

На правах рукописи

**НОДЕЛЬ
МАРИНА РОМАНОВНА**

**НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Научный консультант:

Яхно Николай Николаевич академик РАН, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; неврологическое отделение, руководитель; кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой

Катунина Елена Анатольевна доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры

Залялова Зулейха Абдуллаязновна доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, кафедра неврологии и реабилитации, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». Защита диссертации состоится «14» октября 2015 г. в «10» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.07 при ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д.8, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации www.mma.ru.

Автореферат разослан «11» сентября 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Игорь Владимирович Дамулин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Болезнь Паркинсона (БП) - одно из самых частых хронических неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации пациентов. По современным представлениям БП является нейродегенеративным мультисистемным расстройством со значительным клиническим полиморфизмом и вариативностью течения. БП проявляется широким спектром двигательных и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, автономных) нарушений (Артемьев Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н., 2007, Chaudhuri K.R., 2002).

Актуальным направлением изучения БП с целью разработки эффективных подходов к комплексной терапии является уточнение влияния отдельных симптомов или симптомокомплексов заболевания на качество жизни пациентов. Под качеством жизни, связанным с заболеванием (далее употребляется термин «качество жизни») понимают оценку воздействия заболевания и его последствий на различные аспекты жизни, проводимую больным (Martinez-Martine P., 2011).

В ряде исследований показано значимое негативное воздействие на качество жизни пациентов с БП нервно-психических (невро-психиатрических) нарушений (НПН) (Barone P. с соавт., 2009, Gallagher D.A. с соавт., 2010, Martinez-Martine P. с соавт., 2011, A.McKinley A. с соавт., 2008, Гехт А.Б., Попов Г.Р. с соавт., 2014, Левин О.С., Глозман Ж.М. с соавт., 2013). Под НПН понимают нарушения психической сферы (эмоционально-аффективные, когнитивные, поведенческие расстройства), патофизиологически связанные с невропатологическим процессом, другими симптомами заболевания и/или их терапией. Клинически значимые НПН при БП затрудняют терапию заболевания, являясь в ряде случаев причиной полипрагмазии, снижения комплаентности пациентов.

Показатели частоты большинства НПН при БП, как минимум, в 1,5-3 раза превышают средние показатели этих расстройств в соответствующей возрастной популяции (Leentjens A.F.G., 2012). По данным А.МсKinley (2008), у 77% пациентов диагностируется хотя бы один невропсихиатрический симптом, а у 46%-сочетания 3-х и более нарушений. НПН проявляются на разных стадиях БП. В ряде случаев их возникновение может опережать на несколько лет двигательные проявления БП, и они рассматриваются как ранние додвигательные симптомы заболевания (Barone P. с соавт., 2009, Leentjens A.F.G. с соавт., 2012, Shen C.C. с соавт., 2013).

Результаты популяционных исследований свидетельствуют о высокой распространенности НПН у пациентов с БП, однако большинство данных этих работ приводятся без анализа зависимости встречаемости этих нарушений от стадии, особенностей течения заболевания, проводимой терапии.

Несмотря на высокую распространенность и клиническую значимость НПН диагностика и коррекция этих расстройств в клинической практике недостаточны. Показано, что депрессия, тревога, утомляемость, нарушения сна и повышенная дневная сонливость более чем в 40-50% случаев не диагностируются (Politis M., с соавт., 2010, Shulman L. с соавт., 2002). Трудности диагностики связаны с недостаточной разработанностью клинической феноменологии и патофизиологии ряда НПН.

Патофизиология НПН у пациентов с БП многофакторна; она является результатом взаимодействия структурных, нейрохимических нарушений, влияния двигательных и других недвигательных (автономных, сенсорных) симптомов заболевания. Можно предположить, что роль тех или иных факторов в патофизиологии клинических проявлений НПН может варьировать в зависимости от возраста, пола, тяжести, длительности БП (Яхно Н.Н., 2008). Однако исследования, посвященные уточнению возможных факторов риска развития НПН, крайне малочисленны и результаты их довольно противоречивы.

Отсутствуют также комплексные исследования, анализирующие динамику НПН по мере развития БП с учетом их появления на додвигательной и двигательных стадиях заболевания. Данные большинства исследований влияния НПН на качество жизни пациентов с БП, как и работы, оценивающие их распространенность, получены без учета степени ухудшения показателей качества жизни в зависимости от возраста, стадии заболевания. Подходы к терапии НПН продолжают уточняться; недостаточно изучена эффективность дофаминергической терапии при невропсихиатрических расстройствах у пациентов с БП.

Следовательно, распространенность, характер, клиническая значимость НПН; эффективность дофаминергической терапии нуждаются в более дифференцированной оценке.

Цель исследования

Оценка частоты, характера нервно-психических нарушений (депрессии, тревоги, апатии, утомляемости, нарушений сна и бодрствования) при БП без деменции и их влияния на качество жизни пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить встречаемость, характер, тяжесть НПН у пациентов с БП
2. Уточнить взаимоотношение НПН с характером и тяжестью двигательных расстройств БП
3. Изучить взаимоотношение отдельных НПН на разных стадиях БП
4. Оценить влияние НПН на качество жизни больных
5. Оценить воздействие дофаминергической терапии на НПН и качество жизни пациентов с БП

Научная новизна

В работе проведена комплексная оценка характера и частоты НПН у пациентов с БП без деменции. Уточнены гендерные особенности НПН. Показана большая выраженность тревоги, утомляемости, инсомнии у женщин, а гиперсомнии - у пациентов-мужчин. Впервые получены данные о влиянии возраста начала БП на особенности развития НПН. Выявлена позитивная связь между возрастом начала БП и выраженностью апатии. Показана большая вероятность появления инсомнии и гиперсомнии на ранних стадиях БП в случаях начала заболевания в пожилом возрасте, развития депрессии, утомляемости, тревоги у пациентов на фоне двигательных флуктуаций при начале БП в среднем возрасте (до 55 лет).

Впервые проанализированы особенности проявления НПН в зависимости от стадии двигательных нарушений. Показано нарастание тяжести депрессии, утомляемости, приступов засыпания с увеличением стадии двигательных симптомов БП. Продемонстрировано отсутствие значимой связи между возникновением НПН и длительностью, формой заболевания, латерализацией начала двигательных нарушений.

Уточнена связь НПН с симптомами паркинсонизма, двигательными флуктуациями и дискинезиями. Показано отсутствие значимой связи между НПН и суммарной оценкой двигательных нарушений, латерализованными симптомами паркинсонизма. Отмечена преимущественная связь между НПН и аксиальными симптомами БП. Подтверждена значимость ночной гипокинезии, непредсказуемых двигательных флуктуаций в развитии инсомнии, двигательных дневных флуктуаций в появлении панических атак, дискинезий периодов «включения» в усилении утомляемости.

Расширены представления о патофизиологии НПН на разных стадиях заболевания. Подтверждена концепция о доминировании нейробиологических механизмов над психологическими факторами (субъективной реакцией больных на заболевание) на

развернутых и поздних стадиях БП. В то же время выявлена значимая роль психологических факторов в развитии НПН на начальных стадиях двигательных расстройств.

Впервые предложена и обоснована концепция клинико-патофизиологической и феноменологической гетерогенности НПН при БП. Тревога, утомляемость могут рассматриваться как составляющие тревожно-депрессивного расстройства (или коморбидные симптомы) преимущественно на начальных стадиях БП и как самостоятельные проявления, наряду с нарушениями сна, управляющих когнитивных функций - на развернутых и поздних стадиях заболевания.

Показаны особенности течения НПН при их развитии до проявления двигательных симптомов БП, в первые два года течения двигательных нарушений, на развернутых стадиях заболевания без двигательных флуктуаций и на фоне двигательных флуктуаций.

Впервые произведена детальная дифференцированная оценка влияния НПН, двигательных расстройств на самооценку больными качества жизни в целом и отдельные ее аспекты на разных стадиях БП. Построена математическая модель, позволяющая по количественной оценке тяжести депрессии прогнозировать нарастание ухудшения качества жизни пациентов.

Проведено сравнение эффективности различных дофаминергических препаратов при НПН. Показаны возможности дофаминергической терапии в дифференцированной терапии разных НПН. Отмечена независимость эффекта дофаминергической терапии при НПН от динамики двигательных симптомов БП. Оценено влияние дофаминергической терапии на отдельные аспекты качества жизни. Обнаружена связь между уменьшением тяжести НПН и улучшением характеристик качества жизни, что дополнительно обосновывает необходимость их своевременной диагностики и оптимальной терапии.

Практическая значимость

Показано, что своевременная диагностика, оценка характера, степени тяжести НПН необходимы для подбора и поддержания оптимальной терапии на всех стадиях БП. Обоснована целесообразность уточнения особенностей развития НПН с учетом периода БП (додвигательной стадии, начала двигательных симптомов заболевания, возникновении двигательных флуктуаций) для оценки прогноза течения НПН и разработки тактики терапии.

Изучено влияние отдельных НПН на различные аспекты качества жизни с учетом стадии двигательных нарушений БП, что имеет важное значение для планирования лечения с помощью лекарственных и нелекарственных методов.

Разработаны рекомендации по дифференцированной терапии НПН. Уточнена эффективность различных подходов дофаминергической терапии при НПН. Показано, что для оптимальной индивидуализированной терапии пациентов с БП при выборе дофаминергического препарата следует учитывать наличие, степень тяжести и клинические особенности НПН.

Продемонстрировано улучшение показателей качества жизни на фоне коррекции НПН с помощью дофаминергических средств с учетом особенностей эффективности различных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. НПН (депрессия, тревога, апатия, утомляемость, нарушения сна и бодрствования) являются самостоятельными проявлениями БП, характерными для всех стадий заболевания.
2. НПН являются феноменологически и патофизиологически гетерогенной группой расстройств БП. Их частота, патогенез, клинические характеристики зависят от возрастных и гендерных особенностей; периода заболевания, стадии двигательных нарушений, наличия двигательных флуктуаций.

3. НПН являются важнейшими факторами ухудшения качества жизни при БП, что требует их своевременной диагностики, оценки степени тяжести, адекватной терапии.

4. Индивидуализированная терапия дофаминергическими препаратами у пациентов с БП должна проводиться с учетом характера и степени тяжести НПН.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Высокая степень обоснованности результатов диссертационного исследования обусловлена адекватными для решения поставленных задач подбором методов исследования и разработкой дизайна исследования. Достоверность результатов обеспечена репрезентативной выборкой пациентов, профессиональной статистической обработкой данных с использованием широкого набора методов статистического анализа.

Апробация

Апробация диссертации проведена 28 октября 2014 г. на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова Минздрава России. Результаты исследования доложены на II Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений с международным участием (Москва, 21 сентября 2011 г.), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 18-19 июня 2012 г.), 16 Конгрессе Европейской Федерации Неврологических сообществ (Стокгольм, 13 сентября 2012 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Экстрапирамидные заболевания: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 23 октября 2013 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (г. Санкт-Петербург, 21 ноября 2013), XX Международном Конгрессе по болезни Паркинсона (Женева, 10 декабря 2013 г.), III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) (Москва, 22 сентября 2014), Всероссийской научно-

практической конференции «Расстройства движения: новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации» (Казань, 21 ноября 2014 г.), 3-ей научно-практической конференции «Расстройства движений» (Москва, 18 декабря 2014 г.).

Внедрение

Основные положения диссертации внедрены в педагогический процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии: используются в лекциях и практических занятиях для студентов, клинических интернов и ординаторов. Полученные данные применяются в клинической работе УКБ №3 - Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова ГБОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им.И.М.Сеченова Минздрава России; использованы в программах последипломого образования на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им.И.М.Сеченова; освещались на научно-практических конференциях.

