

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

УДК 616.858.07.08

**Эшимова Шохсанам Кенжабоевна
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА**

Специальность 5А720109 неврология
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра по неврологии

**Научный руководитель:
к.м.н. Хакимова С.З.**

Самарканд -2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава I. Обзор литературы	10
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез болезни Паркинсона	10
1.2. Патофизиологические механизмы формирования симптомов болезни Паркинсона	12
1.3. Клиническая картина и основные механизмы патогенеза симптомов болезни Паркинсона	14
1.3.1. Двигательные расстройства при болезни Паркинсона	14
1.3.2. Психические расстройства при болезни Паркинсона	16
1.3.3. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона	17
1.4. Диагноз болезни Паркинсона, принципиальные возможности ранней диагностики	18
1.5. Принципы лечения БП, терапия начальных проявлений заболевания	22
Глава II. Материалы и методы	29
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов	29
2.2. Характеристика методов исследования	31
Глава III. Результаты исследования	43
3.1. Данные клинических методов исследования	43
3.2. Оценка клинических проявлений БП до начала терапии	43
3.3. Оценка двигательных нарушений у пациентов с БП	44
3.4. Повседневная активность пациентов с БП	47
3.5. Нейropsychологическая характеристика пациентов с БП	48
3.6. Оценка степени тяжести заболевания	52
3.7. Оценка качества жизни пациентов с БП	52
3.8. Оценка вегетативных нарушений у пациентов с БП	55
Глава IV. Оценка динамики клинических проявлений БП на фоне	58

терапии тидомет форте	
4.1. Динамика двигательных нарушений пациентов с БП	58
4.2. Динамика повседневной активности пациентов с БП	65
4.3. Динамика нейропсихологических характеристик пациентов с БП	66
4.4. Динамика степени тяжести заболевания	72
4.5. Динамика параметров качества жизни пациентов с БП	73
4.6. Безопасность и переносимость терапии тидомет форте	77
Глава V. Результаты обследования пациентов с болезнью Паркинсона методом спектральной электромиографии	78
5.1. Параметры саккадических движений глаз пациентов с болезнью Паркинсона	90
5.2. Соотношение временных параметров саккадических движений глаз в норме и при болезни Паркинсона	93
5.3. Временные параметры саккадических движений глаз пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона	108
5.4. Временные параметры саккадических движений глаз пациентов с выраженными клиническими проявлениями БП (группа сравнения)	114
5.5. Оценка выраженности влияния тидомет форте на параметры СДГ	114
5.6. Соотношение параметров СДГ с клиническими данными	117
Заключение	122
Выводы	136
Практические рекомендации	137
Список литературы	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	- болезнь Паркинсона
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДГП	- дополнительное глазодвигательное поле
ДДК – ДОФА	- декарбоксилаза
ДМК	- дополнительная моторная кора
ЛП	- латентный период
ЛФК	- лечебная физическая культура
ПРФМ	- парамедианная ретикулярная формация моста
ПЭТ	- позитронно-эмиссионная томография
САД	- систолическое артериальное давление
СДГ	- саккадические движения глаз
СЭМГ	- спектральная электромиография
ФГП	- фронтальное глазодвигательное поле
ЭМГ	- электромиография
SPECT	- одифотонная эмиссионная компьютерная томография
MMSE	- Mini-Mental State Examination (шкала краткого исследования психического статуса)
MADRS	- Montgomery-Asberg Depression Scale (шкала оценки депрессии Монтгомери- Айсберга)
PIGD	- Postural Instability and Gait Disorder (комплексный показатель постуральных расстройств)
UPDRS	- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений болезни Паркинсона)
Fp	- частота пика
A2пик	- мощность пика
A2o	- мощность нулевой составляющей спектра

A2 дп	- средняя мощность всех составляющих частот спектра за исключением A2пик и A2o
R	- «коэффициент тремора»
T	- время перемещения взора
ЭС	- экспресс-саккады
БС	- быстрые саккады
МС	- медленные саккады

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Болезнь Паркинсона (БП) - это хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание связанное преимущественно с дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев.

БП тесно связана с возрастом, средний возраст начала заболевания 55 ± 10 лет, наиболее многочисленная возрастная группа от 51 до 70 лет. Удлинение среднего возраста жизни, в разной мере регистрируемое во всем мире, увеличение количества жителей старших возрастных групп обуславливает предпосылки для более частой регистрации БП. (А. Б. Камакинова, В. Л. Голубев. Журнал неврологии и психиатрии, 10, 2013).

В настоящее время диагноз болезни Паркинсона ставится на основе характерной клинической симптоматики заболевания, т.е. является клиническим. При этом клинические симптомы БП появляются при гибели 50-80% дофаминергических нейронов черной субстанции. В рамках поиска новых методов патогенетического лечения данного заболевания, направленных на замедление и приостановление патологического процесса, в том числе с учетом появляющихся данных о возможном наличии у ряда лекарственных средств нейропротективного действия в отношении дофаминергических нейронов, представляется перспективным повышение точности диагностики БП на более ранних этапах развития заболевания. (А.К. Коляда, А.М. Вайсерман, Д.С. Красненков. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2014).

В современных условиях, когда отсутствует этиотропное лечение данной патологии первостепенное значение приобретает рациональное применение имеющихся терапевтических возможностей. В частности при дебюте БП наряду с постановкой диагноза достаточно актуальным является проблема выбора средств для первоначальной терапии с учетом их эффективности и безопасности. В настоящее время большой интерес представляет относительно новый класс лекарственных препаратов -

агонисты дофаминовых рецепторов, имеющие ряд фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ. Лечение этими препаратами позволяет отсрочить назначение дофасодержащих препаратов, а следовательно, и предупредить развитие осложнений. В рамках данного класса, перспективным представляется изучение свойств препаратов не только с дофаминергетической, но и порадренергической активностью, что теоретически, учитывая современные представления о патогенезе БП, может модулировать выраженность более широкого спектра симптомов рассматриваемого заболевания. (А.С. Аведисова, В.И. Бородин, В.О. Чахова. Москва, 1998).

Эффективность проводимой терапии определяется во многом индивидуальной чувствительностью к препаратам. При этом наряду с клиническими методами разрабатываются методы количественной оценки с помощью инструментальных методов исследования.

Таким образом, учитывая распространенность БП, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, недостаточную эффективность применяемого лечения и, как следствие социально-психологическую дезадаптацию и инвалидизацию больных, резко снижающие качество жизни, представляется актуальным поиск дополнительных подходов к диагностике и лечению данной патологии. В частности в данных условиях представляется перспективным изучение клинико-нейрофизиологических особенностей начальных проявлений БП с целью возможности их применения в качестве чувствительных методов облегчающих раннюю диагностику БП и количественный контроль эффективности лечения. (В.В. Раздорская, Г.К. Юдина, О.Н. Воскресенская. 2012).

Цель работы: изучение методов диагностики и лечения ранних проявлений болезни Паркинсона на основе уточнения их клинико-нейрофизиологических характеристик.

Задачи:

1. Изучить особенности двигательных, когнитивных, аффективных и вегетативных нарушений, влияющих на качество жизни пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона.
2. Рассмотреть информативность спектральной электромиографии в качестве дополнительного инструмента скрининга двигательных нарушений на ранних стадиях развития заболевания.
3. Разработать способы объективного контроля эффективности лечения при болезни Паркинсона.

Научная новизна исследования.

Проведен анализ результатов клинико-нейрофизиологических данных в группе больных, не получавших специфического лечения на ранних стадиях БП. Установлены закономерности изменения параметров саккадических движений глаз при БП. Определена информативность СЭМГ как дополнительного элемента скрининга двигательных расстройств. Получены нейрофизиологические корреляты асимметричного дебюта заболевания. Установлены особенности динамики элементов клинической картины и нейрофизиологических характеристик, как в период титрования, так и в течение 18 месяцев лечения агонистом дофаминовых рецепторов. Разработаны критерии объективного контроля эффективности лечения БП.

Апробация работы.

Утверждение диссертационной темы проведена на кафедральном заседании 30.10.2014г., на меж. кафедральном заседании 13-декабрь 2014г. и на ученом совете Педиатрического факультета 27 января 2015 года.

Апробации защиты диссертационной работы проводились 06.12.2016г на кафедральном заседании и 26.12.2016 г на меж. кафедральном заседании.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи (из них 1 зарубежный), 4 тезиса (из них 3 зарубежный), 1 методическое пособие по Паркинсонизму. Тезисы изложены: в материалах Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. «Медицинская весна-2016» Москва 2016, 11 мая. ПМГМУ имени И.М. Сеченова; Проблемы медицины и биологии, Кемерово, 16-17 апреля 2015 года; «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику», Таджикистан 2015, X научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али ибн Сино с международным участием; Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых, 2016. Буковинский медицинский университет.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 121 страницах, иллюстрирована 44 таблицами и 19 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы -104 источника: из которых 70 отечественных и русскоязычных источников и 34 зарубежных.

Статистический анализ.

Анализ материала проводился методом компьютерной обработки с использованием пакета статистических программ на собственном компьютере Pentium-4. Статистическая обработка включала обработку данных клинико-неврологического исследования, нейропсихологического тестирования и электромиографического исследования. Так же проведена статистическая обработка данных медикаментозного и не медикаментозного лечения.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание связанное преимущественно с дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев. Это заболевание впервые описал лондонский врач Дж. Паркинсон еще в 1817 году в эссе «Эссе о дрожательном параличе», и в последствии оно было названо его именем [2, 6].

По данным ВОЗ в мире насчитывается около 3.7 млн (0, 06% населения) людей с БП. С возрастом (после 50 лет) наблюдается рост заболеваемости, который достигает максимума в возрасте 70-79 лет, средний возраст начала заболевания составляет 55 ± 10 лет. В большинстве исследований соотношение числа мужчин и женщин с БП колеблется от 1, 1 до 1, 6. Распространенность БП в структуре общей популяции колеблется по данным разных авторов от 60 до 187 человек на 100 000 населения. В последнее время в развитых странах отмечается некоторый рост заболеваемости БП, что связывают с увеличением средней продолжительности жизни населения, а также улучшения диагностических возможностей современной медицины [5, 16, 32].

Несмотря на большое число исследований направленных на поиск основного фактора развития БП, этиология данного заболевания до настоящего времени не известна. Проведено множество исследований, в которых показана роль различных факторов в развитии данного заболевания. В частности показано влияние наследственного фактора. Молекулярные исследования показали, что аутсомно-доминантное наследование БП может быть связано с хромосомой 4q21-q23 (локус ПАРК 1), где была обнаружена миссис-мутация G209A в экзоне 4 и картирован ген, кодирующий α -синуклеин - основной структурный компонент, так называемых телец Леви. По распространенности мутаций гена α -синуклеина было показано, что вероятность заболеть БП у

ближайших родственников пациента с БП в 2-3 раза выше, чем в общей популяции. Также обнаружены мутации при аутосомно-рецессивном наследовании в генах хромосомы 6q25-27 (локус ПАРК2 кодирующий белок паркин). 2p (локус ПАРК3, аутосомно-доминантное наследование), 4q15 (ПАРК4). Другим факторам в настоящее время отводится роль пускового механизма облегчающего реализацию вероятно наследственной предрасположенности к БП. К ним относят различные эндогенные и экзогенные токсические вещества (марганец, пестициды, цианиды, продукты нефтяной промышленности, МФТП, лекарственные препараты и т.д.), инфекционные агенты, черепно-мозговые травмы. Также определенную роль отводят возрастному снижению активности nigrostriарной системы [33, 45, 61].

В патогенезе БП ключевую роль играет дегенерация значительной части пула дофаминергических nigrostriарных нейронов. Считают, что на нейропатохимическом уровне дегенерация указанных нейронов обусловлена процессами оксидантного стресса и апоптоза.

К ключевым нейрoхимическим механизмам патогенеза гибели дофаминергических нейронов в настоящее время относят ряд факторов. Оксидативный стресс дофаминергических нейронов. Снижение активности митохондриального комплекса I, что приводит к нарушению энергетического обеспечения нейрона. Накопление ионов кальция и железа, которые активизируют ферменты катаболизма и свободно радикальные механизмы окисления на фоне недостаточной активности антиоксидантных систем глутатиона и супероксиддисмутазы $\text{Cu}_2\text{-Zn}_2$, что может быть связано с дефицитом цинка. Причем необходимо сочетание различных патогенетических каскадов. Данные процессы, вероятно, непосредственно предшествуют и являются составной частью процесса апоптоза, который наблюдается на структурном уровне [21, 37, 88].

Гибель нейронов может осуществляться по механизму некроза или апоптоза. Считается, что в основе ней роде генеративного процесса при БП лежат преимущественно механизмы апоптоза процесса запрограммированной физиологической смерти нейрона. При этом на цитологическом уровне отмечается уменьшение размеров клетки, конденсация ее органелл и цитоплазмы, фрагментация хромосом с последующей секвестрацией тела клетки на апоптозные тельца, которые фагоцитируются соседними клетками [45]. В норме данный процесс осуществляет элиминацию дефектных нейронов. При нарушении механизмов своевременного апоптоза, возможно сохранение в популяции нейронов с аномалиями развития, не достаточно резистентных к эндогенным и экзогенным повреждающим факторам. Сохранение таких дефектных нигростиарных нейронов, как предполагают, возможно, лежит в основе предрасположенности к БП. В частности процесс индукции апоптоза под действием патогенных факторов может быть обусловлен дефектом гена естественного ингибитора апоптоза баклофена-2, ауторегулятора апоптоза а-синуклеина [46, 51, 62].

На ранних стадиях БП гибель части дофаминергических нейронов компенсируется усиленным синтезом дофамина оставшимися клетками. Клиническая симптоматика может появляться при гибели 50-80% дофаминергических нейронов, что соответствует снижению уровня дофамина в стриатуме по данным ПЭТ на 60-80% [21, 35, 77].

1.2. Патофизиологические механизмы формирования симптомов БП

Согласно современным исследованиям, структуры, участвующие в регуляции движений функционируют по типу нейрональных кругов, объединяющих группы нейронов, расположенные на различных уровнях нервной системы и специализирующихся на регуляции одних и тех же параметров движения. В общем виде такой контур состоит из нейронов

определенной зоны коры, проходит через сеть нейронов базальных ганглиев, а затем возвращается обратно в кору через ядра таламуса. Причем важное значение в регуляции движений на уровне нейрональной сети базальных ганглиев в настоящее время предается представлению о прямом и непрямом пути регуляции. Прямой, или моносинаптический путь регуляции напрямую связывает проекционные нейроны хвостатого ядра и скорлупы с нейронами внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции, данный путь является ГАМК-ергическим и тормозит их активность. Непрямой путь (полисинаптический) начинаясь от стриатума направляется вначале к наружному сегменту бледного шара, осуществляя его торможение через ГАМК-ергическую связь. В свою очередь нейроны наружного сегмента бледного шара ингибируют активность нейронов субталамического ядра (также через ГАМК-ергическую связь), нейроны которого стимулируют активность (с помощью глутамата) внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции. Таким образом, через прямой путь осуществляется положительная обратная связь (поддерживается активность коры), а через непрямой – отрицательная (торможение активности). Считают, что данный механизм позволяет осуществлять настройку двигательной программы [32, 56, 95].

В настоящее время выделяют пять основных контуров регуляции. Моторный (сенсомоторный), окулomotorный, дорсолатеральный префронтальный (ассоциативный), латеральный орбитофронтальный (вентральный когнитивный), медиальный фронтальный (лимбический) [43, 68, 71].

Моторный (сенсомоторный) круг, принимающий участие в формировании двигательного акта, начинается от дополнительной моторной коры (ДМК), премоторной коры, первичной моторной коры, первичной соматосенсорной коры, ассоциативной коры теменной доли, проходит через сеть нейронов базальных ганглиев, таламус и

проецируется преимущественно на нейронах дополнительной моторной коры.

Считается, что определяющим, в формировании клинической картины БП является дисфункция дофаминергической нейротрансмиттерной системы [67].

В настоящее время существует представление о существовании нескольких дофаминергических церебральных системах. В рамках данной работы большой интерес представляет эфферентная система среднего мозга, которую подразделяют, на три подсистемы нигро-стриарную (осуществляющую контроль функции движения), мезолимбическую (связана с такими функциями, как настроение, эмоции и мотивация) и мезо кортикальную (внимание, концентрация, память).

Следует отметить, что при БП изменяется не только синтез дофамина, но и меняется состояние дофаминовых рецепторов. В настоящее время на основе методов молекулярного клонирования выделяют шесть подтипов дофаминовых рецепторов, которые по своим свойствам подразделяются на D1-подобные (D1 и D5) и D2 подобные (D2short, D2long, D3, и D4). У большинства пациентов, еще не получавших препараты леводопы отмечается увеличение плотности D2-дофаминовых рецепторов на 50%. по сравнению с нормой. Уменьшение плотности дофаминовых рецепторов на поздних стадиях БП связывают с общей дегенерацией дофаминергических структур [56, 63, 89].

1.3. Клиническая картина и основные механизмы патогенеза симптомов болезни Паркинсона

1.3.1. Двигательные расстройства при БП

В настоящее время диагноз болезни Паркинсона является в первую очередь клиническим. К опорным пунктам относятся четыре основных двигательных симптома, причем облигатным является наличие

гипокинезии, которая часто сочетается с ригидностью и тремором (классическая триада симптомов). По мере прогрессирования БП присоединяется четвертый основной признак - постуральная неустойчивость. Наличие аффективных, когнитивных и вегетативных расстройств дополняет клиническую картину, при этом, не являясь опорными признаками в постановке диагноза [31, 34].

Клинически гипокинезия характеризуется ограничением двигательных возможностей и обеднением двигательного рисунка. Это проявляется в виде брадикинезии - замедленности произвольных движений и олигокинезии - в виде затруднения инициации движения, гипометрии в процессе выполнения, часто с фрагментацией кинематической структуры двигательного акта, быстрой истощаемостью при выполнении повторных движений с их затуханием; затруднения интеграции при выполнении нескольких движений с «обеднением» двигательного рисунка: нарушения постуральной коррекции. При развернутой клинической картине гипокинезии наблюдается гипомимия, гипофония, слюнотечение (нарушение сглатывания слюны). При ходьбе – ахейрокинез, характерная «поза просителя», микробазия, шаркающая походка, вплоть до внезапного блокирования движения - «застывания» [65].

Ригидность мышц представляет собой пластическое повышение мышечного тонуса, нарастающее при пассивных движениях (при обследовании) и связанное с одновременным повышением тонуса мышц-антагонистов. Механизм развития ригидности до конца неизвестен.

Тремор покоя является третьим основным симптомом БП. Частота тремора 5 ± 2 Гц, первоначально вовлекаются дистальные отделы конечностей, с одной стороны тела. При дебюте БП это кисть, чаще правая. В классическом варианте тремор покоя напоминает скатывание пилюль или счет монет. Он усиливается при волнении, уменьшается или исчезает при движении и во сне. В основе тремора лежат периодические

альтернирующие сокращения агонистов и антагонистов. В патогенезе тремора много неясного. Третья группа теорий говорит о нарушении баланса между корково-подкорковой и корково-мозжечковой системами на уровне таламуса, результатом чего является осцилляторная активность нейронов вентрального промежуточного ядра таламуса [56, 78].

1.3.2. Психические расстройства при БП

С помощью нейропсихологических тестов когнитивные нарушения выявляются у 95% больных БП. Расстройства в когнитивной сфере в рамках теории трех структурно-функциональных блоков головного мозга на начальных стадиях носят нейродинамический и нейрорегуляторный характер. При этом фоновой характеристикой когнитивных расстройств является брадифрения - замедленность всех когнитивных процессов. Это связывают с преимущественным нарушением таких когнитивных функций как внимание и оперативная память. При длительности заболевания более 5 лет этот показатель возрастает в 3-6 раз и составляет в целом 20-25% больных с БП, увеличиваясь по мере прогрессирования заболевания [56].

Расстройства в когнитивной сфере связывают с нарушениями в регуляции дорсолатерального префронтального (ассоциативного) контура, который ответственен за сложные когнитивные функции, процессы, связанные с переключением операций, концентрацией внимания. При БП нарушается дофаминергическая модуляция данного моторного круга (механизм положительного подкрепления). Эта подсистема принимает участие в процессах связанных с концентрацией внимания, памятью [53].

Среди расстройств в аффективной сфере наиболее часто встречается депрессия, по данным разных авторов от 4 до 90% случаев, в среднем 40-50% больных. Её выраженность носит легкий и умеренный характер и соответствует критериям «малой депрессии» или «дистимии». В генезе депрессивных расстройств выделяют два основных аспекта - это

нарушение баланса в нейротрансмиттерных системах, что может проявляться клиническими признаками депрессии до клинической манифестации двигательных расстройств. Вторым аспектом является психологическая реакция пациента в ответ на наличие у него прогрессирующего инвалидизирующего заболевания [92, 102].

Аффективные расстройства в рамках концепции нейрональных контуров связывают с нарушением регуляции в латеральном орбитофронтальном и медиальном фронтальном круге. Считается, что латеральный орбитофронтальный контур принимает участие в выборе решений, а также участвует в регуляции социального поведения, обеспечивая самоконтроль и торможение неадекватных в данной ситуации поведенческих реакций [56, 75].

1.3.3. Вегетативные расстройства при БП

Вегетативные расстройства появляются на более поздних стадиях БП. В частности отмечают дисфункции желудочно-кишечного тракта чаще всего в виде запоров, что связывают с дегенерацией нейронов мезентериального сплетения, а иногда дистонией тазовой мускулатуры. Нарушения мочеиспускания в виде его учащения связывают с дисфункцией лобных долей в условиях дефицита дофамина, что ведет к гиперрефлексии детрузора.[43, 56]. Развитие ортостатической гипотензии связывают с дегенерацией нейронов симпатической цепочки, что ведет к снижению частоты сердечных сокращений и величины сердечного выброса. Нарушения терморегуляции связывают с патологией дофаминергических нейронов гипоталамуса. В целом при БП отмечается дисфункция как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [61].

1.4. Диагноз БП, принципиальные возможности ранней диагностики

В настоящее время диагноз болезни Паркинсона ставится на основе характерной клинической симптоматики заболевания, т.е. является клиническим. В частности достаточно широко в рамках диф.диагностики используют клинико-диагностические критерии Банка головного мозга общества БП Великобритании (см. раздел II).

В клинически развернутой стадии, постановка диагноза БП не вызывает особых сложностей у грамотного специалиста. Однако, как уже отмечалось выше, клинические симптомы БП появляются при гибели 50-80% дофаминергических нейронов черной субстанции. В рамках поиска новых методов патогенетического лечения данного заболевания представляется перспективным разработка ранних методов диагностики БП, что в перспективе позволит осуществлять более эффективное терапевтическое воздействие, на фоне сохранности большего числа дофаминергических нейронов [18, 42, 59].

На биохимическом уровне, как уже отмечалось, имеется дефект активности митохондриального комплекса I, оценка активности которого в тромбоцитах может применяться в качестве биохимического маркера БП.

Наиболее перспективными в прижизненной оценке структурно-функционального состояния церебральных нейротрансмиттерных систем являются методы функциональной нейровизуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT). Эти методики позволяют прижизненно изучать функциональное состояние обмена дофамина в структурах головного мозга. Наиболее часто для данных целей используют внутривенное введение радиофармпрепарата [^{18}F]-ДОФА. Через 90 минут оценивают степень накопления [^{18}F].в стриатуме. что отражает процесс транспорта [^{18}F]-ДОФА и последующее его декарбоксилирование под действием ДОФА-декарбоксилазы нейронов черной субстанции. Другие фармакологические препараты, например [C11]-дигидротетрабенезин позволяет оценить состояние транспорта везикул дофамина. С помощью

трехмерной ПЭТ при БП показано снижение накопления [¹⁸F]-ДОФА не только в хвостатом ядре и скорлупе, но и в черной субстанции и покрышке среднего мозга [260]. При SPECT применяют препараты на основе тропана (123I-IPТ. 123I-FPCIT. 123I-p-CIT; 123I-PE2I) и [^{99m}Tc]TRODAT-1 которые позволяют оценить состояние транспорта дофамина. С помощью ПЭТ поведился анализ скорости прогрессирования дегенеративного процесса и в частности было показано, что при БП в среднем накопление [18F] снижается в хвостатом ядре на 3%, а в скорлупе на 9%, что позволило рассчитать продолжительность доклинической стадии при БП 6±3 года. Основным недостатком методов функциональной нейровизуализации является их высокая себестоимость, что ограничивает их широкое применение в клинической практике [56, 89, 100].

