL	Аффективные расстройства, выраженность симптомов БП, аксиальные расстройства.

Продолжение таблицы 6

Visser M. et al. (2008)	Нидерланды n=378	На базе клиники	EuroQol	Депрессия, выраженность двигательных симптомов БП, дневная сонливость, моторные осложнения, вегетативная дисфункция, боль, нетрудоспособность.
Forsaa E. et al. (2008)	Норвегия n=227	В общей популяции	NHP	Депрессия, инсомния, выраженность двигательных симптомов БП.
Gomez-Esteban J. et al. (2007)	Испания n=110	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП.
Hobson P. et al. (1999)	Великобритания n=136	На базе клиники	PDQL	Выраженность двигательных симптомов БП, депрессия, деменция, возраст.
Rahman S. et al. (2008)	Великобритания n=130	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП, депрессия, хроническая усталость, моторные осложнения, вегетативная дисфункция, боль, нетрудоспособность.

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
Schrag A. et al. (2000)	Великобритания n=97	В общей популяции	EuroQoL SF-36 PDQ-39	Депрессия, нетрудоспособность, постуральная неустойчивость, деменция, возраст.
Восточная Европа				
Klepac N. et al. (2007)	Хорватия n=111	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП, проживание в сельской местности
Zach M. et al. (2004)	Польша n=141	На базе клиники	PDQ-39	Депрессия, продолжительность болезни, возраст.

Примечание: *HRQoL - Health-Related Quality of Life (качество жизни, связанное со здоровьем).

На КЖ пациентов более часто влияли выраженность двигательных симптомов БП (14 исследований) и депрессия/тревога (11 исследований). В целом, можно отметить, что на КЖ больных БП влияют: стадия заболевания, эффект от терапии, моторные и немоторные симптомы, моторные флюктуации, дискинезии.

1.6 Методы лечения болезни Паркинсона: консервативные и хирургические

Консервативное лечение болезни Паркинсона. Терапия БП включает лечение двигательных нарушений (акинезии, ригидности, трепора, постуральной неустойчивости) и НМС. Основными целями лечения являются обеспечение максимальной функциональной сохранности и качества жизни больного. В настоящее время основной является симптоматическая терапия. Нейротрансмиттерный баланс при БП характеризуется снижением уровня

дофамина и повышением активности холинергических и глутаматергических систем, следовательно, фармакотерапия направлена на коррекцию данных нарушений (Antonini A., 2007). При лечении БП используются следующие группы препаратов:

- препараты леводопы – метаболический предшественник дофамина;
- агонисты дофаминовых рецепторов – непосредственно стимулируют рецепторы дофамина;
- ингибиторы МАО-В – уменьшают распад дофамина в синапсе;
- ингибиторы катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ) – уменьшают периферический кatabолизм леводопы, удлиняют период её полужизни в плазме.

Помимо дофаминергических препаратов, в лечении БП используются препараты, подавляющие повышенную холинергическую активность, – холинолитики и снижающие активность глутаматергической системы – препараты амантадина.

Наиболее эффективным препаратом для лечения двигательных нарушений при БП является леводопа. Однако длительное применение леводопы осложняется побочными эффектами: моторные флюктуации (колебания двигательной активности) и дискинезии (гиперкинезы), которые усиливают дезадаптацию пациента и трудно поддаются коррекции.

У больных с устойчивыми к терапии моторными флюктуациями или трепором возможно проведение хирургического вмешательства.

Деструктивные операции широко применялись до открытия леводопы и появления стимуляции глубинных структур мозга. Операция представляет собой хирургическую деструкцию определённых структур головного мозга (палидотомия, таламотомия). В настоящее время деструктивные операции – довольно редкая методика лечения, так как последствия операции необратимы.

Хроническая двусторонняя электростимуляция субталамического ядра (DBS STN) общепризнана эффективным и безопасным методом лечения в резистентных к фармакотерапии случаях БП (Шабалов В.А., 2006; Deuschl G. et

al., 2013; Machado A.G., 2012; Starr P.A., 2013; Follett K.A. et al., 2010). Современный метод лечения представляет собой малоинвазивную нейрохирургическую операцию, во время которой происходит имплантация электродов с четырьмя контактами в зоны-мишени в пределах подкорковых образований головного мозга; электроды соединяются с имплантируемым под кожу в области груди, под ключицей, стимулятором, подающим высокочастотные электрические импульсы в стимулируемое ядро. В послеоперационном периоде производится программирование нейростимулятора и обучение пациента. Пациент имеет возможность сам корректировать настройки стимуляции (в пределах, заданных врачом) в зависимости от собственного самочувствия и особенностей выполняемой работы.

Применение метода:

- Инвалидизация в результате гипокинезии и/или трепора, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение;
- Инвалидизация в результате дискинезий, связанных с побочными эффектами от приема леводопы;
- отчетливая компенсация симптоматики в период “включения” (за исключением дрожательных форм БП);
- стадии БП \leq III по шкале Хен–Яра в состояние “включения”
- отсутствие когнитивных нарушений
Противопоказаниями к проведению нейростимуляции являются:
- отсутствие эффективности препаратов леводопы в анамнезе;
- низкий интеллект, тяжёлая депрессия, суицидальные попытки в анамнезе;
- неиспользованные резервы медикаментозной терапии;
- психологическая неготовность пациента к длительной хирургии;
- декомпенсация сахарного диабета, тяжёлая артериальная гипертония, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения коагуляции;
- противопоказания к МРТ (кардиостимулятор);
- плохие внутрисемейные отношения (необходимость частых консультаций в послеоперационном периоде);
- завышенные ожидания от хирургии;
- возраст старше 70 лет.

Таким образом, приведенные данные литературы не оставляют сомнения в том, что ключевую роль в изучении проблемы БП играют эпидемиологические исследования. Проспективное эпидемиологическое исследование, выполненное в

конкретном регионе с соблюдением единой методологии, созданием популяционного регистра, является крайне важным как с научной (как метод изучения этиологии и патогенеза заболевания), так и прикладной точки зрения. Ключевая задача эпидемиологического исследования неинфекционных заболеваний заключается в накоплении материала и анализе закономерностей возникновения и распространения данной патологии и в разработке на основании этого рациональных подходов к профилактике заболеваемости, повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. Итак, современный подход к проблеме БП предполагает обязательное использование методов эпидемиологии.

Остается актуальным анализ клинической картины заболевания, проведенный в конкретной популяции. Во-первых, это объясняется убедительными доказательствами наличия особенностей клинической картины в зависимости от климато-географических факторов, возраста, национальности и пола пациента. Во-вторых, используемые в последнее десятилетие статистические методы позволяют определить значимость отдельных клинических признаков в долгосрочном прогнозе течения заболевания для конкретного больного, что важно при выборе индивидуальной тактики ведения пациента. В связи с этим выявление особенностей клинической картины в конкретной популяции может способствовать улучшению диагностики и быть полезным практическому здравоохранению.

Оценка результатов клинико-эпидемиологического исследования неразрывно связана с рассмотрением вопросов организации и планирования медико-социальной помощи, социально-экономических аспектов. В последние годы отмечается значительный рост числа пациентов с данной патологией, обращающихся за медицинской помощью в лечебные учреждения, что требует оптимизации ее оказания в регионах.

В задачи настоящего исследования входило изучение клинико-эпидемиологических особенностей БП, их динамики в популяции города для

оптимизации лечебно-профилактической и медико-социальной помощи данной группе пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов

Исследование проводилось в городе Ростове-на-Дону с численностью населения 1 119 875 млн. человек на 01.01.2016 г. Исследовано: 661 пациент (415 женщин и 246 мужчин) с клинически достоверным диагнозом БП, проживающие в г. Ростове-на-Дону на контрольный день 01.01.2016 г.

Источники медицинской информации:

- журнал учёта пациентов с БП, составленный врачами-неврологами в поликлиниках и поликлинических отделениях стационаров города Ростова-на-Дону по обращаемости. Учитывались данные из поликлинических отделений городских больниц (ГБ) № 1, 4, 7, 8, 20; городских поликлиник (ГП) № 1,2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 41, 42;
- пациенты, проходившие стационарное лечение на базе неврологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ;
- пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно в «ГЦДЛЭР».

На основании социodemографических и клинических данных пациентов был создан регистр больных с БП, организованный в формате электронных таблиц Microsoft Excel, что позволяет оперативно дополнять имеющуюся информацию, произвольно формировать выборки из генеральной совокупности по интересующим критериям, анализировать показатели с использованием встроенного статистического аппарата.

При выполнении описательного эпидемиологического исследования были рассчитаны показатели: распространённость – общее число больных, проживающих на данной территории, страдающих БП в определённый момент времени (число случаев на 100 000 человек), заболеваемость – число новых случаев достоверного БП в популяции в календарном году.

Проспективное (2013-2016 гг.) и ретроспективное (2011 – 2013 гг.) эпидемиологические исследования выполнены в 2 этапа: 1 этап – по данным журнала учёта БП в поликлиниках города; 2 этап – по данным, добавленным из результатов работы «ГЦДЛЭР».

Анализ клинической картины пациентов с БП. Исследование прошли 82 пациента (53 мужчины, 29 женщин), отобранных выборочным методом из генеральной совокупности (регистр пациентов) с диагнозом, установленным в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями международного неврологического сообщества: критерии Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании – чувствительность 88,2% и специфичность 95,4% (1988 г.), рекомендациями Американской академии неврологии по диагностике и лечению болезни Паркинсона (2006 г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужской и женский пол пациентов;
- подтверждённый клинический диагноз БП;
- жители г. Ростов-на-Дону, зарегистрированные в районных поликлиниках города;
- подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании;

Критерии исключения пациентов из исследования:

- проживание вне г. Ростова-на-Дону;
- нежелание пациента проходить нейропсихологическое тестирование в рамках исследования;
- участие в других клинических исследованиях;
- повторные инсульты в анамнезе;
- энцефалит в анамнезе;
- повторные, множественные черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- лечение нейролептиками на момент появления симптомов;
- семейный характер заболевания;
- длительная ремиссия или односторонняя симптоматика более 3 лет;

- ранняя, быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность, мозжечковые симптомы, симптом Бабинского, атрофия мозжечка по результатам компьютерной томографии;
- сообщающаяся гидроцефалия по результатам компьютерной томографии;
- контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм, в анамнезе.

Общую формулировку диагноза строили согласно рекомендациям Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава России с указанием клинической формы, присутствия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, выраженности когнитивных нарушений депрессии и вегетативной недостаточности с уточнением стадии болезни по Хен-Яру.

Описательные характеристики возраста больных, продолжительности заболевания БП, стадии представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Описательная статистика возраста, продолжительности и стадии пациентов с БП

Статистические показатели	Возраст пациентов, (лет)	Продолжительность болезни, (лет)	Стадия заболевания
Среднее	61,95122	4,939024	2,189024
Стандартная ошибка	0,970182	0,444562	0,078874
Медиана	63	3,75	2
Мода	64	1	2
Стандартное отклонение	8,785373	4,025682	0,71423
Дисперсия выборки	77,18278	16,20611	0,510125
Эксцесс	-0,65986	1,675032	-0,28263
Асимметричность	0,148119	1,343373	0,030899
Интервал	33	19,5	3
Минимум	43	0,5	1

Продолжение таблицы 7

Максимум	80	20	4
Сумма	5080	405	179,5
Счёт	82	82	82

В целях проведения анализа качественным признакам были присвоены следующие значения: пол закодирован: 0 – женский, 1 – мужской; формы заболевания закодированы: 1 – ригидно-дрожательная (смешанная), 2 – акинетико-риgidная, 3 – дрожательная.

Средний возраст обследуемых больных БП составил $61,95 \pm 8,78$ года, медиана распределения составила 63 года, мода – 64 года, т.е. средние характеристики возрастного распределения близки по своим значениям. Средняя длительность заболевания составила $5,00 \pm 0,44$ года, медиана распределения составила 3,75 года. В соответствии с классификацией Хен-Яра среди обследуемых больных преобладает II стадия заболевания БП – 52,4% (43 чел.), у 24,2% (20 чел.) обследуемых отмечена III стадия заболевания, у 21,0% (18 чел.) – I стадия заболевания, у 2,4% (2 чел.) выявлена IV стадия заболевания (рис.1).

Для ограничения специфических нарушений, связанных с естественными процессами старения (изменения соответствующие биологическим и адаптационным возможностям организма), от НМС при БП в качестве группы контроля было обследовано 25 пациентов (17 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 49 до 83 лет (средний возраст – $61,3 \pm 9,2$ года), находящихся на лечении в неврологическом отделении. Оценка различий средних ожидаемых значений исследуемых факторов заболеваемости БП по выборке из совокупности заболевших и контрольной группы осуществлена на основе двухвыборочного t-критерия Стьюдента и позволила выявить наличие статистически существенных различий ($p < 0,05$).

Критерии включения пациентов в КГ исследования:

- возраст от 43 до 80 лет;
- мужской и женский пол пациентов;

- жители г. Ростов-на-Дону, зарегистрированные в районных поликлиниках города;
- подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из КГ:

- нежелание пациента проходить нейропсихологическое тестирование в рамках исследования;
- наличие гипокинезии;
- наличие тремора покоя, постурального тремора;
- наличие повышения тонуса по экстрапирамидному типу;
- наличие постуральной неустойчивости;
- наличие верифицированного нейродегенеративного процесса.

2.2 Программа и методы исследования

Пациенты, включённые в настоящее исследование, подписывали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и проведение всех этапов исследования.

Учётным документом явились разработанная нами анкета для клинико-эпидемиологического обследования больных БП, содержащая:

1. анализ паспортных данных:

- возраст,
- пол;

2. анализ анамнестических данных:

- возраст дебюта БП,
- продолжительность заболевания,
- форма заболевания,
- сопутствующие заболевания,
- семейный анамнез;

3. клинико-неврологическое обследование:

— оценка объективного соматического статуса,

— оценка неврологического статуса;

4. лабораторно-инструментальные методы обследования:

— клинический анализ крови,

— МРТ- или КТ-диагностика,

— УЗИ чёрной субстанции (в сложных диагностических случаях);

5. использованные опросники и шкалы:

— UPDRS – «Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона»,

— MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки,

— шкала депрессии Бека,

— PDQ-39 – исследование качества жизни больных,

— NMSS – выраженность немоторных симптомов,

— опросник структуры НМС.

Вся информация, полученная в ходе беседы с пациентом, изучения медицинской документации вносилась и обрабатывалась в системе Excel, и на её основе была создана компьютерная база данных. Дизайн исследования представлен в Приложении 1.

2.3 Клинико-нейропсихологические методы исследования

Клинико-неврологическое обследование проводилось согласно стандартному неврологическому осмотру (Михайленко А.А., 2001; Скоромец А.А., Скоромец Т.А., 2002). Клиническое обследование включало оценку объективного соматического, неврологического статуса, анамнеза жизни, заболевания. При анализе данных учитывали возраст дебюта БП и продолжительность болезни. Стадия заболевания устанавливалась согласно шкале Хен-Яра.

Для оценки длительного течения БП использовалось «Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона» (UPDRS) (Fahn S, Elton R.L., 1987). Опросник состоит из 4 разделов и 42 пунктов оценки: 1) мышление, поведение, настроение (4 пункта); 2) повседневная деятельность (13 пунктов); 3) движение (14 пунктов); 4) осложнения лечения (11 пунктов). Каждый вопрос оценивается от 0 до 4 баллов, за исключением 4 раздела, где предоставляются два варианта ответа, оценивающиеся в 0 или 1 балл. Максимальная оценка – 147 баллов – соответствует максимальной (полной) инвалидизации пациента, оценка 0 – отсутствию проявлений болезни.

Когнитивные функции оценивались с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) (Nasreddine Z.S., 2003; Gill D.J. et al. 2008). Данная шкала разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений, кроме того, она валидизирована по отношению к додементным когнитивным нарушениям, поскольку значительное число нейропсихологических методов, разработанных для оценки когнитивных нарушений у пациентов с деменцией, не чувствительны к более лёгким формам когнитивных расстройств (Freitas S. et al., 2013). Чувствительность шкалы к додементным формам когнитивной дисфункции составляет 90%, специфичность метода – 87% (Nasreddine Z.S., Phillips N.A. et al, 2005). MoCA-тест оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счёт и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30, норма – 26 баллов и больше.

Оценка аффективных расстройств производилась согласно шкале депрессии Бека (Beck A.T. et al., 1986). Опросник включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб, каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома

каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом. Опросник выдаётся на руки пациенту и заполняется им самостоятельно. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 – лёгкая депрессия (субдепрессия); 16-19 – умеренная депрессия; 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 – тяжёлая депрессия.

Для исследования качества жизни больных использовалась шкала PDQ-39 (The Parkinson's Disease Questionnaire) (Peto V., 1995). Использованная шкала валидизирована для определения КЖ у пациентов с БП. Опросник включает 39 вопросов, которые можно разделить на 8 разделов:

- мобильность (10 вопросов) – выявляет проблемы с подвижностью, например трудности передвижения в общественных местах, в доме;
- повседневная активность (6 вопросов) – демонстрирует трудности в повседневной деятельности, например стирка, одевание, гигиенические процедуры;
- эмоциональное благополучие (6 вопросов) – указывает на различные эмоциональные проблемы: депрессию, беспокойство о будущем;
- стигмы (4 вопроса) – рассматриваются различные социальные трудности, связанные с болезнью Паркинсона, например желание скрыть свой диагноз от окружающих, избегание приёма пищи в общественных местах;
- социальная поддержка (3 вопроса) – рассматривается осознанная поддержка от родственников или близких друзей, проблемы в отношениях с ними;
- когнитивные функции (4 вопроса) – рассматриваются проблемы с запоминанием, концентрацией внимания;

- общение (3 вопроса) – проблемы общения с другими людьми, например трудности с речью, чувство неспособности к общению;
- телесный дискомфорт (3 вопроса) – различные физические симптомы, такие как болезненные судороги мышц или спазмы, боли в суставах.

Пациенту задаётся вопрос, как часто в течение последнего месяца ему приходилось чувствовать те или иные неудобства или сложности при выполнении повседневной деятельности. Далее ему необходимо указать частоту, выбрав один из 5 ответов: никогда, редко, иногда, часто, всегда. Результаты суммируются; максимальное количество баллов (195) соответствует крайне низкому качеству жизни, минимальное количество баллов – 0. Использование указанной шкалы согласовано с «Isis Innovation Limited» лицензировано соглашением № 3037 от 27.01.2014.

Для оценки структуры НМС использовался опросник, включающий в себя 3 группы симптомов:

- вегетативные (гипергидроз, ощущение жара/холода, покраснение/бледность лица, приливы, сухость во рту, слюнотечение, дискомфорт в животе (запоры), тошнота, чувство голода, нарушения мочеиспускания, чувство сердцебиения, кардиалгия, отёчность ног, диспноэ/навязчивый кашель, ортостатическая гипотензия, нарушение аккомодации);
- психические (тревога, раздражительность, усталость, дисфория/депрессия, панические атаки, сонливость, брадифрения, нарушение памяти, эйфория, мутизм, агрессивное поведение, психотические расстройства, инсомния);
- сенсорные (парестезии/дизестезии, боль, акатизия, аносмия, синдром беспокойных ног).

В форме интервью у пациента уточнялось наличие тех или иных симптомов, в большинстве случаев опрос проходил в присутствии близкого родственника или проживающего рядом человека – для большей объективизации ответов.

Для оценки выраженности НМС использовались шкала, созданная Европейской Ассоциацией Болезни Паркинсона – опросник НМС (Non-Motor

Symptom assessment scale for Parkinson's Disease (NMSS) (Chaudhuri K.R. et al., 2006).

Шкала НМС NMSS рекомендована Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. Опросник содержит 30 вопросов, сгруппированных в 9 тематических блоков: сердечно-сосудистые нарушения/падения, сон/утомляемость, настроение/сознание, проблемы с восприятием/галлюцинации, память/внимание, ЖКТ, сексуальная функция, смешанные симптомы. Оцениваются частота встречаемости (от 1 до 4) и выраженность (от 1 до 3) немоторных симптомов в течение последнего месяца. Максимум баллов по шкале – 360, с увеличением баллов увеличивается и выраженность НМС.

2.4 Статистические методы обработки результатов исследования

2.4.1 Выборочный метод – расчёт объёма выборки

Выборочный метод позволяет получить характеристику всей изучаемой генеральной совокупности в целом на основе специального отбора и изучения части составляющих её единиц, называемой выборочной совокупностью.