Личный вклад соискателя

Личное участие соискателя заключалось в постановке задач исследования, разработке дизайна и плана научной работы, отборе пациентов, проведении клинического обследования, назначения индивидуализированной терапии, наблюдении пациентов на фоне лечения с оценкой показателей обследования в динамике; сборе результатов исследования; постановке задач для статистической обработки результатов исследования; анализе и обобщении полученных результатов.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования опубликовано в 56 печатных работах; из них 21 статья в журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов диссертационных работ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 14.01.11 – нервные болезни — область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. Диссертация соответствует областям исследования: пункты №3, №9, №20. Отрасль наук: медицинские науки.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 279 страницах машинописного текста, и состоит из введения, 12 глав: обзора литературы; описания пациентов и методов обследования; 10 глав по материалам исследования; выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения с описанием оценочных шкал. Список литературы состоит из 298 источников (63 отечественных и 235 зарубежных авторов). Диссертация содержит 117 таблиц и 63 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных пациентов

Обследовано 188 больных (95 мужчин и 93 женщины) с диагнозом БП без деменции в динамике. Диагноз БП ставился в соответствии с клиническими критериями диагноза [А.Hughes, 1992]. Деменция исключалась на основании критериев МКБ-10, 1995. У пациентов отсутствовали в анамнезе и на время обследования психиатрические заболевания; сопутствующие неврологические и/или соматические заболевания, которые могли оказать влияние на клиническую симптоматику или участие в исследовании.

Средний возраст больных составил $63,78 \pm 0,6$ лет, средние показатели тяжести заболевания: стадия- $2,6 \pm 0,2$, длительность БП- $6,3 \pm 3,2$ года. Распределение пациентов по возрасту начала двигательных симптомов и на момент обследования отражено в табл.1. Более 55% пациентов составили больные от 60 до 75 лет. Среди обследованных пациентов у 86% заболевание началось после 45 лет.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту начала двигательных симптомов и на момент обследования.

	до 45 лет	от 45 до 60 лет	от 60 до 75 лет	старше 75 лет
Возраст в период обследования	5 (2,66%)	69 (36,7%)	104 (55,32%)	10 (5,3%)
Возраст начала болезни	26 (13,83%)	85 (45,21%)	77 (40,96%)	-

Распределение пациентов по стадии БП [оценка по Hoehn-Yahr, 1967] представлено в табл.2. Как видно из табл.2, преобладали пациенты на 2-3-й стадиях заболевания.

Таблица 2. Распределение пациентов по стадии БП.

1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия
18(10%)	109(58%)	46(24%)	15(8%)

В группе обследованных преобладали больные со смешанной ригидно-дрожательной формой БП – 126 (77.02%) больных, акинетико-ригидная форма отмечена у 62 (32.98%) пациентов. Препараты, содержащие леводопу, получали 133(71%) пациентов, агонисты дофаминовых рецепторов-77 (29%), в сочетании с амантадином-68(36,17%), ингибиторами МАО-В-6(3,19%) больных. У 71(37,7%) больных отмечались двигательные флуктуации, у 54 (28,7%)– предсказуемые флуктуации (феномен «изнашивания дозы»), у 17(9%)–непредсказуемые флуктуации (синдром «включения-выключения»).

Методы исследования

1. Оценка анамнеза. При обследовании оценивались: длительность двигательных симптомов; появление (или изменение имеющихся ранее) чувства тревоги/страха, печали (тоски, уныния), снижения интереса к происходящему вокруг или к выполнению повседневных дел; нарушений сна, дневной сонливости, повышенной утомляемости.

2. Оценка двигательных нарушений.

2.1. Шкала оценки стадии БП Hoehn-Yahr [Hoehn M.M.-Yahr M.D., 1967];

Унифицированная шкала оценки БП (УШОБП) (Unified Parkinsons Disease Rating Scale), 3 версия: разделы 2-3: «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции» [Fahn S., Elton R., 1987].

2.2. Шкала оценки тяжести двигательных флуктуаций и дискинезий (Rating scale of assess the severity of motor fluctuations): оценка ночной, утренней гипокинезии, ночной дистонии, тяжести дневных предсказуемых, непредсказуемых флуктуаций, суммарной продолжительности периодов «выключения» в течение периода бодрствования, дискинезий «включения», дистонии периода «выключения» (балльная оценка от 0-4) [Eichhorn T.E. с соавт., 1995].

2.3. Форма БП (акинетико-ригидная, смешанная)

3. Оценка нервно-психических нарушений.

3.1. Диагностика симптомов депрессии: снижение настроения и/или ангедония в течение не менее двух недель [МКБ-10, 1995]. Оценка тяжести симптомов депрессии: опросник депрессии Бека (ОДБ) - (Beck Depression Inventory) [Beck A.T. с соавт., 1996], состоящему из 21 вопроса, при условии, что пп.1 (оценка настроения) и пп.4 (оценка ангедонии) не равны 0: 0-9 баллов – нет депрессии, 10-19- легкая депрессия, 20-29- умеренная депрессия, 30 и более- тяжелая депрессия.

3.2. Опросник тревоги Спилбергера: опросник, состоящий из 40 вопросов с оценкой реактивной (ситуационной) тревоги (СТ) и личностной тревоги (ЛТ): менее 30 баллов- низкая тревога; от 31-45- средняя, более 46- высокая тревога [Spielberger C. D., 1983].

3.3. Шкала оценки сна при БП (ШСБП) - (The Parkinson's disease sleep scale): визуально-аналоговая шкала самооценки сна, состоящая из 15 вопросов, с оценкой качества сна, нарушений засыпаний, пробуждений; сенсорных нарушений, приводящих к пробуждениям, ночной акатизии, неприятных сновидений, ночных галлюцинаций, пробуждений в связи с никтурией, эпизодов недержания мочи, ноч-

ных и утренних дистонии/кramпи, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня [Chaudhuri K.R., 2002]. Большому значению оценки соответствует меньшая тяжесть нарушения.

3.4. Шкала сонливости Эпуорта - (Epworth Sleepiness Scale): опросник, состоящий из 8 вопросов, уточняющий выраженность дневной сонливости в разных ситуациях повседневной жизни. Сонливость считается клинически значимой при достижении суммарного балла 10 и более [Johns M.V., 1991].

3.5. Шкала оценки утомляемости при БП (ШУБП) - (Parkinson Fatigue Scale 16): опросник, состоящий из 16 вопросов с оценкой утомляемости и степени ее влияния на повседневную жизнь. Клинически значимой является утомляемость при среднем значении 3,30 и более [Brown R.G, 2005].

3.6. Шкала оценки когнитивных функции при БП (ШОБП-Ког) - (Sales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition): оценка памяти (непосредственного и отсроченного воспроизведения), внимания, управляющих функций, зрительно-пространственных нарушений [Marinus J. с соавт., 2003].

3.7. Тест на оценку внимания Струпа-Stroop test: оценка скорости простой реакции выбора и сложной реакции выбора [Stroop, J. R. , 1935].

3.8. Шкала оценки апатии при БП Лилли (ЛАШ)- (Lilli Apathy Rating Scale): оценка мотивации в повседневной жизни, круга интересов, инициативности, интереса к новизне, эмоциональных реакций [Sockeel P., с соавт., 2006].

3.9. Шкала оценки апатии (АШ)- (Apathy Scale): оценка мотивации в повседневной жизни. Апатия считается клинически значимой, если суммарная оценка при ответах на 14 вопросов составляет 14 баллов и более [Starkstein S.E. с соавт., 1992].

4. Оценка качества жизни и повседневной активности. Опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39) - (Disease Quality of life questionnaire) [Peto V., 1998].

Дизайн исследования.

Обследование пациентов по количественным шкалам и опросникам производилось при первом осмотре, повторно через 3,6,12,18 месяцев наблюдения; на фоне коррекции дофаминергической терапии. Условием для изменения дофаминергической

терапии являлись недостаточная коррекция двигательных нарушений БП. Коррекция дофаминергической терапии путем назначения препаратов, содержащих леводопу впервые или коррекции дозы принимаемых препаратов (повышении суточной дозы леводопы на 150 мг и более) проводилась 28 пациентам. Назначение агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в суточной дозе 1,5-3,0 мг проведено 20 пациентам в качестве монотерапии и 15 пациентам с целью коррекции двигательных флуктуаций. Терапия ингибитором МАО-В разагилином 1 мг в сутки проводилась 15 пациентам в качестве монотерапии и 18 больным для коррекции двигательных флуктуаций. Оценка динамики двигательных симптомов, НПН, качества жизни на фоне терапии осуществлялась в среднем через 4 недели приема препаратов в подобранной дозе, оптимальной для коррекции двигательных нарушений.

В случае предварительной диагностики депрессии тяжелой степени – нарушении повседневной активности вследствие изменения настроения и/или наличия суицидальных мыслей пациенты направлялись к психиатру; назначалась терапия антидепрессантами (преимущественно ингибиторами обратного захвата серотонина; ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина; при их недостаточной эффективности при отсутствии противопоказаний назначался трициклические антидепрессанты).

Статистическая обработка.

Для оценки различий в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия, особенностей возникновения симптома использовались тесты «One-way ANOVA» (Однофакторный дисперсионный анализ Фишера) и ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уэллеса. Для уточнения различий по клиническим показателям в подгруппах, вероятности ошибки различий, использовались post-hoc тест Ньюмена-Келлса и аппарат множественных сравнений. Для проверки гипотез, что различия в средних значениях и в средних рангах показателей у больных с отсутствием исследуемого НПН и объединенной группы с его наличием статистически значимы, использовались тесты Стьюдента (в случае

необходимости с поправкой на неравенство дисперсий) и тест Манна-Уитни. Для оценки связей между и внутри групп переменных, оценивающих НПН, суммарные показатели двигательных функций и качества жизни применялись методы корреляционного, кластерного и факторного анализа. Для предсказания ухудшения качества жизни на фоне нарастания степени тяжести НПН создавались математические модели множественной линейной регрессии.

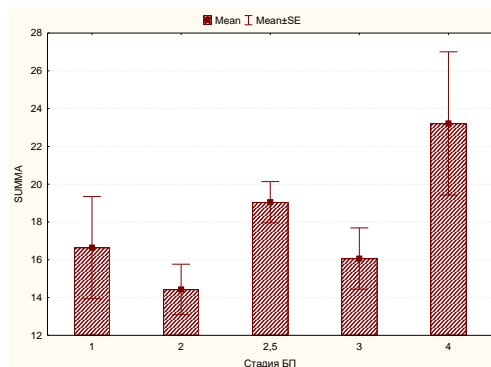
Оценка значимости эффекта терапии проводилась при помощи критерия Стьюдента и критерия суммы рангов Вилкоксона. Для сравнения эффективности разных подходов к терапии применялись однофакторный дисперсионный анализ Фишера и post-hoc критерий Ньюмена-Келлса; для контроля и учета нарушений предположений дисперсионного анализа – ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уэллса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка встречаемости, характера, тяжести НПН.

Депрессия обнаружена у 84% пациентов; у 33% обследованных пациентов- легкой степени, у 40%-умеренной степени и у 11%- тяжелой степени. На 1-й стадии БП депрессия встречалась у 82%, на 2-й и 3-й стадиях – у 73% и 77% пациентов соответственно, у 100% больных на 4-й стадии заболевания (различия $p < 0,05$ между встречаемостью на 4-й и 1-3-й стадиями). Отмечено снижение тяжести депрессии от средней степени на 1-й стадии до минимальной на 2-й стадии, с последующим нарастанием до средней степени на 3-й и до тяжелой степени тяжести на 4-й стадии заболевания (Рис.1). Однако статистически значимыми ($p < 0,05$) являлись различия средних показателей тяжести депрессии лишь между значениями на 4-й и 1-3 стадиях.