Показана информативность исследования биоэлектрической активности мышц и соотносительный анализ параметров поверхностной (накожной) электромиограммы (ЭМГ) при БП. В покое ЭМГ при БП характеризуется высоковольтными колебаниями биопотенциала мышц по типу залповой активности, соответствующей ритму тремора, такой вид ЭМГ относится к III типу по Юсевич Ю.С. (1972), при этом амплитуда колебаний превышает норму в 3-4 раза. При этом достижение цели осуществляется дополнительной коррегирующей активностью, что регистрируется в частности в виде дополнительных вспышек на ЭМГ [31, 79, 92].

Изменения саккадических движений глаз (СДГ) при БП показаны в ряде исследований, причем большинство из них зарубежные. В частности анализ параметров саккадических движений глаз при БП показал большие, чем в норме средние значения латентных периодов (ЛП), замедление скорости саккад при БП [52, 79].

Выделяют пять основных типов движений глаз - это саккадические, следящие, вергентные движения, движения связанные с вестибулярным и оптокинетическим рефлексом. Саккадические движения глаз (СДГ.

саккады) - это быстрые скачкообразные движения глаз, скорости которых у человека могут достигать 800 угловых градусов в секунду.

Система регуляции движений глаз в рамках современных представлений достаточно сложно устроена. Достаточно широко признана теория включающая представление о четырех последовательных уровнях управления глазодвигательным актом [38, 71, 95].

Первый уровень - это комплекс глазодвигательных мышц и иннервирующие их пары (III, IV, VI) черепно-мозговых нервов.

Ко второму уровню глазодвигательной системы относятся различные структуры ствола головного мозга (ядра ретикулярной формации, структуры моста, ядра покрышки среднего мозга и др.). Упрощая всю систему можно выделить два основных центра. Часть парамедиальной ретикулярной формации моста (ПРФМ) отвечает за управление горизонтальными движениями глаз. Это подтверждается экспериментально: инактивация ПРФМ лидокаином вызывает наибольшие изменения при совершении горизонтальных движений глаз в сторону, ипсилатеральную аппликации анестетика.. Второй уровень регуляции ответственен за непосредственный запуск саккад, являясь так называемым стволовым генератором саккад [58, 86].

К третьему уровню систем глазодвигательного контроля относят верхние бугорки четверохолмия, базальные ганглии (в том числе черная субстанция и хвостатое ядро), латеральное коленчатое тело, некоторые ядра таламуса и мозолистое тело. Прежде всего, перечисленные структуры контролируют стволовой генератор саккад и другие системы второго уровня. Ключевую роль в механизме регуляции на данном уровне относят верхним бугоркам четверохолмия (ВБЧ). Так электрическая стимуляция глубоких слоев ВБЧ вызывает саккады определенных направлений и амплитуд в зависимости от места стимуляции. ВБЧ получает главные возбуждающие проекции от фронтального глазодвигательного поля (ФГП) и заднетеменной коры, а также тонически

ингибирующие проекции от ретикулярной части черной субстанции, что необходимо для адекватной фиксации взора на объекте [39, 75, 84].

К четвертому уровню регуляции относят различные области коры больших полушарий: зрительную (поле 17. 18. 19), теменную области, а также ФГП, префронтальное поле (поле 46) и дополнительное глазодвигательное поле (ДГП). Упрощая систему регуляции саккад четвертого уровня, можно сказать, что ведущую роль в генерации произвольных движений глаз играют ФГП и ДГП. Обе эти зоны имеют проекции в базальные ганглии, таламус. ВБЧ, а также независимую от ВБЧ проекцию в стволовой генератор саккад.

Таким образом, строение и механизмы регуляции создают объективные предпосылки возможности применения методов регистрации СДГ для получения параметров оценки выраженности дисфункции дофаминергической системы при БП [57].

1.5. Принципы лечения БП, терапия начальных проявлении заболевания

К основным направлениям лечения БП относятся: фармакотерапия, медико-социальная реабилитация, лечебная физкультура, нейрохирургическое лечение [63].

Рассмотрим основные принципы фармакотерапии при БП. Так как при БП этиология заболевания окончательно не определена, в фармакотерапии возможны только методы патогенетического и симптоматического лечения. В группе средств патогенетической терапии принято выделять препараты с предполагаемыми нейропротективными свойствами. К ним относят препараты антиоксидантного действия (токоферол, глутатион, тиоктовая кислота, дефероксамин, ингибиторы МАО типа В - селегилин (юмекс, депренил, лазабемид)), агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы транспорта дофамина (мазиндол), антагонисты возбуждающих аминокислот (амантадин - антагонист NMDA-

рецепторов, рилузол, рамацемид, будипин), противовоспалительные средства (ингибиторы NO-синтазы, иммунофилины, талидомид), трофические факторы, мозговой фактор роста, фибробластный фактор роста, Gm1 ганглиозид), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, коринфар), антиапоптозные агенты (ингибиторы капсазы, десметилселегилин) [53, 69, 91].

В настоящее время из данной группы в клинической практике преимущественно применяют ингибиторы MAO типа В - селегилин. антагонист NMDA-рецепторов - амантадин (ПК-Мери, мидантан, симметрел) и агонисты дофаминовых рецепторов.

К средствам патогенетического лечения также можно отнести холинолитики тригексифенидил (циклодол, паркопан), бензтропин (когектин), бипериден (акинетон), которые снижая активность холинергической системы в условиях относительного ее преобладания над дофаминергической при БП, восстанавливают баланс между этими системами регуляции [37, 63]

В последнее время появились данные о возможности применения антагонистов аденозиновых рецепторов в терапии БП.

К симптоматическим средствам условно относят препараты, непосредственно влияющие на обмен дофамина. Основываясь на современных представлениях функционирования нейротрансмиттерной передачи (синапса), основные направления активации дофаминергической передачи при БП можно представить следующим образом:

1. Повышение синтеза дофамина (препараты Л-ДОФА)
2. Стимуляция высвобождения дофамина из везикул пресинаптического окончания (амантадин)
3. Торможение катаболизма дофамина (ингибиторы MAO типа В (селегилин), ингибиторы КОМТ (толкапон, энкапон))

4. Торможение обратного захвата дофамина пресинаптическим окончанием (амантадин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин))
5. Прямая стимуляция дофаминергических рецепторов (агонисты дофаминовых рецепторов)

Заместительная терапия (первое направление) при БП в настоящее время является основной при развернутой стадии БП. В связи с тем, что дофамин не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), был синтезирован его предшественник Л-ДОФА, который проходит через ГЭБ и метаболизируется в головном мозге под действием ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) в дофамин [45, 47, 88].

На мышцах был показан нейротоксический эффект леводопы, другие авторы токсический эффект леводопы отрицают, третьи говорят о том, что нейротоксический эффект не выявляется в эксперименте из-за компенсаторной активации естественных антиоксидантных систем, например глутатиона.

В частности, если для препаратов леводопы обсуждается наличие нейротоксического эффекта, то для ряда лекарственных средств обсуждается наличие нейропротекторного эффекта [64, 89]

Лечение рекомендуется назначать не позднее первого года болезни, когда есть уверенность в диагнозе БП. Лечение начинается с монотерапии. При этом препаратами первого ряда могут быть ингибиторы МАО типа В. амантадин. холинолитики или агонисты дофаминовых рецепторов. Лечение начинают с субпороговых доз, с постепенным подбором оптимальной индивидуальной дозы в течение 3-4 недель.

На выбор препарата при монотерапии влияет выраженность функциональных нарушений. Если качество жизни пациента существенно не нарушено, в начале терапии можно ограничиться назначением селегилина и нелекарственными методами (ЛФК, психотерапия). При наличии функциональных нарушений, значение имеет возраст пациента и

степень сохранности когнитивных функций. В частности пациентам без когнитивных расстройств моложе 50 лет выбирают один из препаратов первого ряда. В возрасте от 50 до 60 лет, терапию начинают с агонистов дофаминовых рецепторов или амантадина. В возрасте старше 70 лет и особенно при наличии когнитивных нарушений терапию можно сразу начинать с препаратов леводопы [38, 47, 97].

В настоящее время в рамках терапии начальных проявлений БП большой интерес представляет относительно новый класс лекарственных препаратов - агонисты дофаминовых рецепторов. Этот класс лекарственных препаратов имеет ряд преимуществ. Часть из них обусловлена фармакодинамикой данных препаратов. В частности этот класс препаратов действует непосредственно на дофаминовые рецепторы, а следовательно, теоретически их действие, в отличие от препаратов леводопы, не зависит от состояния пресинаптических дофаминергических нейронов, число которых уменьшается по мере прогрессирования БП [57]. Имеется ряд фармакокинетических преимуществ. Все это препятствует развитию вторичных изменений в виде клинического патоморфоза заболевания с формированием дискинезий и моторных флюктуации [46, 90].

Эффект агонистов дофаминовых рецепторов во многом зависит от типа дофаминовых рецепторов, на которые они воздействуют (типы рецепторов описаны выше). Основной терапевтической мишенью при БП являются D2-рецепторы. Агонисты дофаминовых рецепторов по своей фармакодинамике и фармакокинетике не однородны, что обуславливает их выбор в зависимости от конкретной ситуации. По химическому составу их делят на производные эрготамина (эрголиновые) (бромокриптин. лизурид. перголид, каберголин) и неэрголиновые производные (прамипексол. ропинирол. тидомет форте). Эрголиновые производные гораздо чаще вызывают такие побочные эффекты, как легочный и ретроперитонеальный фиброзы, синдром Рейно. эритромелалгия. При

этом рядом исследований продемонстрированы некоторые преимущества перголида, ропинирола, карбеголина и прамипексола над бромокринтином. что может быть обусловлено более высокими дозами бромокриптина. необходимыми для достижения такого же результата [52].

Среди наиболее характерных периферических побочных эффектов агонистов дофаминовых рецепторов выделяют расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, диспепсии, а также со стороны сердечно-сосудистой системы в виде постуральной гипотензии и развития аритмии. К центральным побочным эффектам относят нарушения сна, приступы дневной сонливости, галлюцинации и психозы (чаще у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями) [53, 95]

Тидомет форте, являясь незрголиновым агонистом дофаминовых рецепторов, имеет ряд отличий в фармакодинамике и фармакокинетике. Он обладает сродством преимущественно к D₂/D₃-дофаминергическим рецепторам. Т.е. тидомет форте облегчает норадренергическую трансмиссию в головном мозге.

Анализ фармакокинетических свойств тидомет форте говорит о том, что период полувыведения препарата в среднем 21 час, эффективность тидомет форте коррелирует с концентрацией препарата в плазме, т.е. отмечается дозозависимый эффект [47, 78].

Таким образом, теоретически тидомет форте может воздействовать на основные двигательные расстройства при БП такие как тремор, ригидность и гипокинезия путем модуляции активности нигростриарной дофаминергической системы, а также симптомов, в патогенезе которых отводится определенная роль дисфункции норадренергических систем регуляции (постуральные расстройства, расстройства ходьбы, вегетативные расстройства) [37, 58].

Эффективность тидомет форте в отношении основных двигательных расстройств при БП показана в ряде исследований. Так при монотерапии выраженность тремора по данным разных авторов

уменьшается на 30-59%, ригидность на 24-31%, гипокинезия на 18-47%. В комбинации с препаратами леводопы выраженность тремора уменьшается на 18-72%, ригидность на 27-66%, гипокинезия на 30-72%. Многие авторы отмечают преимущественное влияние на тремор. В ряде исследований показана возможность влияния тидомет форте на уменьшение выраженности постуральных расстройств и нарушения ходьбы на 11-28%. Исследуется влияние тидомет форте на уменьшение когнитивного дефицита у пожилых и при БП. Сравнение эффективности добавления к терапии леводопой тидомет форте (в дозе 750/75 мг/сут.) или бромкриптина (25 мг/сут.) показало отсутствие статистически значимых различий по силе влияния на двигательные расстройства, при лучшей переносимости терапии тидомет форте. Определенное значение может иметь различная продолжительность терапии тидомет форте от 3 до 6 мес. при монотерапии и до 12 мес. на фоне терапии леводопы [104]

Побочные эффекты тидомет форте можно разделить на периферические и центральные. К периферическим относят наиболее часто встречаемые расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, редко рвоты и со стороны сердечно-сосудистой системы в виде ортостатической гипотензии.

Эффективность проводимой терапии определяется во многом индивидуальной чувствительностью к препаратам, оценивать которую принято клинически. Клинические методы оценки эффективности терапии достаточно хорошо разработаны рядом авторов [35, 56, 89, 93].

Наряду с клиническими методами разрабатываются методы количественной оценки с помощью инструментальных методов исследования. Одним из перспективных направлений являются методы функциональной нейровизуализации. Рядом авторов разработаны количественные характеристики ЭМГ, позволяющие количественно оценивать в первую очередь тремор и ригидность, в меньшей степени гипокинезию [59].

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 86 пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона, из которых 52 женщины и 34 мужчины, средний возраст 59, 3±2, 2 лет (минимум 32 года, максимум - 77 лет), средняя продолжительность заболевания 2, 2±0, 4 лет. Диагноз ставился согласно клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании:

1. Синдром паркинсонизма:

- наличие гипокинезии (замедленность инициации произвольных движений с прогрессирующим снижением скорости и амплитуды повторных движений)
- наличие, по меньшей мере, одного из следующих симптомов: мышечная ригидность, тремор покоя 4-6 Гц, поструральная неустойчивость не связанная со зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией.

2. Критерии исключения болезни Паркинсона:

- Наличие в анамнезе повторных инсультов со ступенеобразным прогресс и рованием симптомов паркинсонизма, повторные черепно-мозговые травмы или достоверный энцефалит. Окулогирные кризы. Лечение нейролептиками перед дебютом болезни. Длительная ремиссия. Строго односторонние проявления в течение более 3-х лет. Супрануклеарный паралич взора. Мозжечковые знаки. Раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности. Раннее появление выраженной деменции. Симптом Бабинского. Наличие церебральной опухоли или открытой (сообщающейся гидроцефалии). Негативная реакция на большие дозы Л-ДОФА (если исключена мальабсорбция). Интоксикация МФТП.

3. Критерии, подтверждающие болезнь Паркинсона (для достоверного диагноза необходимо наличие трех и более симптомов):

- Одностороннее начало проявлений болезни. Наличие тремора покоя. Постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь. Хорошая реакция (70-100%) на Л-ДОФА. Прогрессирующее течение заболевания. Наличие выраженной дискинезии, индуцированной Л-ДОФА.

Для оценки стадии заболевания использовалась шкала Хен-Яр (Hoehn M. & Yahr M., 1967), в соответствии с которой основную группу составили пациенты с начальными проявлениями БП: I стадия - 34 пациента. 2 стадия - 28 пациентов, группу сравнения составили пациенты с 3 стадией, имеющие развернутую клиническую картину БП - 24 пациента. Распределение больных на группы, а также средний возраст и длительность заболевания в каждой группе представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов по полу, возрасту и длительности заболевания в соответствии со стадией БП (по Хен-Яр)

Группы	Основная группа		Группа сравнения
	1 ст. (n=34)	2 ст. (n=28)	
Стадия по Хен-Яр	1 ст. (n=34)	2 ст. (n=28)	3 ст. (n=24)
Половой состав	м=14(41, 1%)	м=10(35.7%)	м=10(41.7%)
	ж=20(58.9%)	ж=18(64.3%)	ж=14(58.3%)
Возраст, (годы)	57, 5±3, 3	57, 2±4, 6	62.8±4, 2
Длительность заболевания, (годы)	1.7±0.4	2, 3±0, 8	2.7±1.1

Достоверных различий в возрасте, длительности заболевания и по полу между группами не выявлено.

Возрастная структура обследованных пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Распределение пациентов по возрасту в соответствии со стадией БП
(по Хен - Яр)**

Группа	Стадия по Хен-Яр	Возрастные группы (п)					
		<40 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	>70лет	всего
Основная	1	0	7	11	15	1	34
	2	1	6	9	10	2	28
Сравнения	3	0	1	8	8	7	24

Большинство пациентов находились в возрастной группе от 50 до 70 лет. Более молодые пациенты имели 1 -2 стадии заболевания, более пожилые - 3 стадию БП (по Хен-Яр).

2.2. Характеристика методов исследования

2.2.1. В настоящем исследовании стадия БП определялась с помощью:

- Шкалы М.Ноеhn, М.Yahr(1967), которая представляет собой градацию БП на 5 стадий;

0 - нет признаков болезни Паркинсона;

1 - односторонние проявления;

2 - двусторонние проявления без расстройства равновесия,

3 - умеренные или средней тяжести двусторонние проявления, небольшая постуральная неустойчивость, но пациент не нуждается в посторонней помощи;

4 - выраженные нарушения, но еще может стоять и ходить без посторонней помощи,

5 - в отсутствие посторонней помощи прикован к креслу или кровати.

2.2.2. Степень тяжести оценивалась с использованием:

- **унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений болезни Паркинсона (Unified Parkinsons Disease Rating Scale - UPDRS) 3 версия [122].**содержащей 42 признака и состоящей из следующих разделов. I раздел: мышление, поведение, настроение - характеризует нейропсихологическое состояние пациента, II раздел - повседневная активность, III раздел - двигательные нарушения, IV раздел - осложнения лечения. Каждый признак оценивается от 0 до 4 баллов. Уменьшение общего балла оценивается в качестве положительной динамики.

2.2.3. Оценка выраженности двигательных нарушений проводилась с помощью:

- **раздела III шкалы UPDRS,** который включает в себя оценку всех основных двигательных расстройств БП. Уменьшение общего балла оценивается в качестве положительной динамики.

- **показателя PIGD(Postural Instability and Gait Disorder)** применялся для комплексной оценки постуральных расстройств, включающих в себя нарушения ходьбы и постуральную неустойчивость. Вычисляется с помощью подпунктов шкалы UPDRS: 13-падения, 14-застывания, 29-походка, 30-постуральная неустойчивость. Уменьшение балла PIGD оценивается в качестве положительной динамики в состоянии пациента.

2.2.4. Оценка вегетативных нарушений проводилась с помощью:

- **Шкалы вегетативных нарушений (Центр Экстрапирамидных заболеваний МЗ РФ)** шкала оценивает выраженность вегетативных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, выраженность потоотделения, патологии зрачковых реакций в баллах. Степень вегетативных нарушений

оценивается по общему баллу; 1-7 - легкие, 8-14 - средней тяжести, 15-22 тяжелые вегетативные нарушения.

2.2.5. Повседневная активность оценивалась с использованием:

- **раздела II шкалы UPDRS**
- **шкалы повседневной активности (ADL, Schwab & England)**, которая в процентах оценивает потребность пациента в посторонней помощи. Степень активности варьирует от 100% (не нуждается в посторонней помощи, способен выполнять любую домашнюю работу без каких либо затруднений, практически нормален, не осознает каких либо расстройств) до 0% (прикован к постели, не контролирует вегетативные функции)

2.2.6. Оценка когнитивных нарушений проводилась с помощью:

- **Краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination MMSE (Folstein и соавт., 1975))** относится к наиболее распространенным в настоящее время тестам, предназначенным для скрининг-исследования когнитивных функций. Тест включает оценку ориентации, восприятия, внимания и счета, памяти, речевых расстройств, чтения и письма. Методология использования теста предполагает подсчет суммарного балла по всей шкале, при этом балл, равный 24, считается пограничным между нормой и патологией. Максимально возможное значение балла составляет 30. Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций.

2.2.7. Исследование аффективных нарушений проводилось с помощью:

- **Шкалы оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) (Hamilton M., 1959)**. Эта шкала является одной из наиболее

распространенных для оценки тяжести тревоги. Шкала состоит из 14 пунктов, которые отражают как аффективные, так и соматические проявления тревоги. Вопросы касаются состояния пациента за определенный период времени (дни, недели). По каждому вопросу выбирается наиболее соответствующий состоянию пациента ответ, значение балла ранжируется от 0 до 4, суммарный балл может принимать значения от 0 до 56. Суммарный балл от 0 до 7 обычно расценивается как отсутствие тревоги, 8-19 баллов - умеренно выраженная тревога, 20 баллов и выше - выраженная тревога. Терапия считается эффективной, если в результате лечения суммарный балл снижается на 50% и более от исходного уровня.

- **Шкалы оценки депрессии Монтгомери - Айсберга (MontgoMen- Asberg DepressionScale).** Выбор этой шкалы определяется ее высокой чувствительностью в отношении динамики симптомов депрессии. Шкала предназначена не только быстро и точно выявлять наличие депрессии, но и оценивать изменение тяжести состояния в результате терапии. Шкала состоит из 10 пунктов, в каждом из которых есть варианты утверждений, оценивающиеся в баллах от 0 до 6. Соответственно суммарный балл может варьировать от 0 до 60. Клинически выраженная депрессия предполагается, если суммарный балл превышает 15. Терапия считается эффективной, если в результате лечения суммарный балл снижается как минимум на 50% от исходного.

2.2.8. Оценка качества жизни проводилась с помощью:

- **Опросника состояния качества жизни больных болезнью Паркинсона (Parkinsons Disease Quality of Life Questionnaire- 39 (PDQ-39)).** Шкала состоит из 39 вопросов, которые распределены по гюдшкалам посвященным двигательной активности, повседневной активности, эмоциям, стигмам (ригидным убеждениям, касающимся ограничений в поведении в общественных местах), социальной активности,

когнитивным нарушениям, общению, физическому дискомфорту. Каждый пункт оценивается в баллах от 0 до 4. На заключительном этапе анализа определяется суммарный индекс - общий индекс статуса здоровья, который рассчитывается по формуле:

$$\text{общий индекс статуса здоровья} = \frac{\text{сумма баллов шкалы}}{4 \times 39} \times 100$$

Примечание: 4-максимальный балл за вопрос
39 - количество вопросов

Уменьшение общего индекса здоровье свидетельствует об улучшении качества жизни пациента.

Возможен расчет индекса по каждой подшкале

$$\text{Суммарный индекс подшкалы} = \frac{\text{сумма баллов подшкалы}}{4 \times \text{количество вопросов подшкалы}} \times 100$$

2.2.9. Метод компьютерной электромиографии со спектральным анализом

Для оценки двигательной активности человека (в том числе и тремора) используются различные инструментальные методы. Так изменение суставного угла регистрируется с помощью различных датчиков (индукционных, емкостных, тсизомстрических и т.п.) и иписывается в виде мехалограммы. Исследование электрической активности мышцы проводятся электромиографией.

Выбор способа регистрации зависит от задач и целей исследования. В рамках данного исследования, посвященного оценке проявлений НИ, когда в патологических процесс вовлечены преимущественно центральные механизмы регуляции, применение методов игольчатой ЭМГ мало информативны, так как оценивают преимущественно состояние нервно-мышечной передачи и «периферического» мотонейрона. Поверхностная интегральная ЭМГ

потопляет проводить откнку общео уровня активности мыши на рахтичиых лапах ратаи вас мото мышечного усилия. Задача усложняется, когда возникает вопрос инструментальной регистрации параметров тремора, к сожалению, как покатали предыдущие исследования, первичные интегральные ЭМГ такой информации, по крайней мерс в явном виде, не содержат. обраом. полученный сигнал ЭМГ требует определенной фильтрации и преобразования.

В работе применялся метод спектральной спектромиографии (СЭМГ). ратработанный в Институте проблем у правления РАИ. Особенностью метода является возможность анализа частотных составляющих ЭМГ, лежащих в полее от 0 до 40 Гц, т.е. в пределах частотных возможностей исследуемых суставов, в том числе и возможность анализа тремора покоя при БП с частотой 3-7 Гц, что согласовыволось с целью нашего исследования.