В сфере здравоохранения выборочный метод применяется наряду со сплошным исследованием при изучении различных вопросов о состоянии здоровья населения и деятельности медицинских учреждений. Сплошное наблюдение проводят при необходимости иметь краткую информацию обо всех без исключения единицах наблюдения исследуемой совокупности (например, при переписях населения, изучении заболеваемости, смертности и др.). В свою очередь, выборочный метод используют для получения углублённых сведений или для проверки данных, полученных сплошным методом, путём более детального и строгого изучения части объектов, а также для проведения пробных, поисковых работ. Выборочный метод, в частности, широко применяется в

диссертационных исследованиях, так как данный статистический метод обеспечивает экономию средств, сокращает сроки проведения исследования при расширении и углублении программы исследования, благодаря чему позволяет получить актуальные и своевременные результаты проведённого анализа.

Для обеспечения статистически достоверных результатов выборочная совокупность должна быть репрезентативной, то есть представительной по отношению к генеральной совокупности. Выборочная совокупность должна быть достаточно представительной по численности отобранных единиц, а также должна соответствовать качественному составу генеральной совокупности.

Применение выборочного метода включает следующие этапы:

- 1) определение объёма выборочной совокупности;
- 2) организация специального отбора необходимой численности единиц из генеральной совокупности;
- 3) расчёт выборочных статистических величин и оценка их репрезентативности;
- 4) распространение результатов исследования с выборочной совокупностью на всю генеральную совокупность.

Основным условием применения выборочного метода является определение достаточного объёма выборочной совокупности, обеспечивающей получение статистически достоверных результатов и репрезентативность выборочной совокупности. По мере увеличения объёма выборки уменьшается ошибка выборки, т. е. возрастает её точность. С целью обеспечения качественного соответствия состава выборочной совокупности составу генеральной совокупности применяют следующие способы отбора необходимой численности единиц из генеральной совокупности (или способы выборочного наблюдения): случайный, механический, типологический, серийный.

Случайный способ – выборку производят с помощью рандомизации или с помощью специальных таблиц случайных чисел; каждая единица генеральной совокупности имеет равную возможность стать единицей выборочной совокупности.

Механический способ – единицы генеральной совокупности располагают в определённом порядке (по номерам, алфавиту и т. д.), а затем механически производят отбор единиц через какой-либо интервал (например, 5, 10, 15 и т. д.).

Типологический способ – генеральную совокупность предварительно расчленяют на отдельные качественно однородные группы по изучаемому признаку, например по возрасту, проживанию в различных географических районах, профессии и т.д. После предварительного расчленения генеральной совокупности на группы производят отбор части единиц внутри каждой типологической группы. Отбор осуществляют механическим путём. При этом необходимо, чтобы объём выборки из каждой типологической группы был пропорционален удельному весу данной группы в составе изучаемой генеральной совокупности.

Серийный (гнездовой) способ – выборочную совокупность образуют путём отбора не отдельных единиц, а сразу целых серий из генеральной совокупности. Для этой цели всю генеральную совокупность предварительно разбивают на относительно однородные серии. Отбор серий осуществляют методом случайной или механической выборки. Отбор должен производиться так, чтобы каждой серии генеральной совокупности была обеспечена одинаковая возможность быть отобранный в выборочную совокупность. Такой принцип выборочного наблюдения обеспечивает репрезентативность выборочной совокупности по отношению к генеральной. В каждой отобранный серии изучаются все составляющие её единицы.

Таким образом, при планировании медицинского исследования необходимо определить количество пациентов, отбираемых в группу, чтобы получить достоверные результаты. Следует произвести расчёт численности выборки, необходимой и достаточной для получения достоверных значений. В простом выражении применяемая для этого расчёта формула имеет следующий вид (формула 1):

$$n = \frac{t^2}{K^2} , \quad (1)$$

где n - объём выборки в планируемом исследовании;

t – критерий Стьюдента, рассчитанный соответственно показателю вероятности, достаточной в планируемом исследовании;

$K = \frac{\Delta}{S}$ – допустимая средняя ошибка выборки в данном исследовании;

$\Delta = \bar{x} - \hat{x}$ – предельная ошибка выборки.

Для расчёта объёма выборки "n" по указанной формуле в качестве исходных величин необходимо задать предельную ошибку выборки, для этого можно воспользоваться данными, полученными из предшествующих исследований. В случае полного отсутствия каких-либо предварительных данных показатель точности устанавливается ориентировочно. Для предварительных исследований может быть принята величина $K \approx 0,3-0,5$, для исследований средней точности – $K \approx 0,1-0,3$, для исследований повышенной точности – $K \approx 0,1$.

Показатель вероятности t – критерий Стьюдента для большинства медицинских исследований принимается как $t=1,96$ при доверительной вероятности $P=0,95$. Для исследований, к которым предъявляется повышенная требовательность, может быть принято $t=2,58$; $P=0,99$. В особо ответственных случаях принимается $t=3,30$; $P=0,999$.

Для определения объёма выборки, извлечённой из конечной генеральной совокупности без возвращения, необходимо использовать поправочный коэффициент. Тогда формула для конечного объёма выборки примет вид (формула 2):

$$n = \frac{n_0 N}{n_0 + (N-1)}, \quad (2)$$

где n_0 — объём выборки без учёта поправочного коэффициента для конечной генеральной совокупности.

Так как при проведении диссертационного исследования предварительных результатов о параметрах генеральной совокупности БП получено не было, объём выборки рассчитан со следующими параметрами: критерий Стьюдента $t=2,58$ с доверительной вероятностью $P=0,99$, $K=0,3$, объём генеральной совокупности – число всех больных БП в г. Ростове-на-Дону известен и равен 661 чел.

Таким образом, объём выборки, извлечённой из конечной генеральной совокупности пациентов (661 человек), больных БП, без возвращения, необходимый для проведения исследования, составил 67 чел. и обеспечивает достоверные результаты исследования с надёжностью в 99% и средней допустимой ошибкой выборки 0,3.

После отбора всех единиц выборочной совокупности приступают к расчёту различных статистических величин: средних арифметических, относительных величин, коэффициентов корреляции и др.

Заключительным этапом при применении выборочного метода является распространение результатов выборочного исследования на всю генеральную совокупность.

2.4.2 Использование корреляционного метода в исследовании

В медицинских исследованиях при изучении общественного здоровья и здравоохранения в научных и практических целях часто приходится проводить статистический анализ связей между факторными и результативными признаками статистической совокупности или определение зависимости параллельных изменений нескольких признаков этой совокупности от какой-либо третьей величины, являющейся их общей причиной. При этом зачастую необходимо изучать особенности этой связи, определять её размеры и направление, а также оценивать её достоверность. Для этого используются методы корреляционного анализа.

В общем случае все проявления количественных связей между признаками могут быть разделены на 2 вида: функциональная связь, или жёстко детерминированная, и стохастическая связь, или статистически детерминированная. Корреляционная связь является одним из видов проявления стохастической связи.

Функциональная связь – такой вид соотношения между двумя признаками, когда каждому значению одного из них соответствует строго определённое

значение другого. Такой вид связи характерен для физико-математических процессов, например: площадь круга зависит от радиуса круга и т.д.

Корреляционная связь – вид связи, при котором каждому определённому значению одного признака соответствует несколько значений другого взаимосвязанного с ним признака. Например, связь между ростом и массой тела человека, связь между температурой тела и частотой пульса и др. Корреляционная связь характерна, в частности, для медико-биологических процессов.

Практическое значение установления корреляционной связи заключается в выявлении причинно-следственной зависимости между факторными и результативными признаками, например, при оценке физического развития, для определения связи между условиями труда, быта и состоянием здоровья, при определении зависимости частоты случаев болезни от возраста, стажа, тяжести производства и др.; зависимости параллельных изменений нескольких признаков от какой-то третьей величины, например: под воздействием высокой температуры в цехе происходят изменения кровяного давления, вязкости крови, частоты пульса и др.

При проведении диссертационного исследования болезни Паркинсона и факторов, оказывающих влияние на развитие и выраженность данного заболевания, актуальным представляется проведение корреляционного анализа с целью изучения направления и силы связи между факторными признаками и рассматриваемым заболеванием.

Величина, характеризующая направление и силу связи между признаками, может быть получена с помощью коэффициентов корреляции, которые позволяют получить представление о направлении и силе связи между признаками и пределах их колебаний.

Методические требования к использованию коэффициента корреляции заключаются в следующем:

- измерение связи возможно только в качественно однородных совокупностях;

- расчёт может производиться с использованием абсолютных или производных величин;
- для вычисления коэффициента корреляции используются не сгруппированные вариационные ряды (это требование применяется только при вычислении коэффициента корреляции по методу квадратов);
- число наблюдений не менее 30.

В медицинских исследованиях широко применяется метод ранговой корреляции, который позволяет с помощью расчёта коэффициентов ранговой корреляции ориентировочно установить силу связи между исследуемыми признаками, даже в случаях, когда признаки представлены не только количественными, но и атрибутивными значениями и ряды распределения признаков имеют открытые варианты, например, стаж работы до 1 года, возраст старше 50 лет и др.

Существует несколько способов расчёта коэффициентов ранговой корреляции. На практике наиболее применим коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена – это непараметрический метод, который используется с целью статистического изучения связи между явлениями. В этом случае определяется фактическая степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и даётся оценка тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена используется для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей. В том случае, если ранги показателей, упорядоченных по степени возрастания или убывания, в большинстве случаев совпадают, делается вывод о наличии прямой корреляционной связи. Если ранги показателей имеют противоположное соотношение, то говорят об обратной связи между показателями.

Коэффициент корреляции Спирмена обладает следующими свойствами:

- 1) коэффициент корреляции может принимать значения от минус единицы до единицы, причём при $\rho=1$ имеет место строго прямая связь, а при $\rho=-1$ – строго обратная связь;
- 2) если коэффициент корреляции отрицательный, то имеет место обратная связь; если положительный, то – прямая связь;
- 3) если коэффициент корреляции равен нулю, то связь между величинами практически отсутствует;
- 4) чем ближе модуль коэффициента корреляции к единице, тем более сильной является связь между измеряемыми величинами.

В диссертационном исследовании применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, так как данный коэффициент обладает рядом преимуществ, существенных для анализа исходных данных. Например, так как коэффициент является методом непараметрического анализа, проверки на нормальность распределения не требуется; сопоставляемые показатели могут быть измерены как в непрерывной шкале (например, продолжительность заболевания БП), так и в порядковой (например, баллы экспертной оценки качества жизни).

Алгоритм расчёта коэффициента ранговой корреляции Спирмена состоит в следующем:

- 1) составить два ряда из парных сопоставляемых признаков, обозначив первый и второй ряд соответственно x и y . При этом представить первый ряд признака в убывающем или возрастающем порядке, а числовые значения второго ряда расположить напротив тех значений первого ряда, которым они соответствуют;
- 2) величину признака в каждом из сравниваемых рядов заменить порядковым номером, т.е. рангом. Рангами, или номерами, обозначают места показателей первого и второго рядов. При этом числовым значениям второго признака ранги должны присваиваться в том же порядке, какой был принят при раздаче их величинам первого признака. При одинаковых величинах признака в

ряду ранги следует определять как среднее число из суммы порядковых номеров этих величин;

- 3) определить разность рангов между x и y (d): $d = x - y$;
- 4) возвести полученную разность рангов в квадрат (d^2);
- 5) получить сумму квадратов разности ($\sum d^2$) и подставить полученные значения в формулу (формула 3):

$$\rho_{xy} = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}. \quad (3)$$

Интерпретировать полученные значения коэффициентов корреляции можно по направлению и силе связи (таблица 8).

Таблица 8. – Интерпретация значений коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Сила связи	Направление связи	
	прямая (+)	обратная (-)
сильная	от +1 до +0,7	от -1 до -0,7
средняя	от +0,699 до +0,3	от -0,699 до -0,3
слабая	от +0,299 до 0	от -0,299 до 0

2.4.3 Применение t -критерия в исследовании

Оценка достоверности коэффициента корреляции, полученного методом ранговой корреляции, может быть осуществлена с помощью t -критерия Стьюдента. При этом выдвигается основная гипотеза о статистической незначимости коэффициента корреляции и альтернативная о статистической значимости коэффициента, затем вычисляется наблюдаемое значение параметра $t_{\text{набл.}}$ по формуле (формула 4):

$$, \quad (4)$$

где - полученное значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена;
- ошибка коэффициента корреляции, вычисленного ранговым методом.

Критерий t оценивается по таблице значений t – распределения Стьюдента с учётом числа степеней свободы ($n - 2$), где n — число парных вариантов. Критерий t должен быть равен табличному или больше табличного, соответствующего вероятности $p \geq 95\%$ или 99% , насколько высокая надёжность требуется исследователю. Если наблюдаемое значение t -критерия меньше табличного при заданном числе степеней свободы, статистическая значимость наблюданной взаимосвязи отсутствует. Если больше, то корреляционная связь считается статистически значимой.

Оценка различий средних ожидаемых значений исследуемых факторов заболеваемости БП по выборке из совокупности заболевших и контрольной группы осуществлена на основе двухвыборочного t -критерия Стьюдента и позволила выявить наличие статистически существенных различий ($p < 0,05$).

В большинстве ситуаций дисперсии и стандартные отклонения двух генеральных совокупностей неизвестны. Единственная информация, доступная исследователю, – выборочные средние, выборочные дисперсии и выборочные стандартные отклонения. Если выборки являются случайными, независимыми и извлечены из нормально распределённых генеральных совокупностей, имеющих одинаковую дисперсию (т.е. $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$), для проверки гипотезы о значимом различии между математическими ожиданиями двух генеральных совокупностей можно применять *t-критерий, использующий суммарную дисперсию*. Нулевая гипотеза состоит в том, что математические ожидания двух независимых генеральных совокупностей не отличаются друг от друга:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 \text{ или } \mu_1 - \mu_2 = 0.$$

Альтернативная гипотеза заключается в том, что математические ожидания не совпадают:

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \text{ или } \mu_1 - \mu_2 \neq 0.$$

t -критерий для оценки разности между двумя математическими ожиданиями с помощью суммарной дисперсии (формула 5):

$$(2) \quad t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{S_p^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}, \quad (5)$$

где $S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}$ — суммарная дисперсия, \bar{X}_1 — среднее значение выборки из первой генеральной совокупности, μ_1 — математическое ожидание первой генеральной совокупности, S_1^2 — дисперсия выборки из первой генеральной совокупности, n_1 — объём выборки, извлечённой из первой генеральной совокупности, \bar{X}_2 — среднее значение выборки из второй генеральной совокупности, μ_2 — математическое ожидание второй генеральной совокупности, S_2^2 — дисперсия выборки из второй генеральной совокупности, n_2 — объём выборки, извлечённой из второй генеральной совокупности. Статистика t имеет t -распределение Стьюдента с $n_1 + n_2 - 2$ степенями свободы.

При проверке гипотезы о разности математических ожиданий двух генеральных совокупностей с помощью t -критерия предполагается, что обе генеральные совокупности распределены нормально и имеют одинаковую дисперсию. Если объёмы выборок достаточно велики, t -критерий, использующий суммарную дисперсию, является устойчивым и мало чувствительным к отклонению от предположения о нормальности генеральных совокупностей. В этих ситуациях t -критерий можно использовать без существенной потери мощности.

Итак, расчёт и оценка значимости ранговых коэффициентов корреляции Спирмена на уровне значимости $\alpha=0,05$ в диссертационном исследовании были проведены с помощью пакета Statistica 10.0.

В целях проведения анализа качественным признакам были присвоены следующие значения: пол закодирован: 0 — женский, 1 — мужской; формы заболевания закодированы: 1 — ригидно-дрожательная (смешанная), 2 — акинетико-риgidная, 3 — дрожательная.

С целью проведения корреляционного анализа между пациентами с БП и КГ была сформирована новая переменная «заболевание БП» и закодирована: 1 —

болен БП, 0 – не болен БП. Аналогичным образом закодированы немоторные симптомы заболевания, отмеченные у группы больных БП и КГ: 1 – отмечен исследуемый симптом, 0 – нет данного симптома. Далее проведён расчёт ранговых коэффициентов корреляции Спирмена и осуществлена их проверка значимости на уровне 95%.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Проведение эпидемиологического исследования БП в г. Ростове-на-Дону крайне важно, так как оно позволит уточнить распространённость, заболеваемость, возможные факторы риска развития патологии, благодаря чему появится возможность оптимизации планирования и организации медико-социальной и лечебно-профилактической помощи данной категории больных. Кроме того, при проведении эпидемиологических исследований представляет интерес проспективный анализ, сравнение с предыдущими результатами. Регулярное эпидемиологическое исследование повышает достоверность полученных данных, является основой планирования медико-социальной помощи больным. Стоит отметить, что ранее подобного исследования в г. Ростова-на-Дону не проводилось.

Всего на контрольный день 01.01.2016 г. выявлено и внесено в регистр – 661 пациент с БП (415 женщин и 246 мужчин). Средний возраст дебюта заболевания в анализируемой популяции составил $66,5 \pm 7,33$ года (минимальный – в 37 лет, максимальный – в 88 лет), что согласуется с данными других исследований (Бездольный Ю.Н., 2010; Федорова Н.В., 2012; Раздорская В.В., 2013). Средняя стадия заболевания по Хен-Яру – $2,5 \pm 0,7$. У большинства пациентов зарегистрирована II (43,2%) и III стадии (44,4%) заболевания, реже всего – IV (3,3%) и I стадия (9,1% случаев). Малый процент больных с I стадией, по-видимому, связан с гиподиагностикой БП на ранних стадиях и отражает имеющиеся в настоящее время трудности ранней диагностики. Небольшое число пациентов с IV стадией заболевания (3,3%), по-видимому, объясняется отсутствием мотивации к лечению у родственников и самих пациентов, в связи с низкой эффективностью существующих методов терапии поздних стадий БП, а также с низкой информированностью населения о БП, основных симптомах, её

сопровождающих, и, как следствие, не обращением за специализированной медицинской помощью.

Несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов (87,6%) имеют II и III стадии заболевания, то есть имеют ограничения в передвижении, самообслуживании, трудовой деятельности, только половина пациентов, внесённых в регистр, имеют инвалидность (51,2%): 1 группу – 8,9%, 2 группу – 36,8%, 3 группу – 3,1%, что требует анализа клинической картины и оценки КЖ данной категории больных.

3.1. Распространённость болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону

Для оценки популяции г. Ростова-на-Дону и расчета показателей распространенности БП среди ее жителей в различных половозрастных группах были использованы ежегодные данные Ростовского областного комитета государственной статистики (ежегодные статистические сборники Федеральной службы государственной статистики Ростовстат). Очевидно, что на частоту РС влияет половой и возрастной состав населения. Для нивелирования этого влияния структуры популяции при сравнительных эпидемиологических исследованиях применяется метод стандартизации показателей. За стандарт возрастной структуры населения РФ приняты данные Всероссийской переписи населения 2015 г.

Распространённость БП в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2016 г. составила 59,02 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель распространённости – 55,12 на 100 тыс.). Расчёт стандартизации выполнен по структуре общероссийского населения с расчётом возрастных коэффициентов для каждой возрастной группы и пола. Данные по расчёту общей распространённости представлены в таблице 9.

Таблица 9. – Расчёт стандартизированной распространённости болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону

Возрастные группы	Стандартная общероссийская популяция /данные Росстата за 2015 год	Доля возрастной группы в населении стандарта	Население г. Ростова-на-Дону (тыс.)	Кол-во случаев БП	Распространенность (на 100 000 населения)	Стандартизированная распространённость (на 100 000 населения)
Всего	146 267 000		1119875	661	59,02	<==Общая распространённость
0-39	76 110 000	0,520	590341	-	-	-
40-44	10122	0,069	78574	2	2,54	0,17
45-49	9140	0,062	69648	5	7,17	0,44
50-54	10957	0,075	72933	13	17,82	1,33
55-59	10873	0,074	74196	22	29,65	2,19
60-64	9260	0,063	66107	42	63,53	4,00
65-69	6428	0,044	58004	104	179,29	7,89
70 лет и старше	13377	0,091	110072	473	429,71	39,10
Стандартизированная распространённость ==>						55,12

При сравнении полученных результатов с результатами немногочисленных эпидемиологических исследований проведенных за последнее десятилетие в различных регионах России (Бездольный Ю.Н., 2010; Сапронова М.Р., 2014; Раздорская В.В. 2014), видно, что превалентность БП в г. Ростове-на-Дону находится на среднем уровне (от 19,8 до 139,9 на 100 тыс. населения) – рисунок 1.