Рис.1. Показатели тяжести депрессии на разных стадиях БП.

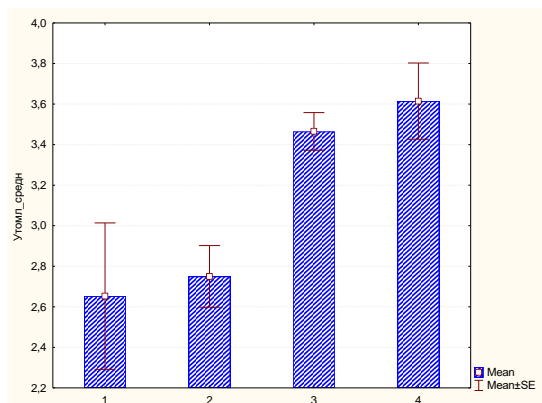


Повышенная **личностная тревога (ЛТ)** в виде ощущения беспокойства, ожидания негативных событий отмечалась у 97% больных; из них у 30% - умеренной, у 67% - высокой степени. По мере увеличения стадии БП отмечалось нарастание частоты и степени тяжести ЛТ, хотя из-за большой межперсональной вариабельности этого показателя, различие средних не достигло степени статистической значимости.

У 8% обследованных пациентов отмечались панические атаки (ПА), не связанные с двигательными флуктуациями, а у 11% больных ПА возникали на фоне двигательных флуктуаций - истощения эффекта разовой дозы (в периоде «выключения»). У пациентов с ПА, не связанными с флуктуациями двигательных симптомов, отмечалась несколько большая тяжесть ЛТ - $57 \pm 3,28$ в сравнении с $49,65 \pm 0,75$ у больных без ПА ($p < 0,05$); у пациентов с ПА, возникающими в периоде «выключения», отмечалась большая тяжесть СТ - $39,31 \pm 2,29$ в сравнении с $33,72 \pm 0,88$ у больных без ПА ($p < 0,05$). Пациенты с ПА, независимо от их связи с флуктуациями двигательных симптомов, отличались от больных без ПА большей тяжестью депрессии ($p < 0,05$).

Утомляемость в виде ощущения физической усталости, отсутствия энергии, не связанных с умственным переутомлением, нарушением двигательных функций, ограничивающая повседневную активность, отмечена у 59% пациентов. Обнаружено нарастание частоты и тяжести утомляемости по мере увеличения стадии БП. Утомляемость встречалась на 1-й стадии у 33%, на 2-й – у 48% больных, на 3-й и 4-й стадиях БП – у 64% и 66% больных соответственно. Различия тяжести средних значений утомляемости статистически значимы между показателями на 1-2 и 3-4 стадиях БП ($p < 0,05$).

Рис.2. Оценка тяжести утомляемости на разных стадиях БП



Инсомния в форме ночных пробуждений (фрагментации сна) отмечена у 86% больных; у 55% пациентов выявлено до 2-х пробуждений, а у 31% больных - более 2-х пробуждений за ночь. Пресомнические расстройства в виде нарушений засыпания (от 3-х раз в неделю) отмечались у 34% пациентов. Ранние пробуждения (раньше 5 утра) с частотой от 3-х раз в неделю и более наблюдались у 48% больных. У большинства пациентов с инсомнией отмечалось сочетание пресомнических нарушений, фрагментации сна и ранних пробуждений. В частности, пациенты с фрагментацией сна отличались от пациентов без ночных пробуждений большей тяжестью нарушений засыпания и частотой ранних пробуждений ($p < 0,05$). Отмечено нарастание выраженности инсомнии по мере увеличения тяжести БП, что подтверждено статистически достоверной корреляционной связью между суммарным баллом ШСБП и стадией БП ($r = -0,22$, $p < 0,05$).

Больных с нарушениями засыпания отличала ($p < 0,05$) от пациентов без данного расстройства сна большая тяжесть ночной гипокинезии, а больных с фрагментацией сна - большая тяжесть дневных непредсказуемых двигательных флуктуаций ($p < 0,05$). Пациенты с инсомнией, независимо от ее характера, отличались от пациентов без нарушений сна ($p < 0,05$) большей тяжестью депрессии, а больные с ранними пробуждениями также и большей выраженностью ЛТ. Пациенты с инсомнией отличались от больных без нарушений сна большей тяжестью никтурии, а пациенты с нарушениями засыпания и фрагментацией сна также и большей выраженностью акатизии ($p < 0,05$).

Гиперсомния выявлена у 44% пациентов. Перманентная субъективная дневная сонливость (без эпизодов засыпания) в виде ощущения сонливости в течение дня, усиливающегося в ситуациях, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, поездках в транспорте) отмечена у 15% пациентов. Засыпания без предшествующей сонливости или на фоне императивных 1-3 минутных ее эпизодов, наступающие во время повседневной активности (чтения, просмотра телепрограмм, беседы, приема пищи), выявлены у 14% больных. У 15% пациентов отмечалось сочетание перманентной повышенной сонливости с эпизодами засыпаний

С возрастанием тяжести БП отмечалась тенденция к нарастанию сонливости от 1-й к 3-й стадии; статистически значимое нарастание частоты эпизодов засыпания (достоверность различий по ШСБП, пп.15- р <0,05 между показателями на 1,2-й и 3,4-й стадиями) (Табл.3).

Табл.3. Тяжесть гиперсомнии на разных стадиях БП.

Показатель	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Достоверность-отличий
Сонливость (по Эпуорту)	6,41±0,12	6,85±2,45	8,7±1,23	5,8±2,34	н/д
Эпизоды засыпаний (ШСБП, 15)	8,65±0,45	7,86±0,32	6,23±0,12	6,12±0,13	р <0,05**

Примечание: *статистическая значимость отличий между показателями на 1, 2-й и 3, 4-й стадиями, р <0,05; меньшей величине показателя ШСБП соответствует большая частота эпизодов засыпания.

Выявлена корреляционная связь ($r=0,39$, $p<0,05$) между перманентной субъективной сонливостью и эпизодами засыпаний. У пациентов с эпизодами засыпаний средняя оценка по ШСЭ составила 8,9 против 6,1 у остальных пациентов ($p<0,001$). Наряду с этим, отмечено также наличие приступов засыпания у больных без перманентной сонливости при значениях ШСЭ 3-7 баллов.

Пациенты с перманентной субъективной сонливостью не отличались по тяжести инсомнии от больных без гиперсомнии. В отличие от них, пациенты с эпизодами

засыпания отличались от больных без гиперсомнии большей выраженностью инсомнии (по суммарной оценке ШСБП- $4,83 \pm 0,21$ в сравнении с $7,06 \pm 0,12$ у пациентов без гиперсомнии, $p < 0,05$). Выявлена корреляционная связь ($p < 0,05$) между эпизодами засыпания и большей частотой ранних пробуждений на 3-й стадии БП ($r = 0,42$), частотой нарушений засыпаний на 4-й стадии заболевания ($r = 0,84$). Пациенты с сочетанием перманентной сонливости и эпизодов засыпаний отличались от больных с наличием лишь засыпаний меньшей тяжестью ЛТ- $45,5 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между СТ и эпизодами засыпаний ($r = -0,60$, $p < 0,05$).

Апатия в виде снижения мотиваций, уменьшения целенаправленной деятельности, снижения интересов к любой активности, уплощенности эмоциональных реакций выявлена у 25% больных. Проявления апатии легкой степени отмечены у 8,7%, умеренной степени – у 12%, тяжелой степени – у 4,3% у больных по ЛАШ. Различия в частоте и тяжести апатии на разных стадиях заболевания находились в пределах, допустимых для случайных изменений.

Отмечена высокая частота сочетаний отдельных НПН. В частности, сочетание тревоги и депрессии отмечается у 75% пациентов с тревогой; депрессии и апатии – у 80% пациентов с апатией; депрессии и утомляемости у 49% больных с утомляемостью. Имелось преобладание сочетания тревоги и депрессии у пациентов с высокой степенью тревоги ($p < 0,05$). Отмечено увеличение частоты сочетания утомляемости и депрессии по мере прогрессирования БП (от 33 - 35% на 1-й и 2-й стадиях до 55,6% и 66,7% на 3-й и 4-й стадиях соответственно (различия между сочетанием утомляемости и депрессии на начальных и 3-4 стадиях, $p < 0,05$).

Выявлена связь между особенностями развития НПН и возрастом начала двигательных симптомов (далее для удобства будем использовать «начало БП»): у пациентов с относительно ранним началом заболевания (до 55 лет) отмечено более частое возникновение депрессии, тревоги и утомляемости на фоне двигательных флуктуаций. У пациентов с началом двигательных симптомов БП в возрасте 55 лет и старше отмечена большая вероятность возникновения инсомнии и гиперсомнии

в первые два года появления двигательных симптомов заболевания. Показана позитивная корреляционная связь между выраженностью апатии и возрастом начала БП ($r=0,45$; $p<0,05$). Отмечена связь ряда НПН с полом пациентов: у женщин отмечена большая тяжесть ЛТ, утомляемости, инсомнии (нарушений засыпания, ночных пробуждений), а у мужчин - гиперсомнии (перманентной гиперсомнии и неожиданных засыпаний).

Между тяжестью НПН и латерализацией начальных проявлений двигательных симптомов, формой заболевания статистически значимых связей не выявлено. Обнаружена лишь несколько большая тяжесть ЛТ по опроснику Спилбергера у пациентов со смешанной формой $-50,30\pm 0,90$ в сравнении с $47,05\pm 1,32$ у больных с ригидной формой (различия $p<0,05$).

Между тяжестью большинства НПН и длительностью заболевания не выявлено статистически значимой связи, за исключением слабой, хоть и статистически значимой связи ($r<0,3$, $p<0,05$) между длительностью БП и нарушениями сна и бодрствования - суммарной оценкой нарушений сна, показателями качества сна, тяжести ночных пробуждений по ШСБП, гиперсомнии по ШСЭ.

Таким образом, отмечена высокая частота и коморбидность НПН у пациентов с БП без деменции. Наиболее часто встречаемыми НПН являются депрессия, тревога, утомляемость, инсомния умеренной степени тяжести. Отмечено нарастание степени тяжести депрессии, утомляемости, учащение эпизодов засыпаний с увеличением стадии заболевания. Выявлена большая тяжесть тревоги, утомляемости, инсомнии у женщин, а гиперсомнии - у мужчин. Показано влияние возраста начала БП на особенности течения НПН - степень выраженности апатии, темпы развития нарушений сна и бодрствования; связь возникновения НПН с двигательными флуктуациями. Продемонстрировано отсутствие значимой связи между возникновением НПН и длительностью, формой заболевания, латерализацией начала двигательных нарушений.

Показана клиничко-патофизиологическая неоднородность ряда НПН - тревоги, инсомнии, гиперсомнии при БП. Помимо перманентной тревоги у пациентов с БП

выявлены панические атаки (ПА), связанные и не связанные с возникновением флуктуаций двигательных симптомов.