В каждом спектре автоматически выделялись следующие параметры

- 1) частота пика (**F_p**) тначение частоты (Гц) максимальной точки спектра, те доминирующей в спектре частоты,
- 2) мощность пика ($A^2_{\text{пик}}$) - мощность (мкВ^2) максимальной точки спектре (доминирующей частоты);
- 3) мощность нулевой составляющей спектра A^2_0 - характеризующая средний уровень напряжения мышц (мкВ^2),
- 4) $A^2_{\text{пик}}$ - средняя мощность всех составляющих частот спектра и исключением $A^2_{\text{пик}}$ и A^2_0 .

По 20 спектрам, получаемым для каждой обследуемой мышцы в ретультате обследования пациента, строились средние спектры для каждой мышцы.

Проводилась статистическая обработка подученных спектральных параметров, с вычислением для каждой исследуемой мышцы следующих показателей.

Для оценки различия показателей до и после проведения курса фармакотерапии использовались непараметрические критерии для выборок с попарно связанными вариантами - критерий Вилкоксона.

2.2.10. Метод регистрации саккадических движений глаз на основе монокулярной электроокулографической методики

Как было показано в обзоре литературы, СДГ являются отдельным контуром регуляции системы движения. Это создает предпосылки возможности регистрации параметров саккад с целью количественной оценки выраженности двигательных нарушений при БП. К параметрам, характеризующим СДГ, относятся **латентный период (ЛП)** - интервал времени от смены положения значимых зрительных стимулов до начала осуществления саккады. В данный период времени происходят следующие основные процессы: получение и анализ зрительной информации, переключение внимания, принятия решения, программирование параметров саккад активация мышц глаза. В результате многочисленных опытов по изучению зрительно-вызванных саккад при различных условиях стимуляции была разработана классификация саккад по длительностям их латентных периодов.



Рис. 3. Распределение латентных периодов саккадических движений глаз в норме.

В современной модификации с учетом распределения ЛИ саккад (рис 3), а также задач данного исследования целесообразно выделить три основных класса саккад: экспресс-саккады (ЛП=90-140мс), быстрые (ЛП=141-190 мс) и медленные (ЛП=191-500 мс) регулярные саккады.

К другим параметрам саккад относят **время перемещения в юра (Т)** - определяется как период времени между началом смещения взора до начала фиксации взора на цели. **Доля мультисаккад**- это доля таких СДГ, когда для достижения зрительной цели выполняется не одна, а несколько, следующих друг за другом саккад меньшей амплитуды (рис. 4). Фактически этот параметр отражает точность СДГ.

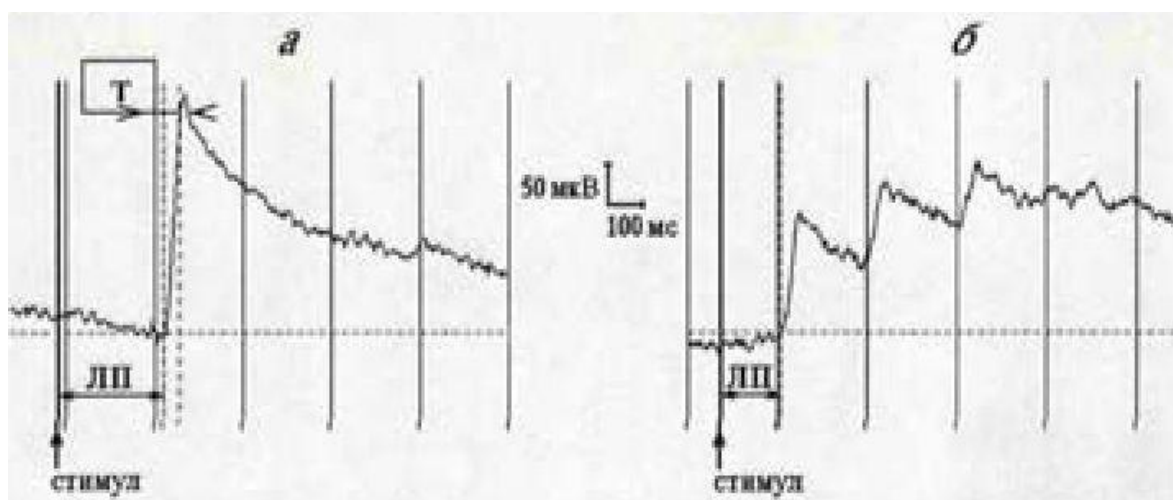


Рис. 4. Запись саккадических движений глаз, выполнена с применением электроокулографической методики. а — одиночная саккада. б - мультисаккада ЛП - латентный период саккады. Т - время перемещение взора.

Большое значение при оценке параметров саккад имеет выбор методики формирования зрительного стимула, от которой зависит различная степень вовлеченности процессов внимания. Согласно трехпетлевой теории программирования саккад, процессы связанные с участием внимания наблюдаются в течение периода фиксации взора между двумя саккадами. После завершения саккады (взор направлен на объект),

наблюдается во время лечения внимания с одновременной фиксацией взгляда, что необходимо для восприятия зрительной информации и анализа цели.

В ряде работ было показано, что степень вовлеченности внимания зависит от метода формирования зрительного стимула. Так в исследованиях с одношажным изменением положения стимулов (т.е. изначально взор устанавливается на первом, фиксационном стимуле, затем появляется второй, периферический стимул, в направлении которого осуществляется саккада) выделяют две экспериментальные парадигмы, в которых можно оценить вклад процессов внимания в организацию СДГ (рис. 5).

OverlapTask- периферический стимул T2 предъявляется до выключения фиксационного стимула T1.

GapTask- периферический стимул T2 предъявляется через 200 мс после выключения фиксационного стимула T1 [108].

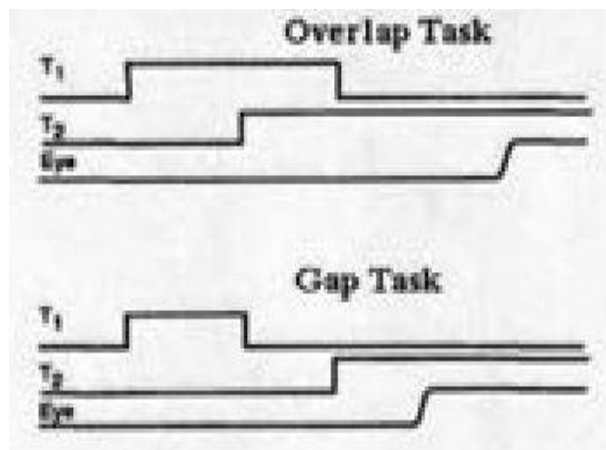


Рис. 5. Основные экспериментальные схемы предъявления зрительных стимулов

В первой парадигме периферический стимул предъявляется до гашения точки фиксации. В течение некоторого времени (overlap, «перекрытие») в зрительном поле присутствуют оба стимула. В данной ситуации программирование саккады начинается при конкурирующем предъявлении двух зрительных стимулов ЛП саккад при этом увеличены. Можно предположить, что в парадигме «перекрытия» такая конкуренция приводит к увеличению длительности сдвига внимания к новой цели, которое и обеспечивает удлинение ЛП саккад.

Во второй схеме предъявление периферического зрительного стимула происходит через некоторое время *после момента выключения точки фиксации* (*gap* «задержка»). ЛП саккад при этом укорачиваются, причем регистрируется значительное количество саккад с короткими ЛП 80-120 мс (экспресс-саккады). В данном случае можно допустить, что во время задержки происходят некоторые процессы, не требующие зрительной афферентации, в частности сброс внимания.

Учитывая цели нашего исследования, целесообразно применять схему зрительной стимуляции с задержкой между фиксационным и периферическим стимулом, в условиях которой влияние процессов переключения внимания на ЛП минимальны, а также условия максимально благоприятны для формирования экспресс-саккад.

Методика осуществляется следующим образом. Во время обследования пациент находится в затемненной, звукоизолированной, экранированной камере в положении сидя. Кресло оборудовано подголовником, исключая движения головы СДГ регистрируют согласно монокулярной электроокулографической методике. Для регистрации горизонтальных СДГ чашечковые электроды диаметром 10 миллиметров накладывают у наружного (височного) и внутреннего (у переносицы) краев правого и левого глаза. Для регистрации вертикальных СДГ чашечковые электроды накладывают у верхнего (над бровью) и нижнего краев правого и левого глаза. Референтный электрод размещают в точке Fz. При регистрации электроокулограммы используют постоянную времени 1.5 с. Аналого-цифровое преобразование электрических сигналов производят с частотой 512 Гц.

Обработку электроокулограммы проводят с использованием интегрированной системы «CONAN». В отобранных безартефактных реализациях оценивались следующие параметры СДГ. **Латентный период (ЛП)**-период времени от момента включения периферического стимула до начала саккады. В зависимости от длительности ЛП, выделялись три

класса саккад (в связи с различными физиологическими механизмами их формирования): **экспресс-саккады (ЭС)** длительностью ЛП=90-140 мс, **быстрые саккады (БС)**– ЛП=141-190 мс и **медленные саккады (МС)** – ЛП=191-500 мс. Предугадывающие саккады с ЛП меньше 90 мс из исследования исключались. **Время перемещения взора (Т)** определяется как период времени между началом саккады и ее завершением. **Доля мультисаккад** -определялась доля таких СДГ, когда для достижения зрительной цели выполняется не одна, а несколько, следующих друг за другом саккад меньшей амплитуды (мультисаккадность).

Далее для каждой схемы предъявления зрительных стимулов статистически сравнивают значения ЛП, Т, доли мультисаккад. соотношения классов саккад до начала лечения с нормой, а также в ходе терапии. Определяют средние значения, ошибку среднего. Проводят статистический анализ используя непараметрические критерии.

2.2.11. Оценка эффективности и безопасности агониста дофаминовых рецепторов - тидомет форте у больных с БП

Тидомет форте является неэрголиновым агонистом преимущественно D₂/D₃- дофаминергических рецепторов. Особенностью фармакодинамики данного препарата является то, что он блокирует пресинаптические α₂-норадренергические рецепторы, и тем самым облегчает норадренергическую трансмиссию в головном мозге. В ряде исследований показано наличие возможного нейропротекторного действия тидомет форте. Средняя эффективная доза тидомет форте при БП составляет 750/75 мг в сутки.

Пациенты выше описанных групп (см раздел 2.1) получали тидомет форте по следующей схеме I неделю – 250/25 мг вечером после еды. 2 и 3 нед – 500/50 мг/сут (утром и вечером после еды), начиная с 4 нед 750/75 мг/сут (3 раза в день после еды).

Для оценки безопасности тидомета форте в ходе клинического исследования пациентам проводилась электрокардиограмма, лабораторные анализы (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) до лечения и в ходе терапии.

Оценка текущего эффекта фармакотерапии проводилась с помощью показателя степени текущего эффекта (в баллах) (Федорова К.В.). Он вычисляется на основании изменения степени тяжести по шкале UPDRS в процентах от исходного уровня. Полученные данные в процентах переводятся в систему баллов (см табл. 3). Максимальная степень улучшения 6 баллов.

Таблица. 3.

Оценка текущего эффекта фармакотерапии по динамике показателей шкалы UPDRS

Динамика показателей шкалы UPDRS(% от исходных величин)	Показатель степени текущего эффекта фармакотерапии (баллы)
1-15	1
16-30	2
31-45	3
46-60	4
61-75	5
76-100	6

2.2.12. Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 6.0 с использованием описательной статистики, непараметрических методов анализа (Mann-Whitney U, Wilcoxon) рангового корреляционного анализа (по Spearman), однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Данные клинических методов исследования

Степень выраженности суммарных двигательных нарушений и отдельных клинических проявлений оценивалась по разделу III шкалы UPDRS «Двигательные нарушения» (табл. 4).

Таблица 4

**Выраженность двигательных расстройств пациентов с БП
(по разделу III шкалы UPDRS)**

Двигательные симптомы	Основная группа		Группа сравнения
Стадия БП (по Хен-Яр)	1 ст. БП (n=34)	2 ст. БП (n=28)	3 ст. БП (n=24)
Раздел UPDRS	18.2±1.5	32.7±3.1	39.2±2.5
Гипокинезия	10.1±0.9	17.1±2.5	21.1±3.1
Ригидность	3.3±0.6	7.7± 1.8	9, 3±2, 2
Тремор покоя	2.3±0.5	3.9±1.1	4.1±1.4
Постуральные расстройства (PIGD)	1.10±0.20	1.92±0.48	3.17±0.41

3.2. Оценка клинических проявлений БП до начала терапии

В основной группе пациентов с начальными проявлениями БП (1 и 2 ст. БП по Хен-Яр) средний балл у пациентов с 1 ст. БП составил 11.2±1.5 балла, 2 ст. БП - 32, 7±3, 1 балла. Из клинических проявлений у всех пациентов выявлялась гипокинезия, ригидность и нарушения ходьбы, тремор покоя наблюдался у 32 (94%) пациентов с 1 ст. БП и у 27 пациентов (96%) с 2 ст. БП, постуральная неустойчивость не наблюдалась. У пациентов с 1 ст. БП клинические симптомы проявлялись на одной стороне тела, во 2 ст. БП - носили двусторонний характер.

Выраженность клинических проявлений также проводилась по рюдслу III шкалы UPDRS. Гипокинезия появлялась гипомимией, редким миганием, гипофонией, микрографией, замедленностью движений, затруднением начала движения, нарушением последовательных движений в виде уменьшения амплитуды и скорости движения, ахейрокннезом, шаркающей походкой. Выраженность гипокинезии составила 1 ст. 10, 1 ± 0.9 балла, 2 ст. 17, 1 ± 2.5 балла. Ригидность проявлялась повышением мышечного тонуса по пластическому типу, преимущественно в дистальных отделах конечностей. Выраженность ригидности составила 1 ст. 3.3 ± 0.6 балла; 2 ст. 7.7 ± 1.8 балла. Тремор покоя наблюдался в дистальных отделах конечностей. Выраженность тремора покоя составила 1 ст. 2.3 ± 0.5 балла, 2 ст. 3, 9 ± 1.1 балла. Нарушения ходьбы проявлялись микробазией, шаркающей походкой, оценивались по комплексному показателю RIGD, при этом средний балл составил 1 ст. 1.10 ± 0.20 балла; 2 ст. 1, 92 ± 0 , 48 балла.

В группе сравнения с выраженными клиническими проявлениями (3 ст. БП по Хен-Яр) выраженность суммарных двигательных нарушений составила 39.2 ± 2.5 балла. Из клинических проявлений у всех пациентов выявилась двусторонняя гипокинезия и ригидность, нарушения ходьбы, постуральная неустойчивость, у 23 пациентов (96%) тремор покоя. Эти нарушения были выражены в большей степени, чем в предыдущей группе.

Выраженность гипокинезии составила 21.1 ± 3.1 балла, ригидности - 9.3 ± 2.2 балла, тремора покоя - 4.1 ± 1.4 балла, постуральных расстройств (нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости) по комплексному показателю RIGD - 3.17 ± 0.41 балла.

3.3. Оценка двигательных нарушений у пациентов с БП

Оценка корреляции выраженности двигательных нарушений при БПс другими клиническими проявлениями и изменением качества жизни пациентов представлена в табл. 5.

Таблица 5

Сопоставление выраженности двигательных расстройств с нарушениями в повседневной активности, аффективными, вегетативными расстройствами пациентов с БП

	Двигательные нарушения по разделу III шкалы UPDRS				
	Тремор покоя	Ригидность	гипокинезия	Расстройства ходьбы	Постуральная неустойчивость
Стадия БП (по шкале Хен-Яр)	0.3**	0.7***	0,8***	0.6***	0.7***
Раздел II шкалы UPDRS	0.6***	0.4*	0.6***	0,5***	0.6***
Шкала Schwab & England	-0.6***	-0,4***	-0,7***	-0.6**	-0.6***
Шкала MMSE	-	-	-	-	-
Ориентация	-	-	-	-	-
Восприятие	-	-	-	-	-
Восприятие и счет	-	-	-	-	-
Память	-	-	-	-	-
Речь, чтение, письмо	-	-0.4*	-0,3*	-0,4**	-0,6***
Шкала депрессии MADRS	0.3*	0.4*	0.4*	0.3*	0.3*
Шкала тревоги Гамильтона	0.5*	0,3*	0,3*	-	0,4*
Вегетативные расстройства	-	-	-	0,4*	0,4*
Шкала PDQ-39	0.5*	-	0.5***	0,3*	0.4**
Мобильность	-	-	0,6***	0,5***	0.6***
Повседневная активность	0,3*	0,3*	0.5***	0,4**	0.4**
Эмоция	0,5*	-	-	-	-
Стигмы	0.7**	0,3*	-	-	0,3*
Социальная активность	-	-	-	-	-
Когнитивные нарушения	-	-	-	-	-
Общение	-	-	-	-	-
Физический дискомфорт	-	-	0,3*	-	-

Как видно из таблицы, выраженность суммарных двигательных нарушений, по разделу III шкалы UPDRS коррелировала со стадией заболевания по шкале Хен-Яр ($r=0,9$ $p<0.001$, прямая сильная связь). Причем в большей степени стадию заболевания по Хен-Яр (фактически степень тяжести) определяла выраженность гипокинезии ($r=0.8$ $p<0.001$,

прямая сильная связь), ригидности ($r=0.7$ $p<0,001$, прямая сильная связь) и постуральной неустойчивости ($r=0.7$ $p<0,001$, прямая сильная связь). В меньшей степени расстройства ходьбы ($r=0,6$ $p<0.001$, прямая связь средней силы) и выраженность тремора покоя ($r=0,3$ $p<0.01$, прямая слабая связь).

В меньшей степени и только с разделом «Речь, чтение и письмо» по типу обратной связи коррелировали расстройства ходьбы ($r=-0.4$ $p<0.01$ связь средней силы), выраженность ригидности ($r=-0.4$ $p<0.05$, связь средней силы) и гипокинезии ($r=-0.3$ $P<0.05$, слабая связь).

Отмечались прямые корреляции выраженности суммарных двигательных нарушений с выраженностью аффективных расстройств по шкале депрессии MADRS ($r=0.4$ $p<0.05$, связь средней силы) и шкале тревоги Гамильтона ($r=0.4$ $p<0.05$, связь средней силы). Выраженность ригидности и гипокинезии коррелировали в большей степени со шкалой депрессии MADRS ($r=0.4$ $P<0.05$, связь средней силы) и в меньшей со средним баллом по шкале тревоги Гамильтона ($r=0.3$ $P<0.05$, слабая связь). Выраженность тремора покоя и постуральной неустойчивости коррелировала со шкалой тревоги Гамильтона ($r=0.5$ и $r=0.4$, с $p<0.05$, соответственно, связь средней силы) и шкалой депрессии MADRS ($r=0.3$ $p<0.05$, слабая связь). Слабая прямая связь отмечалась между расстройствами ходьбы и шкалой депрессии MADRS ($r=0,3$ $p<0.05$).

Также выраженность суммарных двигательных расстройств коррелировала по типу прямой связи с выраженностью снижения качества жизни пациентов по шкале PDQ-39 ($0,6$ $p<0.01$; связь средней силы). И в частности с ее подразделами, посвященными ограничению передвижения в пространстве («Мобильность» $r=0.5$ $p<0.001$, связь средней силы), затруднениям в повседневной активности («Повседневная активность» $r=0.5$ $p<0.001$, связь средней силы) и ригидными убеждениями («Стигмы» $r=0,4$ $p<0.05$). С общим баллом по шкале качества жизни PDQ-39 коррелировала по типу связи средней силы выраженность тремора ($r=0.5$

$p < 0.05$) и гипокинезии ($r = 0.5$ $p < 0.001$), выраженность постуральной неустойчивости ($r = 0.4$ $p < 0.01$). Слабая связь отмечалась между данной шкалой и расстройствами ходьбы ($r = 0.3$ $p < 0.05$). Расстройства ходьбы и выраженность постуральной неустойчивости коррелировали с выраженностью изменений по шкале вегетативных расстройств ($r = 0.4$ $p < 0.05$).

При оценке дебюта заболевания (табл. 6) обнаружено, что в 33% случаев первоначально вовлекались левые конечности, в 67% случаев правые (различия значимы с $p > 0.001$).

Таблица 6

Распределение пациентов с БП в зависимости от стороны дебюта БП

Сторона дебюта	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Средняя длительность заболевания (лет)	Раздел III UPDRS
Левосторонняя	28 (33%)	58.7±11	1.9±1.2	27.5±11.4
Правосторонняя	58 (67%)* ** *	59.8±9.3	22±1.7	28.9±12.7

различия между долями по Z-критерию с поправкой Йэйтса на непрерывность статистически значимы с *- $p < 0.05$; **- $p < 0.01$; ***- $p < 0.001$

При этом различия между пациентами в зависимости от стороны дебюта БП по среднему возрасту, средней длительности заболевания и выраженности двигательных нарушений (по разделу III шкалы UPDRS) статистически не значимы.

3.4. Повседневная активность пациентов с БП

Оценка выраженности ограничения повседневной активности проводилась по разделу II шкалы UPDRS. При этом в основной группе с начальными проявлениями БП средний балл составил на I стадии БП (по

Хен-Яр) 9.1 ± 0.9 балла, в группе с 2 стадией - 11.1 ± 2.1 балла. В группе с выраженной клинической картиной (3 стадией БП) - $14, 6 \pm 2.1$ балла.

Раздел II шкалы UPDRS коррелировал по типу прямой связи со всеми основными двигательными расстройствами при БП (см табл. 5). Отмечались обратные корреляции со степенью интактности когнитивных функций по разделам шкалы MMSE посвященным состоянию оперативной памяти («Память» $r = -0.6$ $p < 0.05$) и разделом «Речь, чтение и письмо» ($r = -0, 6$ $p < 0.05$). Также отмечалась прямая связь с общим баллом психических нарушений по разделу I шкалы UPDRS ($r = 0, 6$ $p < 0.01$). Раздел II шкалы UPDRS коррелировал с аффективными нарушениями по шкале депрессии MADRS ($r = 0.5$ $p < 0.05$), шкалой тревоги Гамильтона ($r = 0, 6$ $p < 0.05$).

Параметры данной шкалы также коррелировали со всеми основными двигательными расстройствами при БП (см.табл.5). На ряду с ним отмечались корреляции со степенью тяжести БП по суммарному баллу шкалы UPDRS ($r = -0.5$ $p < 0.01$). Также следует отметить обратные корреляции со шкалой тревоги Гамильтона ($r = -0.6$ $P < 0.05$). Наблюдались корреляции со шкалой качества жизни PDQ-39 ($r = -0.6$ $p < 0.01$), и ее разделами «Мобильность» ($r = -0.6$ $p < 0.01$). «Повседневная активность» ($r = -0.5$ $p < 0.05$), «Общение» ($r = -0.6$ $p < 0.05$).

3.5. Нейропсихологическая характеристика пациентов с БП

Оценка когнитивных функций проводилась с помощью шкалы MMSE, при этом когнитивные нарушения не достигали степени деменции. Пациенты были ориентированы во времени, пространстве и собственной личности.

Характеристика основных нейропсихологических функций по шкале MMSE представлена в таблице 7.

В группе с развёрнутой 3 стадией БП по Хен-Яр когнитивные функции были нарушены в большей степени, чем у пациентов основной

группы. Так суммарный балл по шкале MMSE составил 25.7 ± 1.7 ($M_c(LQ;UQ)=27(25;28)$). В большей степени, было нарушено внимание и отмечались нарушения памяти ($M=2, 1 \pm 0.7$, $M_c(LQ;UQ)=3(1;3)$), моторные и сенсорные функции психики также страдали в большей степени ($M=7 \pm 0.9$, $M_c(LQ;UQ)=8(6, 9)$).