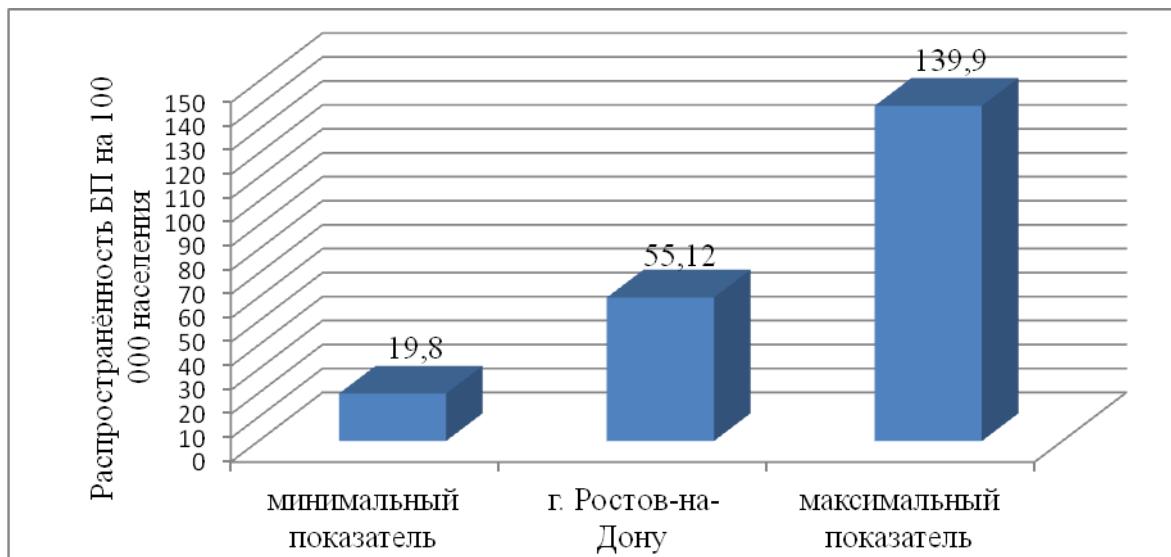


Рисунок 1. – Сравнение распространённости болезни Паркинсона (на 100 тыс. населения) в РФ (Раздорская В.В., 2016) и в г. Ростове-на-Дону

Показатель значительно ниже данных по Европе (108-257 случаев на 100 тыс. населения (Pringsheim T. et al., 2014)) – рисунок 2.

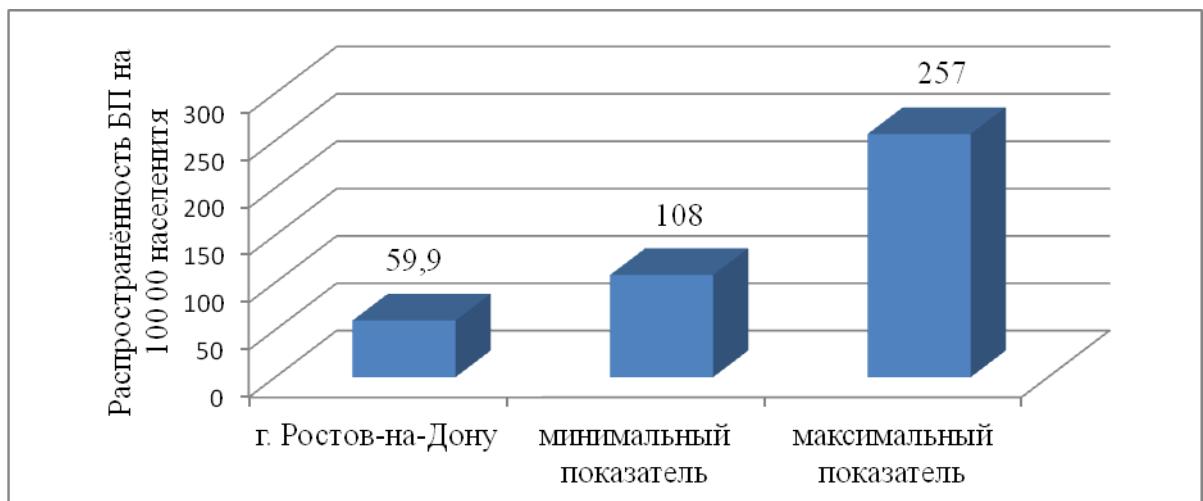


Рисунок 2. – Сравнение распространённости болезни Паркинсона (на 100 тыс. населения) в Европе (Pringsheim T. et al., 2014) и г. Ростове-на-Дону.

Высокая вариабельность показателя связана, по нашему мнению, с использованием различной методологии исследований (анализ госпитальных, амбулаторных случаев, наличие регистров пациентов, специализированных центров наблюдения за данной категорией пациентов).

Выявлен рост распространенности БП в анализируемой популяции. На 01.01.2014 г. превалентность составила 56,05 на 100 тыс. населения (стандартизированный показатель – 52,35 на 100 тыс. населения), что можно объяснить изменением методологии исследования – в 2014г. показатель рассчитывался на основании данных, полученных только при анализе журналов учёта пациентов с БП в поликлиниках В период с 01.01.2014 г. по 01.01.2016 г. в г. Ростове-на-Дону было выявлено 57 человек, страдающих БП, не включённых ранее в регистр, имеющих различную форму и стадию заболевания, что связано с улучшением выявляемости, оптимизацией организации специализированной медицинской помощи (созданием «ГЦДЛЭР» 2015 г.; регистра, 2014 г.). Возможно имеет место и истинный рост распространенности, что может быть подтверждено при накоплении материала в рамках данного проспективного эпидемиологического исследования.

Показатель распространённости значительно варьирует в различных возрастных группах и закономерно увеличивается с возрастом. Популяцией наименьшего риска БП в г. Ростове-на-Дону является возрастная группа 40-44 года – 0,15% всех случаев БП (распространённость 0,17 на 100 000 населения), а популяцией наибольшего риска – группа 75-79 лет – 29,1% случаев (распространённость 15,32 на 100 000 населения). При анализе катамнеза (особенностей дебюта заболевания) в общей группе установлено, что в 112 случаях (16,9%) первые симптомы БП отмечались в возрасте до 60 лет. Таким образом, низкий показатель частоты у лиц до 60 лет (9,5%), по нашему мнению, обусловлен гиподиагностикой БП в данной возрастной категории, трудностью диагностики на ранней стадии и не отражает истинной картины превалентности в популяции трудоспособного возраста.

Одной из ключевых проблем диагностики БП является низкая обращаемость пациентов к врачу-неврологу и поздняя диагностика болезни. В большинстве случаев БП диагностируется после того, как нарастающий двигательный дефект начинает существенно влиять на повседневную деятельность пациента и его трудоспособность. Этим больным диагноз мог быть поставлен и ранее, при своевременном обращении к специалисту. С целью иллюстрации поздней диагностики БП, приводим клинический случай 1.

Клинический случай 1

Больной М., 71 год, длительно состоит на учёте у эндокринолога по поводу "сахарного диабета" 2 типа. Осмотрен неврологом на дому, так как самостоятельно не передвигается (падает). Самостоятельно жалоб не предъявляет – со слов жены, беспокоит нарушение мочеиспускания – учащённое, дневная сонливость. Контакт с пациентом затруднён из-за выраженной гипофонии, дизартрии. Анамнез жизни: сахарный диабет II типа, 10 лет. Неврологический статус: сознание ясное, обращённую речь понимает, команды выполняет. Брадифрения. Поза «просителя» (больной сутулится, голова наклонена вперёд, руки согнуты в локтевых суставах и прижаты к телу). Самостоятельно встать со стула не может. Ходьба с посторонней помощью, ахейрокинез, шаркающая походка мелкими шажками. Выраженная гипомимия, редкое мигание, эмоциональная реакция с запозданием. Гипофония, замедленность речи, ответы односложные. ЧМН – без особенностей. Выраженная олигобрадикинезия. Сила мышц в норме. Тonus в конечностях повышен по типу «зубчатого колеса», больше в правых конечностях. Сухожильные рефлексы равномерные, без расширения рефлексогенных зон, без патологических стопных знаков. Постуральная неустойчивость. ПНП выполняет удовлетворительно. Нарушений чувствительности не выявлено. Установлен диагноз (впервые): болезнь Паркинсона, акинетико-риgidная форма, IV стадия по Хен-Яру.

Из более подробного опроса жены выяснено, что изменения в состоянии мужа стала замечать около шести лет назад: больной стал часто попадать в аварии на автомобиле, изменилось поведение, стал раздражителен, агрессивен. Вскоре

появилась замедленность, походка стала шаркающей. Происходящие изменения были расценены родственниками как личностные особенности пациента. При прохождении медицинских осмотров пациент жалоб не предъявлял. Таким образом, недооценены ранние проявления заболевания (нарушение походки, замедленность движений), что привело к поздней диагностике заболевания и ранней инвалидизации больного.

При оценке половозрастной структуры соотношение между м:ж составило 1:1,68 (абсолютное число) (рисунок 3).

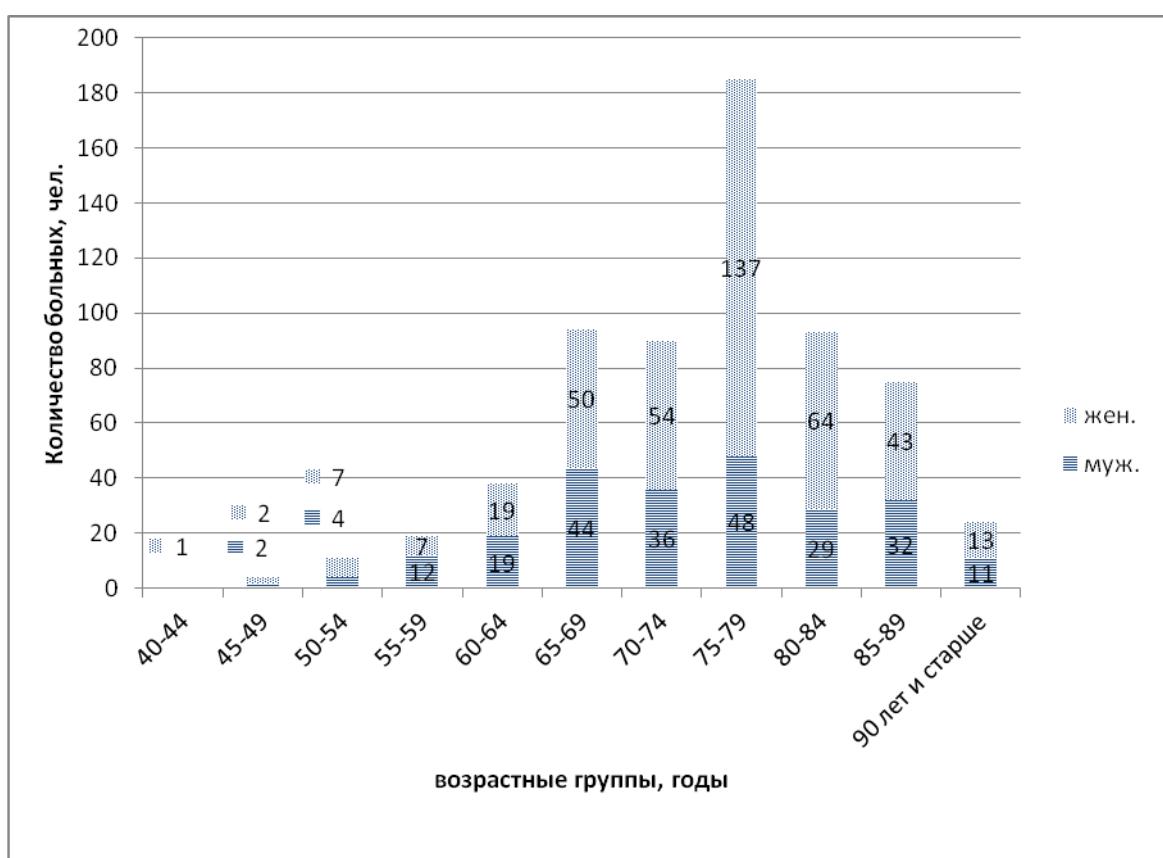


Рисунок 3. – Распределение пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от возраста и пола

Однако при анализе распространённости БП в различных возрастных группах превалентность у мужчин превышает таковую у женщин – рисунок 4.

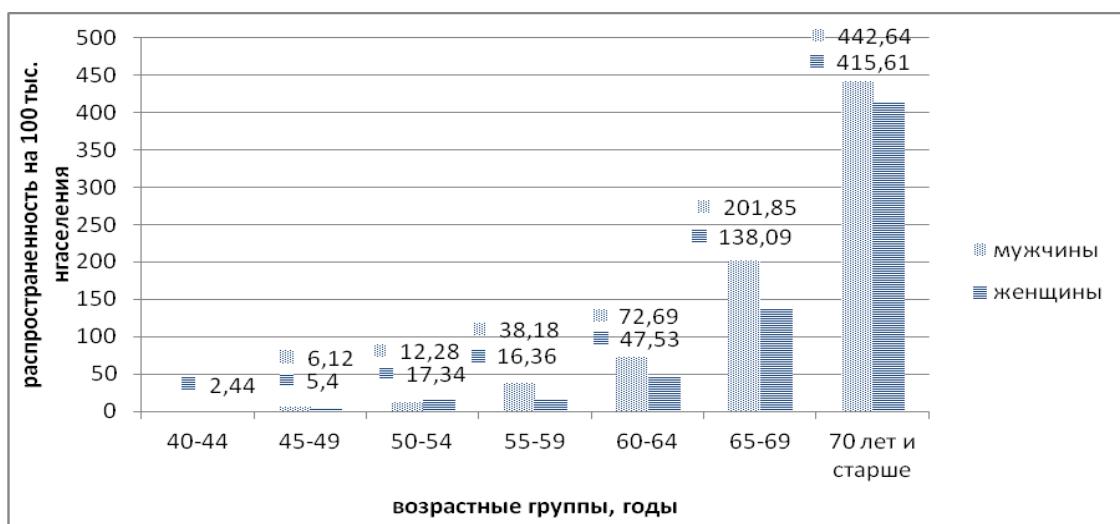


Рисунок 4. – Половозрастная структура распространённости болезни Паркинсона (на 100 тыс. населения) в г. Ростове-на-Дону

Максимальный показатель – у мужчин в возрасте 70 лет и старше (442,64 на 100 тыс.); минимальный – в возрастной группе 45-49 лет (6,12 на 100 тыс.). Исключением является возрастная группа 50-54 года, где показатель распространённости у женщин составил 17,34 на 100 тыс. населения, а у мужчин 12,28 на 100 тыс. населения (таблица 10).

Таблица 10. – Распространённость болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону в зависимости от пола и возраста

Возрастной интервал	Число больных, чел.		Численность Популяции, чел.		Распространённость, число случаев на 100 тыс. населения		Стандартизованная распространённость, число случаев на 100 тыс. населения	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
40-44		1	37703	40871	-	2,44	-	0,16
45-49	2	2	32679	36969	6,12	5,40	0,37	0,33
50-54	4	7	32569	40364	12,28	17,34	0,92	1,30
55-59	12	7	31427	42769	38,18	16,36	2,82	1,21
60-64	19	19	26136	39971	72,69	47,53	4,57	2,99
65-69	44	50	21798	36206	201,85	138,09	8,88	6,07
70 лет и старше	156	311	35243	74829	442,64	415,61	40,28	37,82
общая	246	415	509563	610312	48,28	68,00	57,84	49,88

Несмотря на преобладание женщин в исследуемой популяции (абсолютное число) и при оценке общей распространённости (на 100 000 населения) - при оценке стандартизированной распространённости, а также превалентности по возрастным группам выявлена наибольшая распространённость у мужчин. Полученные результаты могут быть связаны с разной продолжительностью жизни у мужчин и женщин (66,90 и 76,37 соответственно), то есть, с возрастом численность мужчин в каждой возрастной группе снижается динамичнее, чем численность женщин (данные Федеральной службы государственной статистики 2016 г.).

3.2 Заболеваемость болезнью Паркинсона в г. Ростове-на-Дону

Ретроспективно на основании данных журналов учёта пациентов с БП в поликлиниках города, был рассчитан показатель заболеваемости за 2011, 2012, 2013 гг. (таблица 11).

Таблица 11. – Заболеваемость болезнью Паркинсона в г.Ростове-на-Дону

Год	Число больных	Население, млн.	Заболеваемость на 100 тыс. населения
2016	15	1119,9	1,33
2015	34	1114,8	3,94
2014	8	1109,8	0,36
2013	7	1103,7	0,63
2012	13	1096,5	1,18
2011	6	1091,0	0,54

Наибольший показатель морбидности отмечался в 2015 г. (3,94 на 100 тыс. населения), наименьший – в 2014 г. (0,36 на 100 тыс. населения). Диапазон заболеваемости в мире колеблется от 1,5 случаев в Китае до 326 случаев на 100 тыс. населения в Италии ([Hirsch L et. al., 2016](#)). В России минимальный показатель выявлен в Смоленске - 1,6 на 100 тыс. населения (Страчунская Е.Я.,

2008), максимальный (16,3 на 100 тыс. населения) – в Солнечногорском районе Московской области (Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., 2013). Заболеваемость БП в течение последних 5 лет (ранее данный показатель в популяции г. Ростова-на-Дону не изучался) имеет волнообразный характер. По нашему мнению, предпочтительным является расчет усредненного показателя заболеваемости БП за 5 лет, так как является более объективным, нивелируя ошибки диагностики (поздняя диагностика) - в г. Ростове-на-Дону он составил 7,5 на 100 тыс. населения (2011-2016 гг.). Таким образом, изучаемый показатель находится на среднем уровне диапазона результатов по России.

Вместе с тем, тенденция к повышению уровня продолжительности жизни в Ростовской области: 2013 г. – 71,85 лет; 2014 г. – 71,62; 2015 г. – 72,22 (данные Федеральной службы государственной статистики 2016 г.), предполагает рост распространенности и заболеваемости в ближайшем будущем. Следует отметить, что продолжительность жизни российского населения меньше, чем в мире (110 место из 183 по данным ВОЗ, 2015 г.).

Таким образом, при анализе основных эпидемиологических характеристик БП в г. Ростове-на-Дону установлено:

1. Распространенность БП в г. Ростове-на-Дону находится на среднем уровне по сравнению с результатами немногочисленных эпидемиологических исследований, проведенных за последнее десятилетие в различных регионах России;
2. Показатель превалентности значительно ниже данных по Европе (Pringsheim T. et al., 2014);
3. В анализируемой популяции имеет место рост распространенности БП. На 01.01. 2014 г. превалентность составила 56,05 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель – 52,35 на 100 тыс. населения), в 01.01.2016 - 59,02 на 100 тыс. населения (стандартизованный показатель распространенности – 55,12 на 100 тыс.);

4. В период с 01.01.2014 г. по 01.01.2016 г. в г. Ростове-на-Дону было выявлено 57 человек, страдающих БП, не включённых ранее в регистр, имеющих различную форму и стадию заболевания;
5. Показатель распространённости значительно варьирует в различных возрастных группах и закономерно увеличивается с возрастом;
6. В 16,9% случаев первые симптомы БП отмечались в возрасте до 60 лет;
7. Соотношение распространённости болезни Паркинсона мужчин к женщинам составило 1:0,86;
8. Заболеваемость БП в течение последних 5 лет (ранее данный показатель в популяции г. Ростова-на-Дону не изучался) имеет волнобразный характер;
9. Усреднённый показатель заболеваемости БП в г. Ростове-на-Дону за 5 лет составил 7,5 на 100 тыс. населения (2011-2016 гг.);
10. В анализируемой популяции, реже всего отмечены IV (3,3%) и I стадия (9,1% случаев) БП;
11. 51,2% пациентов, внесённых в регистр, имеют инвалидность.

Итак, не вызывает сомнения, что основные эпидемиологические показатели БП (распространенность, заболеваемость) изменились в течение анализируемого периода времени. Отмеченный рост распространенности БП может быть связан с использованием различной методологии исследования, улучшением выявляемости, оптимизацией организации специализированной медицинской помощи (созданием «ГЦДЛЭР» 2015 г.; регистра, 2014 г.). Возможно, имеет место и истинный рост распространенности, что может быть подтверждено при накоплении материала в рамках данного проспективного эпидемиологического исследования.

Проведенное описательное эпидемиологическое исследование выявило, что наиболее полную информацию обо всех случаях БП в городе позволяет получить проспективный характер сбора информации (что возможно только при создании регионального популяционного регистра, внедрении системы амбулаторного мониторинга больных). Популяционные регистры в отличие от госпитальных и научно-исследовательских регистров должны быть построены по

территориальному принципу, что позволяет получать информацию обо всех пациентах – жителях региона, страдающих БП вне зависимости от места проведения лечения и/или смерти пациентов.