Уточнено, что наиболее часто встречаемой формой инсомнии при БП является фрагментация сна, реже встречаются ночные и ранние утренние пробуждения. Получены свидетельства многофакторности различных форм инсомнии при БП. В отличие от перманентной сонливости, носящий независимый от нарушений сна характер, показано, что появление эпизодов засыпания связано со степенью тяжести инсомнии. Отмечена возможность возникновения неожиданных засыпаний у пациентов с низкими показателями субъективной перманентной сонливости. Показано, что проявления субъективной гиперсомнии уменьшаются при сопутствующих тревожных расстройствах.

2. Оценка взаимоотношений НПН с характером и тяжестью двигательных расстройств БП.

Тяжесть большинства НПН не зависела от суммарной оценки двигательных симптомов БП. Выявлена позитивная корреляционная связь средней силы ($r > 0,3 < 0,5$; $p < 0,05$) между туловищной гипокинезией и депрессией, а также между туловищной гипокинезией и тревогой, апатией; постуральной неустойчивостью и тревогой; дискинезиями периода «включения» и утомляемостью; ночной/ утренней гипокинезией и инсомнией (по суммарной оценке ШСБП).

У пациентов с ПА, не связанными с флуктуациями двигательных симптомов, отмечалась большая тяжесть двигательных симптомов по УШОБП - $41,89 \pm 4,51$ в сравнении с $32,64 \pm 0,9$ у пациентов без ПА ($p < 0,05$); у пациентов с ПА, связанными с флуктуациями симптомов, отмечалась большая тяжесть флуктуаций (длительность периода «выключения») в сравнении с больными без ПА ($p < 0,05$).

У пациентов с гиперсомнией в форме засыпаний отмечалась несколько большая тяжесть двигательных нарушений по УШОБП – $38,71 \pm 0,4$ в сравнении с $31,98 \pm 0,3$ у больных без гиперсомнии ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено отсутствие связи между выраженностью большинства НПН (за исключением ПА и гиперсомнии в виде эпизодов засыпаний) и суммарной

оценкой тяжести двигательных нарушений. Отмечена связь НПН с тяжестью аксиальных двигательных симптомов БП (туловищной гипокинезией, постуральной неустойчивостью). Уточнено влияние двигательных флуктуаций и дискинезий на степень тяжести ряда НПН-инсомнии, ПА, утомляемости. Показано, что ночная и утренняя гипокинезия является фактором риска инсомнии, двигательные дневные флуктуации-панических атак, дискинезии периодов «включения» - усиления утомляемости.

3. Оценка клинических особенностей НПН в зависимости от возникновения на разных этапах заболевания.

Для уточнения клинических особенностей НПН в зависимости от периода заболевания, на фоне которого тот или иной невропсихиатрический симптом появился впервые, было проведено сравнение тяжести каждого из них (в период обследования) в подгруппах пациентов с возникновением НПН за несколько лет до начала двигательных симптомов БП (на додвигательной стадии), в первые два года от начала двигательных симптомов; после двух лет появления двигательных симптомов (до появления двигательных флуктуаций симптомов); у больных с двигательными флуктуациями. Частота появления изучаемых НПН до начала двигательных симптомов составила 10-14%, в первые два года заболевания- 15-35%, после двух лет появления двигательных симптомов-32-54%, у больных с двигательными флуктуациями 22-34%.

Выявлена большая тяжесть депрессии, инсомнии и гиперсомнии в период обследования у пациентов с появлением этих невропсихиатрических симптомов на додвигательной стадии БП. Тяжесть депрессии с возникновением на додвигательной стадии БП ($23,44 \pm 8,09$) была сопоставима с депрессией, проявившейся на фоне двигательных флуктуаций ($20,60 \pm 6,16$); отличаясь при этом ($p < 0,05$) от показателей у больных с началом депрессии в начале БП ($18,06 \pm 7,54$), на фоне двигательных нарушений до появления двигательных флуктуаций ($16,46 \pm 6,38$).

У пациентов с появлением симптомов депрессии до начала двигательных симптомов отмечены некоторые клинические особенности: большая выраженность чувства вины и идеаторной заторможенности (по подпунктам 5 и 13 ОДБ), отличающие ее от депрессии, возникшей в другие периоды заболевания, в том числе на фоне двигательных флуктуаций; более низкая самооценка эмоционального благополучия по шкале БПКЖ ($p < 0,05$).

Наименее благоприятный прогноз течения депрессии, обусловленный нарастанием ее тяжести (в 30% случаев) отмечен у пациентов с началом эмоциональных расстройств на додвигательной стадии БП. При появлении депрессии на фоне двигательных флуктуаций у большинства пациентов (78%) отмечалось стабильное ее течение с небольшими колебаниями степени тяжести. Относительно благоприятный прогноз с исчезновением депрессии в 25% случаев на фоне оптимальной дофаминергической терапии отмечался в случаях начала эмоциональных расстройств в первые два года двигательных симптомов.

У больных с возникновением нарушений сна до начала двигательных симптомов отмечена большая тяжесть инсомнии по самооценке качества сна, нарушениями засыпания, частоте ночных пробуждений (по ШСБП, $p < 0,05$). Пациенты с началом гиперсомнии на додвигательной стадии БП отличались от пациентов с более поздним началом гиперсомнии большей степенью выраженности субъективной перманентной сонливости ($13,6 \pm 1,2$ в сравнении с $11,5 \pm 1,4$ по шкале Эпуорта) и частыми приступами засыпания (по ШСБП, $p < 0,05$); большей степенью нарушений когнитивных функций - внимания и зрительно-пространственных нарушений (по ШОБП-Ког, $p < 0,05$).

Сравнение пациентов с началом нарушений сна и бодрствования на фоне двигательных симптомов БП показало, что в случае возникновения нарушений спустя два года от начала двигательных симптомов наблюдаются большая тяжесть инсомнии (по суммарной оценке ШСБП) и частота неожиданных дневных засыпаний ($p < 0,05$).

У пациентов с началом того или иного НПН на додвигательной стадии БП отмечена большая тяжесть ряда других невропсихиатрических симптомов. Так, у пациентов с возникновением на додвигательной стадии БП симптомов депрессии отмечалась большая тяжесть ЛТ и инсомнии в форме фрагментации сна (по ШСБП); при возникновении тревоги - большая тяжесть депрессии, апатии, нарушения внимания (ШОБП-КОГ); утомляемости - большая тяжесть депрессии, ЛТ; у больных с началом гиперсомнии на додвигательной стадии - большая степень нарушения внимания, зрительно-пространственных функций (ШОБП-КОГ, $p < 0,05$).

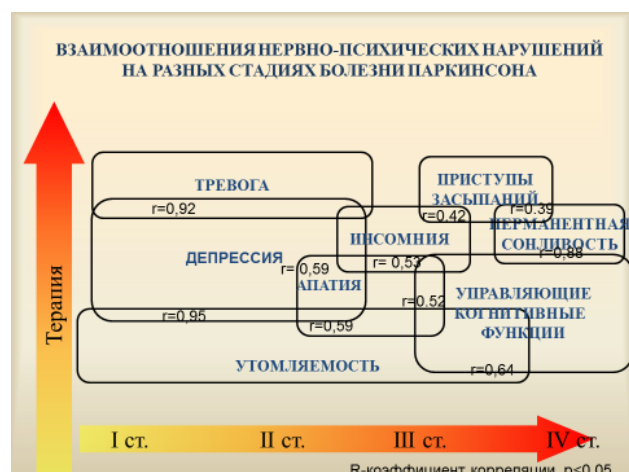
Таким образом, выявлена большая тяжесть депрессии, нарушений сна и бодрствования при их развитии на додвигательной стадии БП. Отмечены клинические особенности депрессии при ее начале на додвигательной стадии: большая выраженность чувства вины и идеаторной заторможенности; большая степень тяжести, прогрессивный характер течения. Получены свидетельства относительно благоприятного течения депрессии при ее возникновении в первые два года заболевания с положительной динамикой на фоне дофаминергической терапии. Отмечена большая тяжесть депрессии, тревоги, утомляемости, апатии в период обследования при появлении НПН на додвигательной стадии БП.

4. Оценка взаимоотношений НПН на разных стадиях БП.

Отмечена статистически значимая позитивная корреляционная связь между депрессией, утомляемостью, ЛТ на 1-3 стадиях БП ($r > 0,9$ на 1-й стадии, $r = 0,5-0,6$ на 2-й, $r = 0,3-0,5$ на 3-й стадии); между ЛТ и управляющими когнитивными функциями ($r = -0,90$) на 1-й стадии. Выявлена статистически значимая связь между апатией и депрессией на 2-й ($r = 0,59$) и 3-й стадиях БП ($r = 0,46$); апатией и утомляемостью ($r = 0,59$), апатией и нарушениями управляющих функций ($r = 0,52$) на 2-й стадии; апатией и нарушениями сна на 3-й стадии ($r = 0,53$). Отмечена связь утомляемости с нарушениями сна на 3-й стадии ($r = -0,36$) и 4-й ($r = -0,69$) стадиях; нарушением управляющих когнитивных функций ($r = -0,64$) на 4-й стадии. Обнаружены статистически значимые связи между нарушениями сна (ШСБП сумм.) и оценкой когнитивных нарушений (ШОБП-Ког сумм. $r = 0,45$) на 2-й стадии; между

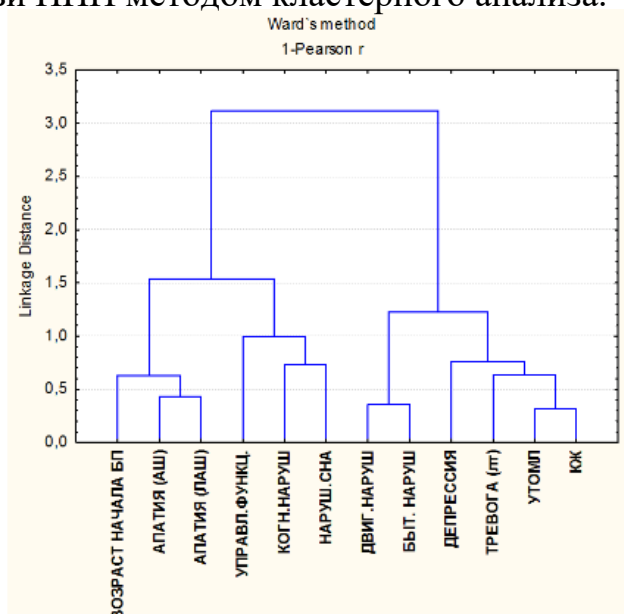
нарушениями сна (ШСБП сумм.) и утомляемостью ($r=-0,36$), ЛТ ($r=-0,52$), апатией ($r=0,58$) на 3-й стадии, утомляемостью на 4-й стадии ($r=-0,69$) (Рис.1).

Рис.1. Взаимоотношения НПН на разных стадиях БП.



Оценка взаимоотношений НПН на разных стадиях БП методом кластерного анализа показала, что в одну группу объединились утомляемость, тревога, депрессия, суммарная оценка КЖ. К этой группе признаков относительно близки оценки двигательных функций и повседневной активности УШОБП. Во вторую группу признаков объединились суммарные оценки апатии и возраст начала БП, а также оценки когнитивных нарушений, показатель нарушений сна (Рис.2).

Рис.2. Оценка связи НПН методом кластерного анализа.