Таблица 7

Когнитивный статус по шкале MMSE пациентов с БП до начала терапии (указаны средний балл ($M \pm \delta$))

Группа	Основная группа		Группа сравнения
	1 стадия	2 стадия	3 стадия
Стадия БП по Хен-Яр			
MMSE (общий балл)	$27.9 \pm 0, 8$	26.3 ± 3.2	25.7 ± 1.7
($M \pm \delta$), (M_c), (LQ, UQ)	29(26;30)	29(25.5; 29.5)	27(25;28)
Ориентация	$9.7 \pm 0, 2$	$9.3 \pm 1, 1$	$8, 6 \pm 1.7$
($M \pm \delta$), (M_c), (LQ, UQ)	10(10;10)	10(10;10)	9, 5(9;10)
Восприятие	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
($M \pm \delta$), (M_c), (LQ, UQ)	3(3;3)	3(3;3)	3(3;3)
Внимание и счет	$4.4 \pm 0, 4$	4.1 ± 0.8	3.8 ± 1
($M \pm \delta$), (M_c), (LQ, UQ)	5(4;5)	5(2;5)	4(3;5)
Память	2.1 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.1 ± 0.7
($M \pm \delta$), (M_c), (LQ, UQ)	3(1;3)	3(2;3)	3(1;3)
Речь, чтение и письмо	8.6 ± 0.3	$8, 1 \pm 1$	7 ± 0.9
($M \pm \delta$), (M_c), (LQ, UQ)	9(8;9)	9(8;9)	8(6;9)

Общий балл по шкале MMSE коррелировал с длительностью заболевания ($r=-0.4$ $p<0.05$ связь средней силы), выраженностью поструральной неустойчивости ($r=-0.5$ $p<0.05$, обратная связь средней силы). Раздел «Ориентация» коррелировал со шкалой качества жизни PDQ-39 - обратная корреляционная связь средней силы ($r=-0.6$ $p<0.05$) и ее подшкалами (см в разделе посвященном качеству жизни). При оценке

корреляции параметров «Внимания и счет», выявлены обратные связи средней силы с общим баллом двигательных нарушений по разделу III UPDRS ($r=-0.4$ $p<0.05$), постуральной неустойчивостью ($r=-0.4$ $p<0.05$). Расстройства памяти имели обратную сильную корреляцию с разделом когнитивных нарушений I UPDRS ($r=-0,7$ $p<0.01$), обратную корреляцию средней силы с разделом повседневной активности II UPDRS ($r=-0.6$ $p<0.05$).

Аффективные нарушения характеризовались депрессивной симптоматикой и тревогой.

Оценка депрессивных расстройств проводилась с помощью шкалы депрессии Монтгомери-Айсберга (MADRS). В группе с начальными проявлениями БП средний балл по шкале MADRS составил у пациентов с 1 ст. БП - 9.4 ± 2.3 , с 2 стадией 10.5 ± 3.8 балла, что соответствует субклиническому уровню, у 3 (94) пациентов с I ст. и 3 (114) с 2 ст. БП клинически диагностирована депрессия соответствующая критериям DSM-IV.

В группе с выраженными проявлениями БП (3 стадией по Хен-Яр) средний балл по шкале MADRS составил 14.1 ± 3.9 , что практически достигает клинического уровня, при этом у 7 выявлена клиническая депрессия, соответствующая критериям DSM-IV.

Общий балл шкалы MADRS имел прямую корреляцию средней силы с общим баллом шкалы UPDRS ($r=0.5$ $p<0.001$), с разделом когнитивных нарушений II UPDRS ($r=0.6$ $p<0,001$). с разделом повседневной активности II UPDRS ($r=0.5$ $p<0.05$).

Оценка тревожных расстройств проводилась с помощью шкалы тревоги Гамильтона. В группе с начальными проявлениями БП с I стадией по Хен-Яр средний балл составит 10.6 ± 2.4 , с 2 стадией БП 13.9 ± 4.2 , что соответствует умеренно выраженному тревожному синдрому. При этом у 10 (29%) пациентов с I ст. БП и 5 (18%) с 2 ст. БП отсутствовали клинически значимые признаки тревоги (общий балл меньше 7). У 20

(59%) пациентов с I ст. БП и 19 (68%) с 2 ст. БП отмечались признаки умеренно выраженной тревоги. У 4 (12%) пациентов с I ст. БП и 4 (14%) с 2 ст. БП общий балл был больше 20, что соответствовало выраженной тревоге.

В группе сравнения (3 стадия БП по Хен-Яр) средний балл по шкале тревоги Гамильтона составил 14.3 ± 4.7 , что соответствует умеренно выраженному тревожному синдрому.

Общий балл шкалы тревоги Гамильтона имел прямую корреляцию средней силы с общим баллом шкалы UPDRS ($r=0.4$ $p<0,05$), с разделом когнитивных нарушений I UPDRS ($r=0,5$ $p<0,005$), с разделом повседневной активности II UPDRS ($r=0,6$ $p<0,05$), обратную корреляционную связь со степенью сохранности способности к самообслуживанию по шкале Schwab&England ($r=-0.6$ $p<0.05$).

Также отмечались корреляции с выраженностью двигательных расстройств по разделу III шкалы UPDRS (0.4 $p<0.05$, связь средней силы). Причем в большей степени с выраженностью тремора и постуральной неустойчивостью ($r=0.5$ и $r=0.4$ $p<0.05$, соответственно) и в меньшей - с ригидностью и гипокнестисией ($r=0.3$ $p<0.05$, слабая связь).

3.6. Оценка степени тяжести заболевания

При этом отмечалась прямая сильная корреляционная связь со стадией заболевания по шкале Хен-Яр ($r=0.8$ $p<0,001$). Степенью сохранности способности к самообслуживанию по шкале Schwab&England ($r=0.5$ $p<0.01$).

3.7. Оценка качества жизни пациентов с БП

Оценка качества жизни проводилась с помощью шкалы PDQ-39. Для оценки степени влияния каждой подшкалы на качество

жизни пациентов, т.е. для определения, какой фактор, и в какой степени влияет на качество жизни, вычисляется общий индекс статуса здоровья и индексы здоровья по подшкалам (формулы см. в разделе 2.2.8). При этом актуальность снижения качества жизни отдельных сферах у пациентов с начальными проявлениями несколько отличалась от группы сравнения (таблица 8).

Таблица 8

Структура качества жизни пациентов по общему индексу статуса здоровья и индексам подшкал по шкале PDQ-39, в зависимости от стадии заболевания по Хен-Яр

Группа PDQ-39	Основная группа		Группа сравнения
	1 ст. (по Хен-Яр)	2 ст. по (Хен-Яр)	3 ст. по (Хен-Яр)
PDQ-39 (общий балл)	31.7±5.4	40.8±7.6	45.6±7.5
Мобильности	29.1±8.1	40.3±10.4	53.3±8.6
Повседневная активность	34.2±7.8	52.7±14.6	61.9±9.8
Эмоции	39±7.8	46.8±7.3	42.8±9.9
Стигмы	45.1±11.6	61.8±18.8	54±13.1
Социальная активность	25±9.8	33.3±15.1	23.2±14
Когнитивные нарушения	26±5.8	25.4±7.4	29±13.1
Общение	18.2±6.2	19.1±8.1	22±12.4
Физический дискомфорт	30, 6±6.8	27.9±9.5	36.7±14, 7

У пациентов с начальными проявлениями БП общий индекс статуса здоровья составил 31.7±5.4 при I ст. 40.8±7.6 - при 2 ст. При этом максимальный вклад в снижение качества жизни вносили ригидные убеждения («Стигмы» 45.1±11, 6 и 61, 8±18.8), которые касались стиля поведения в общественных местах в связи с наличием у пациента актуальных признаков БП, заметных окружающим, нарушения в

аффективной сфере («Эмоции» 39 ± 7.8 и 46.8 ± 7.3) и в меньшей степени затруднения в повседневной активности («Повседневная активность» 34.2 ± 7.8 и 52.7 ± 14.6), патология опорно-двигательного аппарата («Физический дискомфорт» 30.6 ± 6.8 и 27.9 ± 9.5) и ограничение передвижения в пространстве («Мобильность» 29.1 ± 8.1 и 40.3 ± 10.4).

Сопоставление параметров шкалы качества жизни PDQ-39 с клиническими проявлениями БП представлены в таблице 9. Как видно из таблицы, общий балл шкалы PDQ-39 коррелировал с большинством параметров клинических проявлений при БП.

Раздел «Мобильность» коррелировал с общим баллом шкалы UPDRS ($r=0.6$ $p<0.01$). С общим баллом двигательных нарушений III UPDRS ($r=0.5$ $p<0.001$), выраженностью гипокинезии ($r=0.6$ $p>0.001$), нарушений ходьбы ($r=0.5$ $p<0.001$), постуральной неустойчивости ($r=0.6$ $p<0.001$). Подшкала «Повседневная активность» коррелировала с общим баллом шкалы UPDRS ($r=0.6$ $p<0.01$), также с выраженностью двигательных расстройств по разделу III UPDRS ($r=0.5$ $p<0.01$).

Выраженность снижения качества жизни в эмоциональной сфере по подшкале «Эмоции» коррелировала с шкалой депрессии MADRS ($r=0.7$ $p<0.01$) и шкалой тревоги Гамильтона ($r=0.6$ $p<0.05$), что вполне очевидно. Отмечались корреляции с выраженностью тремора ($r=0.4$ $p<0.05$), а также обратные корреляции с разделом «Речь, чтение, письмо» шкалы MMSE ($r=-0.7$ $p<0.05$).

Таблица. 9

Сопоставление параметров шкалы качества жизни PDQ-39с клиническими характеристиками проявлений БП (коэффициент корреляции Спирмена)

	Шкала качества жизни PDQ-39								
	PDQ-39	Мобильность	Повседневная активность	Эмоции	Стигмы	Социальная активность	Когнитивные нарушения	Общение	Физический дискомфорт
Длительность БП	-	-	-	-	-	-	0, 6*	0, 7**	-
Шкала UPDRS	0.7**	0, 6 **	0, 6**	-	0, 4**	-	-	-	-
Двигательные расстройства									
Раздел III шкалы UPDRS	0.6**	0.5***	0.5 **	-	0.4*	-	-	-	-
Тремор	0, 5*	-	0, 3*	0, 5*	0.7**	-	-	-	-
Ригидность	-	-	0.3*	-	0.3*	-	-	-	-
Гипокинезия	0.5***	0.6***	0.5***	-	-	-	-	-	0, 3*
Расстройства ходьбы	0.3*	0, 5***	0.4 **	-	-	-	-	-	-
Постуральные расстройства	0, 4**	0, 6***	0, 4**	-	-	-	-	-	-
Повседневная активность									
Раздел II шкалы UPDRS	0.5*	0, 5*	0, 6*	-	-	-	-	-	0, 6*
Шкала Schwab & England	-0, 6**	-0, 6**	-0, 5*	-	-	-	-	-0, 6*	-
Когнитивные нарушения									
Шкала MMSE	-	-	-	-	-	-	-0.3*	-	-
Ориентация	-0, 6*	-0.6*	-	-	-0, 6*	-0.5*	-0, 5*	-0, 7*	-0, 7*
Восприятие	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Внимание и счет	-	-	-0, 3*	-	-	-	-0.3*	-	-
Память	-0, 6*	-0, 7**	-	-	-	-0, 7*	-0, 8**	-	-
Речь, чтение, письмо	-0, 8***	-0, 9***	-0, 7*	-0, 7*	-0, 5*	-0, 7*	-	-	-
Аффективные расстройства									
Шкала депрессии MADRS	0.5**	0.6 **	-	0, 7**	0, 5**	-	-	-	0, 3*
Шкала тревоги Гамильтон	0, 6***	0.6***	-	0.6*	-	0, 3*	-	-	-

*-p<0.05; **-p, 0.01; ***-p<0.001

Подшкала «Стигмы», характеризующая ригидные убеждения, которые касались стиля поведения в общественных местах в связи с наличием у пациента визуальных признаков БП, заметных окружающим, имела прямую корреляционную связь с общей степенью тяжести БП по шкале UPDRS ($r=0.4$ $p<0.01$).

Раздел «Социальная активность» коррелировал со шкалой тревоги Гамильтона ($r=0,3$ $p<0.05$, слабая связь) и в большей степени отмечались обратные корреляции с такими подразделами шкалы MMSE.

Подшкала «Когнитивные нарушения» коррелировала с длительностью заболевания ($r=0.6$ $p<0.05$). А также имела обратные связи со шкалой MMSE ($r=0,3$ $p<0,05$) и ее подшкалами уровнем сохранности оперативной памяти («Память» $r=-0.8$ $p<0.005$ сильная связь), ориентации («Ориентации» $r=-0.5$ $p<0.05$) и в меньшей степени с разделом «Внимание и счет» ($r=0.3$ $p<0.05$).

Подраздел «Общение» коррелировал с длительностью заболевания ($r=0,7$ $p<0.01$), степенью сохранности способности к самообслуживанию по шкале Schwab&England ($r=-0,6$ $p<0.05$), а также разделом «Ориентации» по шкале MMSE ($r=-0.7$ $p<0.05$).

Раздел «Физический дискомфорт» коррелировал с выраженностью гипокинезии ($r=0,3$ $p<0,05$, слабая связь), с разделом повседневной активности II шкалы UPDRS ($r=0,6$ $p<0.05$), разделом «Ориентация» по шкале MMSE ($r=-0,7$ $p<0.05$) и выраженностью депрессивной симптоматики по шкале MADRS ($r=0.3$ $p<0,05$).

3.8. Оценка вегетативных нарушений у пациентов с БП

Оценка вегетативных нарушений у пациентов с БП проводилась с использованием шкалы вегетативных нарушений разработанной Центром экстрапирамидных заболеваний МЗ РФ (В.Н.Шток, Н.В.Федорова, О.С.Левин. 2002) (табл. 10).

Таблица 10

Выраженность вегетативных расстройств по шкале вегетативных нарушений при БП

Раздел	Основная группа				Группа сравнения	
	1 ст. по (Хен-Яр)		2 ст. по (Хен-Яр)		3 ст. по (Хен-Яр)	
	N(%)	Mc (LQ;UQ)	N(%)	Mc (LQ;UQ)	N(%)	Mc (LQ;UQ)
Общий балл (M±δ, Mc(LQ;UQ))	20(59%)	1.5±0.5	17(61%)	2, 4±0.9	21(88%)	2, 8±0.8
		2(0;2)		3(1;3)		2.25(1.4)
Желудочно-кишечный тракт	15(44%)	1 (0;2)	13(46%)	.413)	17(71%)	1 (0;2).
Мочеполовая система	15(44%)	1(0;1)	13(46%)	1(0;2)	16(67%)	1(0;2)
Недержание мочи	14(41%)	1(0;1)	10(36%)	0(0;1)	13(54%)	1(0;1)
Задержка мочеиспускания	1 (3%)	1	3(11%)	0.5(0;1)	3(13%)	0.5(0;1)
Нарушение потенции (муж.)	2(14%)	0(0.0)	3(30%)	0(0;0)	7 (70%)	0(0;0.5)
Потоотделение	2 (6%)	0(0;0)	7(25%)	1(0;1)	5(21%)	0(0;1)
Сердечно-сосудистая система	-	-	1 (4%)	0(0;0)	1 (4%)	0(0, 0)
САД мм. рт. ст. (M±δ)	129±7		129±9		128±6	
ДАД мм. рт. ст. (M±δ)	82.5±3		81.5±5		80±2	
ЧСС уд. в мин. (M±δ)	76±3		68±5		66±2	

Как видно из таблицы 10, в группе с начальными проявлениями БП признаки негативной недостаточности обнаружены у 20 (59%) пациента с 1 стадией БП по Хен-Яр и 17 (61%) с 2 стадией. При этом согласно шкале они относились к легкой вегетативной недостаточности, средний балл вегетативных нарушений составил у пациентов с 1 ст. БП 1.5±0, 5 (Mc(LQ, UQ)=2(0;2)), с 2 ст. - 2.4±0.9 (Mc(LQ, UQ)=3(1;3)). Наиболее частым признаком вегетативной недостаточности была дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде запоров и затруднения дефекации у 15 (44%) пациентов с 1 ст. БП (Mc(LQ, UQ)=1(0.2)) и 13 (46%) пациентов с 2 ст. БП (Mc(LQ, UQ)=3(1, 3)). Нейрогенные нарушения мочеиспускания

отмечены у 13 (44%) пациентов с I ст. БП ($M_c(LQ, UQ)=1(0;1)$) и 13 (46%) пациентов с 2 ст. БП ($M_c(LQ, UQ)=1(0, 2)$). Наиболее часто эти нарушения носили характер учащенного мочеиспускания - у 14 (41%) пациентов с I ст. БП и 10 (36%) пациентов (2 ст. БП), затруднения в опорожнении мочевого пузыря обнаружены только у 1 (3%) пациента с 1 ст. БП и у 3(11%) с 2 ст. БП. Сочетание признаков нарушения и задержки опорожнения мочевого пузыря наблюдались только у 3 (11%) пациентов с 2 ст. БП. Нарушение эрекции отмечали 2 из 14 мужчин (14%) с I ст. БП и 3 из 10 мужчин (30%) с 2 ст. БП.

В группе с выраженными проявлениями БП с 3 стадией БП по Хен-Яр, признаки легкой вегетативной недостаточности выявлялись в большем числе случаев у 21 (88%) пациентов, средний балл вегетативных нарушений составил $2, 8 \pm 0, 8$ ($M_c(LQ, UQ)=2.25(1.4)$). Наиболее частым признаком вегетативной недостаточности также была дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде запоров и затруднения дефекации у 17 (71%). Нейрогенные нарушения мочеиспускания отмечены у 16(67%) пациентов ($M_c(LQ, UQ)=1(0.2)$). Нарушение эрекции ($M_c(LQ, UQ)=0(0, 0, 5)$) отмечали 7 из 10 мужчин (70%). Признаки вегетативной недостаточности со стороны сердечно-сосудистой системы в виде постуральной гипотензии (выявляемой только при пробах -1 балл) в данной группе наблюдались только у 1 пациента (4%).

Общий балл вегетативных нарушений коррелировал с возрастом пациентов ($r=0.6$ $p<0.001$), стадией заболевания по шкале Хен-Яр ($r=0.4$, $p<0.01$). В двигательной сфере с расстройствами ходьбы и постуральной неустойчивостью ($r=0.4$ $p<0.05$). Отмечались корреляции с ограничением повседневной активности по разделу II UPDRS ($r=0, 5$ $p<0.01$).

Глава IV. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БП НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТИДОМЕТ ФОРТЕ

4.1. Динамика двигательных нарушений пациентов с БП

Динамика выраженности суммарных двигательных нарушений по разделу III шкалы UPDRS «Двигательные нарушения» представлена в таблице 11.

Таблица 11

Динамика выраженности двигательных нарушений (средний балл по разделу III UPDRS и выраженность улучшения по сравнению с исходным уровнем ($\Delta\%$)) у пациентов с БП в зависимости от уровня дозы тидомет форте и длительности лечения

	Средний суммарный балл по разделу III шкалы UPDRS (баллы)					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 стадия	$\Delta\%$	2 стадия	$\Delta\%$	3 стадия	$\Delta\%$
До лечения	18.2±1, 5	-	32, 7±3, 1	-	39.2±4, 6	-
1 недели	10.9±1, 6***	-40%	22, 9±5.1**	-30%	29.7±5.3*	-24%
2 недели	9, 3±1.9***	-49%	18.9±3.4***	-42%	26, 1±7, 8**	-33%
3 недели	9.2±2.1***	-49%	18.2±3.2***	-44%	26, 2±8.3**	-33%
4 недели	7.7±1.8***	-58%	17.6±3, 0***	-46%	26±9.3**	34%
3 мес.	6.7±1, 7***	-64%	17.5±3.6***	-46%	26, 2±10.3*	-33%
6 мес.	7.5±1.9***	-59%	17.2±2, 5***	-47%	25, 1±10, 9*	-36%
9 мес.	7.7±2.0***	-57%	16.9±2.8***	-48%	24, 8±11.3*	-37%
12мес.	8, 4±2.5***	-54%	17, 1±2.6***	-48%	22, 7±12.1*	-42%
15 мсс.	7.7±1.7***	-58%	17.0±2.7***	-48%	23, 5±13.2*	-40%
18 мес.	8.1±1.7***	-56%	16.9±2.7***	-48%	23, 5±13, 2*	-40%

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- $p < 0.05$. **- $p < 0.01$. ***- $p < 0.001$ (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона)

Как видно из таблицы 11, на фоне проводимой терапии тидомет форте с уровнем дозы 250/25 мг/сут, через 1 нед. в группе начальными

проявлениями БП отмечалось уменьшение общего балла на -40, 2% ($p<0.001$) (I ст. БП) и -30% ($p<0.01$) (2 ст. БП). На фоне повышения уровня дозы тидомет форте до 500/50 мг/сут., общий балл уменьшился ($p<0.001$) на -49% (I ст. БП) и -44% (2 ст.БП). С увеличением дозировки тидомета форте до 750/75 мг/сут., выраженность двигательных расстройств снижается на -58% (1 ст. БП) и -46% (2 ст. БП). На фоне стабильного уровня дозы эффективность терапии отстает относительно стабильной ($p<0.001$) в течение 18 месяцев. Эффективность терапии у пациентов с 3 ст. БП была менее выражена (-34% $p<0, 01$. -40%, $p<0.03$). Рассмотрим *динамику отдельных симптомов двигательных расстройств* (табл 12).