Кроме того, проведённое исследование показало актуальность улучшения амбулаторно-поликлинической помощи пациентам и позволило выделить 2 основные группы пациентов с БП, нуждающиеся в улучшении ранней диагностики, выявляемости и оптимизации лечебно-профилактической помощи – пациенты с I и IV стадиями заболевания. Одной из ключевых проблем диагностики БП является низкая обращаемость пациентов к врачу-неврологу и поздняя диагностика болезни. В большинстве случаев БП диагностируется после того, как нарастающий двигательный дефект начинает существенно влиять на повседневную деятельность пациента и его трудоспособность. Этим больным диагноз мог быть поставлен и ранее, при своевременном обращении к специалисту.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

4.1 Клинические проявления болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону

С целью выявления возможных особенностей течения БП и наличия прогностических признаков в популяции больных г. Ростова-на-Дону, улучшения ранней диагностики заболевания - мы подробно проанализировали клиническую картину в зависимости от формы и стадии заболевания, структуре и выраженности НМС, скорости прогрессирования.

Для проведения клинического анализа, было проведено обследование 82 больных БП, среди которых 64,6% (53) женщин и 35,4% (29) мужчин (м:ж=1:1,82). Средний возраст обследуемых больных БП составил $61,93 \pm 8,62$ года, медиана распределения составила 63 года, мода – 64 года, т.е. средние характеристики возрастного распределения близки по своим значениям. Однако средний возраст женщин был достоверно выше, чем средний возраст мужчин – $64,8 \pm 8,7$ и $58,2 \pm 7,3$ соответственно ($p < 0,05$).

В контрольную группу вошло 25 пациентов (18 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 49 до 83 лет (средний возраст – $61,3 \pm 9,2$ года), находящихся на лечении в неврологическом отделении по поводу обострения остеохондроза позвоночника, дисциркуляторной энцефалопатии. Средний возраст женщин составил $62,4 \pm 6,53$, мужчин – $59,2 \pm 9,42$ года. Оценка различий средних ожидаемых значений исследуемых факторов заболеваемости БП по выборке из совокупности заболевших и контрольной группе осуществлена на основе двухвыборочного t-критерия Стьюдента и позволила выявить наличие статистически существенных различий ($p < 0,05$).

Дебют заболевания наблюдался в среднем в $57,6 \pm 7,4$ года (максимальный возраст – 77, минимальный – 38 лет). Дебют заболевания у мужчин наблюдался в $57,8 \pm 8,7$ года, у женщин – в $56,5 \pm 9,5$. Длительность заболевания была в

диапазоне от 0,5 до 20 лет, средняя длительность заболевания – $4,68 \pm 2,99$ лет, медиана распределения составила 3,75 года.

В анализируемой выборке стадия по Хен-Яру в среднем составила $2,11 \pm 0,67$ года. Отмечено преобладание II стадии заболевания БП – 52,4% (43 чел.), у 24,2% (20 чел.) обследуемых отмечена III стадия заболевания, у 21,0% (18 чел.) – I стадия заболевания, у 2,4% (2 чел.) выявлена IV стадия заболевания – рисунок 5.

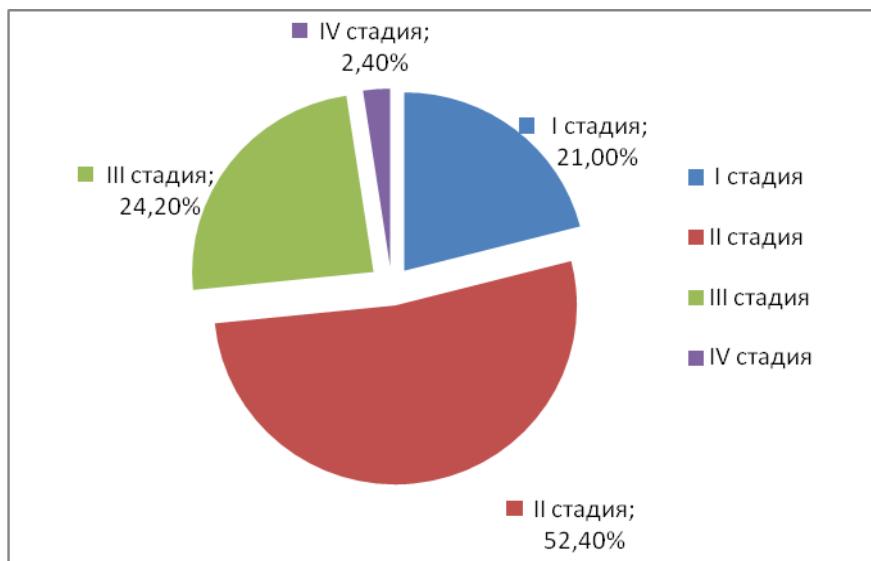


Рисунок 5. – Структура обследуемых больных БП по стадиям заболевания

Анализ распределения пациентов в зависимости от клинической формы БП показал значительное преобладание в исследуемой выборке ригидно-дрожательной формы заболевания – 65,85% случаев (54 чел.), у 31,7% (26 чел.) больных выявлена акинетико-риgidная форма, у 2,4% (2 чел.) – дрожательная форма заболевания. Преобладание ригидно-дрожательной формы также продемонстрировано в большом количестве работ (Левин О.С., Федорова Н.В., 2012). Среди больных с ригидно-дрожательной формой заболевания 16,6% имели I стадию заболевания, 61% – II стадию, 20,4% – III стадию, 2% – IV стадию заболевания. Среди больных с акинетико-риgidной формой 26,9% имели I стадию заболевания, 34,6% – II стадию, 34,6% – III стадию, 3,8% – IV стадию заболевания. Среди больных с дрожательной формой заболевания у 50% выявлена I стадия, у 50% – II стадия заболевания (рисунок 6).

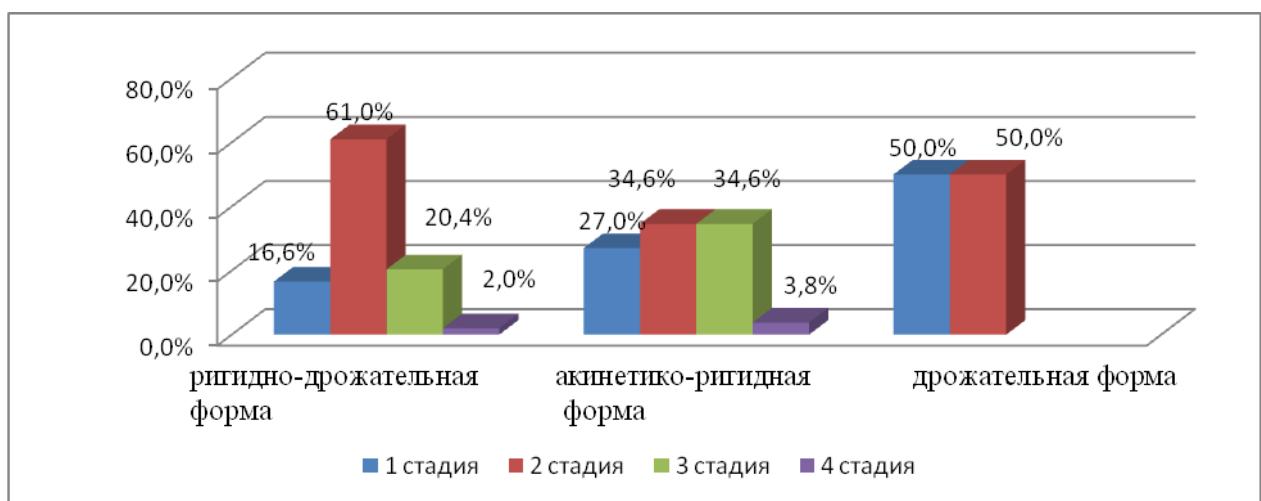


Рисунок 6. – Структура больных БП по формам и стадиям заболевания.

Описательная статистика исследуемой выборки пациентов по возрасту, продолжительности, стадии заболевания, а также по используемым шкалам (NMSS, UPDRS, MoCA, Бека, PDQ-39) представлена в таблице 12.

Таблица 12. – Описательная статистика обследуемой выборки

		N набл.	Среднее	Минимум	Максим.	Ст.откл.
Возраст		82	61,92683	47,00000	79,0000	8,62494
Продолжительность		82	4,68902	0,50000	20,0000	2,99045
Стадия		82	2,11585	1,00000	4,0000	0,67265
NMSS		82	49,35366	0,00000	198,0000	45,80322
UPDRS	1 часть	82	4,41096	0,00000	10,0000	2,45422
	2 часть	82	16,35135	1,00000	101,0000	12,80778
	3 часть	82	29,48649	5,00000	78,0000	15,11621
	4 часть	82	1,93750	0,00000	22,0000	4,24965
MoCA		82	25,05195	18,00000	30,0000	2,82329
Шкала Бека		82	15,26389	0,00000	40,0000	9,90944
PDQ-39		82	54,44776	0,00000	136,0000	29,58003

Среднее значение моторных нарушений в исследуемой популяции (по 3 части шкалы UPDRS) составил $29,49 \pm 15,11$. С увеличением стадии заболевания закономерно наблюдается и нарастание двигательного дефекта ($\rho=0,65$; $p<0,05$).

При оценке когнитивных функций средний балл составил $25,05 \pm 2,8$. Среди обследуемых - 54% имели менее 26 баллов по шкале MoCA, у 10% (8 человек) результат был менее 19 баллов. Когнитивные функции, оцененные в баллах по шкале MoCA, не имеют статистически значимой связи ни с двигательным дефектом, ни со стадией заболевания, ни с продолжительностью болезни.

Среднее значение уровня депрессии – $15,2 \pm 9,9$ баллов. Тестирование пациентов по шкале депрессии Бека выявило: лёгкая депрессия у 30,1%; умеренная депрессия отмечалась у 6,9%; выраженная депрессия – у 17,8%, тяжёлая депрессия (более 30 баллов по шкале) – у 11,0% опрошенных. У 34,2% пациентов депрессия не выявлена. Выявлено наличие статистически значимой прямой умеренной связи между выраженностью депрессии в баллах по шкале Бека и продолжительностью ($\rho=0,35$; $p<0,05$), стадией заболевания ($\rho=0,40$; $p<0,05$), двигательными нарушениями по 3 части шкалы UPDRS ($\rho=0,51$; $p<0,05$), осложнением лечения по 4 части шкалы UPDRS ($\rho=0,61$; $p<0,05$).

Таким образом, по мере нарастания двигательного дефекта, осложнений от проводимой терапии, а также увеличения продолжительности болезни нарастает и выраженность депрессии. Выявление когнитивных нарушений и депрессии крайне важно для своевременного назначения терапии, с целью их коррекции.

4.2 Исследование немоторных симптомов

При анализе амбулаторных карт и структуры жалоб пациентов выявлено отсутствие настороженности и осведомлённости пациентов, а также лечащих врачей о НМС. Так, все пациенты жаловались на двигательный дефект (скованность, трепор, постуральная неустойчивость, нарушение походки), 73,2% предъявляли жалобы на боли (головные боли, боли в различных отделах позвоночника, в плечевых суставах), 48,9% отмечали тревогу, раздражительность;

47,6% жаловались на общую слабость. При опросе пациентов о наличии/отсутствии тех или иных НМС получены результаты, изложенные ниже.

У всех больных, независимо от стадии заболевания, были отмечены проявления тех или иных немоторных симптомов заболевания: вегетативных, психических, сенсорных. Анализ полученных данных показал, что, несмотря на наличие схожих симптомов в структуре жалоб контрольной группы (лица с естественным старением), выраженность НМС в двух группах значительно различается, с несомненным её преобладанием у пациентов с БП. Было выявлено значительное различие между выраженностью НМС у пациентов с БП ($p=0,41$, $p<0,05$) и лиц в контрольной группе на уровне значимости 5% ($p<0,05$), хотя разница в выраженности когнитивных функций, оцененная в баллах по шкале MoCA и выраженности депрессии по шкале депрессии Бека, была статистически незначительной.

В исследуемой выборке нами не было выявлено влияния возраста на выраженность НМС. Также не было установлено связи между выраженностью НМС и двигательным дефектом (3 часть шкалы UPDRS). По мере прогрессирования заболевания, увеличения его продолжительности, стадии возрастает и выраженность НМС ($p=0,37$; $p<0,05$). Средние значения выраженности немоторных нарушений, оцененных по шкале NMSS, возрастают от I к IV стадии БП по Хен-Яру – рисунок 7.

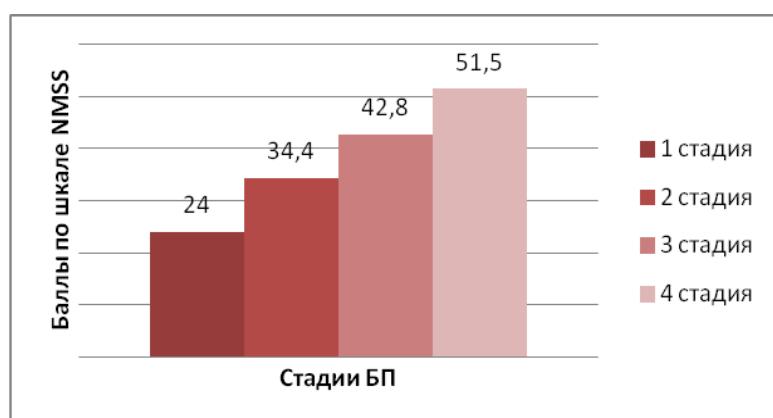


Рисунок 7. – Средние показатели выраженности немоторных нарушений на различных стадиях БП (по шкале NMSS). Выраженность НМС возрастает с увеличением баллов (от 0 до 100) ($p<0,05$)

Статистически значимая обратная слабая связь отмечена между выраженностью НМС заболевания и полом больного, т.е. у женщин НМС более выражены, чем у мужчин ($\rho=-0,33$; $p<0,05$).

Дальнейшее исследование пациентов показало наличие статистически значимой прямой умеренной связи между НМС заболевания и выраженностью депрессии ($\rho=0,61$; $p<0,05$), т.е. чем больше выражена депрессия (по шкале Бека), тем более ярко выражены НМС заболевания. Учитывая, что, депрессия является одним из НМС заболевания - полученный результат закономерен.

Полученные в ходе статистической обработки данных корреляции представлены на рисунке 8.

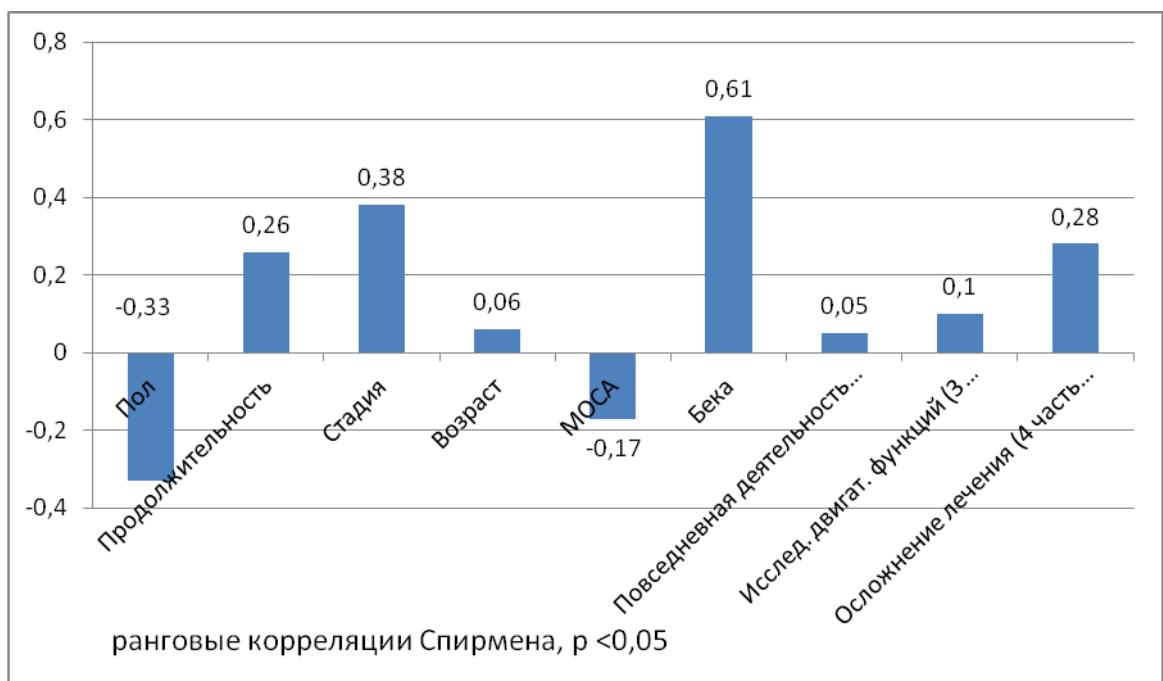


Рисунок 8. – Корреляционный анализ выраженности НМС и основных характеристик БП, $p<0,05$

В исследуемой когорте все пациенты имели более одного НМС, а у 59 % (49 пациентов) была выявлена комбинация более 10 симптомов. В КГ выявлена комбинация не более 5 симптомов, проверка значимости на уровне 5%. Однако частота проявления конкретных немоторных симптомов различалась в зависимости от стадии заболевания (таблица 13). Следует отметить, что все вышеописанные НМС были выявлены только после целенаправленного опроса

пациентов, т.к. жалобы, предъявляемые пациентами, касались двигательных симптомов болезни. По нашему мнению, это связано с низкой информированностью населения и самих пациентов о сопутствующих болезни недвигательных симптомах.

Таблица 13. – Частота встречаемости основных немоторных симптомов по стадиям заболевания, %

	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Всего
1	2	3	4	5	6
Вегетативные					
гипергидроз	61,11	69,05	65,00	100,00	67,07
ощущение жара	33,33	69,05	65,00	50,00	59,76
покраснение/ бледность лица	50,00	100,00	55,00	50,00	76,83
приливы	27,78	59,52	30,00	50,00	45,12
сухость во рту	44,44	100,00	70,00	50,00	79,27
слюнотечение	33,33	59,52	60,00	50,00	53,66
запоры	77,78	100,00	80,00	50,00	89,02
тошнота	22,22	28,57	20,00	0,00	24,39
чувство голода	0,00	23,81	15,00	0,00	15,85
нарушения мочеиспускания	55,56	100,00	75,00	50,00	82,93
чувство сердцебиения	100,00	90,48	55,00	50,00	82,93
боли в сердце	77,78	92,86	40,00	50,00	75,61
отёчность ног	50,00	73,81	65,00	50,00	65,85
диспноэ	55,56	66,67	50,00	0,00	58,54
ортостатическая гипотензия	22,22	54,76	35,00	100,00	43,90
нарушение аккомодации	16,67	23,81	35,00	50,00	25,61
Психические					
тревога	77,78	100,00	65,00	0,00	91,46

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
раздражительность	77,78	85,71	50,00	50,00	74,39
усталость	100,00	100,00	90,00	100,00	98,00
дисфория	83,33	100,00	65,00	50,00	86,59
панические атаки	44,44	33,33	20,00	0,00	31,71
сонливость	66,67	69,05	65,00	50,00	67,07
замедленное мышление	33,33	73,81	55,00	50,00	59,76
нарушение памяти	100,00	90,48	70,00	0,00	85,37
эйфория	0,00	0,00	10,00	0,00	2,44
мутизм	16,67	35,71	30,00	0,00	29,27
агрессия	16,67	11,90	25,00	0,00	15,85
психотическая реакция	0,00	7,14	5,00	0,00	4,88
инсомния	55,56	100,00	65,00	100,00	81,71
Сенсорные					
парестезии	100,00	80,95	60,00	50,00	79,27
боль	100,00	88,10	65,00	50,00	84,15
акатизия	22,22	11,90	25,00	50,00	18,29
синдром беспокойных ног	38,89	73,81	50,00	0,00	58,54
аносmia	16,67	50,00	40,00	0,00	39,02

Частота встречаемости различных НМС отличается в зависимости от стадии. Независимо от стадии заболевания, наиболее часто встречающимися среди опрошенных больных НМС заболевания являются такие психические симптомы, как усталость (98,00%), тревога (91,46%), дисфория (86,59%), нарушение памяти (85,37%) инсомния (81,71%); вегетативные симптомы: запоры (89,02%), мочеиспускание (82,93%), сердцебиение (82,93%), сухость во рту (79,27%); сенсорные симптомы: боль (84,15%), парестезия (79,27%) (таблица 14).