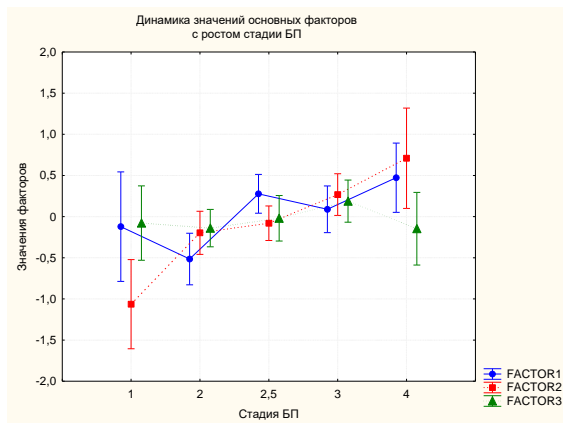


Примечание: «Двиг. наруш», «Быт.наруш.» - оценки разделов 2-3 УШОБП, «Управл.функции» - оценка по ШОБП-КОГ, «Когн.нар».-сумм.оценка ШОБП-КОГ, «КЖ»-суммарная оценка БПКЖ-39.

В результате факторного анализа показатели НПН, возраст, суммарные показатели двигательных функций, КЖ сгруппировались в четыре основных фактора. Первый фактор представлен показателями депрессии, личностной тревоги, утомляемости, суммарной оценкой КЖ; второй фактор сформирован показателями двигательных функций и повседневной активности, третий - показателями нарушений сна, когнитивных функций, четвертый – показателем апатии, возрастом начала БП

Динамика значений НПН (объединенных в факторы) представлена на Рис.3. С усилением стадии БП наблюдалось нарастание тяжести депрессии, тревоги, утомляемости, негативной оценки КЖ, а также показателей двигательных функций и повседневной активности УШОБП. Несмотря на постепенное нарастание тяжести двигательных нарушений, изменения степени тяжести показателей депрессии, тревоги, утомляемости и КЖ происходило нелинейно, со снижением от 1-й ко 2-й стадии и последующим нарастанием от 2.5 стадии.

Рис.3. Изменение оценок НПН, сгруппированных в факторы, на разных стадиях заболевания



Примечание: «Фактор 1»: депрессия, тревога, утомляемость, КЖ. «Фактор 2»: двигательные функции, повседневная активность УШОБП. «Факторы 3-4»: нарушения сна, когнитивных функций, апатия, возраст начала БП. Различия между значениями факторов на разных стадиях БП статистически значимы для 1-го и 2-го факторов ($p < 0,001$).

Оценка связей между группами показателей (факторами) на разных стадиях БП методом канонических корреляций показала статистически значимую связь между совокупностью оценок депрессии, тревоги, утомляемости, КЖ и оценками двигательных функций на 4-й стадии, с оценками нарушения когнитивных функций и

сна - на 2-3 стадиях. Связь между суммарной оценкой когнитивных функций и нарушений сна статистически значима с оценками апатии на 3-й стадии. Таким образом, показана сильная связь между депрессией, утомляемостью, тревогой (ЛТ) на 1-3 стадиях, с ее ослаблением к 4-й стадии БП. Отмечена относительная независимость апатии от депрессии; связь апатии с возрастом начала БП, показателями нарушений сна и когнитивных функций; связь когнитивных нарушений с тревогой, нарушениями сна. Выявлена вариабельность связей между НПН на разных стадиях заболевания; отмечена связь объединенной оценки депрессии, тревоги, утомляемости и суммарной оценки КЖ с двигательными нарушениями на 4-й стадии БП. Показана нелинейность нарастания объединенной оценки тяжести показателей депрессии, тревоги, утомляемости и суммарной оценки КЖ, со снижением от 1-й ко 2-й стадии и последующим нарастанием от 2,5 стадии БП.

Оценка влияния НПН на показатели качества жизни.

Корреляционный анализ выявил сильную статистически значимую связь между суммарной оценкой КЖ и показателями утомляемости, тревоги, депрессии, нарушений сна (суммарной оценкой ШСБП) на 1-3 стадиях БП (см. Табл.4). Связь между показателями двигательных нарушений и суммарной оценкой КЖ достигла степени статистической значимости лишь на 3-й и 4-х стадиях БП.

Табл.4. Результаты оценки связи между НПН и суммарной оценкой качества жизни.

Симптомы	Стадии				Объединенная группа
	1	2	3	4	
	r	r	r	r	r
Нарушения сна	0,62*	0,42*	0,46*	0,56	0,42*
Депрессия	0,69*	0,73*	0,59*	0,29	0,57*
Тревога (личностная)	0,72*	0,58*	0,45*	0,05	0,43
Сонливость	0,21	0,21	0,34	0,45	0,21*
Утомляемость	0,74*	0,48*	0,60*	0,35	0,52*
УШОБП повседневная активность	0,01	0,12	0,18	0,80*	0,19*
УШОБП двигательная активность	0,27	0,08	0,03	0,64*	0,09
Дискинезии «включения»	0,32	0,45	0,41*	0,28	0,36*
Дистония «выключения»	0,21	0,18	0,20	0,72*	0,22

Примечание: r-коэффициент корреляции, *-достоверность $p < 0,05$

Отмечена статистически значимая положительная корреляционная связь между показателем мобильности/повседневной активности и показателем утомляемости ($r=0,71$; $p<0,001$) на 1-й стадии БП; между показателем мобильности/повседневной активности и тревогой, депрессией, утомляемостью, нарушениями сна на 2 и 3-й стадиях БП ($r=0,4-0,5$; $p<0,05$). Сильная статистически значимая связь ($r>0,7$; $p<0,05$) обнаружена между показателями мобильности/повседневной активности и УШОБП (разделами «Повседневная активность», «Двигательные функции»), дистонией периода «выключения» на 4-й стадии заболевания.

С показателем социальных контактов статистически значимо ($p<0,05$) коррелировали тревога на 1-й ($r=0,72$); апатия на 2-й стадии, утомляемость, тревога на 3-й стадии ($r=0,4-0,5$); депрессия ($r=0,79$) на 4-й стадии. С показателем стигматизации, оценка которого складывалась, в частности, из ответов на вопросы: «Было ли у Вас ощущение, что Вы должны скрывать свою болезнь от окружающих? Чувствовали ли Вы стеснение при посторонних? Беспокоила ли Вас реакция окружающих на Ваше заболевание?» статистически значимо ($p<0,05$) коррелировали показатели сонливости на 1-й стадии ($r=0,75$); апатии на 1-2-й стадиях, депрессии на 2-3-й стадиях, утомляемости на 3-й стадии ($r=0,3-0,5$).

С показателем нарушений коммуникативных возможностей, в основе которого лежат ответы на вопросы: «Были ли случаи, когда Вы не могли нормально общаться с окружающими? Было ли у Вас ощущение, что Вас игнорируют окружающие? Чувствовали ли Вы проблемы при произнесении слов?» статистически значимо ($p<0,05$) коррелировали показатели утомляемости ($r=0,66$) на 1-й стадии; депрессии и тревоги на 1-й ($r=0,7-0,8$) и 2-й ($r=0,4-0,5$) стадиях соответственно, апатии ($r=0,54$) на 2-й стадии, сонливости ($r=0,38$) на 3-й стадии.

С показателем самооценки когнитивных нарушений статистически значимо ($p<0,05$) коррелировали показатели депрессии ($r=0,77$) и нарушений сна ($r=-0,73$) на 1-й стадии; депрессии, апатии, нарушений памяти (непосредственного воспроизведения ШОБП-КОГ), сонливости ($r=0,4-0,5$) на 2-й и 3-й стадиях.

С показателями эмоционального благополучия статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали показатели нарушений сна ($r = -0,75$), депрессии, утомляемости, апатии ($r = 0,7-0,8$) на 1-й стадии; депрессии, утомляемости, тревоги, нарушения управляющих когнитивных функций на 2-3 стадиях ($r = 0,4-0,6$).

Выявлена статистически значимая корреляционная связь ($p < 0,05$) между двигательными нарушениями и преимущественно недвигательными аспектами качества жизни. Так, оценка двигательных функций и повседневной активности по УШОБП значимо коррелировала с эмоциональным благополучием на 4-й стадии, дискинезии «включения» с показателем социальных контактов, эмоционального благополучия, стигматизации на 3-й стадии ($r = 0,5-0,6$); непредсказуемые флуктуации симптомов - с показателем социальных контактов ($r = 0,87$), коммуникативных возможностей ($r = 0,43$) на 3-й стадии; ночная гипокинезия и дискинезии «включения» - с показателем эмоционального благополучия ($r = 0,50$) также на 3-й стадии.

Сопоставление значимости тяжести НПН, двигательных нарушений для оценки качества жизни путем построения линейного регрессионного анализа с пошаговым исключением из модели наименее влияющих на значения суммарной оценки БПКЖ показателей, показало, что наибольший вклад в предсказание значений качества жизни дают оценки депрессии, тревоги, утомляемости и нарушений сна в общей группе, объединяющей пациентов на разных стадиях БП. Модель высоко значима ($p < 0,001$), объясняет 55,4% общей изменчивости оценки БПКЖ.

Уточнение зависимости ухудшения качества жизни от степени тяжести депрессии на основе построения модели множественной линейной регрессии - предсказания изменения суммарной оценки БПКЖ от количественной оценки депрессии показало, что рост суммарной оценки БПКЖ связан с ростом показателя тяжести депрессии на 1-3 стадиях БП. Суммарная негативная оценка качества жизни возрастает на 0,8-2,0 балла (в среднем на $1,5 \pm 0,2$ балла) при увеличении показателя тяжести депрессии по опроснику Бека на 1 балл. Модель высоко значима ($p < 0,001$), объясняет 48% общей изменчивости оценки БПКЖ.

Уточнение зависимости ухудшения качества жизни от степени тяжести личностной тревоги путем сравнения пациентов без ЛТ и с разной степенью ее тяжести показало, что значимое ($p < 0,05$) ухудшение показателей качества жизни отмечается у пациентов с высокими значениями ЛТ (более 46 баллов по шкале Спилбергера).

Отмечена статистически значимая ($p < 0,001$; $r = -0,4-0,5$) отрицательная связь между суммарной оценкой КЖ, самооценкой мобильности/повседневной активности, социальных контактов, стигматизации, коммуникативных возможностей и возрастом (начала БП и на момент обследования) на 3-й стадии БП. Отмечена сильная позитивная корреляционная связь между возрастом и оценкой социальных контактов на 1-й стадии БП ($p < 0,001$; $r = 0,7$).

Таким образом, НПН оказывают значимое негативное влияние на характеристики качества жизни на всех стадиях БП. Депрессия, тревога, утомляемость, нарушений сна являются ведущими факторами ухудшения качества жизни на ранних и развернутых стадиях заболевания, тогда как связь между ведущими оценками качества жизни и показателями двигательных нарушений БП становится определяющей на 4-й стадии заболевания, когда больные нуждаются в посторонней помощи вследствие двигательной дезадаптации.

Связь между ростом тяжести депрессии и ухудшением самооценки качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП линейна, следовательно, депрессивное расстройство даже легкой степени тяжести оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с БП. НПН, в том числе апатия и дневная сонливость, ухудшают социально-коммуникативные аспекты качества жизни больных, самооценку когнитивных функций и ощущения эмоционального благополучия.

Оценка влияния дофаминергической терапии на НПН.

На фоне коррекции дофаминергической терапии путем назначения или повышения дозы леводопы, назначения прамипексола, разагилина отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение суммарной оценки депрессии, а также проявлений

тоски, печального настроения (пп. 1ОДБ); пониженной самооценки, чувства вины (пп. 3,6 ОДБ для терапии леводопой и прамипексолом). Обнаружено значимое уменьшение проявлений идеаторной заторможенности (затруднений при принятии решений) на фоне терапии прамипексолом ($p < 0,001$). Отмечена неэффективность дофаминергической терапии в отношении дисфории, тревоги.