Таблица 12

Динамика выраженности двигательных нарушения (средний балл по разделу III UPDRS и выраженность улучшения по сравнению с исходным уровнем($\Delta\%$)) у пациентов с БП в зависимости от уровня дозы тидомет форте и длительности лечения

	Двигательные расстройства (по разделу III UPDRS) средний балл							
	Гипоксия	$\Delta\%$	Регидность	$\Delta\%$	Тремор покоя	$\Delta\%$	Постур.р-ва (PIGD)	$\Delta\%$
До	10, 1 \pm 0, 9	-	3, 3 \pm 0, 6	-58%	2.3 \pm 0.5	-	1.1 \pm 0.2	-
1 нед.	6.3 \pm 1.4***	-38%	1.4 \pm 0.6** *	-61%	1.4 \pm 0.5 **	- 39%	0.9 \pm 0.1*	-18%
2 нед.	5.5 \pm 1.3***	-47%	1.3 \pm 0.5** *	-52%	1.2 \pm 0.4* *	-49 %	0.7 \pm 0.2***	-36%
3 нед.	5.4 \pm 1.6***	-47%	1, 6 \pm 0, 7**	-58%	0.9 \pm 0.3* **	- 60%	0, 7 \pm 0.2 **	-36%
4 нед.	4.5 \pm 1.1***	-56%	1.4 \pm 0.7 **	-67%	1.0 \pm 0.4* **	- 58%	0.7 \pm 0, 2**	-36%
3 мес.	3.6 \pm 1 0***	-64%	1, 1 \pm 0.7***	-61%	1.0 \pm 0.4* **	- 58%	0.6 \pm 0.2***	-46%
6 мес.	4, 6 \pm 1 3***	-55%	1.3 \pm 0.7**	-62%	0.9 \pm 0.4* **	- 62%	0.7 \pm 0, 2***	-36%
9 мес.	4.9 \pm 1.5***	-52%	1.2 \pm 0.7** *	-58%	0, 9 \pm 0.3***	- 61%	0.7 \pm 0.2***	-36%
12 мес.	5.0 \pm 1.7***	-51%	1, 4 \pm 0.8**	-61%	1.0 \pm 0, 4***	- 55%	0.85 \pm 0.2*	-23%
15 мес.	4.4 \pm 1.0***	-56%	1.3 \pm 0.7**	-61%	1.0 \pm 0.4* **	- 57%	0.8 \pm 0.2**	-27%
18 мес.	4.6 \pm 1.1***	-55%	1.3 \pm 0.7**		1.0 \pm 0,	-	0.85 \pm 0.2**	-23%

			*		4***	57%		
До	17, 1±2.5	-	7.7±1.8	-	3.9±1.1	-	1.92±0.48	-
1 нед.	12.0±3.2** *	-30%	5.6±1.8*	-28%	2.6±1.4*	- 33%	1, 61±0.44*	-16%
2 нед.	10.1±2.1** *	-41%	4.2±1.6** *	-46%	1.9±0.7* **	- 51%	1, 52±0 34*	-21%
3 нед.	9.5±2.1***	-15%	4, 3±1, 5***	-45%	1.9±0.7* **	- 52%	1, 42±0, 33*	-26%
4 нед.	9.4±2.1***	-45%	3.8±1, 5***	-51%	1.6±0.6* **	- 60%	1.36±0.28*	-29%
3 мес.	9, 7±2.5***	-43%	4.1±1.6** *	-47%	1.7±0.8* *	- 56%	1.41±0.35*	-27%
6 мес.	9.5±2.1***	-45%	3.8±1.5** *	-51%	1, 9±0.8**	- 52%	1.39±0.33*	-28%
9 мес.	9.3±2.2***	-46%	3, 9±1.5***	-49%	1.9±0.9*	- 50%	1.38±0.34*	-28%
12 мес.	9.3±2.2***	-46%	4.0±1.6** *	-48%	2, 0±0, 9*	- 48%	1.42±0.37*	-26%
15 мес.	9.4±2.2***	-45%	3.9±1.5** *	-49%	1.9±0.9*	- 50%	1.43±0.36*	-26%
18 мес.	9.3±2.2***	-46%	4.0±1.5** *	-48%	1.9±0.9*	- 50%	1, 44±0, 35*	-25%
До	21, 1±3, 1	-	9.3±2.2	-	4, 1±1, 4	-	3.17±0.41	-
1 нед.	17±3.7*	-19%	6.7±2.2*	-28%	2.8±0.9 **	- 32%	2, 65±0.5**	-16%
2 нед.	13.8±4.8 **	-35%	7.0±2.4**	-25%	2.5±1.3 **	- 38%	2.27±0.67* *	-28%
3 нед.	13.8±5.4 **	-35%	6.7±2.4 **	-28%	2.4±1.1 **	-41 %	2.29±0.64* *	-28%
4 нед.	13, 7±5, 4*	-35%	5.9±2.8**	-37%	2, 2±1 2 **	-46 %	2.23±0.57* *	-30%
3 мес.	15, 4±6.2*	-27%	6.3±2.7**	-32%	2.5±1.2* *	-41 %	2.23±0.67 **	-31%
6 мес.	16.4±6.6*	-22%	6.4±2.7 **	-31%	2.4±1.0 **	-41 %	2.31±0.63* *	-27%
9 мес.	16.5±6.8*	-22%	5.9±2.8**	-36%	2.5±1.1 **	-40 %	2.4±0.62**	-24%
12 мес.	15.6±7.1*	-23%	5.5±2.9**	-41%	2.4±1.0 **	-42 %	2.4±0.68*	-24%
15 мес.	16.3±7, 5*	-23%	5.5±3, 2*	-40%	2.4±1.0 **	-42 %	2.44±0.69*	-23%
18 мес.	16, 3±7.5*		5.5±3.2*	-40%	2.4±1.1 **	-41 %	2.52±0.71*	-20%

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- $p < 0.05$. **- $p < 0.01$. ***- $p < 0.001$ (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона)

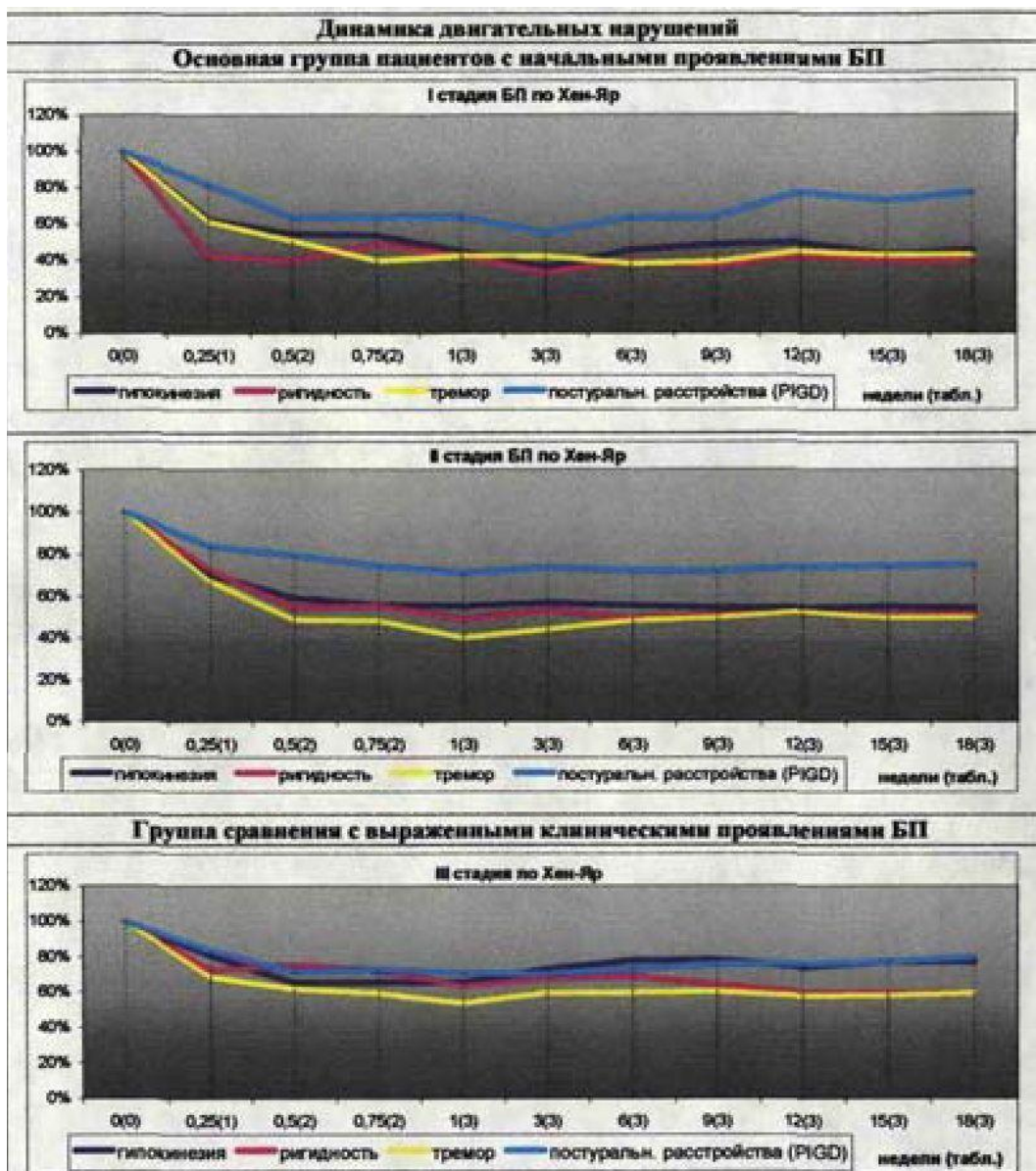


Рис. 6. Динамика выраженности двигательных расстройств (% от исходного уровня) у пациентов БП в зависимости от уровня дозы тидомет форте и длительности лечения

Как видно из таблицы 12 и рис. 6, в период титрования уровня дозы тидомет форте как в основной группе (I и 2 ст. БП), так и в группе сравнения (3 ст. БП), первоначальный выраженный эффект уменьшения среднего балла гипокинезии отмечался на фоне приема пациентами тидомет форте в дозе 250/25 мг в сутки. При этом эффективность терапии у пациентов с начальными проявлениями была больше (1 ст. БП -37.6%, 2

ст. -30.2%, $p < 0,001$), чем в развернутой стадии (3 ст. - 19%. $p < 0.05$). На фоне терапии тидомет форте в дозе 500/50 мг/сут отмечалось увеличение достигнутого эффекта (-46.5% (1 ст. БП); -40.8-44.9% (2 ст. БП), $p < 0.001$, и -35% (3 ст. БП). $p < 0.01$). Уровень дозы 750/75 мг/сут тидомет форте сопровождался дальнейшим уменьшением выраженности гипокинезии только у пациентов с I ст. БП (-55.5%. $p < 0.001$).

Дальнейшее повышение дозировки до 750/75 мг/сут приводит к незначительному уменьшению RIGD в основной группе у пациентов с 2 ст. БП (-29.2%) и в группе с 3 ст. БП на -29, 6%. При обследовании на 3 мес.течения в группе пациентов с I ст. БП эффективность терапии увеличивается -45.5%, у пациентов с 2 ст.БП не меняется, также изменения отсутствуют в группе сравнения с 3 ст. БП. В основной группе с I и 2 ст. БП уменьшение эффективности терапии отмечается на 12 мес.течения. В то время как в группе с 3 ст. БП эффективность уменьшается уже при обследовании на 9 мес.лечения.

В основной группе с I ст. БП отмечается примерно одинаковая эффективность терапии по отношению к основной триаде двигательных расстройств, уменьшению выраженности ригидности (-66, 7%), гипокинезии (-64, 4%) и тремора покоя (-60, 1%). У пациентов с 2 ст. БП терапия тидомет форте была эффективна в большей степени по отношению к тремору покоя (-59.8%), затем следует выраженность ригидности (-31.1%) и в меньшей степени гипокинезии (-45.4%). В группе с выраженными проявлениями БП (3 ст. БП) отмечалась меньшая эффективность терапии: тремор покоя (-46.34), ригидность (-36.9%) и гипокинезия (-35%). Постуральные расстройства среди рассматриваемых расстройств как в группе с начальными проявлениями (I ст. -45.5%, 2 ст. 29.2%) так и в группе сравнения с 3 ст.(- 29, 6%) уменьшались в наименьшей степени. Таким образом, выраженность клинического эффекта терапии тидомет форте по отношению к двигательным расстройствам и его стабильность уменьшается в развернутой стадии БП.

Также проведен *оценка чувствительности к тидомет форте*, определялась доля пациентов с наличием статистически значимого положительного эффекта на фоне терапии тидомет форте (табл. 13).

Как видно из таблицы с увеличением стадии БП по Хен-Яр снижается доля пациентом, у которых отмечалась статистически значимая положительная динамика в регрессии двигательных симптомов БП. При этом доля пациентов с уменьшением выраженности тремора покоя и ригидности на фоне терапии тидомет форте в группе с начальными проявлениями с I ст. и 2 ст. БП составила 94% и 93% случаев соответственно.

Таблица 13

Эффективность терапии тидомет форте по наличию статистически значимой положительной динамики балла (по разделу III шкалы UPDRS) в зависимости от характера двигательного расстройства

Двигательные симптомы	Наличие статистически значимого эффекта(доля от общего числа пациентов в группе (%))					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 ст. БП (n=34)		2 ст. БП (n=28)		3 ст. БП (n=24)	
	Да ¹	Нет ²	Да	Нет	Да	Нет
Гипокинезия	91% (n=31)	8% (n=3)	89% (n=25)	11% (n=3)	67% (n=16)	33% (n=8)
Ригидность	94% (n=32)	6% (n=2)	93% (n=26)	7% (n=2)	67% (n=16)	33% (n=8)
Расстройства ходьбы	71% (n=24)	29% (n=10)	57% (n=16)	43% (n=13)	54% (n=13)	46% (n=11)
Постуральная неустойчивость	-	-	-	-	67% (n=16)	33% (n=8)
Тремор покоя	n=32 (94%)		n=27(96%)		n=23 (96%)	
	94% (n=30)	6% (n=2)	93% ¹ (n=25)	7% (n=2)	74% (n=17)	26% (n=6)

Да¹ отмечалось статистически значимое уменьшение балла по разделу III шкалы UPDRS
 Нет² статистически значимые изменения отсутствовали

При этом доля пациентов с уменьшением выраженности тремора покоя и ригидности на фоне терапии тидомет форте в группе с начальными проявлениями с I ст. и 2 ст. БП составила 94% и 93% случаев соответственно.

4.2. Динамика повседневной активности пациентов с БП

Оценка повседневной активности проводилась по разделу II шкалы UPDRS «Повседневная активность» и шкале Schwab&England.

Как видно из таблицы 14. суммарный балл, характеризующий ограничение повседневной активности, на фоне терапии тидомет форте уменьшался в большей степени у пациентов с начальными I ст. (до -48.4%) и 2 ст. БП (до -50.5%), чем у пациентов с 3 ст. БП (до -39%).

Таблица 14

Динамика среднего балла по разделу II шкалы UPDRS «Повседневная активность» и выраженность изменений (%) по сравнению с исходным уровнем у пациентов с БП на фоне терапии тидомет форте, в зависимости от продолжительности лечения

Двигательность терапии	раздел II шкалы UPDRS «Повседневная активность»					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 стадия БП		2 стадия БП		3 стадия БП	
	балл	%	балл	%	балл	%
До лечения	9.1 ±0.9	-	11.1±2.1	-	14.6±2.1	-
1 нед.	6, 1±1.1***	-33, 0%	6, 9±1, 4***	-37.8%	10.4±2**	-28.8%
2 нед.	5.3±1.1***	-41.8%	7.1±2, 2***	-36, 0%	9.2±3.5**	-37.0%
3 нед.	4.7±1.4***	-48.4%	5.8±1***	-47, 7%	9±4.2*	-38, 4%
4 нед. (1 мес.)	4.8±1***	-47.3%	5.5±1, 1***	-50.5%	8, 9±2.6*	-39.0%
3 мес.	4, 7±1, 3***	-48.4%	5.6±1.5***	-49.5%	9.3±1.8*	-36.3%
6 мес.	4.7±1, 6**	-48.4%	5.8±1.4***	-47.7%	9.2±2, 2*	-37.0%
9 мес.	4.9±2.2**	-46.2%	7.1 ±2.9*	-36.0%	8, 9±2, 5*	-39.0%
12 мес.	6.5±2.7*	-28.6%	6.8±2, 9**	-38.7%	8.1 ±4.9*	-44.5%
15 мес.	6±2.5*	-34.1%	9±2	-18.9%	9.5±5.1*	-34, 9%
18 мес.	6.5±5.5	-28.6%	6±8	-45.9%	9.8±5.3	-32, 9%

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- p<0.05, **- p<0.01, ***- p<0.001 (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков)

Динамика повседневной активности по шкале Schwab&England, характеризующей степень свободы в самообслуживании, на фоне терапии тидомет форте представлена в табл. 15.

Как видно из таблицы, степень свободы в самообслуживании на фоне терапии тидомет форте увеличивается как в основной группе, достигая в конце периода титрования значений $92.2 \pm 1.9\%$ (I ст. БП) и $88,7 \pm 2.3\%$ (2 ст. БП), так и в группе с 3 ст. БП ($81.2 \pm 5.6\%$).

Таблица 15

Динамика степени повседневной активности (%) по шкале Schwab&England и выраженность изменений по сравнению с исходным уровнем ($\Delta\%$) у пациентов с БП на фоне терапии тидомет форте, в зависимости от продолжительности лечения

Двигательность терапии	Шкала Schwab&England, %					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 стадия БП		2 стадия БП		3 стадия БП	
	%	$\Delta\%$	%	$\Delta\%$	%	$\Delta\%$
До лечения	86.7 ± 2.2	-	78.8 ± 2.4	-	72 ± 3.1	-
1 нед.	$90.5 \pm 1.9^{**}$	$\pm 4.4\%$	$85.7 \pm 3.1^{**}$	$\pm 8.8\%$	$81.8 \pm 3.6^{**}$	$\pm 13.6\%$
2 нед.	$91.8 \pm 1.7^{***}$	$\pm 5.9\%$	$86 \pm 3.3^{**}$	$\pm 9.1\%$	76 ± 7	$\pm 5.6\%$
3 нед.	$91,8 \pm 2.2^{***}$	$\pm 5.9\%$	$87.6 \pm 2,9^{**}$	$\pm 11.2\%$	$81.5 \pm 7.8^{**}$	$\pm 13,2\%$
4 нед. (1 мес.)	$92.2 \pm 1.9^{***}$	$\pm 6,3\%$	$88.7 \pm 2.3^{**}$	$\pm 12.6\%$	$81.2 \pm 5.6^{**}$	$\pm 12.8\%$
3 мес.	$93.7 \pm 1.2^{***}$	$\pm 8.1\%$	$88.3 \pm 2,6^*$	$\pm 12.1\%$	$78.7 \pm 5,3^*$	$\pm 9.3\%$
6 мес.	$92,7 \pm 1.8^{**}$	$\pm 6,9\%$	$87.3 \pm 3.1^{**}$	$\pm 10.8\%$	77 ± 4	$\pm 6.9\%$
9 мес.	$93.3 \pm 3,3^*$	$\pm 7,6\%$	$86.4 \pm 4.7^{**}$	$\pm 9.6\%$	$81.4 \pm 3.6^{**}$	$\pm 13.1\%$
12 мес.	88 ± 9.3	$\pm 1,5\%$	$85 \pm 10.3^{**}$	$\pm 7,9\%$	$83 \pm 5,1^*$	$\pm 15,3\%$
15 мес.	$92.5 \pm 5^*$	$\pm 6.7\%$	$87.5 \pm 5^{**}$	$\pm 11.0\%$	$84.5 \pm 9^*$	$\pm 17,4\%$
18 мес.	$91,7 \pm 3,3^*$	$\pm 5.8\%$	$92.5 \pm 5^{**}$	$\pm 17.4\%$	$80 \pm 5,8^*$	$\pm 11.1\%$

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков)

4.3. Динамика нейропсихологических характеристик пациентов с БП

Динамика когнитивных функции на фоне терапии тидомет форте представлена в таблице 16. Как видно из таблицы, в группе с

начальными проявлениями БП у пациентов с 1 стадией на фоне терапии тидомет форте, при обследовании через I месяц лечения.

Таблица 16

Динамика выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE у пациентов с БП на фоне терапии тидомет форте в зависимости от длительности лечения

Длительность терапии по группам		Шкала когнитивных расстройств MMSE (M±δ; Me(LQ;UQ), баллы)						
		MMSE (общий балл)	Ориентация	Восприятие	Внимание и счет	Память	Речь, чтение и письмо	
Основная группа	1 стадия БП (по Хен-Яр)	До лечения	27.9±0.8 29(26.30)	9.7±0.2 10(10, 10)	3±0 3(3.3)	4.4±0.4 5(4:5)	2, 1±0.4 3(1:3)	8.6±0.3 9(8:9)
		1 мес.	29.1 ±0.4* 29.5(28.30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.4±0.4 5(4, 5)	2.9±0.2** * 3(3:3)	8.8±0.2 9(9.9)
		3 мес.	29.4±0.4* 30(29:30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.6±0.3 5(4.5)	2.8±0.3** 3(3:3)	8.9±0.1* 9(9:9)
		6 мес.	28.9±0, 7 29(28:30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3, 3)	4.3±0.8 5(4;5)	2.8±0.2** 3(3:3)	8.8±0.2* 9(9:9)
		9 мес.	29.2±0.6* 29(29.30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.5±0.7 5(4.5)	2.7±0.4** 3(2:3)	9±0* 9(9.9)
		12 мес.	29, 2±1.2* 30(29.30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3, 3)	4.4±1, 2 5(5.5)	2.8±0.4** * 3(3:3)	9±0* 9(9:9)
		15 мес.	29, 5±1* 29, 5(29.30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.5±1 4, 5(4:5)	3±0*** 3(3:3)	9±0* 9(9:9)
		18 мес.	29±1.2* 29(28;30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.7±0.7 5(4;5)	2.3±0.7 2(2, 3)	9±0* 9(9:9)
	2 стадия БП (по Хен-Яр)	До лечения	26.3±3.2 29(25.5;29.5)	9.3±1.1 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.1±0.8 5(2.5)	2.4±0.4 3(2:3)	8, 1±1 9(8, 9)
		1 мес.	28.9±0.8* 30(28.5;30)	9.9±0.1 10(10:10)	3±0 3(3;3)	4.5±0.6* 5(5:5)	2.6±0.4 3(3, 3)	8.8±0.2 9(8.5:9)
		3 мес.	28.4±0.9* 29(28, 29)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	3.8±.9 4.5(3:5)	2.6±0.5 3(3.3)	8.8±0, 3 9(8.5:9)
		6 мес.	29.2±2* 29(28.5:30)	9±1, 7 10(9, 5.10)	3±0 3(3:3)	4.6±.5* 5(4.5;5)	2, 8±0.2* 3(3:3)	8.8±0.4* 9(9:9)
		9 мес.	28, 6±2.3* 30(29 30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3.3)	4.6±.8* 5(5:5)	2.4±0.8 3(2:3)	8.6±0.8* 9(9:9)
		12 мес.	29, 7±0, 4* 30(29:30)	10±0* 10(10:10)	3±0 3(3:3)	4.8±0.3* 5(5:5)	2.8±0, 3* 3(3:3)	9±0* 9(9.9)
		15 мес.	27.0±1 27(26.27)	10±0* 10(10;10)	2±1 2(2.3)	3, 5±3 3, 5(2.5)	2.5±1 2, 5(2:3)	9±0* 9(9:9)
18 мес.		29±2* 29(28.30)	10±0* 10(10;10)	3±0 3(3:3)	4.5±1* 4, 5(4:5)	2.5±1 2, 5(2.3)	9±0* 9(9:9)	

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- p<0.05, **- p<0.01, ***- p<0.001 (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков)

У пациентов с 2 ст. БП (по Хен-Яр) через I месяц лечения увеличивается ($p < 0.05$) средний балл по разделу «Внимание и счет», далее отмечается увеличение балла по разделу «Ориентация» (на 3 мес.).

В группе с выраженными проявлениями БП (3 ст. по Хен-Яр) исходно когнитивные функции были нарушены в большей степени, чем в основной группе. На фоне терапии тидомет форте. через I мес. отмечается увеличение ($p < 0.05$) балла по разделу «Внимание и счет» и «Ориентация», и лишь на 6 мес. лечения - по разделам «Память» и «Речь, чтение и письмо».

Таким образом, можно отметить, что даже достаточно грубая оценка изменений когнитивных функций с применением шкалы MMSE. свидетельствует о положительной динамике когнитивных расстройств у пациентов с БП на фоне терапии тидомет форте.

Динамика аффективных нарушений на фоне терапии тидомет форте. в частности *депрессивной симптоматики* по шкале MADRS представлена в табл. 17, рис.7.

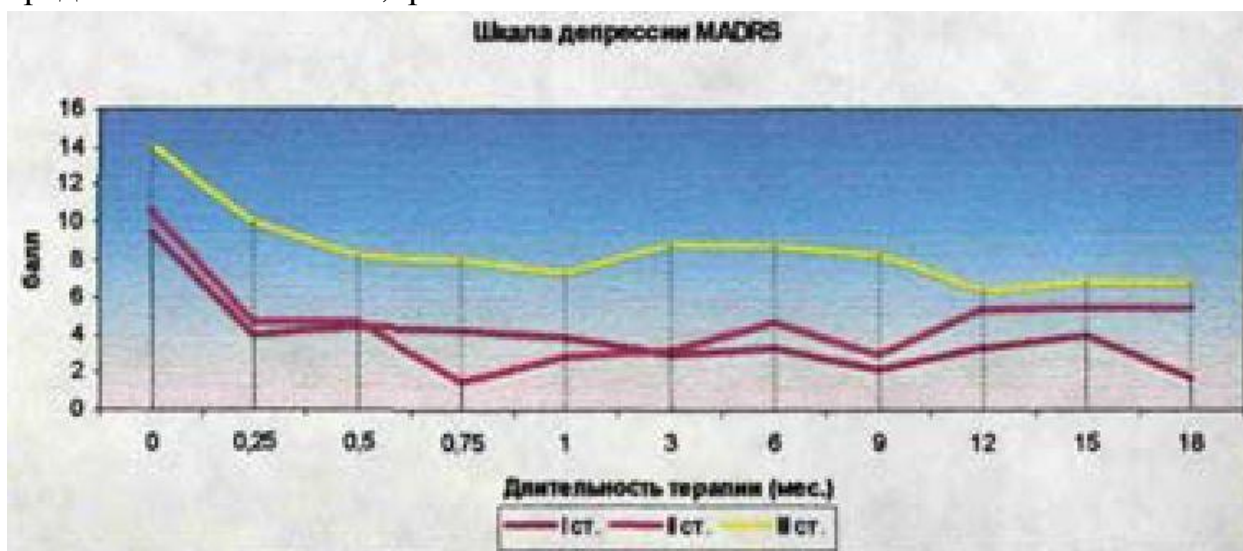


Рис. 7. Динамика среднего балла по шкале депрессии MADRS у пациентов с БП (по Хен-Яр) на фоне терапии тидомет форте в зависимости от продолжительности лечения

Как видно из табл.17 и рис. 7, у пациентов с начальными проявлениями на фоне терапии тидомет форте уже на уровне дозы 250/25

мг/сут (через 1 нед лечения) средний балл депрессивной симптоматики по шкале MADRS снижается ($p < 0,001$) на -57.4% (1 ст. БП) и -56.2% (2 ст. БП).