Таблица 14. – Частота встречаемости НМС у пациентов с БП и КГ, % (р<0,05)

Пациенты с БП (n=82)	Контрольная группа (n=25)
<u>психические симптомы:</u> усталость (98 %), тревога (91,5%), дисфория (86,6%), нарушение памяти (85,4%), бессонница (81,7%);	<u>психические симптомы:</u> усталость (80%), нарушение памяти (72%), раздражительность (54%);
<u>вегетативные симптомы:</u> запоры (89 %), нарушение мочеиспускания (82,9%), сердцебиение (82,9%), сухость во рту (79,3%);	<u>вегетативные симптомы:</u> ощущение жара (68%), сердцебиение (64%), гипергидроз (56%);
<u>сенсорные симптомы:</u> боль (84,2%), парестезии (79,3%).	<u>сенсорные симптомы:</u> парестезии (56%), боль (32%).

По стадиям частота основных НМС у больных несколько отличается.

I стадия. 100% больных отмечали психические симптомы (нарушение памяти, усталость), вегетативные симптомы (сердцебиение), сенсорные симптомы (парестезии, боль).

II стадия. 100% больных отмечали психические симптомы (тревога, усталость, дисфория, инсомния), вегетативные симптомы (покраснение лица, сухость во рту, запоры, нарушение мочеиспускания).

III стадия. Проявления НМС имеют больший разброс: психические симптомы (усталость – 90,0%, нарушение памяти – 70%), вегетативные симптомы (нарушение мочеиспускания – 75,0%).

IV стадия. 100% опрошенных отмечали психические симптомы (усталость, инсомния), вегетативные симптомы (гипергидроз, ортостатическая гипотензия).

Полученные данные могут упростить раннюю диагностику БП. При обнаружении у пациента, не предъявляющего жалоб на двигательные нарушения (тремор, гипокинезия), в старшей возрастной группе более 5 симптомов схожих с

немоторными, в том числе облигатных (нарушение памяти, усталость, чувство сердцебиения, парестезии, боли), может быть рекомендовано, уточнение наличия гипокинезии (походка, письмо, мимика) и проверка мышечного тонуса. Убрать!!! На основании полученных и проанализированных данных, ранняя диагностика БП может быть представлена в виде алгоритма (Приложение 2).

Не стоит забывать и о существовании премоторной стадии заболевания (Braak H., Del T.K., 2003). Появление двигательных симптомов сопряжено с гибелью 50-80% ДА-ergicеских нейронов чёрной субстанции. Премоторная стадия проявляется неспецифическими НМС: запоры, гипосмия, синдром беспокойных ног и т.д., именно поэтому диагностика данной стадии в настоящее время является невозможной. В результате постановка диагноза БП и начало терапии происходят, когда более половины дофаминергических нейронов погибло, хотя они являются основными мишеними, на которые направлено лечение. Доклиническая диагностика позволила бы начать превентивное лечение, сохранив большую часть нейронов чёрной субстанции, тем самым повышая эффективность лечения, КЖ и отдаляя двигательный дефект, благодаря чему инвалидизация больных была бы сведена к минимуму.

Нижепредставленный клинический случай 2 иллюстрирует появление выраженных НМС задолго до появления классических признаков БП.

Клинический случай 2.

Больная Л., 57 лет, поступила с жалобами на дрожание в руках (больше слева), скованность в конечностях, больше слева, тревожность, эмоциональность.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 7 лет, когда появились жалобы на подавленное настроение. Обратилась к неврологу, назначено лечение (антидепрессанты из группы СИОЗС) – с положительным эффектом. Три года назад появилась тревожность, фон настроения оставался низким, обратилась к психотерапевту, назначенное лечение (вальдоексан, фенибут, рисперидон) – с незначительным положительным эффектом. 2 года назад появилось и стало нарастать дрожание левой руки и «тянущие» ощущения в левой ноге. Психотерапевтом назначено: феварин, финлепсин, клоназепам. Постепенно

дрожание в левой руке усилилось. Больная самостоятельно прекратила приём препаратов. Полгода назад пациентка отметила ухудшение состояния: появились эпизоды тревоги, страха, стала нарастать скованность и тяжесть в ногах.

Семейный анамнез не отягощён.

В неврологическом статусе: сознание ясное, адекватна, контактна, ориентирована. Тревожна, эмоционально лабильна, фиксирована на собственных ощущениях. ЧН – без особенностей. Гипомимия. Брадилалия. Походка шаркающая, ахейрокинез. Олигобрадикинезия больше слева. Мелкоамплитудный трепор покоя по типу «счета монет» в левой кисти, усиливающийся при волнении. Мишечная сила в конечностях не изменена. Тонус в левых конечностях слегка повышен, по типу «зубчатого колеса». Сухожильные рефлексы с рук $S \geq D$ живые, с ног $S=D$ живые, без расширения рефлексогенных зон. Патологические стопные знаки отрицательные. В позе Ромберга лёгкая шаткость без сторонности. ПНП и ПКП выполняет удовлетворительно. При пробе Тевенара самостоятельно восстанавливает равновесие. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены. Оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии: тревога – 12 баллов (клинически выраженная тревога), депрессия – 10 баллов (субклинически выраженная депрессия); оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций – 25 балла.

МРТ головного мозга: МР картина умеренно выраженной наружной заместительной гидроцефалии. Единичный очаг изменения вещества мозга дистрофического характера.

Транскраниальная сонография чёрной субстанции: темпоральный акустический доступ затруднён. Из-за ограниченного доступа адекватно оценить состояние хвостатых и лентикулярных ядер не представляется возможным.

Клиническое заключение: болезнь Паркинсона, смешанная (акинетико-риgidно-дрожательная) форма, 2 стадия по Хен-Яру. Назначена симптоматическая терапия. Отмечен положительный эффект.

Таким образом, при анализе клинического течения БП в г. Ростове-на-Дону установлено:

1. Основные характеристики заболевания (стадия, форма, продолжительность, дебют) в полпуляции г. Ростова-на-Дону схожи с данными других исследований (Иллариошкин С.Н., 2011; Левин О.С., 2013);
2. Когнитивные функции, оцененные в баллах по шкале MoCA, не имеют статистически значимой связи ни с двигательным дефектом, ни со стадией заболевания, ни с продолжительностью болезни;
3. Среднее значение уровня депрессии по шкале Бека – $15,2 \pm 9,9$ баллов. Выраженность депрессии увеличивается по мере нарастания двигательного дефекта, осложнений от проводимой терапии, а также увеличения продолжительности болезни;
4. Наличие тех или иных НМС отмечено у всех пациентов с БП в анализируемой популяции;
5. Выраженность НМС у пациентов с БП и КГ значительно различается и преобладает у пациентов с БП;
6. Выраженность НМС увеличивается по мере прогрессирования заболевания, возраста стадии($\rho=0,37$; $p<0,05$);
7. НМС более выражены у женщин, чем у мужчин ($\rho= -0,33$; $p<0,05$);
8. В исследуемой когорте все пациенты имели более одного НМС, а у 59 % (49 пациентов) была выявлена комбинация более 10 симптомов. В КГ выявлена комбинация не более 5 симптомов, проверка значимости на уровне 5%.;
9. Частота встречаемости отдельных недвигательных проявлений отличается в зависимости от стадии;

Таким образом, проведённый клинический анализ продемонстрировал несомненную связь между БП и НМС. Продемонстрировано, что НМС – это облигатный признак БП, их выраженность возрастает от стадии к стадии, однако частота проявления конкретных НМС различается в зависимости от стадии заболевания. В проведенной работе выявлено, что для каждой стадии заболевания характерен свой симптомокомплекс НМС. Так, на I стадии у всех больных отмечалось нарушение памяти, усталость, сердцебиение, парестезии, боль; на II

стадии все пациенты предъявляли жалобы на тревогу, усталость, дисфорию, инсомнию, покраснение лица, сухость во рту, запоры, нарушение мочеиспускания; на III стадии в большинстве случаев отмечены усталость, нарушение памяти, нарушение мочеиспускания. Из всех опрошенных нами пациентов на IV стадии отмечено: усталость, инсомния, гипергидроз, ортостатическая гипотензия. На основании полученных данных, нами предложен алгоритм ранней диагностики БП, представленный в Приложении 2.

Кроме того, крайне важно, выявление когнитивных нарушений и депрессии у пациентов страдающих БП, особенно на поздних стадиях, так как они нуждаются в лекарственной коррекции.

Вышеизложенные данные могут помочь в диагностике БП на ранних стадиях, выявление НМС целесообразно для последующей коррекции и повышения КЖ пациентов.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В Г. РОСТОВЕ-НА-ДОНУ

5.1 Скорость прогрессирования болезни Паркинсона

Скорость прогрессирования болезни Паркинсона оценивалась через отношение продолжительности заболевания к стадии: быстрый темп прогрессирования, при котором смена стадий заболевания (первая – вторая или вторая – третья) происходит в течение 2-х или менее лет; 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 (Левин О.С., Федорова Н.В., 2005 г.).

В связи с этим у 9,2% пациентов с I стадией и длительностью болезни до 5 лет скорость прогрессирования однозначно установить не представлялось возможным. У оставшихся 79 больных БП болезнь в основном прогрессировала высокими темпами у 55,2% больных, умеренными темпами – у 35,6% больных, медленный темп прогрессирования наблюдался у 2,3% больных. Литературные данные свидетельствуют о преобладании умеренного темпа прогрессирования.

Инвалидизация мужчин протекает стремительнее – таблица 15. Быстрые темпы прогрессирования отмечены у 66,7% мужского контингента больных, в то время как среди женщин быстрый темп прогрессирования отмечен у 51,9%, то есть смена стадий у женщин происходит медленнее, чем у мужчин.

Таблица 15. – Гендерная дифференциация темпов прогрессирования БП

Темп прогрессирования БП	Удельный вес мужчин, %	Удельный вес женщин, %
Быстрый	66,7	51,9
Умеренный	30,3	38,9
Медленный	3,0	1,9
Не определён	-	7,3

При всех клинических формах БП устойчиво преобладали быстрые темпы прогрессирования. При акинетико-риgidной форме быстрый темп прогрессирования был отмечен у 52,0% больных, при ригидно-дрожательной форме – у 59,3% больных. На втором месте были отмечены умеренные темпы прогрессирования как у больных с акинетико-риgidной формой – 32,0%, так и больных с ригидно-дрожательной формой – 37,3%. При дрожательной форме БП у 50,0% больных была отмечена высокая скорость прогрессирования, у 50,0% – умеренная скорость прогрессирования. Медленные темпы прогрессирования были отмечены только у 3,4% больных с ригидно-дрожательной формой. Таким образом, акинетико-риgidная форма имеет более неблагоприятный прогноз, так как при ней не встречается медленного темпа развития.

Результаты корреляционного анализа скорости прогрессирования БП выявили наличие статистически значимой слабой связи с осложнениями лечения по шкале UPDRS ($\rho=0,24 p<0,05$), то есть чем выше скорость прогрессирования болезни, тем больше осложнений на фоне проводимой терапии может возникнуть; с дебютом заболевания ($\rho= - 0,26 p<0,05$), то есть чем раньше дебютирует заболевание, тем более медленный темп прогрессирования следует ожидать. Также выявлена статистически значимая ($p<0,05$) прямая умеренная связь между скоростью прогрессирования БП и качеством жизни больного, т.е. чем выше скорость прогрессирования БП, тем более заметно снижается качество жизни человека ($\rho=0,29 p<0,05$). Связи между скоростью прогрессирования и возрастом, баллами по шкалам МоСА, Бека, выраженностью НМС, двигательным дефектом не выявлено.

При сравнительном анализе раннего (до 60 лет) и позднего (старше 60 лет) дебюта выявлено (таблица 16), что при начале заболевания в более раннем возрасте развивается более грубый двигательный дефект, чем при позднем дебюте. Кроме того, осложнения от получаемой терапии выраженнее при раннем дебюте. Выраженность НМС больше у лиц с ранним дебютом, а КЖ у таких пациентов ниже.

Таблица 16. – Взаимосвязь возраста дебюта БП и основных характеристик заболевания

Используемые шкалы	Возраст начала болезни		Статистическая значимость
	35-60 лет n=51	60 лет и старше n=31	
UPDRS раздел III, баллы	32,1 ± 15,9	25,2 ± 12,4	p<0,05
UPDRS раздел IV, баллы	2,48 ± 1,2	0,93 ± 0,5	p<0,05
Стадии заболевания	2,57 ± 0,7	1,92 ± 0,6	p<0,05
Шкала Бека, баллы	15,6 ± 10,8	14,26 ± 8,1	незначима
MoCA, баллы	24,82 ± 3,2	24,1 ± 3,7	незначима
NMSS, баллы	60,32 ± 49,2	48,56 ± 36,6	p<0,05
PDQ-39, баллы	55,75 ± 33,1	49,56 ± 22,3	p<0,05

Таким образом, поздний дебют сопряжён с более быстрыми темпами прогрессирования, однако при раннем дебюте более выражены НМС, двигательный дефект, осложнения от проводимой терапии, а также КЖ значительно ниже.

5.2 Качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

Анализ данных показал (рисунок 9), что НМС ($\rho=0,43$, $p<0,05$) оказывают большее влияние на КЖ пациентов, чем моторные симптомы (3 часть UPDRS) ($\rho=0,35$, $p<0,05$). Также на КЖ больных с БП значительное влияние имеет ухудшение повседневной деятельности пациентов (2 часть UPDRS) ($\rho=0,48$, $p<0,05$). Связь между КЖ и полом, возрастом, формой и стадией, продолжительностью заболевания оказалась незначимой. Отмечена прямая умеренная связь между КЖ и баллами по шкале MoCA ($\rho=0,35$, $p<0,05$), то есть чем выше балл когнитивной оценки, тем ниже КЖ.

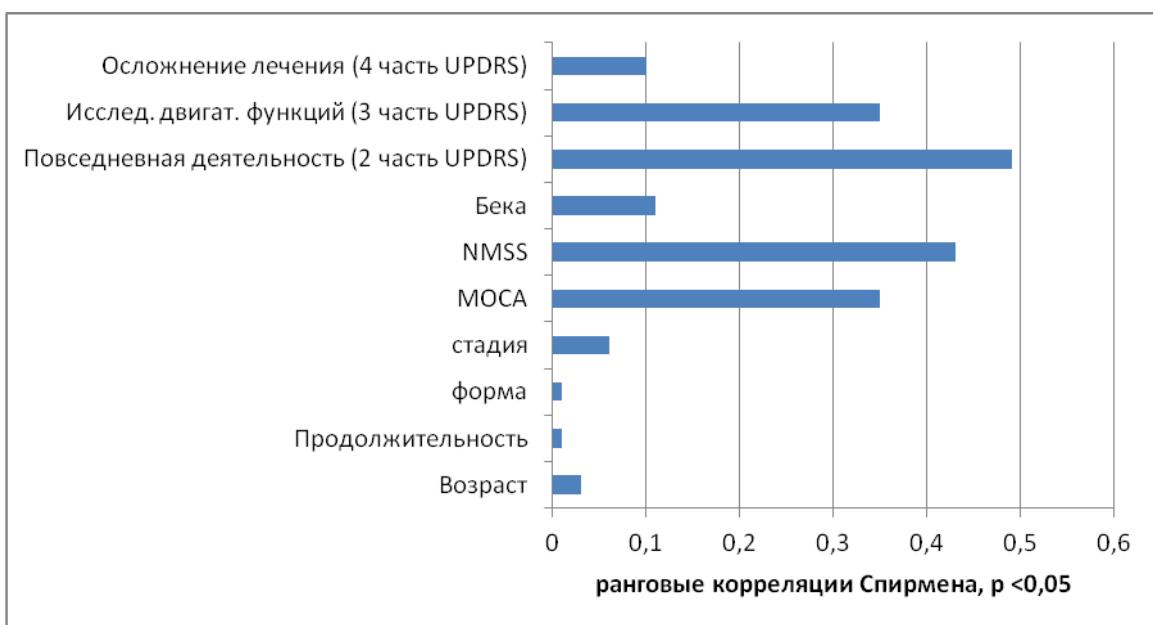


Рисунок 9. – Корреляционный анализ КЖ и основных характеристик БП, $p < 0,05$

Следует отметить, что на всех стадиях заболевания сохраняется большее влияние НМС на КЖ пациентов, чем моторных – таблица 17, рисунок 10.

Таблица 17. – Влияние двигательных и не двигательных симптомов на КЖ на различных стадиях заболевания, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимость на уровне $p < 0,05$

	КЖ	Моторные симптомы	НМС
1	2	3	4
I стадия заболевания			
КЖ	1,000000	0,404655	0,756032
Моторные симптомы	0,404655	1,000000	0,577094
НМС	0,756032	0,577094	1,000000
II стадия заболевания			
КЖ	1,000000	0,297361	0,530925
Моторные симптомы	0,297361	1,000000	0,313584
НМС	0,530925	0,313584	1,000000

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
III и выше стадии заболевания			
КЖ	1,000000	0,168132	0,483454
Моторные симптомы	0,168132	1,000000	-0,079024
HMC	0,483454	-0,079024	1,000000

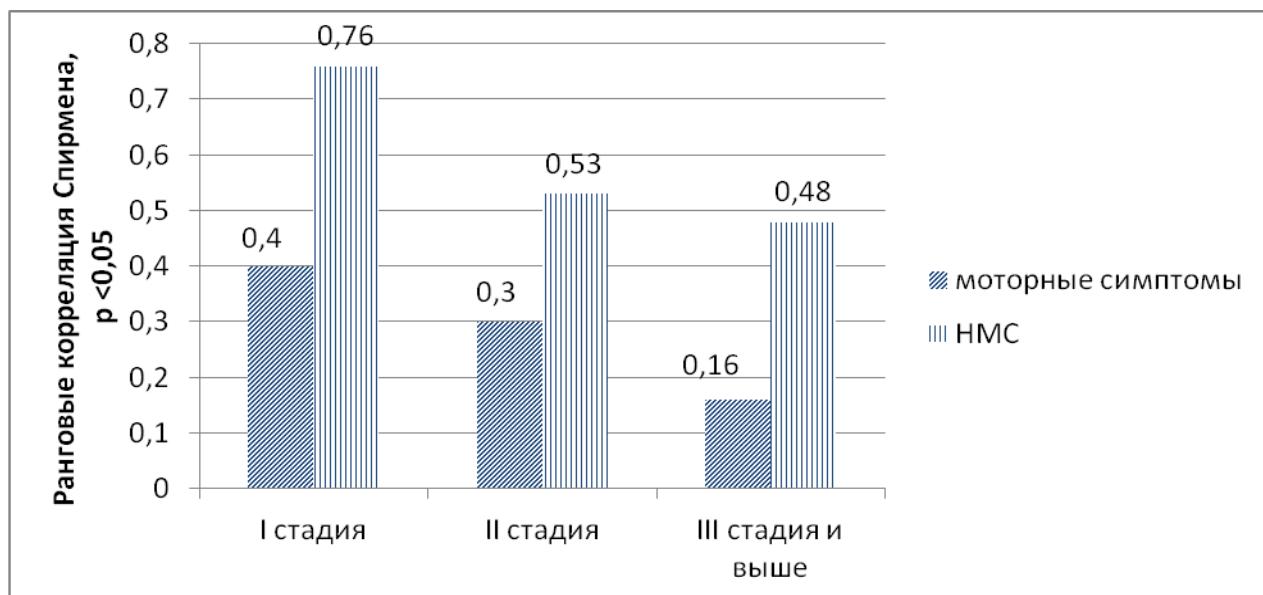


Рисунок 10. – Влияние двигательных симптомов и НМС на КЖ пациентов ($p<0,05$)

Более подробное влияние НМС и моторных симптомов на различные аспекты КЖ представлены в таблице 18, рисунок 11, 12, 13.