На фоне коррекции дофаминергической терапии путем назначения или повышения дозы леводопы, назначения прамипексола, разагилина отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) уменьшение тяжести утомляемости без значимой разницы в эффективности различных подходов к терапии.

Отмечено положительное влияние терапии препаратами леводопы и прамипексолом на выраженность апатии. У больных с коррекцией дозировки леводопы было отмечено статистически значимое повышение мотивации к общению (пп.12 ОДБ, $p < 0,05$), а у пациентов, получавших прамипексол, зафиксировано статистически значимое повышение мотивации, как к социальным контактам, так и к произвольной деятельности (пп.15, $p < 0,001$).

Эффективность терапии препаратами леводопы в отношении нарушений сна проявлялась снижением частоты нарушений засыпания ($p < 0,01$); прамипексолом — улучшением качества сна, уменьшением нарушений засыпания, сокращением ночных пробуждений, уменьшением тяжести утренней дистонии, ночных парестезий, приводящих к пробуждениям, акатизии, никтурии ($p < 0,01$). На фоне терапии разагилином отмечена статистически значимая положительная динамика в виде улучшения качества сна, уменьшения утреннего тремора ($p < 0,01$). На фоне дофаминергической терапии была отмечена статистически значимая ($p < 0,01$) положительная динамика нарушений сна по изменению суммарной оценки ШСБП, без значимых различий эффективности препаратов.

Уточнение связи между изменением НПН и улучшением двигательных функций на фоне дофаминергической терапии не выявило статистически значимой корреляции

между динамикой оценок депрессии, утомляемости, апатии, нарушений сна и показателя «Двигательные функции» УШОБП).

Таким образом, дофаминергическая терапия оказывает умеренный эффект в отношении депрессии, апатии, утомляемости, инсомнии. На фоне терапии разными дофаминергическими препаратами в структуре депрессии отмечено уменьшение тоски, печали; в результате терапии прамипексолом выявлено уменьшение идеаторной заторможенности. В случае инсомнии в форме нарушений засыпания эффективны коррекция дозы препаратов леводопы и терапия прамипексолом; при инсомнии в виде фрагментации сна-терапия прамипексолом.

Оценка изменения качества жизни на фоне дофаминергической терапии.

На фоне назначения или коррекции дозы препаратов леводопы, терапии прамипексолом отмечалось статистически значимое ($p=0,001$) улучшение самооценки качества жизни по суммарной оценке БПКЖ-39; уменьшение нарушений мобильности/повседневной активности в результате применения всех исследуемых подходов к терапии ($p=0,001$). На фоне терапии прамипексолом и разагилином выявлено ($p<0,05$) уменьшение субъективной оценки ухудшения эмоционального благополучия, на фоне терапии леводопой - когнитивных нарушений ($p<0,05$); в результате терапии прамипексолом- уменьшение оценок стигматизации и нарушений коммуникации ($p<0,05$). Сравнение эффективности различных препаратов не показало статистически значимых различий.

При коррекции дозы или назначении дофаминергических препаратов отмечена корреляция ($r=0,4-0,6$; $p<0,05$) изменения суммарной оценки качества жизни с динамикой нарушений сна, утомляемости, депрессии; показателя мобильности/повседневной активности - с динамикой утомляемости, суммарной оценки нарушений сна; показателя эмоциональных нарушений – с динамикой личностной тревоги, депрессии, нарушений сна; показателя стигматизации - с динамикой депрессии, когнитивных нарушений-с динамикой ситуационной тревоги, нарушений

коммуникативных возможностей - с динамикой нарушений сна, телесного дискомфорта- с динамикой личностной тревоги, утомляемости, нарушений сна.

Таким образом, на фоне назначения или коррекции дофаминергической терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни. Терапия препаратами леводопы оказала положительное влияние на самооценку двигательных аспектов качества жизни и когнитивных нарушений. На фоне приема прамипексола и разагилина отмечено улучшение самооценки эмоционального благополучия; уменьшение стигматизации и нарушений коммуникации (для подгруппы прамипексола). Подтверждена связь динамики показателей качества жизни с динамикой НПН- депрессии, утомляемости, нарушений сна, тревоги на фоне проведенной дофаминергической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В результате проведенного исследования пациентов с БП без деменции показана высокая частота и коморбидность НПН - депрессии, тревоги, нарушений сна, утомляемости, апатии. Отмечено преобладание НПН умеренной степени тяжести. Показана роль пола, возраста начала БП в проявлении ряда НПН. Выявлена большая тяжесть тревоги, утомляемости, инсомнии у женщин, а гиперсомнии - у мужчин. Показана позитивная связь между выраженностью апатии и возрастом начала БП. У пациентов с началом БП после 55 лет отмечено появление инсомнии и гиперсомнии на ранних стадиях БП, у больных с началом БП до 55 лет - ассоциация возникновения депрессии, тревоги, утомляемости с наличием двигательных флуктуаций. Прослежено нарастание тяжести депрессии, утомляемости, гиперсомнии в форме приступообразных засыпаний с увеличением стадии БП. Продемонстрировано отсутствие значимой связи между возникновением НПН и длительностью, формой заболевания, латерализацией начала двигательных нарушений.

Показана клиничко-патофизиологическая неоднородность ряда НПН - тревоги, инсомнии, гиперсомнии при БП. Помимо перманентной тревоги, у пациентов с БП

выявлены пароксизмальные тревожные расстройства-панические атаки (ПА). Основным предикторами ПА, не связанных с двигательными флуктуациями, являлись высокая личностная тревога, большая тяжесть двигательных нарушений, а фактором риска ПА, возникающих в периоде «выключения» у больных с двигательными флуктуациями-высокая ситуационная тревога и тяжесть феномена «изнашивания» дозы.

Уточнено, что наиболее часто встречаемой формой инсомнии при БП является фрагментация сна, реже встречаются ночные и ранние утренние пробуждения. Характерно сочетание пресомнических нарушений, фрагментации сна и ранних пробуждений. Получены свидетельства многофакторности различных форм инсомнии при БП. Показана значимость ночной гипокинезии при развитии нарушений засыпания, непредсказуемых флуктуаций двигательных симптомов - в появлении ночных пробуждений. Продемонстрирована важная роль депрессии в проявлении различных форм инсомнии, а личностной тревоги- преимущественно при ранних пробуждениях. Отмечена значимость никтурии (которая, однако, в ряде случаев может быть вторичной по отношению к пробуждениям) при возникновении любой формы инсомнии; акатизии - при нарушениях засыпаний и фрагментацией сна.

В отличие от перманентной субъективной сонливости, носящий независимый от нарушений сна и двигательных расстройств характер, эпизоды засыпания имели связь с увеличением стадии БП и степенью тяжести инсомнии, что указывает на их вторичный генез. На основании отмеченной возможности возникновения эпизодов засыпаний у пациентов с низкими показателями субъективной сонливости, можно считать, что приступообразные засыпания являются особой формой гиперсомнии при БП. Показано, что проявления гиперсомнии зависят от сопутствующих эмоциональных расстройств: на фоне высокой личностной тревоги отмечается меньшая тяжесть перманентной субъективной гиперсомнии, а у пациентов с высокой ситуационной тревогой - меньшая вероятность возникновения эпизодов засыпания.

Полученные данные позволяют расширить представления о патофизиологии НПН. Отсутствие значимой связи между выраженностью большинства НПН и суммарной оценкой тяжести двигательных нарушений свидетельствует о патофизиологической их независимости от тяжести двигательных расстройств и доминирующей роли нейробиологических факторов БП над психологическими, связанными с двигательными расстройствами.

Связь ряда НПН с аксиальными симптомами БП подтверждают значимую роль в их патофизиологии дисфункции недофаминергических нейромедиаторных систем. Показано, что определенное влияние на степень тяжести ряда НПН оказывают двигательные флуктуации и дискинезии. Отмечена значимость ночной гипокинезии, непредсказуемых двигательных флуктуаций при инсомнии, двигательных дневных флуктуаций при появлении панических атак; роль дискинезий периодов «включения» в усилении утомляемости.

Наряду с этим, уменьшение тяжести НПН от 1-й ко 2-й стадии БП (по оценке динамики «фактора» - совокупности оценок депрессии, утомляемости, тревоги и суммарной оценки КЖ) свидетельствует о значимой роли психогенных факторов в начале заболевания с дальнейшей частичной психологической адаптацией к заболеванию.

Получены свидетельства клинико-патофизиологической гетерогенности НПН в зависимости от периода заболевания их возникновения. Выявлена большая тяжесть депрессии, нарушений сна и бодрствования при их развитии на додвигательной стадии БП. Появление НПН до начала двигательных нарушений, вероятно, обусловлено ранним вовлечением недофаминергических и дофаминергических экстраингральных систем мозга.

Клинические особенности депрессии при ее начале на додвигательной стадии (выраженность чувства вины), большая степень тяжести, прогрессивный характер, неэффективность дофаминергической терапии свидетельствуют о патофизиологической самостоятельности данного варианта депрессии при БП с преимущественной заинтересованностью недофаминергических механизмов

(«недофачувствительная» депрессия). Относительно благоприятное течение депрессии при ее возникновении в первые два года заболевания с положительной динамикой на фоне дофаминергической терапии свидетельствуют о значимой роли психологических факторов в ее проявлении, возможной заинтересованности дофаминергических механизмов в ее патофизиологии. Стабильное течение депрессии, лишь с небольшими колебаниями ее тяжести на фоне дофаминергической терапии при возникновении ее во временной связи с двигательными флуктуациями подтверждает роль мультинейромедиаторной дисфункции в патофизиологии депрессии на развернутых и поздних стадиях БП.

Большая тяжесть депрессии, тревоги, утомляемости, апатии в период обследования у пациентов с появлением одного из этих НПН на додвигательной стадии БП подтверждает патофизиологическую общность этих нарушений. Полагаем, отмеченная связь отражает особенности течения БП с ранним вовлечением недофаминергических и дофаминергических экстранигральных нейромедиаторных систем мозга и, вследствие этого, большей степенью тяжестью НПН.

Полученные данные о большей тяжести когнитивных нарушений при раннем развитии тревоги и гиперсомнии, при сопутствующих тревоге, нарушениях сна и бодрствования указывают на значимую роль в их патофизиологии неспецифической нейродинамической дисфункции, изменения корковой активации вследствие нарушения стволово-корковых связей. Выявленная связь между появлением перманентной гиперсомнии и тревоги на додвигательной стадии БП с большей тяжестью нарушения когнитивных управляющих функций может иметь прогностическое значение для своевременной диагностики когнитивных расстройств и профилактики их прогрессирования.

На основании данных проведенного исследования сформулирована гипотеза о патофизиологической и феноменологической неоднородности ряда НПН на различных стадиях БП по Nofen-Yahr. Получены свидетельства связи тревоги, утомляемости и депрессии преимущественно на начальных (1-2 стадиях) БП; апатии, депрессии и управляющих когнитивных функций на развернутых (2-3 стадиях)

заболевания; утомляемости, нарушений сна, показателей управляющих когнитивных функций на поздней 4-й стадии. Таким образом, депрессия, тревога, утомляемость, апатия могут являться симптомами тревожно-депрессивного синдрома (или коморбидными симптомами) на начальных стадиях и самостоятельными проявлениями БП на поздних стадиях заболевания.