У пациентов с 3 ст. БП выраженность депрессивной симптоматики была менее чувствительна к проводимой терапии. Так на фоне терапии тидомет форте в дозе 250/25 мг/сут общий балл снижается на -29.1%, на фоне 500/50 мг/сут - на -41.8% и, лишь, при уровне дозы в 750/75 мг/сут значения среднего балла практически достигает клинической эффективности (-48.2%).

Таблица 17

Динамика среднего балла по шкале депрессии MADRS и выраженность изменений (%) по сравнению с исходным уровнем, у пациентов с БП на фоне терапии тидомет форте в зависимости от продолжительности лечения

Длительность терапии	Шкала депрессии MADRS					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 стадия БП		2 стадия БП		3 стадия БП	
	балл	%	балл	%	балл	%
До лечения	9.1 ± 0.9	-	11.1 ± 2.1	-	14.6 ± 2.1	-
1 нед.	6, 1 ± 1.1***	-33, 0%	6, 9 ± 1, 4***	-37.8%	10.4 ± 2**	-28.8%
2 нед.	5.3 ± 1.1***	-41.8%	7.1 ± 2, 2***	-36, 0%	9.2 ± 3.5**	-37.0%
3 нед.	4.7 ± 1.4***	-48.4%	5.8 ± 1***	-47, 7%	9 ± 4.2*	-38, 4%
4 нед. (1 мес.)	4.8 ± 1***	-47.3%	5.5 ± 1, 1***	-50.5%	8, 9 ± 2.6*	-39.0%
3 мес.	4, 7 ± 1, 3***	-48.4%	5.6 ± 1.5***	-49.5%	9.3 ± 1.8*	-36.3%
6 мес.	4.7 ± 1, 6**	-48.4%	5.8 ± 1.4***	-47.7%	9.2 ± 2, 2*	-37.0%
9 мес.	4.9 ± 2.2**	-46.2%	7.1 ± 2.9*	-36.0%	8, 9 ± 2, 5*	-39.0%
12 мес.	6.5 ± 2.7*	-28.6%	6.8 ± 2, 9**	-38.7%	8.1 ± 4.9*	-44.5%
15 мес.	6 ± 2.5*	-34.1%	9 ± 2	-18.9%	9.5 ± 5.1*	-34, 9%
18 мес.	6.5 ± 5.5	-28.6%	6 ± 8	-45.9%	9.8 ± 5.3	-32, 9%

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков).

Динамика выраженности тревожных расстройств по шкале тревоги Гамильтона на фоне терапии тидомет форте представлена в табл.18 и рис. 8.

Как видно из табл. 18 и рис. 8, в группе с начальными проявлениями БП на фоне терапии тидомет форте уже через одну неделю дозе 250/25 мг/сут средний балл уменьшился на -51.9% (5, 1±2, 1 балла) с I ст. БП и -62.64 (52±22балла) с 2 ст. БП (p<0.001). Достигнутый эффект остается стабильным в течение всего периода наблюдения.

Таблица 18

Динамика среднего балла по шкале тревоги Гамильтона и степень изменения (%) от исходного уровня, у пациентов с БП на фоне терапии тидомет форте

Длительность терапии	Шкала депрессии MADRS					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 стадия БП		2 стадия БП		3 стадия БП	
	балл	%	балл	%	балл	%
До лечения	10, 6±2, 4	-	13, 9±4, 2	-	14, 3±4, 7	-
1 нед.	5, 1 ±2, 1***	-51, 9%	5, 2±2, 2***	-62, 6%	12, 4±4, 8*	-13, 3%
2 нед.	5, 5±2, 2***	-48, 1%	6, 5±3, 4**	-53, 2%	9, 9±5, 9**	-30, 8%
3 нед.	4, 8±2***	-54, 7%	3, 3±1, 3***	-76, 3%	9, 3±5, 9**	-35, 0%
4 нед. (1 мес.)	4, 9±2, 1***	-53, 8%	4, 8±1, 9***	-65, 5%	8, 8±6, 6**	-38, 5%
3 мес.	3, 8±1, 5***	-64, 2%	4, 6±2, 8***	-66, 9%	10, 5±6, 2**	-26, 6%
6 мес.	6±2.8**	-43, 4%	7, 3±3, 8*	-47, 5%	10, 6±7, 2**	-25, 9%
9 мес.	3, 3±3***	-68, 9%	6, 3±3, 8**	-54, 7%	9, 9±6, 8**	-30, 8%
12 мес.	4, 4±3, 2**	-58, 5%	5±3, 4**	-64, 0%	8, 6±6, 8**	-39, 9%
15 мес.	5±3, 2**	-52, 8%	4, 9±3, 7***	-64, 7%	9, 1±7, 5**	-36, 4%
18 мес.	3±2, 4***	-71, 7%	4, 8±3, 6***	-65, 5%	9, 1±7, 5**	-36, 4%

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- p<0.05, **- p<0.01, ***- p<0.001 (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков)

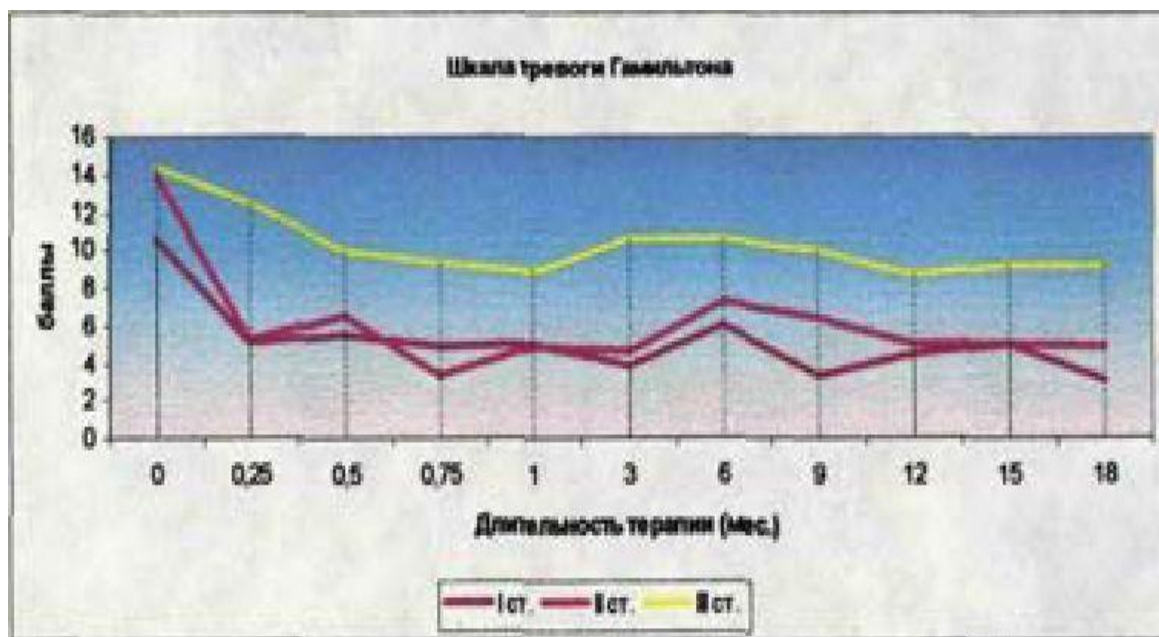


Рис. 8. Динамика среднего балла по шкале тревоги Гамильтона у пациентов с БП (по Хен-Яр) на фоне терапии тидомет форте в зависимости от стадии заболевания и продолжительности лечения

В группе с 3 стадией по Хен-Яр а отличие от двух предыдущих групп, на фоне терапии тидомет форте средний балл выраженности тревожных расстройств не достигает снижения в 50% и более, хотя и уменьшается при уровне дозы в 250/25 мг/сут на -13.3% ($p < 0, 05$), 500/50 мг/сут на - 30.8% и 750/75 мг/сут на -38.5% ($p < 0.001$), что говорит о недостаточной эффективности проводимой терапии.

4.4. Динамика степени тяжести заболевания

Динамика суммарного балла по шкале UPDRS представлена в таблице 19, из которой следует, что на фоне терапии тидомет форте средний суммарный балл уменьшается как в основной группе ($p < 0, 001$), так и в группе сравнения ($p < 0, 05$).

Таблица 19

Динамика среднего балла по шкале UPDRS и выраженность изменений (%) по сравнению с исходным уровнем у пациентов с БП на фоне терапии тидомент форте в зависимости от продолжительности лечения

	шкала UPDRS					
	Основная группа				Группа сравнения	
	1 стадия БП		2 стадия БП		3 стадия БП	
	балл	%	балл	%	балл	%
До лечения	30.5±2, 3	-	46±4.3	-	57.4±5.3	-
1 нед.	18, 7±2, 6***	-38, 7%	29, 8±4, 6**	-35.2%	41.3±6, 5**	-28.0%
2 нед.	16.8±3.2***	-44.9%	27, 4±5.5***	-40.4%	35.7±11.9*	-37.8%
3 нед.	16.1±4, 4***	-47.2%	24, 5±3, 3***	-46, 7%	39, 3±15, 6*	-31.5%
4 нед. (1 мес.)	14.6±3.1***	-52.1%	22, 9±3, 5***	-50.2%	39.6±9.8*	-31.0%
3 мес.	12.8±2.8***	-58.0%	20, 3±4.4***	-55.9%	38, 7±8.3*	-32.6%
6 мес.	13.8±4, 8***	-54, 8%	25.1±4.3***	-45.4%	41.9±6, 9*	-27.0%
9 мес.	14.4±8.2***	-52, 8%	28, 1±7, 7***	-38.9%	37.9±5.9*	-34.0%
12 мес.	20±9, 9**	-34, 4%	30.7±11, 5*	-33.3%	34.1±8, 7*	-40, 6%
15 мес.	18.5±10**	-39.3%	32.0±10*	-30.4%	37±10*	-35.5%
18 мес.	19, 2±10.7**	-37, 0%	31, 4±17	-31.7%	36, 3±7, 9*	-36.8%

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков).

Оценка эффективности лечения проводилась с помощью показателя степени текущего эффекта фармакотерапии динамика которого представлена в табл. 20.

Как следует из таблицы, выраженность эффекта фармакотерапии как в основной, так и в группе сравнения увеличивается. При этом наиболее выраженный эффект лечения отмечается у пациентов с I ст. БП (4 ± 0.7 балла) и 2 ст. БП (3.3 ± 1 балла). У пациентов с 3 ст. БП эффективность терапии была достоверно ниже (2.3 ± 0.9 балла), чем в основной группе (различна статистически значимы с $p < 0.05$).

Таблица 20

Динамика среднего значения показателя степени текущего эффекта фармакотерапии (в баллах) в зависимости от длительности лечения

Длительность терапии	Показатель степени текущего эффекта фармакотерапии (баллы)		
	Основная группа		Группа сравнения
	1 стадия БП	2 стадия БП	3 стадия БП
1 нед.	2.8±0.6*	2, 6±0, 6*	1, 7±0.7
2 нед.	3.5±0, 7*	3.1±0.5*	2, 8±1
3 нед.	4.1 ±0.9*	3, 5±0, 5*	2.3±1, 1
4 нед. (1 мес.)	4±0.7*	3.3±1*	2, 3±0, 9
3 мес.	4, 3±0.6*	3.8±1.2*	2.4±1.2
6 мес.	4±0.9*	3.2±1*	1.9±1.1
9 мес.	4, 3±1, 1*	3.7±1.8	2, 5±1.3
12 мес.	3.7±2.9	3.1±1.1	2, 8±1, 4
15 мес.	4.2±2	3.0±1.1	2, 5±1, 5
18 мес.	3.8±2, 6	3.2±2.1	2.6±1.5

различия между группами с 1 ст. БП и 2 ст. БП статистически не значимы ($p < 0.05$), различия указанных групп и группы с 3 ст. БП статистически значимы с * - $p < 0.05$ (непараметрический критерий Манна-Уитни)

4.5. Динамика параметров качества жизни пациентов с БП

Как видно из таблицы у пациентов с начальными проявлениями БП на фоне терапии тидомет форте отмечается статистически значимое уменьшение (с $p < 0.05$) общего индекса уже через 1 неделю терапии (50 мг/сут). При этом у пациентов с 1 ст. БП по подшкалам статистически значимо уменьшается «Физический дискомфорт» (-29.1%) и имеется тенденция к снижению индекса ригидных убеждений (-27.9%). При дальнейшем повышении уровня дозы тидомет форте на 2-3 нед. (500/50 мг/сут.) в большей степени статистически значимо уменьшается индекс, характеризующий расстройства в аффективной сфере (-58.5% «Эмоции»), двигательной сфере («Мобильность» (-50.9%), «Физический дискомфорт»

(-45.4%)), когнитивной сфере («Когнитивные нарушения» (-43.1%)) и как следствие отвечается уменьшение социального дискомфорта («Социальная активность» (-59.6%)).

Таблица 21

Динамика Общего индекса статуса здоровья (среднее значение) по шкале PDQ-39 в зависимости от длительности терапии и стадии БП (по Хен-Яр)

Длительность терапии	Показатель степени текущего эффекта фармакотерапии (баллы)		
	Основная группа		Группа сравнения
	1 стадия БП	2 стадия БП	3 стадия БП
До лечения	31.7±5.4	40.8±7.6	45.6±7.5
1 нед.	25.6±5.6*	27.5±7.7*	41, 1±11.7
2 нед.	18.5±4.4**	28.7±8.5*	40.8±6.3
3 нед.	16, 9±5.8***	23.2±6, 8**	36, 1±9.4*
4 нед. (1 мес.)	17±4.7***	22.2±6.7**	41, 7±7, 1
3 мес.	19.9±5.4**	27.9±8.6*	40.3±7, 6*
6 мес.	19±8*	30, 6±7.3*	33.7±12.1*
9 мес.	12.8±7.8**	32.8±14.9	31.6±15.5*
12 мес.	20.7±8.8*	34.6±14, 6	29.5±11, 8*
15 мес.	22, 8±8.9	30.7±10.2	35.9±14.3
18 мес.	24, 4±9.3	25, 2±15.4	37.5±16.9

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *- $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ (непараметрический критерий для связанных групп Вилкоксона, критерий знаков)

В меньшей степени наблюдается положительная динамика в отношении ригидных убеждений («Стигмы» (-37, 9%)), и «Повседневной активности» (-33.3%). Осмотр через I мес. лечения показывает, что достигнутый эффект сохраняется. При этом отмечается примерно равное снижение индекса расстройств в эффективной («Эмоции» (-52.3%)), двигательной («Мобильность» (-48, 8%).

У пациентов с 2 ст. БП на фоне терапии тидомет форте в 250/25 мг/сут статистически значимо уменьшается индекс когнитивных расстройств («Когнитивные нарушения» (-44.9%)), двигательных нарушений («Мобильность» (-40, 0%)) и аффективных расстройств («Эмоции» (-39, 1%)). Как следствие, уменьшается ограничение в

повседневной активности ("Повседневная активность» (-38.5%)). На 2-3 нед. лечения (500/50 мг/сут) отмечается дальнейшее снижение индекса аффективных расстройств («Эмоции» (-50.4%)), статистической значимости достигает уменьшение индекса ригидных убеждений («Стигмы» (-30.6%)), патологии опорнодвигательного аппарата («Физический дискомфорт» (-65.9%)) и проблем в общении («Общение» (-62.8%)). При обследовании на 4 неделе лечения (150 мг/сут тидомет форте) отмечается дальнейшее уменьшение индекса расстройств («Эмоции» (-56.8%), «Повседневная активность» (-50.3%), «Физический дискомфорт» (-48.7%), «Когнитивные нарушения» (-46.1%), «Стигмы» (-46.4%), «Общение» (-41, 9%)).

В группе с выраженными клиническими проявлениями (3 ст. БП по Хен-Яр) на фоне терапии тидомет форте, в отличие от основной группы, статистически значимые изменения происходят лишь на 2 ± 3 неделе, течения (500/50 мг/сут).

4.6. Безопасность и переносимость терапии тидомет форте

Оценка безопасности тидомет форте при проведении электрокардиографии, мониторинга данных лабораторных анализов в ходе клинического исследования не выявила нежелательных осложнений угрожающих жизни и здоровью пациентов.

При этом среди периферических побочных эффектов в рассматриваемой популяции наиболее часто встречались расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тяжести в животе, тошноты у 8(8.5%) пациентов. В 2 (2.1%) случаях отмечалась ортостатическая гипотензия. В связи с периферическими побочными явлениями в период титрования уровня дозы терапию тидомет форте прекратили 3 (3.2%) пациентов. 2 (2.1%) пациентов - в связи с персистирующей тошнотой, 1 (1.1%) - в связи с развитием ортостатической гипотензии.

Глава V. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА МЕТОДОМ СПЕКТРАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОГМИОГРАФИИ

По данной методике обследовано 17 пациентов с БП, из них с начальными проявлениями с I ст. БП - 7 пациентов, с 2 ст. БП - 5 пациентов, с выраженными клиническими проявлениями с 3 ст. БП - 5 пациентов. Обследование проводилось до начала терапии и в конце периода титрования уровня дозы на 4 неделе лечения.

В зависимости от формы заболевания, а именно от того, что преобладало в клинически смешанной форме тремор покоя, ригидность или гипокинезия, отмечались изменения в характеристиках СЭМГ

У пациентов с преобладанием тремора (рис. 9. А) мода в распределении частот пиков (F_{mod}) находилась в области 4-6 Гц (что соответствует диапазону P1), при этом, площадь $P1 > P2$ и $P1 > P3$. Выраженность клинических проявлений тремора (по разделу III UPDRS) в наибольшей степени коррелировала (см. табл. 22). Также отмечалась прямая корреляционная связь с мощностью основной частоты ($r=0.4$, с $p < 0.05$), с диапазоном P1 ($r=0.5$, с $p < 0.001$) и обратная корреляционная связь со средней частотой спектра F_p ($r=-0.5$, с $p < 0.001$) и модой спектра F_{mod} ($r=-0.4$, с $p < 0.05$), и соответственно с диапазоном P3 ($r=-0.3$, с $p < 0.01$) (по верхним конечностям). Соотношение параметров СЭМГ и выраженности тремора в нижних конечностях было примерно тем же, хотя выраженность связи была менее сильной.

При преобладании в клинике ригидности над тремором и гипокинезией (рис. 9, Б) F_{mod} находилось в пределах от 6 до 9 Гц, соответственно площадь $P2 > P1$ и $P2 > P3$. При этом выраженность клинических проявлений ригидности (по разделу III UPDRS) коррелировала с диапазоном P2 ($r=0.4$, с $p < 0.001$) также отмечалась прямая

корреляционная связь с мощностью основной частоты ($r=0.4$, с $p<0.01$), и обратная корреляционная связь со средней частотой спектра F_p ($r=-0.4$, с $p<0.05$) и модой спектра F_{mod} ($r=-0.3$, с $p<0.05$) (по верхним конечностям). По нижним конечностям отмечалась корреляция только с диапазоном P2.

Таблица 22

Сопоставление показателей СЭМГ и выраженности двигательных нарушений верхних конечностей (по рамелу III UPDRS) пациентов с БП (коэффициент корреляции Спирмена)

СЭМГ	Верхние конечности			Нижние конечности		
	Тремор	Ригидность	Гипокинезия	Тремор	Ригидность	Гипокинезия
A1пик, мкВ	0.4**	0.3*	-	0.3*	-	-
A20, мкВ'	-	-	-	-	-	-
A2пик, мкВ	0.3*	0.3*	-	-	-	-
R	0.6****	0, 4**	-	0, 6****	-	-
F_p Гц	-0, 5****	-0.4*	-	-0.4****	-	-
F_{mod} , Гц	-0, 4*	-0, 3*	-	-0.4**	-	-
P1(3, 8-6, 4 Гц)	0, 5****		-	0.4*	-	-
P2(6, 4-9 Гц)	-	0, 4**	-	-	0, 3*	-
P3(9-15Гц)	-0.5**	-	0, 3*	-0.4**		0, 4**

статистически значимо с *- $p<0.05$;**- $p<0.01$: ***- $p<0.001$: ****- $p<0.0001$

При превалировании в клинике гипокинезии над тремором и ригидностью (Рис.9, В). F_{mod} лежало в диапазоне от 9 до 40 Гц, при этом площади диапазонов соотносились соответственно $P3>P1$ и $P3>P2$. Выраженность клинических проявлений гипокинезии (по разделу III UPDRS) коррелировала с диапазоном P3 ($r=0.4$, с $p<0.01$).

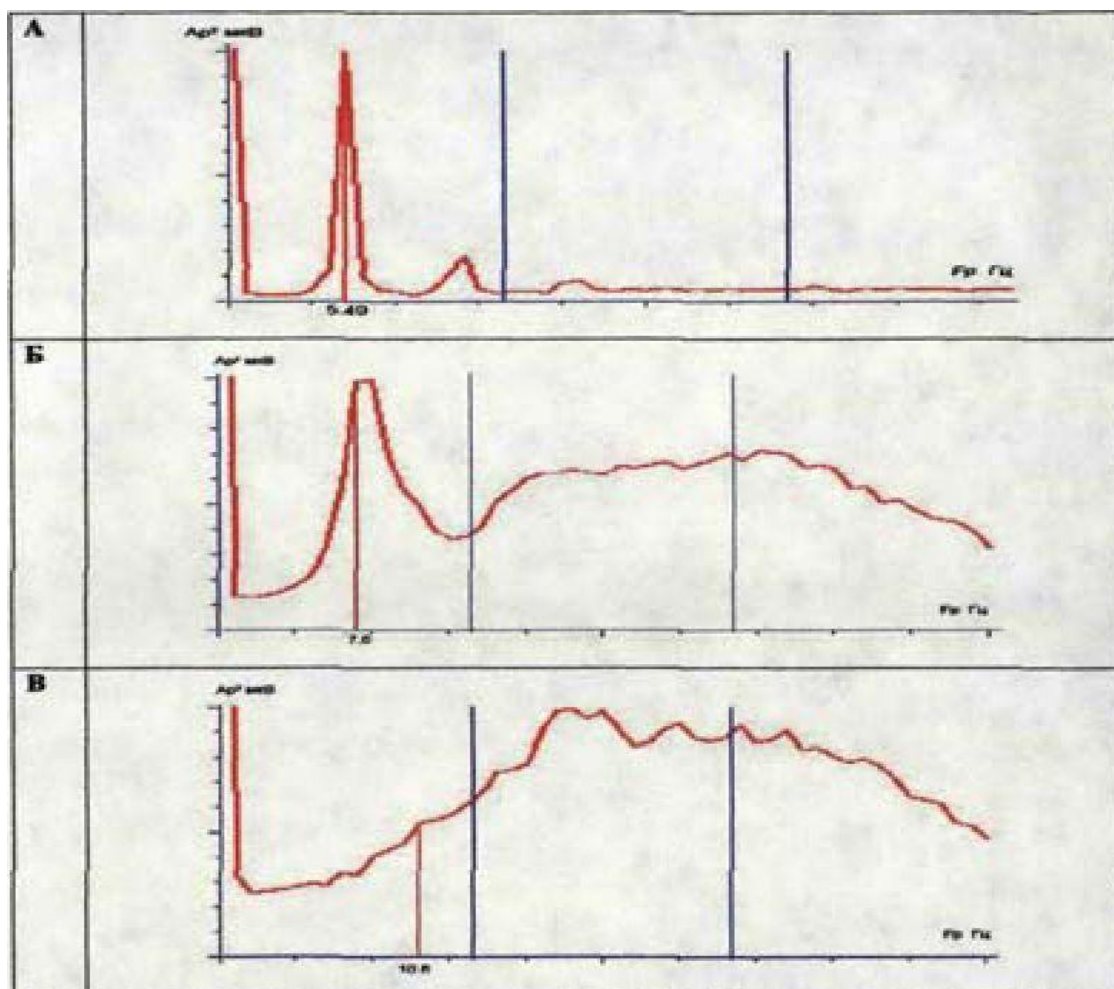


Рис. 9. Средний спектр распределения частот (СЭМГ), в зависимости от преобладающей клинической симптоматики БП:

А - доминирование клинической картине тремора иокая;

Б - доминирование в клинической картине ригидности;

В - доминирование в клинической картине гннокннезнн.