Таблица 18. – Влияние моторных и НМС на КЖ пациентов, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимость на уровне $p<0,05$

		Моторные симптомы	НМС
I стадия	подвижность	0,302433	0,825865
	повседневная активность	0,581929	0,755246
	эмоциональная сфера	0,398565	0,630084
	стигматизация	0,209345	0,313622
	социальная поддержка	0,340448	0,306561
	когнитивные нарушения	0,249129	0,739438
	общение	-0,025818	0,326613
	физический дискомфорт	0,378513	0,480228
II стадия	подвижность	0,304208	0,455179
	повседневная активность	0,299970	0,366533
	эмоциональная сфера	0,149633	0,303051
	стигматизация	0,112675	0,326513
	социальная поддержка	0,152250	0,209810
	когнитивные нарушения	0,068656	0,379777
	общение	-0,014849	-0,118903
	физический дискомфорт	0,136914	0,279021
III стадия и выше	подвижность	0,457513	0,346462
	повседневная активность	0,263746	0,469759
	эмоциональная сфера	0,143746	0,493514
	стигматизация	0,083603	0,209836
	социальная поддержка	0,292472	0,332975
	когнитивные нарушения	0,204322	0,492910
	общение	0,053419	0,689672
	физический дискомфорт	0,217464	0,243485

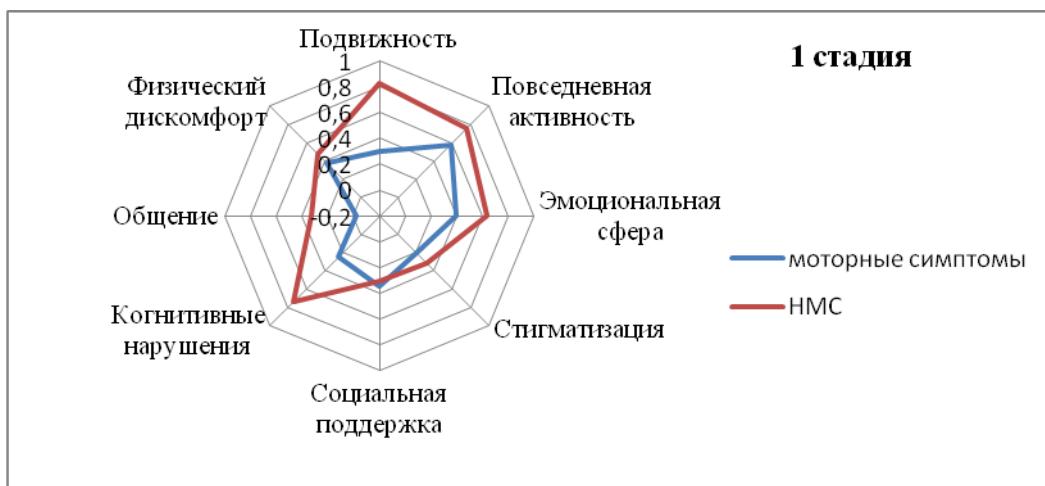


Рисунок 11. - Влияние моторных и немоторных симптомов на КЖ пациентов на 1 стадии БП, ($p<0,05$)

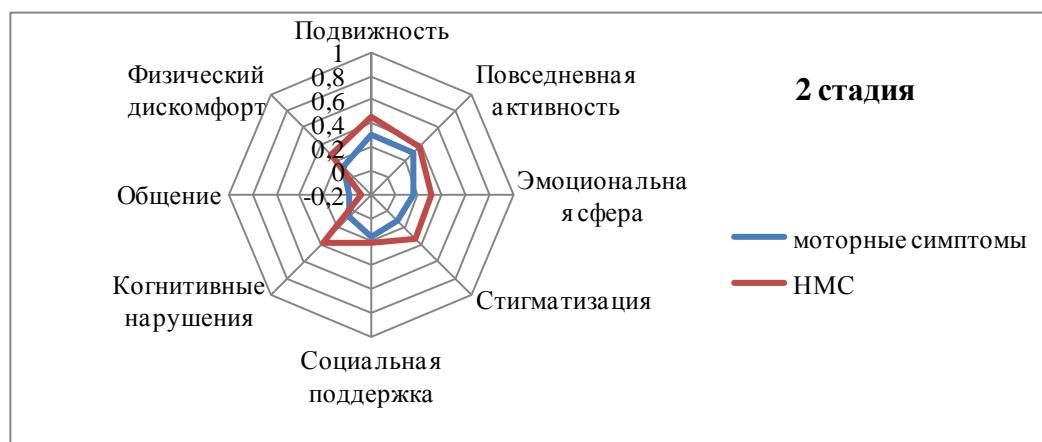


Рисунок 12. - Влияние моторных и немоторных симптомов на КЖ пациентов на 2 стадии БП, ($p<0,05$)

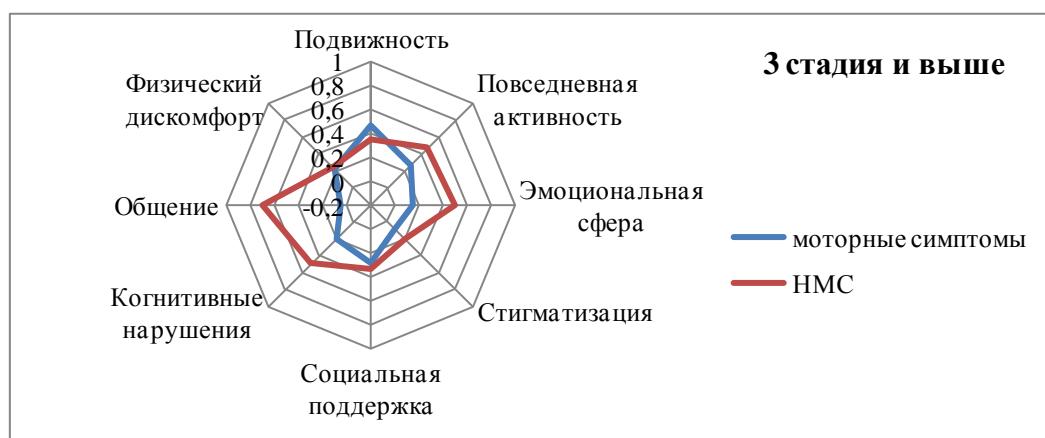


Рисунок 13. - Влияние моторных и немоторных симптомов на КЖ пациентов на 3 и выше стадиях БП, ($p<0,05$)

Выявлено, что на первых стадиях заболевания, на «подвижность» пациента большее влияние имеют НМС, возможно, за счет наличия психических симптомов (общая усталость, депрессия, сонливость), а на 3 и выше стадиях на указанный аспект качества жизни закономерно более выраженное действие оказывают двигательные симптомы. Так же, снижение «повседневной активности» «физический дискомфорт» на всех стадиях, в большей степени, коррелирует с НМС.

На первой стадии «социальная поддержка» находится в более тесной статистической связи с моторными симптомами, т.е. появление двигательного дефекта требует большей поддержки от родственников именно в начале заболевания. На более поздних стадиях, статистическая связь сильнее с НМС.

В целом, обращает на себя внимание, большее влияние НМС на все аспекты КЖ пациентов.

Исследование структуры недвигательных симптомов заболевания позволяет выделить статистически значимые корреляции между КЖ и следующими НМС – рисунок 14.

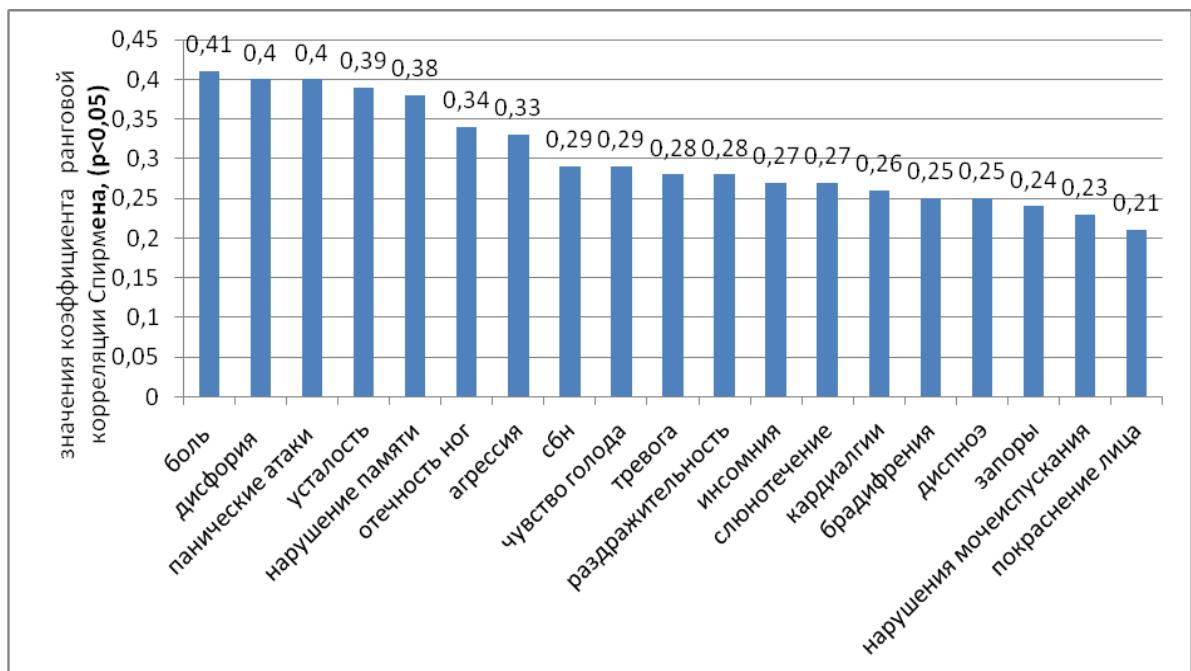


Рисунок 14. – Влияние НМС на КЖ пациентов с БП, $p<0,05$

Выявлена связь между качеством жизни больного и скоростью прогрессирования болезни ($\rho=0,29$, $p<0,05$): чем выше скорость прогрессирования БП, тем больше снижается качество жизни пациента.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено:

1. Инвалидизация мужчин протекает стремительнее, чем инвалидизация женщин;
2. Акинетико-риgidная форма имеет более неблагоприятный прогноз, так как при ней не встречается медленного темпа развития;
3. Чем выше скорость прогрессирования БП, тем более заметно снижается качество жизни человека ($\rho=0,29$ $p<0,05$);
4. Поздний дебют БП сопряжён с более быстрыми темпами прогрессирования, однако при раннем дебюте более выражены НМС, двигательный дефект, осложнения от проводимой терапии, а также КЖ значительно ниже;
5. При начале заболевания в более раннем возрасте (до 60 лет) более выражены НМС, двигательный дефект, осложнения от проводимой терапии, чем при позднем дебюте.
6. На всех стадиях заболевания сохраняется большее влияние НМС на КЖ пациентов, чем моторных

Итак, в ходе проведенного клинико-эпидемиологического анализа БП в г. Ростове-на-Дону выделены ведущие клинико-прогностические критерии, определяющие течение БП, а также качество жизни пациентов в исследуемой популяции. Неблагоприятными факторами, сопряженными со скоростью прогрессирования болезни, является мужской пол, акинетико-риgidная форма, а также поздний дебют (после 60 лет). Кроме того, продемонстрирована важность выявления и коррекции НМС, так как именно НМС оказывают большее влияние на КЖ пациентов на всех стадиях болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что БП является одним из самых часто встречающихся и активно изучаемых нейродегенеративных заболеваний во всём мире (De Lau L.M., Breteler M.M., 2006), до сих пор остаётся много вопросов по поводу возникновения, развития, диагностики и лечения этого заболевания. Предполагается, что с учётом увеличения доли пожилых людей, а также улучшения медицинской помощи пациентам с БП, численность больных в ближайшие 20-30 лет увеличится в 1,5-2 раза (Dorsey E.R., Constantinescu R., 2007). По данным Working Group on Parkinson's Disease, в 2007 г. в мире насчитывалось 6,3 млн. человек с БП, причём каждый десятый пациент был моложе 50 лет, а каждый двадцатый – до 40 лет, то есть заболевание поражает лиц не только пожилого, но и трудоспособного возраста. Кроме того, БП ведёт к довольно быстрой и стойкой инвалидизации: через 10-20 лет 40-75% пациентов умирают, а около 50% выживших требуют постоянного постороннего ухода (Пилипович А.А., 2014). Эпидемиологические показатели БП различны во всем мире, показатели распространённости, заболеваемости отличаются даже в пределах одной стороны. Вместе с тем, указанные показатели крайне важны для планирования лечебно-профилактической и медико-социальной помощи в конкретном регионе.

За последние 10 лет интерес к БП значительно возрос, увеличилось число эпидемиологических и клинических исследований, призванных дать ответы на поставленные вопросы.

Прорывом в изучении БП стала концепция Braak и соавт. (2003), доказывающая, что нейродегенеративный процесс (синуклеинопатия) не ограничивается компактной частью чёрной субстанции, а распространяется от каудальных отделов ствола мозга к коре большого мозга. До поражения дофаминergicеских нейронов чёрной субстанции дегенерации последовательно

подвергаются нейроны дорсального ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубоватого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнера, нейроны коры больших полушарий и некоторые вегетативные сплетения (Braak H., Del Tredici K., 2002; Левин О.С., Федорова, 2012). Кроме того, появились данные о прионной этиологии БП. Одной из главных проблем в изучении БП является ранняя, точная диагностика, определяющая подход к своевременному началу терапии.

В настоящее время, несмотря на то, что заболевание известно более 100 лет, диагностика его проводится по набору клинических симптомов. До настоящего времени, не существует инструментальных либо лабораторных методов, способных подтвердить диагноз БП со 100% вероятностью. Вместе с тем, согласно теории Braak и соавт., на момент появления двигательных симптомов заболевания более половины нейронов чёрной субстанции уже погибли, соответственно, цель терапии сводится исключительно к симптоматической, направленной на сохранившиеся нейроны. Доказано, что появлению двигательных симптомов предшествует премоторная стадия, проявляющаяся НМС. Появляясь на премоторной стадии, НМС сохраняются на всех стадиях болезни. Совершенствование методов диагностики НМС на самых ранних этапах заболевания перспективно с точки зрения раннего начала нейропротективной терапии, которая позволит сохранить большую часть нейронов, в результате чего моторные симптомы появятся намного позже, а следовательно, будет отсрочена и инвалидизация больных. Особенno важно отметить роль врачей первичного поликлинического звена в ранней диагностике подобных “премоторных симптомов”, а значит, и в ранней диагностике БП.

Кроме того, необходимость изучения БП связана и со КЖ в связи с заболеванием и постепенной, но стойкой утратой трудоспособности (Никифоров А.С. и др., 2002; Dorsey R., 2007; Попов Г.Р., 2009; Левин О.С., 2010). На КЖ пациентов, помимо моторных проявлений, влияют и немоторные симптомы (НМС) болезни. Однако до сих пор остаётся вопросом, что в большей степени

снижает данный показатель: моторные или немоторные НМС, какие из НМС больше снижают КЖ, различно ли влияние двигательных и не двигательных нарушений на разных стадиях заболевания.

Таким образом, проведение эпидемиологического анализа, составление регистра, клинический анализ, исследование НМС, оценка КЖ пациентов и влияющих на неё факторов, выявление факторов, способствующих ранней их инвалидизации, являются необходимыми мероприятиями для совершенствования оказываемой помощи данной категории больных.

В ходе проведённого в исследовании анализа клинико-эпидемиологических показателей выявлено, что распространённость и заболеваемость находятся на среднем уровне относительно показателей по РФ. Однако следует отметить рост указанных показателей за время исследования, что связано с улучшением выявляемости пациентов с БП, оптимизацией организации специализированной медицинской помощи, созданием «ГЦДЛЭР». Необходимо продолжение проспективного эпидемиологического исследования, для накопления материала и подтверждения истинного роста распространенности.

Проведенное описательное эпидемиологическое исследование выявило, что наиболее полную информацию обо всех случаях БП в регионе позволяет получить проспективный характер сбора информации, что возможно только при создании популяционного регистра. Создание регистра и «ГЦДЛЭР» позволило улучшить диагностику и качество диспансерного наблюдения за данной категорией больных. Тем не менее необходимо дальнейшее проведение исследования для улучшения качества диспансерного наблюдения и эпидемиологического мониторинга заболевания.

Проведённое исследование показало актуальность улучшения амбулаторно-поликлинической помощи пациентам и позволило выделить 2 основные группы пациентов с БП, нуждающиеся в улучшении ранней диагностики, выявляемости и оптимизации лечебно-профилактической помощи – пациенты с I и IV стадиями заболевания. Одной из ключевых проблем диагностики БП является низкая обращаемость пациентов к врачу-неврологу и поздняя диагностика болезни. В

большинстве случаев БП диагностируется после того, как нарастающий двигательный дефект начинает существенно влиять на повседневную деятельность пациента и его трудоспособность. Этим больным диагноз мог быть поставлен и ранее, при своевременном обращении к специалисту.

Проведённое клинико-нейропсихологическое исследование продемонстрировало несомненную связь между БП и НМС, что согласуется с данными других исследований. Показано, что НМС – это облигатный признак БП, их выраженность возрастает от стадии к стадии, однако частота проявления конкретных немоторных симптомов различается в зависимости от стадии заболевания. Нами продемонстрировано, что для каждой стадии заболевания характерен свой симптомокомплекс НМС. Так, на I стадии у всех больных отмечалось нарушение памяти, усталость, сердцебиение, парестезии, боль; на II стадии все пациенты предъявляли жалобы на тревогу, усталость, дисфорию, инсомнию, покраснение лица, сухость во рту, запоры, нарушение мочеиспускания; на III стадии в большинстве случаев отмечены усталость, нарушение памяти, нарушение мочеиспускания. Из всех опрошенных нами пациентов на IV стадии отмечено: усталость, инсомния, гипергидроз, ортостатическая гипотензия. На основании полученных и проанализированных данных, ранняя диагностика БП может быть представлена в виде алгоритма (рисунок 15):



Рисунок 15. – Алгоритм ранней диагностики БП

Вышеизложенные данные могут помочь в диагностике БП на ранних стадиях, и их выявление целесообразно для последующей коррекции и повышения КЖ пациентов.

В нашем исследовании подтверждено, что на КЖ пациентов НМС оказывают большее влияние, чем моторные симптомы. Кроме того, выявлено, что эта тенденция сохраняется на всех стадиях болезни. Для улучшения КЖ пациентов, а соответственно, и качества лечебно-профилактической и медико-социальной помощи необходимо выявление НМС. Помимо этого, важно акцентировать внимание пациентов на возможности появления не двигательных симптомов и необходимости предъявления жалоб на эти симптомы своему лечащему врачу.

Проведённый в исследовании анализ клинико-эпидемиологических показателей БП в г. Ростове-на-Дону позволил выделить ведущие клинико-прогностические критерии, определяющие течение болезни Паркинсона среди данной популяции.

Неблагоприятными факторами, сопряженными со скоростью прогрессирования болезни, является мужской пол, акинетико-риgidная форма, а также поздний дебют (после 60 лет).

Проведённое исследование позволяет разработать программу мероприятий по совершенствованию системы оказания медицинской помощи пациентам. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о важности выявления НМС с целью своевременной их коррекции и улучшения КЖ пациентов, повышения эффективности оказываемой помощи. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ВЫВОДЫ

1. Стандартизованный показатель распространённости БП в г. Ростове-на-Дону составляет 55,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 7,5 на 100 тыс. населения. Анализируемые показатели имеют тенденцию к росту за последние 2 года вследствие увеличения выявляемости и улучшения диагностики. Наибольшая распространённость в возрастной группе старше 75 лет. Соотношение распространённости болезни Паркинсона мужчин к женщинам составило 1:0,86.

2. Немоторные проявления облигатны на всех стадиях болезни Паркинсона. В исследуемой когорте все пациенты имели более одного недвигательного симптома, а у 59 % выявлена комбинация более 10 симптомов. Частота встречаемости конкретных немоторных симптомов различается в зависимости от стадии заболевания. Выраженность недвигательных нарушений, оцененных по шкале NMSS, возрастают от I к IV стадии БП ($p=0,37$; $p<0,05$).

3. В популяции г. Ростова-на-Дону преобладает быстрый темп прогрессирования болезни Паркинсона. Поздний дебют, мужской пол, акинетико-риgidная форма – прогностически неблагоприятные признаки заболевания. Ранний дебют болезни Паркинсона (до 60 лет) сопряжен с большей выраженностью двигательного дефекта, немоторных симптомов, осложнений от проводимой симптоматической терапии ($p<0,05$).

4. На качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона (PDQ-39) влияют двигательные ($p=0,35$, $p<0,05$) и недвигательные ($p=0,43$, $p<0,05$) проявления заболевания, большее влияние на всех стадиях заболевания оказывают немоторные симптомы. Качество жизни достоверно ($p<0,05$) ниже при дебюте болезни до 60 лет, чем при дебюте после 60 лет.