Можно предположить, что на разных этапах БП с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, в патологический процесс могут вовлекаться отдельные функциональные подсистемы нейронных сетей, объединяющих структуры ствола мозга, базальные ганглии, структуры лимбической системы и префронтальной коры. Сильная корреляционная связь между депрессией, тревогой, утомляемостью на начальных стадиях БП, помимо психогенных факторов, вероятно, обусловлена также дисбалансом нейромедиаторных систем в структурах лимбической системы, отвечающих за мотивационные и эмоциональные аспекты поведения. В основе связей апатии, депрессии, утомляемости, нарушений сна с управляющими когнитивными функциями на более поздних стадиях заболевания, по-видимому, лежит нарастающая дисфункция префронтальной коры.

Группировки НПН (полученные в результате факторного и кластерного анализа) в виде сочетания депрессии, утомляемости, тревоги; нарушения сна и управляющих когнитивных функций позволяют предполагать патофизиологическую общность этих нарушений. Отмечена относительная независимость апатии от депрессии; большая степень «близости» апатии к возрасту начала БП, показателям нарушений сна и когнитивных функций.

Уточнена ведущая роль депрессии, тревоги, утомляемости в ухудшении суммарных оценок качества жизни, мобильности, повседневной активности на начальных и развернутых этапах (1-3 стадиях) БП, когда пациенты остаются функционально независимыми. Утомляемость, в частности, является ведущим фактором ухудшения самооценки мобильности, повседневной активности на 1-й стадии БП. Из этого следует, что на ранних и развернутых стадиях заболевания аспекты качества жизни, нарушения которых традиционно связывались с нарушением двигательных

функций- характеристики мобильности, повседневной активности пациентов, определяются в значительной степени наличием и тяжестью именно НПН.

Отмечено значимое влияние НПН, в том числе апатии и дневной сонливости, на характеристики качества жизни, отражающие социальные аспекты: социальные контакты, нарушения коммуникативных возможностей, стигматизацию, самооценку нарушений когнитивных функций и эмоционального благополучия на всех стадиях БП. Наличие сильной корреляционной связи между показателями депрессии, тревоги, утомляемости, нарушений сна и показателями поддержания социальных контактов, коммуникативных возможностей, стигматизации на 1-й стадии БП свидетельствует о ведущей роли этих расстройств в психосоциальной дезадаптации в начале проявления симптомов, после диагностики заболевания. Отмеченная связь между апатией и нарушением социальных контактов, коммуникативных возможностей, стигматизацией на 2-й стадии, вероятно, является проявлением одной из форм патологической адаптации к постановке диагноза, проявлениям заболевания, возможным изменениям социального статуса вследствие заболевания.

Показано, что по мере прогрессирования степени тяжести БП связь между показателями качества жизни и НПН ослабевает, в то время как с двигательными расстройствами, наоборот, возрастает. Связь между ведущими оценками качества жизни и показателями двигательных нарушений БП становится статистически значимой на 3-й стадии для дискинезий периода «включения», а с суммарной оценки двигательных функций и дистонии периода «выключения» лишь на 4-й стадии заболевания, когда больные нуждаются в посторонней помощи вследствие двигательной дезадаптации.

Уточнена роль возрастного фактора в самооценке качества жизни больных. Наличие отрицательной связи между ухудшением самооценок мобильности/повседневной активности, социальных контактов, стигматизации, коммуникативных возможностей и возрастом больных на развернутой 3-й стадии БП можно объяснить большей степенью психологической дезадаптации в ответ на ограничение

двигательных возможностей, изменения социального статуса, профессиональной активности вследствие БП у пациентов среднего (работоспособного) возраста.

Наряду с этим, наличие позитивной корреляционной связи между возрастом и ухудшением самооценки социальных контактов на 1-й стадии БП можно интерпретировать как большую потребность в социальной поддержке в начале заболевания именно у пожилых пациентов. Возможным объяснением является большая актуализация комплекса психотравмирующих факторов, связанных с изменением образа жизни, необходимостью постоянного ухода, лекарственного обеспечения и др.

Продемонстрирована эффективность дофаминергической терапии при НПН - депрессии (в меньшей степени в случаях начала эмоциональных нарушений на додвигательной стадии БП); утомляемости, апатии, нарушений сна. Различная степень динамики отдельных симптомов депрессии на фоне дофаминергической терапии (в частности, эффективность в отношении печали, пессимизма, идеаторной заторможенности; неэффективность при дисфории, тревоге) косвенно подтверждает роль мультинейромедиаторного дефекта в патофизиологии депрессивного синдрома у пациентов с БП.

Положительное воздействие дофаминергических препаратов на НПН, вероятно, обусловлено восполнением дофаминергического дефицита в вентральном стриатуме, структурах лимбической системы, мезокортикофронтальных дофаминергических проекциях; прямой стимуляцией D3-рецепторов префронтальных отделов коры (на фоне терапии прамипексолом). Эффект терапии в отношении нарушений сна является комплексным и обусловлен коррекцией двигательных и других двигательных проявлений БП.

Отсутствие статистически значимой корреляции между динамикой НПН и двигательных нарушений БП подтверждает патофизиологическую «самостоятельность» НПН от тяжести двигательных симптомов заболевания; относительную независимость эффекта дофаминергической терапии при НПН от коррекции двигательных симптомов БП.

Показанные в работе высокая частота и клиническая значимость НПН, ведущая роль этих нарушений в оценке качества жизни является обоснованием для изменения традиционного взгляда на БП как преимущественно двигательного расстройства, на рассмотрение его как многокомпонентного невропсихиатрического заболевания.

ВЫВОДЫ

1. НПН являются самостоятельными проявлениями БП, частота и тяжесть которых не определяются выраженностью таких двигательных симптомов паркинсонизма, как латерализованная гипокинезия, ригидность, тремор; суммарной оценкой двигательных нарушений БП. Имеется связь НПН с аксиальными двигательными нарушениями - туловищной гипокинезией, постуральной неустойчивостью, а также с полом и возрастом больных.
2. Развитие НПН, наблюдающихся у 10-14% больных на додвигательной стадии БП, является фактором риска их большей тяжести на развернутых стадиях болезни и свидетельствует о раннем вовлечении в патологический процесс недофаминергических и дофаминергических экстранигральных нейромедиаторных систем мозга.
3. Депрессия встречается у 84% пациентов с БП. Большая тяжесть депрессии, наряду с неэффективностью дофаминергической терапии отмечается при ее возникновении на додвигательной стадии БП и на этапе формирования двигательных флуктуаций.
4. Клинически значимая тревога отмечается у 67% пациентов, у 19% больных она проявляется паническими атаками. Основным предикторами панических атак, не связанных с двигательными флуктуациями, являются высокая личностная тревога, большая тяжесть двигательных нарушений, а фактором риска панических атак, возникающих в периоде «выключения» у больных с двигательными флуктуациями - высокая ситуационная тревога и тяжесть феномена «изнашивания» дозы.
5. Утомляемость, нарушающая повседневную активность больных, выявляется у 59% пациентов. На начальных стадиях БП в трети случаев она входит в структуру

тревожно-депрессивного синдрома; на развернутых и поздних стадиях заболевания связана с инсомнией, апатией, дискинезиями периода «включения», нарушениями когнитивных управляющих функций.

6. Возникновение связанных между собой депрессии, тревоги, утомляемости в начале двигательных симптомов заболевания главным образом обусловлено психогенной реакцией больных на заболевание; на поздних стадиях БП связь между этими нарушениями ослабевает.

7. Апатия выявляется у 25% пациентов с БП. На второй стадии БП она является ведущим проявлением психологической дезадаптации к заболеванию. На развернутых стадиях болезни выявляется связь апатии с нарушениями управляющих когнитивных функций и сна.

8. Наиболее частой формой инсомнии при БП является фрагментация сна, наблюдающаяся у 86% пациентов, реже встречаются ночные и ранние утренние пробуждения (у 34% и 48% больных соответственно). Значимыми факторами ее развития являются депрессия, тревога; ночная гипокинезия, непредсказуемые флуктуации двигательных симптомов; акатизия, никтурия.

9. Гиперсомния при БП встречается у 44% пациентов. Она представлена перманентной субъективной сонливостью у 15% больных, носящей независимый от нарушений сна характер; эпизодами засыпания, связанными с инсомнией у 14% пациентов, или их сочетанием.

10. Тревога, инсомния и гиперсомния, возникающие на ранних стадиях БП, усугубляют недементные когнитивные расстройства.

11. Дофаминергическая терапия оказывает умеренный положительный эффект в отношении депрессии (в меньшей степени в случае ее начала на додвигательной стадии и при формировании флуктуаций), утомляемости, апатии, инсомнии, независимо от динамики двигательных нарушений. Уменьшение тяжести НПН на фоне оптимальной дофаминергической терапии способствует улучшению качества жизни пациентов.

12. Депрессия, тревога, утомляемость, нарушения сна являются ведущими факторами ухудшения качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП, независимо от двигательных нарушений. НПН являются значимыми факторами, нарушающими психосоциальную адаптацию в начале заболевания и ухудшающими социально-коммуникативные аспекты качества жизни на всех стадиях БП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для оптимальной тактики ведения пациентов с БП необходимо проводить оценку характера и степени тяжести НПН на всех стадиях заболевания.
2. Принимая во внимание ведущую роль депрессии, тревоги, утомляемости, нарушений сна в ухудшении качества жизни на ранних стадиях БП, при определении сроков и тактики начальной дофаминергической терапии следует учитывать степень выраженности этих НПН.
3. В случае начала депрессии легкой или умеренной степени тяжести, апатии, утомляемости на начальных и развернутых стадиях БП методом терапии первого выбора является коррекция дофаминергической терапии. При возникновении депрессии на додвигательной стадии заболевания обоснованно назначение антидепрессанта.
4. При инсомнии в виде нарушений засыпания может быть эффективно усиление дофаминергической терапии, независимо от выбора группы фармакологического препарата. В случае фрагментации сна назначение АДР длительного действия эффективнее ингибитора МАО-В или коррекции дозы стандартного препарата леводопы.
5. При наличии клинически значимых тревоги, дисфории в структуре депрессии или в качестве самостоятельного нарушения БП дофаминергическая терапия не эффективна и, следовательно, требуется дополнительное назначение препарата с седативным эффектом.

6. Программа лечения пациентов с БП должна включать методы нелекарственной терапии - социальной поддержки, психотерапии. На начальных стадиях БП целесообразно использование подходов, направленных на улучшение психологической адаптации к заболеванию, профилактику или коррекцию ограничения социальных контактов; на развернутых стадиях заболевания (при наличии апатии) – методов когнитивной и социальной активации пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Нодель, М.Р.** Двигательные, эмоциональные и когнитивные нарушения на поздних стадиях болезни Паркинсона /**Нодель М.Р., Яхно Н.Н.**//VIII Всероссийский съезд неврологов: материалы съезда. -2001. -Казань-С.363-364.
2. Яхно, Н.Н. Эффективность и переносимость прамипексола (мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. /Н.Н.Яхно, **М.Р. Нодель**, Н.В Федорова, О.С.Левин, И.Г.Смоленцева // **Неврологический журнал**. - 2004. – №3. - С. 25-30.
3. **Нодель, М.Р.** Эффективность препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в отношении двигательных и недвигательных нарушений при болезни Паркинсона // Научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты нейрореабилитации». Сборник тезисов. - Москва. -2007.- С.148.
4. Яхно, Н.Н. Эффективность и переносимость препарата Сталево при болезни Паркинсона /Н.Н.Яхно, **М.Р.Нодель**, Н.В.Федорова, О.С.Левин, Д.В.Артемьев, И.Г. Смоленцева, Т.К.Кулуа // **Неврологический журнал**. - 2007. – № 6. - С. 48-52.
5. **Nodel, M.** Effects of dopamine agonist pramipexole on sleep disturbances in PD /**M.Nodel, N.Yakhno** //Abstracts of the XVII WFN World Congress on Parkinson Disease and Related Disorders- 2007. - Amsterdam, The Netherlands. -P.106.
6. **Нодель, М.Р.** Недвигательные нарушения болезни Паркинсона / **М.Р.Нодель** // «Актуальные вопросы неврологии»: материалы X Международной конференции- Су-дак- 2008- С.75.
7. **Нодель, М.Р.** Мирапекс (прамипексол) в лечении недвигательных нарушений при болезни Паркинсона / **М.Р. Нодель**, Н.Н.Яхно // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова**. -2008. - №5. -С32-38.
8. **Нодель, М.Р.** Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни / **М.Р.Нодель**, Н.Н.Яхно // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / Под ред. С.Н.Иллариошкина, Н.Н.Яхно. - Москва. - 2008.- С.92-94.
9. **Нодель, М.Р.** Нарушения сна при болезни Паркинсона. / **М.Р.Нодель** // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей/ Под ред. С.Н.Иллариошкина, Н.Н.Яхно. - Москва. - 2008.- С.277.