Рассмотрим динамику параметров СЭМГ до лечения и на фоне терапии тидомет форте.

В основной группе, у пациентов с 1 стадией, исходя из патогенеза БП, отдельно рассматривались параметры СЭМГ конечностей без клинических признаков заболевания и с клиническими признаками БП, при обследовании *клинически интактных верхних конечностей* выявлено, что патологические признаки характерные для СЭМГ при БП выявлялись в 71% случаев. В частности в 14% случаев отмечались признаки характерные для ригидности, что соответствовало смешанной клинической форме заболевания с преобладанием ригидности в

конечностях на стороне дебюта БП, В 37% случаев отмечены признаки формирования частоты характерной для тремора покоя при БП, иными словами обнаруживался пик частот в диапазоне P1 (3.8-6.4 Гц), который был меньше по амплитуде, чем основная частота. При оценке верхних конечностей с признаками заболевания, в 14% случаев данные СЭМГ соответствовали преобладанию ригидности, в 86% случаев - преобладанию тремора покоя.

При оценке показателей СЭМГ пациентов с 2 ст. БП рассматривались отдельно параметры СЭМГ для конечностей на стороне дебюта БП, дольше вовлеченные в патологический процесс и с более выраженной клинической симптоматикой (отмечалась смешанная форма БП с преобладанием тремора покоя, что соответствовало параметрам СЭМГ).

У пациентов с 3 ст. БП показатели СЭМГ верхних конечностей с менее выраженной симптоматикой соответствовали смешанной форме заболевания, при этом в 20% случаев доминировали признаки ригидности, в 60%- признаки тремора и в 20% - признаки гипокинезии. На стороне дебюта заболевания в 20% случаев преобладали признаки ригидности, в 60% - признаки тремора покоя и в 20% - признаки гипокинезии.

Признаки характерные для проявлений ригидности обнаруживались у 29% пациентов, для проявлений треморе покоя –у 29% пациентов. В 14% случаев к клинически здоровым, относились нижние конечности на стороне дебюта заболевания. При оценке СЭМС нижних конечностей с клиническими признаками БП, а 33% случаев отмечались признаки характерные для ригидности, в 67% - для тремора покоя. У пациентов с 2 ст. БП по параметром СЭМГ нижних конечностей контралатеральных стороне дебюта заболевали в 60% случаев преобладали признаки ригидности, в 40% - отмечалось превалирование тремора.

Параметры СЭМГ пациентов с 3 ст. БП также рассматривались отдельно для конечностей на стороне дебюта заболевания, где в 40% случаев преобладали признаки ригидности, в 60% - признаки тремора покоя. По данным СЭМГ контралатеральных дебюту БП конечностей в 40% случаев доминировали признаки ригидности, в 40% - признаки тремора покоя и в 20% - признаки гипокинезии.

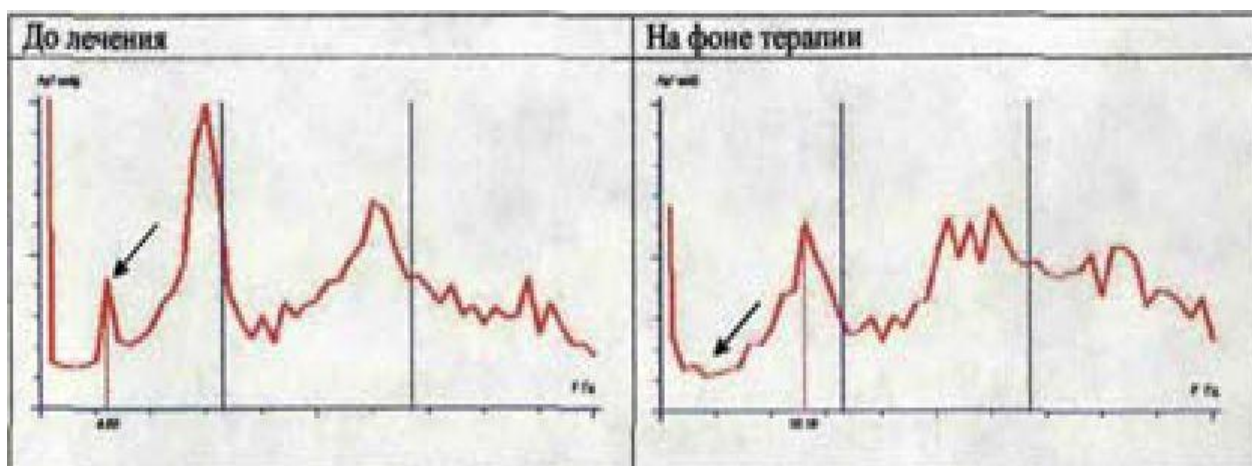


Рис. 10. Спектр распределения частот клинически интактной конечности пациента М. до лечения и на фоне терапии

При величине R больше 10 статистически значимого смещение спектра распределения частот не происходило. На рис. 11 представлена динамика типичного спектра распределения частот, когда на фоне терапии тидомет форте отмечается уменьшение мощности патологической частоты, что приводит к уменьшению коэффициента тремора R , но при этом не происходит статистически значимого смещение спектра частот.



Рис. 11. Спектр распределения частот клинически интактной конечности пациента П. до лечения и на фоне терапии.

Такое разделение эффекта представляется важным, исходя из данных предыдущих исследований по стереотаксическому разрушению вентролатерального ядра таламуса.

Таблица 24

Динамика СЭМГ верхних конечностей пациентов с преобладанием тремора

Группа	Доля пациентов	Параметры СЭМГ								
		Амплитудные			Частотные					
		A ¹ _{пик} (δ) мкВ	A ² _{пик} (δ)	R (δ)	Fp (δ), ГЦ	Fmod,	Диапазон (доля)			
						P1	P2	P3		
Основная	50%	21(2.4)	6.95(1.2)	2.7(0.9)	6.6(1, 8)	5.49	0, 65	0.3	0.05	
		155(11, 6)*	22, 5(4, 1)*	6.4(1.5)*	14.1(6.6)*	13, 3	0, 2	0.05	0.75	
	17%	0.51(0, 8)	0, 063(0, 2)	4.6(0.8)	7.11(1.1)	6 28	0.55	0.45	0	
		0, 3(0, 4)	0, 1(0, 2)	3.9(1.1)*	8.5(1.7)*	8.63	0.3	0, 5	0, 2	
	67%	2.2(1, 0)	0, 5(0, 4)	4.1(1.1)	8.7(1.5)	6.28	0.35	0.3	0.35	
		1.2(0, 8)*	0.4(0.4)	3.0(1.1)*	12.0(2.4)*	11.8	0.1	0.3	0.6	
	20%	6.3(1.7)	1.8(0.9)	3.8(1.2)	7.1(1.3)	5.49	0.5	0.45	0, 05	
		52(4, 7)*	8.1(1, 7)*	6.3(1.0)*	8.9(1.1)*	8.6	0	0.7	0.3	
	Основная	50%	43.2(2.8)	3.5(1.5)	8.65(1.7)	7.37(3.9)	6.25	0.7	0.1	0.2
			13.4(3.2)*	4.9(1.5)*	1.4(0.1)*	7.05(2.6)	7.03	0.6	0.3	0.1
83%		477(13.5)	12.2(1.8)	29.8(2.6)	5.6(0.7)	5.49	1	0	0	
		199(7.6)*	8(1, 4)*	23.4(2.2)*	5.5(0.4)	5.49	1	0	0	
33%		610(15.2)	17(1.8)	35(3.3)	6.25(0)	6.28	1	0	0	
		240(9.8)*	11(1.5)*-	22(25)*	5.78(0.4)	5.49	1	0	0	
80%		42.3(4)	3.2(0.9)	12.5(2.2)	8.1(1.1)	6.28	0.4	0.2	0, 4	
		4(1.7)*	0.6(0.6)*	7.5(1.7)*	7.1(1.3)	7.03	0.4	0.45	0.15	
100%		13.7(1.2)	1.5(0.7)	4.7(1.2)	6.8(1.6)	5.49	0.8	0.1	0.1	
		5.8(1.8)**	2.0(1.2)	4.3(1.2)	6.0(0.6)	5.49	0.8	0.2	0	

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *-p<0.001 (критерий сравнения сватанных групп Вилкоксона)

¹0- клинически интактные конечности

1 - конечности с клиническими признаками БП

2 - конечности с менее выраженной симптоматикой (контралатеральной стороне дебюта заболевания)

3 - конечности на стороне дебюта заболевания (с изначально более выраженной клинической симптоматикой БП)

Рассмотрим отдельно динамику параметров СЭМГ для верхних и нижних конечностей. Параметры СЭМГ верхних конечностей в

зависимости от группы пациентов и локализации процесса представлены в табл. 24.

В основной группе у пациентов 1 ст. заболевания (по Хен-Яр) в клинически интактных верхних конечностях (в табл. 24 обозначено «0») смещение спектра распределения частот отмечалось у 50% пациентов на 75%, как из диапазона P1 (3.8-6.4 Гц), так и P2 (6.4-9 Гц) в диапазон P3 (9-15 Гц), характерный для нормы. В конечностях с клиническими признаками заболевания (в табл. 24 обозначено «1») смещение спектра частот отмечено у 17% пациентов, при этом само смещение в диапазон P3 (9-15 Гц) составило 20%, а максимум распределения остался в диапазоне P2(6.4-9 Гц) ($F_p(\delta(F_p))=8,5(1,7)\text{ Гц}$, $F_{\text{mod}}=8.63\text{ Гц}$).

У пациентов с 2 ст. БП (по Хен-Яр) в верхних конечностях с менее выраженной клинической симптоматикой (в табл. 24 обозначено «2») изменение распределения спектра частот отмечено у 67% пациентов. Однако при этом смещение в диапазон P3 (9-15 Гц) происходит лишь на 25%. с формированием максимума распределения в этой области (с $F_p(\delta(F_p))=12.0(2.4)\text{ Гц}$, $F_{\text{mod}}=11.1\text{ Гц}$).

Таким образом, формирование спектра распределения характерного для нормы наблюдалось лишь в 50% случаев клинически интактных верхних конечностях пациентов с I ст. БП.

Рассмотрим подгруппу, где не наблюдалось изменений спектра распределения частот. В основной группе с I ст. БП, к ним относились в 50% случаев клинически интактные верхние конечности пациентов, где на фоне терапии отмечалось уменьшение $R(\delta(R))$ до 1.4(0.1) по сравнению с исходным R равным 8.65 (1.7) ($p<0.001$). В 83% - случаев конечности с признаками заболевания где исходно отмечалось достаточно большое значение R равное 29.8(2.6), при этом уменьшавшееся на фоне лечения до 23.4(2.2) (различия с $p<0.001$). В группе с 2 ст. БП это в 33% случаев контралатеральных дебюту БП конечностей пациентов, при этом изначально случаен контралатеральных дебюту БП конечностей пациентов,

при этом изначально отмечалось большое значение коэффициента тремора R ($\delta(R)$)=35(3.3). Изменение спектра распределения частот СЭМГ конечностей на стороне дебюта БП отсутствовало в 80% случаев, из которых в 40% не было изменений и амплитудных показателей. В 40% случаев отмечалось снижение коэффициента R_c 12.5(2.2) до 7.5(1.7). У пациентов с 3 ст. БП (100%) статистически значимого снижения R не выявлено и клинический эффект уменьшения выраженности тремора покоя сопровождался общим падением мощностей всех входящих в спектр частот. Параметры СЭМГ нижних конечностей представлены в табл. 25.

Рассмотрим подгруппу со статистически значимым изменением распределения спектра частот. В основной группе, как видно из табл. 25, формирование спектра распределения частот характерного для нормы на фоне терапии тидомет форте наблюдалось также, как и при оценке параметров верхних конечностей, лишь в клинически интактных нижних конечностях пациентов с I ст. БП, в 67% случаев. У пациентов с 2 ст. статистически значимого изменения спектра распределения частот не наблюдалось. Также спектр частот не менялся у пациентов группы сравнения (3 ст. БП).

Изменения распределения спектра частот отсутствовали в основной группе, в 33% случаев клинически интактных нижних конечностей пациентов с 1 ст. БП, причем особенностью являлось то, что эти нижние конечности относились к стороне дебюта заболевания, и 75% случаев конечностей с признаками БП.

В данную подгруппу относились также все пациенты с 2 ст. БП, а также пациенты с выраженными клиническими проявлениями с 3 ст. БП. В рассматриваемой подгруппе на фоне приема тидомет форте у всех пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение коэффициента R (см. табл. 25).

Таблица 25

Динамика СЭМГ нижних конечностей пациентов с преобладанием тремора в зависимости от стадии БП, локализации процесса и изменения спектра частот

Группа	Стадия	Конечность	Доля пациентов	Лечение	Параметры СЭМГ							
					Амплитудные			Частотные				
					A ¹ _{пнк} (δ) мкВ	A ² _{пнк} (δ) мкВ	R (δ)	Fp (δ), Гц	Fmod, Гц	Диапазон (доля)		
					P1	P2	P3					
Наблюдалась смещение спектра частот в диапазон нормы												
Основная	1 ст.	0	67% ²	до	46(6)	17.5(2.8)	2.6(1.3)	5.9(1, 2)	5.1	0, 8	0.1	0.1
				после	31(4.1)*	6.4(1.5)*	4.7(1.2)*	10.1(1.3)*	11	0, 05	0.3	0.65
		1	25%	до	160(10)	20(2, 2)	8.3(2.4)	6.6(1.0)	6.3	0.8	0.15	0, 05
				после	180(9, 4)**	19(1, 7)	9.3(2)*	7.3(1.1)*	7.1	0.25	0, 7	0, 05
Смещение спектра частот не наблюдалось												
Основная	1 ст.	0	33% ³	до	150(10.5)	7.4(1.5)	19(2.9)	5.35(0.6)	5.49	1	0	0
				после	190(5.4)*	27(2.1)*	7.1(1.1)*	5.1(1.1)	4.71	0.9	0.1	0
		1	75%	до	470(9.9)	10.5(1.3)	36(2.3)	5.36(0.4)	5.49	1	0	0
				после	184(8.8)*	8.7(1, 4)*	25(2.1)*	5.22(0.5)	5.49	1	0	0
		2	100%	до	317(8.8)	9.4(1.5)	25.5(1.8)	5.5(0.5)	5.49	1	0	0
				после	109(6.3)*	6.6(1.3)*	21(2.0)*	5.1(0.3)	5.49	1	0	0
	3	100%	до	297(10.4)	11.3(1.9)	25(2.3)	5.7(0.6)	5.49	1	0	0	
			после	122(5.5)*	6.5(1.0)*	20(1.9)*	5.4(0.4)	5.49	1	0	0	
Сравн.	3 ст.	2	100%	до	217(7.6)	11(2.2)	19.9(2.2)	5.9(0.8)	5.49	0.85	0.15	0
				после	121(5)*	11.4(1.8)	12(1.7)	5.6(0.6)	5.49	0.9	0.1	0
		3	100%	до	450(12.7)*	13.3(2.1)	36.5(1.9)	5.53(0, 4)	5.49	1	0	0
				после	185(7.2)*	7.2(1.2)*	29(2.7)	5.47(0.0)	5.49	1	0	0
Норма					64(22)	8(4)	7.9(1)	11(1)	11(1)	0	0	1

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *-p<0.001 (критерий сравнения сватанных групп Вилкоксона)

¹0- клинически интактные конечности

1 - конечности с клиническими признаками БП

2 - конечности с менее выраженной симптоматикой (контралатеральной стороне дебюта заболевания)

3 - конечности на стороне дебюта заболевания (с изначально более выраженной клинической симптоматикой БП)

² - конечности контралатеральной стороне дебюта заболевания

³ - конечности на стороне дебюта заболевания

Отсутствие изменения спектра распределения частот в группе с 2 ст. БП, что наблюдалось при оценке параметров верхних конечностей,

вероятно обусловлено изначально более выраженным превалированием мощности патологической частоты над остальными частотами спектра, т.е. большей величиной R, так среднее значение R составило около 25.

Таблица 26

Динамика СЭМГ верхних конечностей пациентов с преобладанием ригидности в зависимости от стадий БП и локализации процесса

Группа	Стадия	Конечность	Лечение	Параметры СЭМГ							
				Амплитудные			Частотные				
				A ¹ _{пик} (δ) мкВ	A ² _{пик} (δ) мкВ	R (δ)	Fp (δ), Гц	Fmod, Гц	Диапазон (доля)		
					P1	P2	P3				
Верхние конечности											
Основная	1 ст.	0	до	1, 8(0, 96)	0.24(0.27)	7.2(1.5)	9.18(1.1)	8.63	0	0.95	0.05
			после	0.18(0.26)*	0.05(0.1)*	3.8(0.9)*	12.4(19)*	11.8	0	0.2	0.8
	1	до	9.2(2.1)	14(0.5)	7.1(2.1)	9.4(1.6)	7.8	0	0.7	0.3	
		после	22(2, 9)**	3.4(1.1)**	6, 6(1.1)	11.2(4)*	1.1	0	0.1	0.9	
	2 ст.	2	до	377(12, 2)	17.4(2.4)	4.2(1.3)	7.2(0.9)	8.6	0, 3	0.7	0
			после	152(6.9)*	19(1, 8)*	4.1(0.9)	8, 8(1.9)*	8.6	0.15	0, 8	0.05
3	до	-	-	-	-	-	-	-	-		
	после	-	-	-	-	-	-	-	-		
Сравн.	3 ст.	2	до	0.9(0, 6)	0.4(0.4)	4.7(1, 1)	8.96(1.7)	7.6	0.15	0.65	0.2
			после	2.3(1.8)**	0.7(0.5)*	3.4(1, 1)*	10.3(1.7)*	7, 8	0.05	0, 45	0, 5
		3	до	2.2(1, 1)	0.5(0, 5)	6.6(1.1)	9.4(1.6)	8.63	0, 05	0.75	0, 2
			после	4(1.5)*	0.9(0.5)	4.4(1.0)*	9.5(1.5)	8.63	0.05	0.65	0.3
Нижние конечности											
Основная	1 ст.	0	до	60(4, 2)	9.0(1.4)	5.7(1.2)	8.4(1.0)	7, 8	0, 05	0, 6	0.15
			после	17.7(2.2)**	3.5(1.0)**	5.1(1.1)	9.6(1.2)*	9.4	0	0.45	0.55
	1	до	20.5(2.6)	1.55(0.5)	14.6(2.1)	7.4(0.8)	7.06	0, 05	0.95	0	
		после	40(3.1)*	6.95(0.7)*	10(1.8)*	7.3(0.8)	7.06	0.1	0.9	0	
	2 ст.	2	до	377(12.2)	17.4(2.4)	14.7(1.8)	8.2(1.0)	7, 84	0.05	0.95	0
			после	152(6.9)*	19(1.8)*	7.8(1.4)*	8.5(0, 8)	6, 6	0.05	0.85	0.05
3	до	615(17.3)	23(2.7)	28.5(2.8)	7, 69(0.5)	7, 84	0	1	0		
	после	340(11.1)*	16(2.0)*	22.5(2.3)*	7.89(0.6)	7, 84	0	1	0		
Сравн.	3 ст.	2	до	30(3.9)	2.7(0, 9)	12.7(2.0)	7.7(0.8)	7, 8	0	0.95	0.05
			после	31(3.9)	4.2(1.0)*	10.3(1.6)*	7, 9(0.8)	7.8	0	0, 95	0.05
		3	до	13(2.4)	1.9(0.7)	8(1, 6)	7.2(0, 9)	7, 8	0.3	0.7	0
			после	24.5(4, 3)*	2.7(1, 3)	5.2(1.2)	7, 5(1.1)	7, 8	0.4	0.6	0

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *-p<0.001 (критерий сравнения сватанных групп Вилкоксона)

¹0- клинически интактные конечности

1 - конечности с клиническими признаками БП

2 - конечности с менее выраженной симптоматикой (контралатеральной стороне дебюта заболевания)

3 - конечности на стороне дебюта заболевания (с изначально более выраженной клинической симптоматикой БП)

Рассмотрим пациентов с преобладанием в клинически смешанной картине заболевания *ригидности* (табл. 26).

Рассмотрим параметры СЭМГ верхних конечностей. Как видно из таблицы коэффициент R у пациентов с преобладанием ригидности не превышает 7, в целом соотношение частот на фоне терапии нормализуется. В основной группе, у пациентов с I ст. БП в клинически интактных верхних конечностях на фоне терапии отмечается смещение спектра распределения частот на 75% из диапазона P2 (6.4-9 Гц) в диапазон P3 (9-15 Гц). При этом формируется спектр характерный для нормы с $Fp(\delta(Fp))$ равным 12.4(1.9) Гц, и F_{mod} равным 11.8 Гц. В

У пациентов с 2 ст. БП в верхних конечностях с менее выраженной клинической симптоматикой, контралатеральной стороне дебюта заболевания (в табл. 26 обозначено «2») смещение спектра частот в диапазон P3 (9-15 Гц) отмечено лишь на 5% с максимумом распределения в диапазоне P2. Статистически репрезентативных данных с преобладанием ригидности в верхних конечностях на стороне дебюта заболевания нами не получено.

У пациентов с 3 ст. БП изменение распределения спектра частот наблюдалось только в клинически менее пораженных конечностях. При этом распределение спектра сместилось в диапазон P3 (9-15 Гц) на 30%. В конечностях на стороне дебюта заболевания изменения спектра частот не наблюдалось. Таким образом, на фоне терапии формирование спектра распределения частот характерного для нормы наблюдается только у пациентов с 1 ст. БП.

Динамика параметров СЭМГ нижних конечностей с преобладанием ригидности также представлена в таблице 26.

Как видно из таблицы в целом изначально коэффициент R параметров СЭМГ нижних конечностей больше, чем в верхних конечностях. При этом также отмечалось значимое уменьшение R на фоне терапии, за исключением клинически более пораженных конечностей пациентов с 3 ст. БП (по Хен-Яр). Пациенты с преобладанием в

клинически смешанной форме заболевания гипокинезии над ригидностью и тремором отмечались только в группе с 3 ст. БП (по Хен-Яр) (табл. 27).

Как видно из таблицы на фоне терапии тидомет форте в клинически менее пораженных конечностях (как верхних, так и нижних), контралатеральной стороне дебюта БП, отмечается статистически значимое уменьшение величины R.

Таблица 27

Динамика СЭМГ пациентов с преобладанием гипокинезии в зависимости от локализации процесса

Конечности	Страна ¹	Лечение	Параметры СЭМГ							
			Амплитудные			Частотные				
			A ¹ _{пик} (δ) мкВ	A ² _{пик} (δ) мкВ	R (δ)	Fp (δ), Гц	Fmod, Гц	Диапазон (доля)		
						P1	P2	P3		
верхние	2	до	6, 6(1.5)	1.6(0, 7)	4.1(0, 8)	10.4(1.5)	12.6	0.1	0.2	0.7
		после	5, 9(1.6)	2.4(1.0)*	2.6(1.1)-	10 6(2 0)	86 3	0.2	0.3	0.5
	3	до	5.1(1.6)	0.95(0, 7)	5.4(1, 3)	9, 8(1, 4)	11, 8	0, 05	0.4	0.55
		после	20(2.3)*	3, 5(1, 1)*	5.6(1 3)	9, 5(1.4)	7, 8	0	0.55	0, 45
нижние	2	до	350(13, 8)	49(4, 7)	7.3(1.5)	9.1(1.5)	10, 2	0.25	0.1	0.65
		после	10(1.2)*	2, 6(0.6)*	4(0.8)*	8.9(0.9)	8, 63	0	0, 8	0.2
	3	до	-	-	-	-	-	-	-	-
		после	-	-	-	-	-	-	-	-

различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы с *-p<0.001 (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона)

¹2- конечности с менее выраженной симптоматикой (контралатеральной стороне дебюта заболевания)

3- конечности на стороне дебюта заболевания (с изначально более выраженной клинической симптоматикой БП)

5.1. Параметры саккадических движений глаз пациентов с болезнью Паркинсона

Проводилась оценка параметров саккадических движений глаз (СДГ) пациентов с болезнью Паркинсона, и группы контроля, группы статистически значимо не различались между собой. Группу пациентов с БП составили 20 пациентов, средний возраст 56±3 лет, из них с начальными проявлениями БП 8 (40%) - с I ст. БП, 8 (40%) - 2 ст. БП с

выраженными проявлениями БП 4 (20%) чел. - с 3 ст. БП. Группу контроля составили здоровые испытуемые, средний возраст 55 ± 2 лет.