5. Организация специализированной медицинской помощи пациентам с болезнью Паркинсона (создание регистра, Городского центра диагностики и

лечения экстрапирамидных расстройств, алгоритма ранней диагностики) позволила улучшить диагностику и оптимизировать диспансерное наблюдение за данной категорией больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам общей практики рекомендовано при обнаружении у пациента старше 50 лет, мужского пола, более 5 немоторных симптомов, в том числе облигатных (нарушение памяти, усталость, чувство сердцебиения, парестезии, боли), направлять данного больного к врачу-неврологу с целью ранней диагностики болезни Паркинсона.
2. Врачам-неврологам амбулаторно-поликлинической сети рекомендовано всем пациентам с предполагаемым диагнозом «болезнь Паркинсона» проводить тестирование на наличие недвигательных симптомов. Выявление более 10 симптомов, а также проявления, наиболее характерных для каждой стадии, улучшает диагностику болезни Паркинсона.
3. Врачам-неврологам рекомендуется направлять пациентов в Центр экстрапирамидных нарушений для подтверждения диагноза «болезнь Паркинсона», проведения дифференциальной диагностики, определения тактики лечения и динамического наблюдения пациентов с подтверждённым диагнозом, что повысит выявляемость заболевания, а также оптимизирует лечебно-профилактическую помощь данной категории пациентов.
4. Для улучшения качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона необходимо выявление и коррекция немоторных симптомов на всех стадиях заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжение эпидемиологического исследования в регионе. Полученные результаты описательного эпидемиологического исследования обусловливают необходимость проведения также и аналитического эпидемиологического исследования. Территория области крайне неравномерна по плотности населения, многонациональна, экологически неблагополучна по техногенным и природным факторам. Кроме того, перспективы дальнейшей разработки темы связаны с возможностью динамической оценки анализируемых показателей, проведения проспективного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акшулаков, С.К. Хирургическое лечение болезни Паркинсона / С.К. Акшулаков, Ч.С. Шашкин, Е.Т. Махамбетов [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2014. – № 4 (37). – С. 3-5.
2. Алимова, Е.А. Вегетативные нарушения при паркинсонизме / Е.А. Алимова, В.Л. Голубев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. – № 5. – С. 48-52.
3. Алимова, Е.А. Клинико-физиологический анализ вегетативных нарушений при паркинсонизме: дис. ... канд. мед.наук / Е.А. Алимова. – М., 1990. – 139 с.
4. Аникина, М.А. Клинико-нейропсихологические особенности больных деменцией с тельцами Леви с психотическими нарушениями: дис. ... канд. мед.наук / М.А. Аникина. – М., 2013.
5. Антоненко, Л.М. Особенности нарушений равновесия и ходьбы при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии / Л.М. Антоненко, И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 41-50.
6. Артемьев, Д.В. Современный подход к лечению начальных стадий болезни Паркинсона / Д.В. Артемьев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – №11. – С. 55-59.
7. Артемьев, Д.В. Эволюция дофаминэргической терапии болезни Паркинсона / Д.В. Артемьев // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук–во для врачей по матер. I Нац. конгресса / под ред. С. Н. Иллариошкина, Н. Н. Яхно. – М., 2008. – С. 147-150.
8. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод.рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.]// Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65-87.

9. Богданов, Р.Р. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона /Р.Р. Богданов, Е.И. Мананникова, С.В. Котов, А.Р. Богданов // Доктор.Ру. – 2013. – Т. 5, № 83. – С. 24-28.
10. Власов, В.В. Эпидемиология / В.В. Власов. –М.: ГЭОТАР, 2006. – С. 462.
11. Гамалея, А.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях / А.А. Гамалея, А.А. Томский, Е.В. Бриль, В.А. Шабалов // Принципы программирования. Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С. 15-20.
12. Гаранина, Е.С. Прогнозирование ранней и поздней инвалидизации пациентов с паркинсонизмом с использованием факторного анализа / Е.С. Гаранина, В.В. Линьков, И.В. Уткин, М.Н. Уткина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. – С. 63.
13. Гашилова, Ф.Ф. Клинические и параклинические аспекты паркинсонизма в Томске: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.Ф. Гашилова. – Новосибирск, 2006. – 23 с.
14. Голубев, В.Д. Вегетативные нарушения при паркинсонизме / В.Д. Голубев, Е.А. Алимова, Ц.А. Шамликашвили [и др.] // Журнал невропатологии психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – №10. – С. 35-38.
15. Гусев, Е.И. Глубокая стимуляция мозга в лечении болезни Паркинсона / Е.И. Гусев, Е.А. Катунина, Н.В. Титова // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 6. – С. 54-60.
16. Докадина, Л.В. Паркинсонизм: Клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на регионарном уровне: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Докадина. – М., 2004. – 25 с.
17. Доронина, К.С. Нарушение поведения в rem-фазе сна как диагностический маркер ранней стадии болезни Паркинсона / К.С. Доронина, О.Б. Доронина, С.Н. Иллариошкин, Б.М. Доронин // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2016. – № 4. – С. 555-559.

18. Завалишин, И.А. Нейродегенеративные болезни и старение / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой – М.: МИА, 2001.
19. Залярова, З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук-во для врачей по материалам II Национального конгресса / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М., 2011. – С. 55-59.
20. Иллариошкин, С.Н. Возможности инвазивных методов лечения развернутых стадий болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, Ю.А. Селиверстов; ФГБ НУ «Научный центр неврологии»; Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – М., 2016. – 59 с. – Режим доступа: <http://parkinsonizm.ru/files/InvasiveTreatmentPD.pdf> (23.12.2016).
21. Иллариошкин, С.Н. Дрожательные гиперкинезы / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская. – М.: Изд. холдинг «Атмосфера», 2011. – 360 с.
22. Иллариошкин, С.Н. Новые технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 1. – С. 18-22.
23. Иллариошкин, С.Н. Новый ингибитор МАО-В разагилин – препарат для патогенетического и симптоматического лечения болезни Паркинсона. // Атмосфера. Нервные болезни. – 2008. – №3. – С. 7-12.
24. Иллариошкин, С.Н. Регистр болезни Паркинсона национального общества болезни Паркинсона и расстройств движений / С.Н. Иллариошкин, А.Н. Бойко, О.С. Левин [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук-во для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М., 2014. – С. 228-230.
25. Иллариошкин, С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 4-13.

26. Иллариошкин, С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук-во для врачей по материалам II Национ. конгресса. – М., 2011. – С. 41-47.
27. Иллариошкин, С.Н. Транскраниальная сонография в диагностике Паркинсонизма / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин // Современные медицинские технологии. – 2013. – № 10. – С. 49-54.
28. Иллариошкин, С.Н. Этапы прогрессирования болезни Паркинсона. что определяет выживаемость и прогноз? / С.Н. Иллариошкин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4, S2. – С. 11-13.
29. Карпова, Е.А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона/ Е.А. Карпова, И.А. Иванова-Смоленская, Л.А. Черникова [и др.]// Неврологический журнал. – 2003. – №2. – С. 36-42.
30. Калашникова, О.С. Эпидемиология Паркинсонизма в республике Татарстан /О.С. Калашникова, С.Э. Мунасипова, Д.М. Хасанова [и др.] // Практическая медицина. – 2001. – № 7(55). – С. 210-211.
31. Киртаев, С.Ю. Вегетативные расстройства в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и множественной системной атрофии (синдроме Шая-Дрейджа) / С.Ю. Киртаев, И.В. Литвиненко // IV Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 300-летию Санкт-Петербурга и 205-летию Военно-медицинской академии «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – СПб., 2003. – С. 213.
32. Киртаев, С.Ю., Литвиненко И.В. Вызванные кожные вегетативные потенциалы в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и множественной системной атрофии / С.Ю. Киртаев, И.В. Литвиненко // Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии: материалы конф. – СПб., 2003. – С. 111.
33. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 424 с.

34. Ковальzon, В.М. Нейрохимия цикла бодрствование-сон и болезнь Паркинсона / В.М. Ковальzon, И.М. Завалко // Нейрохимия. – 2013. – №3. – С. 193-206.
35. Колесник, В.С. Оценка качества жизни в медицине / В.С. Колесник // Российский семейный врач. – 2002. – №1. – С. 23–26.
36. Коршунов, А.М. Исследование вегетативных расстройств при синдроме паркинсонизма с помощью симпатического кожного ответа: дис. ... канд. мед. наук / А.М Коршунов. – М., 1996. – 145 с.
37. Кривонос, О.В. Болезнь Паркинсона: достоверность статистических показателей заболеваемости и смертности в Российской Федерации / О.В. Кривонос // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 863-866.
38. Кривонос, О.В. Эпидемиологический мониторинг заболеваемости при болезни Паркинсона / О.В. Кривонос, И.Г. Смоленцева, Н.А. Амосова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, №4. – С. 873-877.
39. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
40. Левин, О.С. Влияние пирибедила (пронорана) на нарушения ходьбы при болезни Паркинсона / О.С. Левин, Н.А. Юниценко // Неврологический журнал. – 2005. – №6. – С. 38-43.
41. Левин, О.С. Немоторные проявления болезни Паркинсона / О.С. Левин, И.Г. Смоленцева // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 50-54.
42. Левин, О.С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви/ О.С. Левин, М.А. Аникина, Н.Н. Шиндряева, О.С. Зимнякова // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – С. 82-86.
43. Левин, О.С. Сосудистый паркинсонизм / О.С. Левин // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук-во для врачей по матер. I Нац. конгресса / под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. – М., 2008. – С. 229-231.

44. Левин, О.С.Эпидемиология Паркинсонизма и Болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докадина // Неврологический журнал. – 2005. – №5. – С. 41-50.
45. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко. – М.: Миклош, 2006.
46. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма:метод. Рекомендации / И.В. Литвиненко. – СПб., 2012. – 34 с.
47. Литвиненко, И.В. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма / И.В. Литвиненко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2003. – №1. – С. 47-52.
48. Литвиненко, И.В. Можем ли мы повлиять на прогрессирование болезни Паркинсона? / И.В. Литвиненко, М.М. Однак // Болезни движений: медицинские и социальные аспекты / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М., 2010. – С. 125-131.
49. Литвиненко, И.В. Морфологические изменения зрительного анализатора и нарушение зрительно-пространственного восприятия при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, П.С. Дынин [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2016. – № 3. – С. 35-48.
50. Литвиненко, И.В. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Однак, А.Г. Труфанов // Болезнь Паркинсона и расстройство движений / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М.: НЦН РАМН, 2011. – 413 с.
51. Литвиненко, И.В. Паркинсонизм: болезнь и синдромы (современные методы диагностики, дифференциированная терапия, профилактика и коррекция поздних осложнений): дис. ... док-ра. мед.наук / И.В. Литвиненко. – СПб., 2004. – 390 с.
52. Литвиненко, И.В. Периферическая невропатия и боль при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, А.В. Бобков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 1 (37). – С. 162-166.

53. Литвиненко, И.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – 12. – С. 26-30.
54. Литвиненко, И.В. Современные представления о болевых синдромах при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, А.В. Бобков // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 335, № 10. – С. 30-33.
55. Литвиненко, И.В. Современные представления о зрительно-пространственных нарушениях при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, А.Н. Куликов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 4 (52). – С. 205-210.
56. Литвиненко, И.В. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Однак, А.В. Шатова, О.С. Сологуб // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – №3. –С. 43-49.
57. Лихачев, С.А. Болезнь Паркинсона: патогенетическое обоснование хирургического лечения / С.А. Лихачев, А.Г. Буняк // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2016. – № 2 (30). – С. 274-284.
58. Лихачев, С.А. Результаты лечения пациентов с болезнью Паркинсона с использованием хронической глубокой стимуляции мозга / С.А. Лихачев, А.Г. Буняк, В.В. Алексеевец, В.С. Терехов // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2017. – № 1. – С. 16-22.
59. Луцкий, И.С. Болезнь Паркинсона (клиника, диагностика, принципы терапии) / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко, В.А. Симонян // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 5(43). – С. 159-181.
60. Мирецкая, А.В. Депрессивные расстройства у больных болезнью Паркинсона / А.В. Мирецкая, Н.В. Федорова, В.В. Макаров // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук–во для врачей по материалам I Национю конгресса / под.ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. – М., 2008. – С. 97-99.

61. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с.
62. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / А.А. Новик, Т.И. Ионова ; под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.
63. Нодель, М.Р. Мирапекс (прамипексол) в лечении недвигательных нарушений при болезни Паркинсона/ М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №5. – С. 32-38.
64. Нодель, М.Р. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Болезнь Паркинсона и расстройства движений:рук-во для врачей по материалам I Национ. конгресса. – М., 2008. – С. 92-94.
65. Нодель, М.Р. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона /М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно //Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика. – 2009. – №2. – С.3-8.
66. Нодель, М.Р. Эффективность дофаминового агониста Мирапекса при болезни Паркинсона /М.Р. Нодель, Д.В. Артемьев, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 1999. – №6. – С. 45-49.
67. Одинак, М.М. Оценка функционального состояния структур вегетативной нервной системы методом вызванных потенциалов / М.М. Одинак, Г.Ф. Семин, Ю.С. Иванов, С.А. Котельников // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. – СПб., 1995. – С. 542-543.
68. Ортель, В.Х. Лекарственная терапия болезни Паркинсона /В.Х. Ортель, А.М. Коршунов // Неврологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 4–8.
69. Петров, В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины / В.И. Петров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 38, № 2. – С. 3–9.
70. Похабов, Д.В. Эпидемиология паркинсонизма (по материалам регистра в Красноярском крае) / Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова

//Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук-во для врачей по материалам 1 Национ. конгресса. – М., 2008. – С. 20-27.

71. Практическая неврология: руководство для врачей / под ред. А.С. Кадыкова, Л.С. Манвелова, В.В. Шведкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 464 с.

72. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – №3. – С. 74-166.

73. Роменская, Л.Х. Вопросы эпидемиологии, клиники и фармакотерапии паркинсонизма: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Л.Х. Роменская. – М., 1976.

74. Саютина, С.Б. Распространённость, диагностика и лечение болезни Паркинсона в Иркутской области / С.Б. Саютина, М.А. Валиулин, И.А. Блохина // Болезнь Паркинсона и расстройства движения: рук-во для врачей по материалам 1 Национ. конгресса. – М., 2008. – С.280.

75. Сичинава, Д.К. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона в Краснодарском крае / Д.К. Сичинава, М.А. Барабанова // Болезнь Паркинсона и расстройства движения: рук-во для врачей по материалам 1 Национ.конгресса. – М., 2008. – С.282.

76. Степура, О.Б. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности / О.Б. Степура, Ф.Э. Томаева, А.Н. Гаджиев, С.В. Иванова // Российский кардиологический журнал. – 2001. – №2. – С. 104-106.

77. Страчунская, Е.Я. Паркинсонизм с позиции современных информационных концепций медицины / Е.Я. Страчунская. – Смоленск, 2008. – С. 208.

78. Труфанов, А.Г. Поражение анатомических проводящих путей головного мозга на 2-й, 3-й стадиях (по Хен и Яру) болезни Паркинсона / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, А.Ю. Ефимцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4 (40). – С. 36-40.

79. Федорова, Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона/ Н.В. Федорова // Болезнь Паркинсона и расстройства

движений: рук–во для врачей по матер. I Национальный конгресса / под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. – М., 2008. – С. 162-170.

80. Фёдорова, Н.В. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение / Н.В. Фёдорова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 1. – С. 13-17.

81. Хатиашвили, И.Т. Мультисистемная атрофия: особенности двигательных и вегетативных нарушений / И.Т. Хатиашвили, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2000. – №6. – С. 15-20.

82. Чечеткин, А.О. Транскраниальная эхография при экстрапирамидной патологии / А.О. Чечеткин, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 190-191.

83. Шадрина, М.И. Транскриптомные маркеры ранней стадии болезни Паркинсона / М.И. Шадрина, А.Х. Алиева // Болезнь Паркинсона и расстройство движений / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина. – М.: ЗАО "РКИ Северо пресс", 2014. – С. 34-41.

84. Шашкин, Ч.С. Болезнь Паркинсона в нейрохирургической практике / Ч.С. Шашкин, А.С. Шпеков, А.Б. Калиев [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2013. – № 1 (30). – С. 17-21.

85. Шток, В.Н. Экстрапирамидные расстройства: классификация, терминология, диагностика, лечение: рук–во для врачей / В.Н. Шток, О.С. Левин, Н.В. Федорова. – 2-е изд. – М.: МИА, 2002.

86. Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра: сб. ст. / под ред. О.С. Левина. – М., 2013. – С. 328.

87. Экстрапирамидные расстройства: рук-во по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕД-пресс-информ, 2002.

88. Яхно, Н.Н. Когнитивные и другие нервно-психические нарушения болезни Паркинсона /Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, М.Р. Нодель // Болезни движений: медицинские и социальные аспекты / под.ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. –М.,2010. – С.95-97.

89. Aarsland, D. Neuropsychiatric symptoms in Parkinsons Disease / D. Aarsland, L. Marsh, A. Schrag. // Mov. Dis. – 2009. – Vol.24, N15. – P. 2175-2186.
90. Abbott R.D. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease / R.D. Abbott, H. Petrovitch, L.R. White [et al.] // Neurology. – 2001. –Vol. 57. – P. 456-462.
91. Abbott, R.D. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies / R.D. Abbott, G.W. Ross, H. Petrovitch [et al.] // Mov. Disord. – 2007. – Vol. 22. – P. 1581-1586.
92. Abbott, R.D. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease / R.D. Abbott, G.W. Ross, L.R. White [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 1442–1446.
93. Adler, C.H. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease / C.H. Adler, B.N. Dugger, M.L. Hinni [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82. – P. 858-864.
94. Allam, M.F. Parkinson's disease, smoking, and gender / M.F. Allam, A.S. Del Castillo, R.F. Navajas // Mov. Disord. – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 1829-1830.
95. Alves, G. Epidemiology of Parkinson's disease / G. Alves, E.B. Forsaa, K.F. Pedersen [et al.] // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255, N 5. – P. 18-32.
96. Antonini, A. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome / A. Antonini, I.U. Isaia, M. Canesi [et al.] // Mov. Disord. – 2007. – Vol. 22. – P. 1145-1149.
97. Apaydin, H. Broad bean (*Vicia faba*) - a natural source of L-dopa -prolongs «on» periods in patients with Parkinson's disease who have «on-off» fluctuations / H. Apaydin, S. Ertan, S. Ozekmerci // Mov. Disord. – 2000. –Vol. 15. – P. 164-166.
98. Ashok, P.P. Epidemiology of Parkinson's disease in Benghazi, North-East Libya / P.P. Ashok, K. Radhakrishnan, R. Sridharan, M.E. Mousa // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1986. –Vol. 88, N 2. – P.109.
99. Baldereschi, M. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study /

M. Baldereschi, A. Di Carlo, P. Vanni [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 2003. –N 10. – P.239.

100. Baldereschi, M. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: twofold higher incidence in men. Italian Longitudinal Study on Aging / M. Baldereschi, A. Di Carlo, W.A. Rocca, P. Vanni // Neurology. – 2000. – N 11. – P. 1358-1363.

101. Barbeau, A. Les catecholamines de la maladie de Parkinson / A. Barbeau, T.L. Sourkes, C.F. Murph // Ajuriaguerra, J., ed. Monoamines et système nerveux central. – Geneve: George; Paris: Masson; 1962. – P. 247-262.

102. Barbeau, A.L. L-Dopa therapy in Parkinson disease: a critical review of nine years experience / A.L. Barbeau // J. Can. Med. Assoc. – 1969. – Vol. 101. – P. 791-800.

103. Barbosa, M.T. Parkinsonism and Parkinson's Disease in the Elderly: A Community-Based Survey in Brazil (the Bambu'í Study) / M.T. Barbosa, P. Caramelli, D.P. Maia [et al.] // Mov. Disord. – 2006. – Vol. 21, N 6. – P. 800–808.

104. Barone, P. Efficacy of double-blind, placebo-controlled pramipexole against depression in Parkinsons disease / P. Barone, W. Poewe,E. Tolosa et. al. // Abstracts of the Movement Disorders Society's Thirteenth International Congress of Parkinson's disease and movement disorders, June 7-11, 2009, Suppl.1. – P.291.

105. Barone, P. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease / P. Barone, A. Antonini, C. Colosimo [et al.] // Mov. Disord. – 2009. – Vol. 24. – P. 1641-1649.

106. Beach, T.G. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease / T.G. Beach, C.H. Adler, B.N. Dugger [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2013. – Vol. 72. – P. 130-136.

107. Benito-León J. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain / J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, J. Rodríguez [et al.] // Mov. Disord. – 2003. –Vol. 18, N 3. – P. 267-274.

108. Benito-León, J. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain / J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, J.M. Morales-González [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62, N 5. – P.734-741.