10. **Nodel, M.** Fatigue in Parkinson Disease. Effect of dopamine agonist pramipexole/ **M.Nodel, N.Yakhno** // Abstracts of 9-th international conference on AD/PD. - Prague. - 2009.-P.1122.
11. **Нодель, М.Р.** Утомляемость при болезни Паркинсона /**М.Р. Нодель** // **Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С.Корсакова.** - 2009. - №9 – С.23-26.
12. **Нодель, М.Р.** Нарушения сна и дневная сонливость при болезни Паркинсона/ **М.Р.Нодель, И.М. Русакова** //Экстрапирамидные заболевания: тезисы докладов научно-практической конференции EPDA (European Parkinsons Disease Association) – Киев. - 2009. - С.89-91.
13. **Нодель, М.Р.** Оценка ночного сна и дневной сонливости у пациентов с болезнью Паркинсона. /**М.Р.Нодель, И.М. Русакова, В.В. Проноза** //Материалы 5-ой Российской (с международным участием) школы –конференции «Сон-окно в мир бодрствования» и семинара «Нейробиологические основы цикла сон-бодрствование». -Москва. -2009.- С.131-133.
14. **Нодель, М.Р.** Недвигательные нарушения болезни Паркинсона: возможности дофаминергической коррекции / **М.Р.Нодель** //Атмосфера. Нервные болезни-2009. - №3.-С.13-17.
15. **Нодель, М.Р.** Недвигательные нарушения болезни Паркинсона /**М.Р.Нодель** //Доктор.Ру. Неврология. -2009.- №4.-С.12-16.
16. **Нодель, М.Р.** Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона /**М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно** //Материалы общероссийской конференции «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах» совместно со 2-м Восточно-Европейским Конгрессом по психиатрии. -Москва- 2009. -С.350.
17. **Нодель, М.Р.** Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона / **М.Р.Нодель, Н.Н. Яхно** //Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика. -2009.- №2.- С.3-8.
18. **Nodel, M.** Fatigue in Parkinson's disease, effectiveness of dopamine agonist therapy / **M.Nodel, N.Yakhno** //European Journal of Neurology.-2009-Vol. 16 (Suppl. 3) - P.543.
19. **Нодель, М.Р.** Актуальные вопросы лечения развернутой стадии болезни Паркинсона/ **М.Р.Нодель** //Атмосфера. Нервные болезни. -2009.- №4.-С.8-12.
20. **Нодель М.Р.** Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона /**М.Р.Нодель, И.М.Русакова, Н.Н.Яхно.** //Неврологический журнал. - 2010. – № 2. - С.19-25.
21. **Нодель, М.Р.** Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона /**М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно** //Актуальные направления в неврологии: сегодня и завтра: материалы XII международной конференции. - Судак - 2010. -С.209-219.
22. **Нодель, М.Р.** 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.: АПКППРО, 2010. -С.95-97.
23. **Нодель, М.Р.** Прамипексол в лечении нервно-психических расстройств при болезни Паркинсона /**М.Р.Нодель** //Consilium –medicum. -2009-Т.12.- №2.-С.95-101.
24. **Нодель, М.Р.** Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов мирапексом(прамипексомом) на нарушения сна при болезни Паркинсона/ **М.Р.Нодель.** //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2010. - №3 – С.42-47.

25. **Нодель, М.Р.** Некогнитивные нервно- психические нарушения при болезни Паркинсона / **М.Р. Нодель** //Вестник Российской Военно-медицинской академии-2010. -Приложение 4 (32). -С.63-64.
26. **Нодель, М.Р.** Депрессия при болезни Паркинсона / **М.Р. Нодель** //Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика. -2010.- №4.- С.11-17.
27. **Нодель, М.Р.** Возможности коррекции нервно-психических нарушений при болезни Паркинсона с помощью дофаминергической терапии. /**М.Р. Нодель** //Атмосфера. Нервные болезни- 2011. - № 2. - С.8-14.
28. **Нодель, М.Р.** Ведущие нервно-психические нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / **М.Р.Нодель** //Когнитивные и другие нервно-психические нарушения: материалы Российско-французской научно-практической конференции-. Москва-2011. -С.80-81.
29. **Нодель, М.Р.** Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона/ **М.Р.Нодель, Н.Н.Яхно.** // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / Под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина. Москва. -2011.- С.70-72.
- 30.**Нодель, М.Р.** Недвигательные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона /**М.Р. Нодель** //Актуальные направления в неврологии: сборник материалов XIII международной конференции /Под ред. Н.Н.Яхно, С.М.Кузнецовой- 2011. - Судак- С. 112-117.
31. **Нодель, М.Р.** Нарушения сна при болезни Паркинсона / **М.Р.Нодель** //Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика. -2011.- № 1.- С.51-56.
32. **Нодель, М.Р.** Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их коррекция ингибитором МАО-В разагилином/ **М.Р.Нодель** //Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. -2011.- № 3.- С.24-28.
33. **Нодель, М.Р.** Утомляемость при болезни Паркинсона и ее коррекция агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом / **М.Р.Нодель** //Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. -2011.- №4.- С.22-26.
34. **Нодель, М.Р.** Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона: комплексный подход к терапии / **М.Р.Нодель** //Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. -2012.- №1.- С.43-48.
35. **Нодель, М.Р.** Клинические особенности и лечение недвигательных нарушений болезни Паркинсона / **М.Р.Нодель** // **Медицинский совет.** -2012.- №4.-С.30-36.
36. **Нодель, М.Р.** Утомляемость у пациентов с болезнью Паркинсона / **М.Р. Нодель** // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: материалы съезда-Нижний Новгород. -2012.-С.340-341.
37. **Нодель, М.Р.** Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни. / **М.Р.Нодель** // **Медицинский Совет.** -2013.- №4.-С.36-41.
38. Яхно, Н.Н. Особенности депрессии при болезни Паркинсона /Н.Н.Яхно, **М.Р. Нодель** //Доктор.Ру. -2013.-№5.-С.50-54.
39. **Нодель, М.Р.** Нарушения сна при болезни Паркинсона: расширение возможности терапии /**М.Р.Нодель** //Consilium –medicum. Приложение «Неврология.Ревматология» -2013. - №1.-С.33-38.

40. **Нодель, М.Р.** Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. /**М.Р.Нодель** // **Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.** -2013.- № 2.- С.30-34.
41. **Нодель, М.Р.** Ночные нарушения при болезни Паркинсона. /**М.Р. Нодель** // Актуальные вопросы фармакотерапии в неврологии: материалы XV международной конференции / Под.ред.С.М.Кузнецовой-Судак- 2013. - С.115-117.
42. **Нодель, М.Р.** Алгоритмы обследования и лечения болезни Паркинсона. / **М.Р.Нодель** // Клинические рекомендации и алгоритмы. Неврология. /Под ред.проф.Н.Н.Яхно.-Москва.-«Волга-Пресс».-2007.-С.62-82.
43. **Нодель, М.Р.** Динамика нервно-психических нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона / **М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно** // **Вестник Российской Военно-Медицинской Академии.** -2013.- №4(44).-С.85-86.
44. **Нодель, М.Р.** Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни пациентов /**М.Р.Нодель, Н.Н.Яхно** // **Вестник Российской Военно-Медицинской Академии.** -2013.- №4(44).-С.14-15.
45. **Nodel, M.** The most important neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease in patient's quality of life / **M.Nodel** // The XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders: abstract book. Switzerland, Geneva. - 2013.- P. 34.
46. **Нодель, М.Р.** Нарушения сна и бодрствования у пациентов с болезнью Паркинсона / **М.Р.Нодель, Л.С. Моисеенко, В.В. Долгих, В.В.Гаврилов, А.И. Манолов, В.С. Огородник, О.И. Бухгольц, Ю.В. Украинцева** //Материалы 7-й школы-конференции «Сон – окно в мир бодрствования». -2013. - Ростов-на-Дону. -2013.-С.15-16.
47. **Нодель, М.Р.** Апатия при болезни Паркинсона / **М.Р.Нодель**// **Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика.** -2014.- № 1.- С.80-84.
48. **Нодель, М.Р.** Гетерогенность нервно-психических нарушений при болезни Паркинсона. / **Нодель М.Р., Н.Н.Яхно** //Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина- Москва- 2014. - С.79-85.
49. **Нодель, М.Р.** Апатия при болезни Паркинсона / **М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно** // **Неврологический журнал.** -2014.- № 1.- С.9-15.
50. **Нодель, М.Р.** Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов / **М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно, Ю.В.Украинцева, В.Б.Дорохов** //Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина- Москва- 2014. -С.339.
51. **Нодель, М.Р.** Гетерогенность гиперсомнического синдрома при болезни Паркинсона. / **М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно, Ю.В.Украинцева** //Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей /Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина-Москва- 2014. -С.339-340.
52. **Нодель, М.Р.** Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. /**М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно, Ю.В.Украинцева, В.Б.Дорохов.** // **Неврологический журнал.** -2014.-№4-С.19-27.

53. **Nodel, M.** Apathy in Parkinsons disease. / **M.Nodel,** N. Yakhno, A.Medvedeva, M. Kulikov // *Frontiers in Biology*- 2014.- Vol. 9.- Issue 4.-P. 324-331.
54. **Нодель, М.Р.** Гиперсомния при болезни Паркинсона. /**М.Р. Нодель,** Н.Н.Яхно, Ю.В.Украинцева // **Неврологический журнал.** -2014.-№6-С.9-16.
55. **Нодель, М.Р.** Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона / **М.Р. Нодель** // **Неврологический журнал-2015.** -№1-С. 20-27.
56. **Нодель, М.Р.** Утомляемость и инсомния при болезни Паркинсона: общие механизмы и пути коррекции. / **М.Р. Нодель** // **Нервные болезни - 2015.** - №1-С.12-16.

СОКРАЩЕНИЯ

- БП – болезнь Паркинсона
- НПН-нервно-психические нарушения
- Начало БП- начало двигательных симптомов БП
- КЖ- качество жизни
- УШОБП-Унифицированная Шкала оценки БП
- ОДБ-опросник депрессии Бека
- ШСБП-шкала сна при болезни Паркинсона
- ШСЭ-шкала сонливости Эпуорта
- ЛАШ-шкала оценки апатии при БП Лилли
- АШ-шкала оценки апатии
- ШУБП-шкала оценки утомляемости при БП
- БПКЖ-39-опросник качества жизни при БП
- ШОБП-Ког- шкала оценки когнитивных нарушений
- ЛТ-личностная тревога
- РТ-реактивная тревога
- ПА-паническая атака