109. Bennett, J.P. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction / J.P. Bennett, E.R. Landow, S. Dietrich, L.A. Schuh // Mov. Disord. – 1994. – Vol. 9. – P. 409-414.
110. Ben-Shlomo, Y. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis / Y. Ben-Shlomo, G.K. Wenning, F. Tison [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 48. – P. 384-393.
111. Berardelli, A. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease / A. Berardelli, G.K. Wenningb, A. Antoninic [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2013. – Vol. 20. – P. 16–34.
112. Berg, D. Can we define «pre-motor» Parkinson's disease? / D. Berg, W. Poewe // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 595-596.
113. Berg, D. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities / D. Berg, A.E. Lang, R. Postuma [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 514-524.
114. Berg, D. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies / D. Berg, K. Marek, G.W. Ross, W. Poewe // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 656-665.
115. Berg, D. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons / D. Berg, K. Seppi, S. Behnke [et al.] // Arch. Neurol. – 2011. – Vol. 68. – P. 932-937.
116. Berg, D. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease / D. Berg, J. Godau, K. Seppi [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2012. – Vol. 20. – P. 102-108.
117. Berg, D. Transcranial sonography in movement disorders / D. Berg, J. Godau, U. Walter // Lancet Neurol. – 2008. – N 7. – P. 1044-1055.
118. Bergareche, A. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain / A. Bergareche, E. De La Puente, A. López de Munain [et al.] // J. Neurol. – 2004. – N 3. – P. 340.

119. Bermejo, F. Problems and issues with door-to-door, twophase Surveys: an illustration from central Spain / F. Bermejo, R. Gabriel, S Vega [et al.] // Neuroepidemiology. – 2001. – Vol. 20, N 4. – P. 225-231.
120. Böttner, M. Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system / M. Böttner, D. Zorenkov, I. Hellwig [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2012. – Vol. 48. – P. 474-480.
121. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, T.K. Del, U. Rub [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2003. – Vol. 24. – P. 197-211.
122. Brooks, D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D.J. Brooks // Ann. Neurol. – 1998. – Vol.44, Suppl 1. – P. 10-18.
123. Campenhausen, S. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe / S. Campenhausen, B. Bornschein // Eur. Neuropsychopharmacology. – 2005. – Vol. 15. – P. 473-490.
124. Castrioto, A. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease / A. Castrioto, J. Volkmann // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – Vol. 116: Brain Stimulation. Chapter 11.
125. Castrioto, A. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation / A. Castrioto, A. Lozano, Y. Poon [et al.] // Arch. Neurol. – 2011. – Vol. 68. – P. 1550-1556.
126. Chaudhuri, K.R. Parkinson's disease / K.R. Chaudhuri, C.G. Glough, K.D. Sethi // Health Press. – 2011. – Vol. 144. – P. 11-17.
127. Chaudhuri, R.L. Non-motor symptoms of Parkinson's disease / R.L. Chaudhuri, D.G. Healy, A.H. Shapira // Lancet Neurol. – 2006. – N 5. – P. 235-245.
128. Clarimon, J. Tremor dominant parkinsonism: Clinical description and LRRK2 mutation screening / J. Clarimon, J. Pagonabarraga, C. Paisan-Ruiz [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 15. – P. 518-523.
129. Comella, C.L. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview / C.L. Comella // Mov. Disord. – 2007. – Suppl. 17. – P. 367-373.

130. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Adhoc Scientific Committee // Mov Disord. – 1998. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 2-23.
131. Del, T.K. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease / T.K. Del, H. Braak // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 597-607.
132. Donadio, V. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease / V. Donadio, A. Incensi, V. Leta [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82. – P. 1362-1369.
133. Doppler, K. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology / K. Doppler, S. Ebert, N. Uçeyler [et al.] // Acta Neuropathol. – 2014. – Vol. 128. – P. 99-109.
134. Erro, R. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients / R. Erro, M. Picillo, C. Vitale [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2013. – Vol. 84. – P. 14-17.
135. Factor, S.A. Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management / Stewart A. Factor, William J. Weiner. - New York: Demos Medical, 2008. - xxviii, 819 p.
136. Frauscher, B. Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder / B. Frauscher, T. Nomura, S. Duerr [et al.] // J. Neurol. – 2012. – Vol. 259. – P. 1056-1061.
137. Gagnon, J.F. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases / J.F. Gagnon, R.B. Postuma, S. Mazza [et al.] // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5. – P. 424-432.
138. Gibb, W.R. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease / W.R. Gibb, A.J. Lees // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1988. – Vol. 51. – P. 745-752.
139. Goetz, C.G. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinsons Disease / C.G. Goetz // Mov.Dis. – 2010. – Vol. 25. – P.104-109.

140. Gourie-Devi, M Epidemiology of neurological disorders in India: Review of background, prevalence and incidence of epilepsy, stroke, Parkinson's disease and tremors / M. Gourie-Devi // Neurol India. – 2014. – Vol. 62, N 6. – P. 588-598.
141. Haehner, A. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease / A. Haehner, T. Hummel, C. Hummel [et al.] // Mov. Disord. – 2007. – Vol. 22. – P. 839-842.
142. Haehner, A. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study / A. Haehner, S. Boesveldt, H.W. Berendse // Parkinsonism Relat. Disord. – 2009. – Vol. 15. – P. 490-494.
143. Hely, M.A. Sydney multicenter study of Parkinson's disease / M.A. Hely, J.G. Morris, W.G. Reid [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23. – P. 837–844.
144. Hughes, A.J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in in Parkinson's disease: a clinicopathologic study / A.J. Hughes, Y. Ben-Shlomo, S.E. Daniel [et al.] // Neurology. – 1992. – Vol. 2, N 4. – P. 1142-1146.
145. Iranzo, A. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study / A. Iranzo, E. Tolosa, E. Gelpi [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 443-453.
146. Iranzo, A. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study / A. Iranzo, J.L. Molinuevo, J. Santamaria [et al.] // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5. – P. 572-577.
147. Ishihara, L. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease / L. Ishihara, C. Brayne // Acta Neurol. Scand. –2006. – Vol. 113. – P. 211-220.
148. Kaddumukasa, M. Prevalence and incidence of neurological disorders among adult Ugandans in rural and urban Mukono district; a cross-sectional study / M. Kaddumukasa, L. Mugenyi // Neurol. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 227.
149. Katzenbach, R. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis / R. Katzenbach, A.J. Lees // Curr. Opin. Neurol. – 2004. – Vol.17. – P. 417-423.

150. Khoo, T.K. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease / T.K. Khoo, A.J. Yarnall, G.W. Duncan // Neurology. – 2013. – Vol. 80. – P. 276-281.
151. Lang, A.E. A critical appraisal of premotor symptoms of Parkinson's disease: Potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials / A.E. Lang // Mov. Disod. – 2011. – Vol. 26. – P. 775-783.
152. Leentjens, A.F. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study / A.F. Leentjens, M. van den Akker, J.F. Metsemakers [et al.] // Mov. Disord. – 2003. – Vol. 18. – P. 414-418.
153. Lemke, M.P. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinsons disease during treatment with Pramipexole / M.P. Lemke, H.M. Brecht, J.K. Koester et.al. // J. Neuropsych. Clin.Neurosci. – 2005. – Vol.17, N2. – P.214-220.
154. Litvan, I. What features improve the accuracy of clinical diagnosis Atypical parkinsonian disorders / I. Litvan // Continuum. – 2004. – Vol. 10, N 3. – P. 42-64.
155. Mahlknecht, P. Olfactory dysfunction predicts early transition to a synucleinopathy in idiopathic REM-sleep behavior disorder (Submitted) / P. Mahlknecht, A. Iranzo, B. Högl et al // Neurology. – 2015. – Vol. 84, N 7. – P. 654-658.
156. McKeith, I.G. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide / I.G. McKeith // Pract. Neurol. – 2007. –N 7. – P. 374-382.
157. Meara, J. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease / J. Meara, B.K. Bhowmick, P. Hobson //Age Ageing. – 1999. – Vol. 28, N 4. – P.335-336.
158. Miki, Y. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease / Y. Miki, M. Tomiyama, T. Ueno [et al.] // Neurosci. Lett. – 2010. – Vol.469. – P. 357-359.

159. Noyce, A.J. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease / A.J. Noyce, J.P. Bestwick, L. Silveira-Moriyama [et al.] // Ann. Neurol. – 2012. – Vol. 72. – P. 893-901.
160. O’Sullivan, S.S. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson’s disease: a clinicopathological study / S.S. O’Sullivan, D.R. Williams, D.A. Gallagher [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23. – P. 101-106.
161. Poewe, W. Non-motor symptoms in Parkinson’s disease / W. Poewe // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 14-20.
162. Pollak, P. Deep brain stimulation for Parkinson’s disease – patient selection / P. Pollak // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. - Vol. 116: Brain Stimulation. Chapter 9.
163. Ponsen, M.M. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson’s disease / M.M. Ponsen, D. Stoffers, J. Booij [et al.] // Ann. Neurol. – 2004. – Vol. 56. – P. 173-181.
164. Postuma, R.B. Identifying prodromal Parkinson’s disease: pre-motor disorders in Parkinson’s disease / R.B. Postuma, D. Aarsland, P. Barone [et al.] // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 617-626.
165. Postuma, R.B. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in REM behavior disorder / R.B. Postuma, J.F. Gagnon, M. Vendette [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – Vol. 69. – P. 811-818.
166. Postuma, R.B. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder / R.B. Postuma, J.F. Gagnon, M. Vendette [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 1296-1300.
167. Pringsheim T. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolikis [et al.] // Mov. Disord. - 2014. – Vol. 23. – P. 183-189.
168. Reijnders, J.S. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson’s disease / J.S. Reijnders, U. Ehrt, W.E. Weber [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 29. – P. 1583-1590.

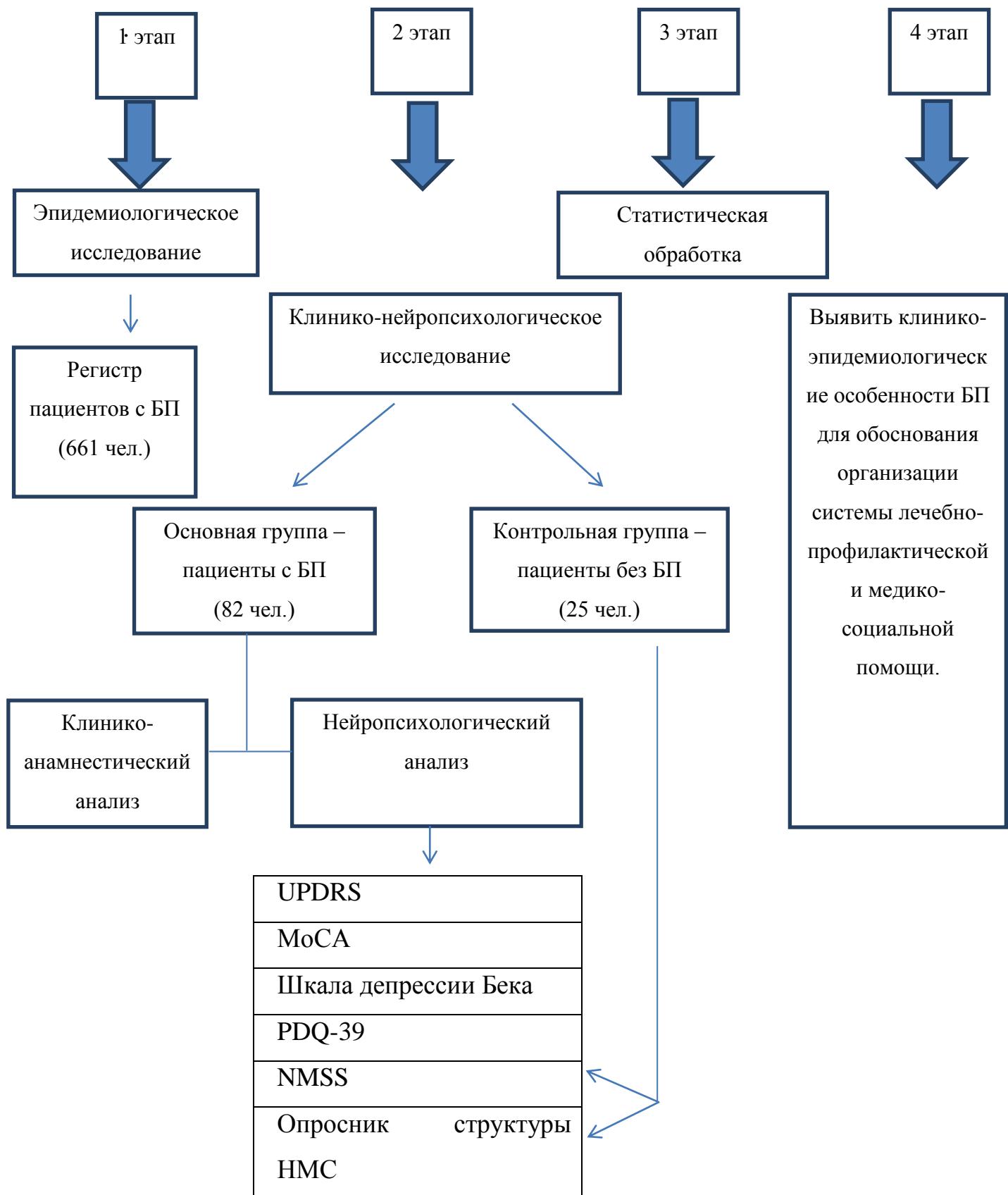
169. Ritz, B. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease / B. Ritz, P.C. Lee, C.F. Lassen, O.A. Arah // Neurology. – 2014. – Vol. 83, N 16. – P. 1396-1402.
170. Ross, G.W. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies / G.W. Ross, R.D. Abbott, H. Petrovitch [et al.] // Mov. Disord. – 2006. – Vol. 21. – P. 2062-2067.
171. Ross, G.W. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease / G.W. Ross, H. Petrovitch, R.D. Abbott [et al.] // Ann. Neurol. – 2008. – Vol. 63. – P. 167-173.
172. Savica, R. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study / R. Savica, J.M. Carlin, B.R. Grossardt [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 73. – P. 1752-1758.
173. Schenck, C.H. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia / C.H. Schenck, S.R. Bundlie, M.G. Ettinger, M.W. Mahowald // Sleep. – 1986. – Vol.9. – P. 293-308.
174. Schenck, C.H. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series / C.H. Schenck, B.F. Boeve, M.W. Mahowald // Sleep Med. – 2013. – Vol. 14. – P. 744-748.
175. Schoenfeld, M.A. Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease / M.A. Schoenfeld, C.M. Pantelie, B. Schwartz // Clinical. Neurol. and Neurosurg. – 2003. – Vol. 105. – P.241-244.
176. Shannon, K.M. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease / K.M. Shannon, A. Keshavarzian, E. Mutlu [et al.] // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 709-715.
177. Shannon, K.M. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases / K.M. Shannon, A. Keshavarzian, H.B. Dodiya [et al.] // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 716-719.

178. Shiba, M. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study / M. Shiba, J.H. Bower, D.M. Maraganore [et al.] // Mov. Disord. – 2000. – Vol.15. – P. 669-677.
179. Siderowf, A. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study / A. Siderowf, D. Jennings, S. Eberly [et al.] // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 406-441.
180. Siderowf, A. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions / A. Siderowf, D. Jennings, S. Eberly [et al.] // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 608-616.
181. Stern, M.B. Toward a redefinition of Parkinson's disease / M.B. Stern, A. Lang, W. Poewe // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 54-60.
182. Stiasny-Kolster, K. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT / K. Stiasny-Kolster, Y. Doerr, J.C. Möller [et al.] // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 126-137.
183. Trojanowski, J.Q. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy / J.Q. Trojanowski, T. Revesz // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2007. –Vol. 33, N 6. – P. 615-617.
184. Twelves, D. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease / D. Twelves, K.S. Perkins, C. Counsell // Mov Disord. – 2003. – Vol.18, N 1. – P.19-31.
185. Van Den Eeden, S.K. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity / S.K. Van Den Eeden, C.M. Tanner, A.L. Bernstein [et al.] // Am J Epidemiol. – 2003. – Vol. 157, N 11. – P. 1015-1022.
186. Walter, U. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders / U. Walter, J. Hoeppner, L. Prudente-Morrissey [et al.] // Brain. – 2007. – Vol. 130, Pt. 7. – P. 1799-1807.
187. Winter, Y. Trends in resource utilization for Parkinson's disease in Germany / Y. Winter, M. Balzer-Geldsetzer, S. von Campenhausen [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2010. – Vol. 294, N 1-2. – P. 18-22.

188. Yamawaki, M. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan During a quarter of a century / M. Yamawaki, M. Kusumi, H. Kowa, K. Nakashima // Neuroepidemiology. – 2009. – Vol. 32. – P.263-269.
189. Zibetti M. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease / M. Zibetti, A. Merola, L. Rizzi [et al.] // Mov. Disord. – 2011. – Vol. 26. – P. 2327-2334.
190. Zou, Y.M. The prevalence of Parkinson's disease continues to rise after 80 years of age: a cross-sectional study of Chinese veterans / Y.M. Zou, J.P. Tan, N. Li [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2014. – Vol. 18, N 24. – P. 3908-3915.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Дизайн исследования



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО РостГМУ

д.м.н., профессор

Шлык Сергей Владимирович

« 94 » / 2 2015г.

Шлык

АКТ

о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

Результаты научно-исследовательской работы по теме:

«Клинико-эпидемиологический анализ, течение и прогноз болезни Паркинсона в г. Ростове-на-Дону»,

выполняемой на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета,

используются в лечебно-диагностическом процессе в неврологическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета. Внедрены шкалы по оценке двигательных (UPDRS) и недвигательных (NMSS) симптомов заболевания, качества жизни больных (PDQ-39), уровня тревожности и депрессии (шкала Бека, HADS), стадии заболевания (шкала Хен-Яр). Для установки диагноза используются клинико-диагностические критерии «Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании».

Указанные результаты применяются для оптимизации диагностического и лечебного процесса: ранней диагностики заболевания, оценки стадии, темпов прогрессирования, а следовательно и определения прогноза болезни, проведения дифференциальной диагностики, выявления немоторных симптомов и оценки их влияния на качество жизни пациентов, определения наличия и степени тревоги и депрессии. Полученные

результаты используются для назначения оптимальной терапии, а при необходимости своевременной коррекции лечения.

Зав. неврологическим
отделением клиники
РостГМУ, д.м.н.


(подпись)

Гончарова З.А.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника №2 города Ростова-на-Дону»

п/и 344037 г. Ростов-на-Дону
ул. 28 линия, 55
тел./факс (8863) 251-67-77
E-mail: pl2-ok@donpac.ru
ОКПО 05002435 ОГРН 1026104144406
ИНН / КПП 6167036196 / 616701001

--17.01.2017г-- №--14--

На № ----- от -----

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач МБУЗ

«Городская поликлиника № 2»

344030, г. Ростов-на-Дону,

ул. 26 линия, 55

Баткаева Людмила Николаевна

« 14 » 01 2017 г.
Баткаева

**АКТ
о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской
работы**

Результаты научно-исследовательской работы по теме:

«Клинико-эпидемиологический анализ, течение и прогноз болезни

Паркинсона в г. Ростове-на-Дону»,

выполняемой на кафедре нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский университет,

используются в лечебно-диагностическом процессе в МБУЗ «Городская поликлиника №2». Внедрено использование алгоритма ранней диагностики болезни Паркинсона, на основании выявления немоторных симптомов заболевания. Внедрен и используется впервые созданный регистр больных с болезнью Паркинсона.

Указанные результаты применяются для ранней диагностики болезни Паркинсона, установления правильного диагноза. Оптимизирован процесс диагностики, выявления немоторных и моторных симптомов, а также лечения заболевания на амбулаторном этапе. Продолжается ведение регистра заболевания для дальнейшего изучения.

Главный врач

Байт

Баткаева Л.Н.

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО РостГМУ

д.м.н., профессор

Шлык Сергей Владимирович

2015г.



АКТ
о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской
работы

Результаты научно-исследовательской работы по теме:
«Клинико-эпидемиологический анализ, течение и прогноз болезни
Паркинсона в г. Ростове-на-Дону»,
Выполняемой на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Ростовского
государственного медицинского университета,
используются в учебно-методическом процессе на кафедре нервных болезней
и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета.
Расширены представления о клинике заболевания: наличие продромальной
стадии болезни, немоторных проявлений и их структуре; возможностях
ранней диагностики, гетерогенности болезни Паркинсона.

Указанные результаты применяются в учебном процессе при
изучении студентами, интернами, ординаторами экстрапирамидной
патологии, также, полученные результаты используются при чтении лекций
по теме «болезнь Паркинсона».

Зав. кафедрой нервных
болезней и нейрохирургии,
д.м.н., профессор

Балязин В.А.