Параметры СДГ у пациентов с БП и в группе контроля (средние значения с учетом ошибки среднего) представлены в таблице 28.

Таблица 28

Средние значения параметров саккадических движений глаз при болезни Паркинсона и в группе контроля

Параметры саккад	Пациенты с БП (n=20; M±m)	Группа контроля (n=20; M±m)
Латентный период (ЛП), мс	188±2 ***	163±2
Экспресс-саккады (ЭС), %	25.4±1, 3****	37±1.6
одиночные (ЭСо), %	16, 1±1, 1****	34.9±1.5
мульти-саккады (ЭСм), %	9.3±0, 9****	2.1±0.5
Быстрые саккады (БС), %	34.9±1.5	39.1±1.6
одиночные (ЭСо), %	26.5±1±1 ****	37, 6±1.6
мульти-саккады (ЭСм), %	8.5±0.9****	1.5±0.4
Медленные саккады (МС), %	39.6±1.3****	24±1.4
одиночные (ЭСо), %	34, 5±1.5****	23.5±1.4
мульти-саккады (ЭСм), %	5.1±0.7****	0.5±0.2
Время перемещения взора (Т), мс	103±3****	63±1
Доля мульти-саккад (%)	22.9±1, 3****	4.1±0.6

статистическая значимость различий по ЛП и Т оценивалась по непараметрическому критерию Манна-Уитни, различия между долями оценивались по Z-критерию с поправкой Иэйтса на непрерывность *-p<0.05; **-p<0.01; ***-p<0.001

Как видно от таблицы, средние значения латентных периодов (ЛП=188±2мс), пациентов с БП статистически значимо (p>0, 001) больше по сравнению с группой контроля (ЛП=163 ± 2 мс). Также отмечаются различия (p<0.001) в распределении классов саккад. Так у пациентов страдающих БП, изначально преобладает класс регулярных саккад. В частности медленные саккады (МС) составляют 39.6±1.5%, быстрые саккады (БС) - 34.9±1.5% и меньше всего экспресс-саккад (ЭС) 25.4±1.3%. В то время как в группе контроля изначально доминируют БС (39.1±1.6%)

и ЭС ($37 \pm 1.6\%$), тогда как МС меньше всего ($24 \pm 1.4\%$). Хотя статистически значимых различий между общими долями БС в группе пациентов с БП и группой контроля не отмечается, тем не менее, у пациентов с БП мультисаккад ($p < 0,001$) больше ($14 \pm 0,94$), чем в группе контроля ($1,5 \pm 0,44$). Необходимо отметить, что среди различных классов саккад максимальная доля мультисаккад отмечается в классе ЭС (36.6 ± 1.64), по сравнению с БС ($20 \pm 1.6\%$) и МС ($12,9 \pm 1,4\%$).

Анализ гистограмм распределения T при БП и в группе контроля выявил две группы значений (рис 12).

Как видно из рис. 12, гистограммы распределения времени реакции (T) неравномерны, имеются две группы значений (два пика): в области значений от 40 до 70 мс с модой распределения значений около 50 ± 53 мс, которая соответствует времени перемещения взора одиночных саккад, и область значений от 200 до 410 мс с модой распределения около 230-240 мс, соответствующая мультисаккадам. Причем гистограммы распределения времени перемещения взора при БП и в группе контроля различаются статистически значимо, только в области значений от 200 до 450 мс.

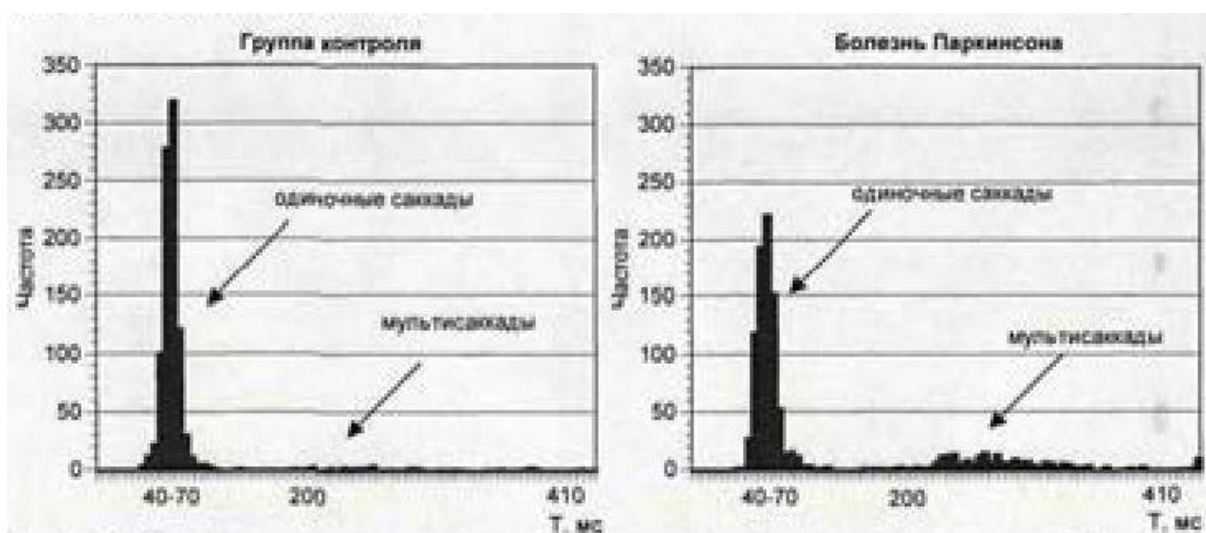


Рис.12. Гистограммы распределения времени перемещения взора (T) саккадических движений глаз пациентов с БП и в группе контроля.

5.2. Временные параметры саккадических движений глаз пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона

В рамках исследования посвященного диагностике и контролю эффективности лечения, представляет интерес не только различия средних параметров СДГ в норме и при БП, но и саккады определенного направления. Теоретически наличие асимметрии в параметрах СДГ в зависимости от латерализации взора при БП, можно предположить в связи с асимметричностью дебюта БП и ее сохранностью на протяжении всего заболевания. Существуют следующие нейрофизиологические предпосылки. Аксоны дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, образуя нигро-стриарный путь, проходят через ножки мозга, внутреннюю капсулу и оканчиваются в ипсилатеральном стриатуме. Так повреждение черной субстанции с одной стороны, приводило к снижению концентрации дофамина в ипсилатеральном неостриатуме на 70-80%, и сопровождалось гипокинезией в контралатеральных конечностях. Выброс дофамина активирует прямой путь (через D1- рецепторы) и ингибирует непрямой (через D2-рецепторы), осуществляя торможение ретикулярной части черной субстанции. Этот процесс осуществляется через контралатеральный стволовой генератор горизонтальных саккад (ПРФМ) и моторные ядра преимущественно VI, Шпар ЧМН, работающих содружественно через медиальный продольный пучок и осуществляющих поворот глаз в контралатеральную черной субстанции сторону. Таким образом, функционально черная субстанция связана с направлением взора в контралатеральную сторону, а также с контралатеральными конечностями.

Параметры СДГ пациентов с I стадией БП (по Хен-Яр) в зависимости от латерализации взора до начала терапии представлены в таблице 29.

Как видно из таблицы, исходно (до начала терапии), отмечаются статистически значимые различия во временных параметрах саккад. Так, величина ЛП ($p < 0,001$), время перемещения взора (Т) ($p < 0.01$) и доля мультисаккад ($p < 0.001$) достоверно больше при латерализации взора в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания. При этом, доля ЭС в данном направлении взора статистически значимо меньше ($p < 0.001$), а доля МС больше (с $p < 0.05$), чем в направлении клинически интактных конечностей. Статистически значимых различий в отношении БС не получено.

Таблица 29

Средние течения параметров горизонтальных саккадических движений глаз в зависимости от латерализации взора у пациентов с I стадией болезни Паркинсона (по Хен-Яр)

Параметры саккад (M±m)	Латерализация взора (пациенты с БП)		Группа контроля (M±m)
	В сторону конечностей с признаками БП	В сторону клинически интактных конечностей	
Латентный период (ЛП), мс	177±4***†††	162±6	163±2
Экспресс-саккады (ЭС), %	32.8±3.5***††	54.8±4.1†	37±1.6
Быстрые саккады (БС), %	37.1±3.6	27.4±3.7†	39.1±1.6
Медленные саккады (МС), %	30.1±3.4*††	17.8±3, 2	24±1.4
Время перемещения взора (Т), мс	136±8**††	78±6	63±1
Доля мультисаккад (%)	37.6±3.6***†††	10.9±2.6†	4, 1±0.6

различия между параметрами саккад при БП в зависимости от направления взора статистически значимы с *- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$; ***- $p < 0.001$, между параметрами пациентов с БП и нормой статистически значимы с †- $p < 0.05$. ††- $p < 0.01$. †††- $p < 0.001$ (статистическая значимость различий по подгруппам по ЛП и Т оценивалась по непараметрическому критерию Манна Уитни; различия между долями оценивались по Z-критерию с поправкой Йейтса на непрерывность).

Динамика ЛП саккад на фоне терапии тидомет форте представлена в табл. 30. Как видно из таблицы на фоне терапии тидомет форте, параметры СДГ при латерализации взора в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания достигают нормальных значений характерных для данного возраста на второй неделе терапии ЛП=148±5 мс (при норме 156±7 мс) и остаются стабильными, включая 3 месяц лечения.

Таблица 30

Средние значения латентных периодов саккадических движений глаз пациентов с I ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора

Длительность терапии	Латерализации взора (по горизонтали)	
	В сторону конечностей с признаками БП	В сторону клинически интактных конечностей
До лечения	177±5	162±6
1 неделя	180.01775	152±6
2 неделя	148±5**	123±4***
3 неделя	158±6*	138±7***
4 неделя (1 мес.)	164±5**	137±5***
3 мес.	162±7	129±5**
6 мес.	207±16	170±30

различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы с *-p<0.05, **-p<0.01, ***-p<0.001 (критерий Вилкоксона для связанных групп)

Параметры ЛП саккад при латерализации взора в сторону клинически интактных конечностей, на второй неделе терапии тидомет форте, также достоверно уменьшаются и не превышают значений, характерных для возрастной нормы.

На этапе титрования дозы тидомет форте проанализировано соотношение классов саккад в зависимости от среднего суточного уровня дозы тидомет форте (табл. 31, рис. 13).

Таблице 31

**Соотношение (доля) классов саккад пациентов с 1 ст. БП (по Хен-Яр)
в зависимости от уровня суточной дозы тидо мет форте и
латерализации взора (ЭС- экспресс-саккады, БС-быстрые
регулярные саккады, МС- медленные регулярные саккады (о-
одиночные саккады, м-мульсаккады))**

Доля класса саккад (%)	Латерализация взора (по горизонтали)							
	В сторону конечностей с признаками БП				В сторону клинической интактных конечностей			
	0±0 мг	50±0 мг	100±0 мг	111±42 мг	0±0 мг	50±0 мг	100±0 мг	111±2 мг
ЭС	32.8±3.5	28.3±4.1	45.8±5.1*	49±4.1**	54.8±4.1	64.3±4.9	75.5±4, 3**	75.2±3, 5***
ЭСо	19.9±2.9	25±4**	36, S±4, 9**	41, 7±4***	52.1±4.1	64.3±4.9*	75, 5±4, 3***	75, 2±3, 5***
ЭСм	12.9±2.5	33±1, 6**	9.4±3*	73±2.1*	2.7±1.4	0±0	0±0	0±0
БС	37.1±3.6	40.8±4.5	35.4±4.9	27.8±3, 7*	27.4±3.7	23.5±4.3	17.6±3.8	12.7±2.7**
БСо	24.2±3.1	37, 5±4.4*	28.1±4.6	21.2±3.3	23.3±3.5	23.5±4.3	17, 6±3.8	11, 5±2.6**
БСм	12.9±2.5	3, 3±1.6**	7.3±2.7	6.6±2	4.1±1.6	0±0	0±0	1.3±0.9
МС	30.1±3.4	30.8±4.2	18.8±4*	23.2±3.4	17.8±3.2	12.2±3.3	5.9±2, 3*	10.2±2.4
МСо	18.3±2.8	30, 8±4, 2*	14.6±3.6	18, 5±3.2	13.7±2.9	10.2±3.1	8.9±2.4*	8, 3±2.2
МСм	11.8±2.4	0±0***	4.2±2.1**	4.6±1.7*	4.1±1.6	2±1, 4	0±0*	1.9±1.1

статистическая значимость различий между долями по сравнению с исходным уровнем (до лечения) оценивалась по Z-критерию с поправкой Йэйтса на непрерывность *-
p<0.05, **p<0.01, ***-p<0.001



Рис. 13. Соотношение разных классов саккад у пациентов с 1 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от уровня дозы тидомет форте:

А - при литерализации взора в направлении конечностей с признаками заболевания;

Б - при латерализации взора в сторону клинически интактных конечностей.

Как видно из таблицы 31 и рис.13, исходно при латерализации взора в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания соотношение классов саккад было примерно одинаково ЭС составили $32,6 \pm 3,5\%$ (в том числе одиночных саккад (ЭС_о) $-19,9 \pm 2,94$, мультисаккад (ЭС_м) $-12,9 \pm 2,5\%$), класс БС $37,1 \pm 3,6\%$ (в том числе одиночных саккад (БС_о) $24,2 \pm 3,1\%$, мультисаккад (БС_м) $-12,9 \pm 2,5\%$), МС $30,1 \pm 3,4\%$ (одиночных саккады (МС_о) $-18,3 \pm 2,84$, мультисаккады (МС_м) $-11,8 \pm 2,4\%$). На фоне начала терапии, при приеме пациентами тидомет форте в дозе 250/25 мг/сут общее соотношение классов саккад не меняется, однако, отмечается статистически значимое перераспределение внутри каждого класса саккад в сторону уменьшения доли мультисаккад (ЭС_м $-3,3 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$), БС_м $-3,3 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$), МС_м $-0 \pm 0\%$ ($p < 0,001$) и

увеличения доли одиночных саккад. При приеме пациентами тидомет форте в дозе 500/50 мг/сут отмечается статистически значимое увеличение доли ЭС ($45.8 \pm 5.1\%$ с $p < 0,05$) преимущественно за счет одиночных саккад данного класса (ЭС_о-36, $5 \pm 4, 9\%$ ($p < 0.001$)), при уменьшении доли регулярных (преимущественно МС) саккад. В конце периода титрования препарата, со средней суточной дозой тидомет форте 111 ± 2 мг/сут (1 мес. лечения) доля ЭС достигает максимума ($49 \pm 4, 14$ с $p < 0.001$)), преимущественно за счет одиночных саккад (ЭС_о-41.7 \pm 4% ($p < 0.001$)), при статистически значимо меньшей (по сравнению с исходным уровнем) доле мультисаккад данного класса (ЭС_м-7, 3 ± 2.14 ($p < 0.05$)). При этом доля регулярных саккад, как БС, так и МС уменьшается.

В отличие от предыдущей подгруппы, при латерализации взора в направлении клинически интактных конечностей класс ЭС изначально преобладал в общем числе СДГ и составлял 54.1 ± 4.14 с достаточно высокой точностью выполнения саккад (ЭС_о 52.1 ± 4.14 , ЭС_м $2, 7 \pm 1.44$) (см. рис.13), тогда как БС и МС составили 27.4 ± 3.74 и $17.8 \pm 3.2\%$ соответственно, при этом также с достаточно низкой мультисаккадностью (БС_о $24.2 \pm 3, 14$ БС_м 12.9 ± 2.54 ; МС_о $18.3 \pm 2.8\%$, МС_м $11.8 \pm 2, 44$).

Таким образом, общее уменьшение величины ЛП у пациентов с I ст. БП, обусловлено преимущественно увеличением общей доли ЭС, в общем пуле СДГ.

Рассмотрим динамику времени перемещения взора (Т) СДГ пациентов с I ст. БП (по Хен-Яр), т.е. периода времени от момента начала движения глаз в сторону стимула до его завершения. Как отмечалось, достижение цели (поворота глаз к стимулу) может совершаться как одним движением (одиночной саккадой), так и путем генерации нескольких последовательных саккад (мультисаккадность), поэтому долю мультисаккадности в общем пуле СДГ оценивали отдельно (табл. 32).

Таблица 32

Динамика времени перемещения взора (Т) и доли мультисаккадности (%) саккадических движений глаз с 1 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора

Длительность терапии	Латерализация взора (по горизонтали)			
	В сторону конечностей с признаками БП		В сторону клинически интактных конечностей	
	Т (мс)	Доля мультисаккад (%)	Т (мс)	Доля мультисаккад (%)
До лечения	136±8	37, 6±3, 6	78±6	10, 9±2, 6
1 неделя	66±5***	6, 7±2, 3***	60±3**	2.0±1.4**
2 иеделея	73±9***	14.3±5.5***	50±1***	0±0***
3 неделя	94±11***	25.9±6.0**	51±1***	0±0***
4 неделя (1 мес.)	87±6***	18.5±3, 2***	60±3**	3.2±1.4***
3 мес.	71±6***	14, 3±3.8***	51±1***	0±0***
6 мес.	50±1***	0±0***	49±1, 6***	0±0***

статистическая значимость различия по Т оценивалась по непараметрическому критерию Вилкоксона для связанных групп, различия между долями оценивались по Z-критерию с поправкой Иэйтса на непрерывность *-p<0.05, **-p<0.01, ***-p<0, 001

Как видно из таблицы 32 общее время перемещения взора (Т) и доля мультисаккад изначально статистически значимо больше при латерализации взора в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания (Т=136±8 мс, доля мультисаккад 37.6±3.6%), чем в направлении клинически интактных конечностей (Т-78±6 мс, доля мультисаккад 10.9±2.6%). Причем различия в величине Т были обусловлены большей долей мультисаккад при латерализации взора, в сторону конечностей с клиническими признаками заболевания

На фоне проводимой терапии отмечалось общее уменьшение времени перемещения взора, за счет снижения мультисаккадности, при этом Т саккад и доля мультмсаккад в направлении конечностей с признаками заболевания, на фоне приема пациентами 250/25 мг/сут

тидомет форте достигает первоначально нормальных значений для данного возраста, а именно $T=66\pm 5$ мс (при норме 63 ± 1 мс) и доля мультисаккадности - $6.7\pm 2.3\%$ (при норме $4, 1\pm 0, 6\%$). Время перемещения взора саккад в сторону клинически интактных конечностей достигает 60 ± 3 мс, доля мультисаккад $2.0\pm 1.4\%$. Фактически отсутствует разница по величине T и мультисаккадности в зависимости от направления взора.

Так среднее значение времени перемещения взора (T) в сторону конечностей с признаками БП составило 53 ± 1 мс, в сторону клинически интактных конечностей 56 ± 1 мс (различия статистически не значимы, $p>0.5$). При этом T одиночных саккад не меняется на фоне терапии.

Динамика средних значений времени перемещения взора СДГ пациентов с I ст. БП (по Хен-Яр) с учетом средних показателей одиночных саккад и мультисаккад в зависимости от латералитации взора, на фоне терапии тидомет форте представлена на рис. 14.

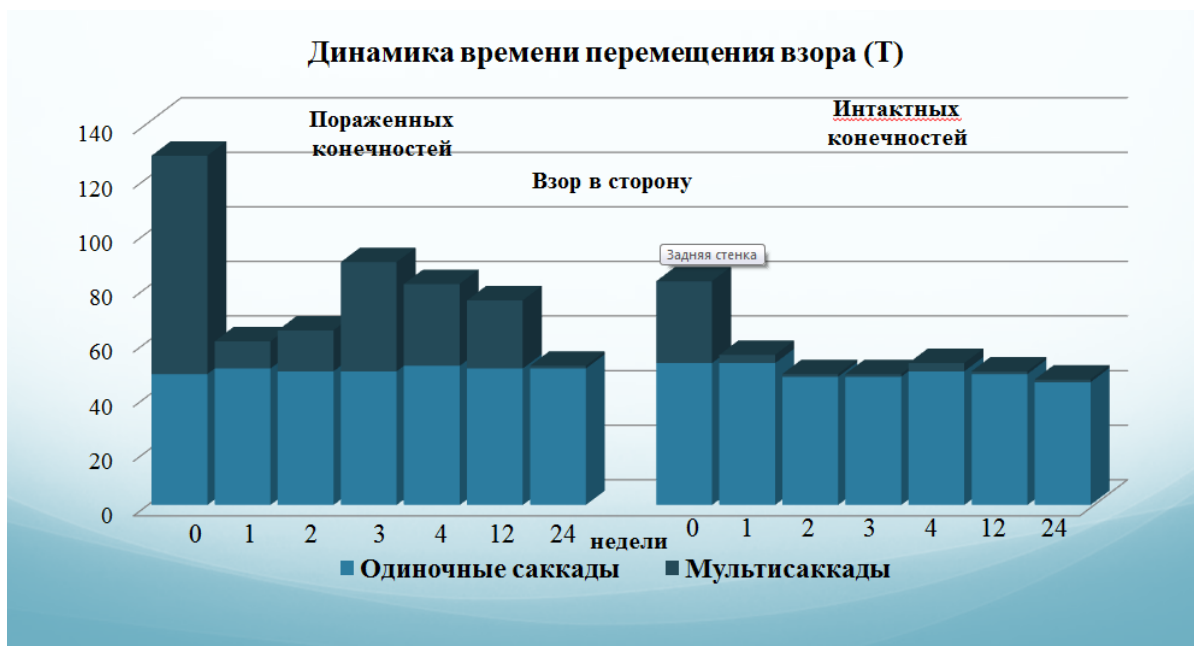


Рис. 14. Динамика средних значений времени перемещения взора (T) у пациентов с I ст. БП в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора (с учетом времени перемещения взора одиночных саккад и мультисаккад)

Параметры СДГ пациентов с 2 стадией БП (по Хен-Яр) рассматривались отдельно в сторону конечностей на стороне дебюта

заболевания (с более выраженной клинической симптоматикой, дальше вовлеченных в патологический процесс), и в сторону контралатеральной стороне клинического дебюта заболевания конечностей, в связи с наличием асимметрии клинической симптоматики, а именно преобладании выраженности клинических проявлений симптомов БП на стороне дебюта заболевания (табл. 33).

Таблица 33

Среднее значения параметров горизонтальных СДГ в зависимости от латерализации взора пациентов с 2 стадией болезни Паркинсона (по Хен-Яр)

Параметры саккад	Латерализация взора в сторону (пациенты с БП)		Группа контроля (норма)
	конечностей на стороне клинического дебюта БП	конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП	
Латентный период (ЛП), мс	185±4*** †††	147±4	163±2
Экспресс-саккады (ЭС), %	24.7±2.8*** †††	52.1±3.6	37±1.6
Быстрые регулярные саккады (БС), %	36.9±3.1	36.6±3.5	39.1±1.6
Медленные регулярные саккады (МС), %	37.4±3.2*** †††	10.3±2.2 ††	24±1.4
Время перемещения взора (Т), мс	95±5 †††	122±6** †††	63±1
Доля мультисаккад (%)	23.5±2.8 †††	38.1±3.5** †††	4.1±0.6

различия между параметрами саккад *при БП в значимости от направления взора* статистически значимы с *-p<0.05, **-p<0.01; ***-p<0.001, между параметрами пациентов с *БП и нормой* статистически значимы с †-p<0.05, ††-p<0.01, †††-p<0.001 (статистическая значимость различий по подгруппам по ЛП и Т оценивалась по непараметрическому критерию Манна Унтия; различия между долями оценивались по Z-критерию с поправкой Иэйтса на непрерывность).

Как видно из таблицы, у пациентов с 2 ст. БП (по Хен-Яр) до начала терапии средние значения ЛП саккад в сторону конечностей на стороне клинического дебюта БП статистически значимо (с p<0.001)

больше возрастной нормы. В то время как в сторону контралатеральных дебюту БП конечностей статистически значимых различий по сравнению с нормой не получено. Средние параметры времени перемещения взора и доля мультисаккад, независимо от направления взора больше возрастной нормы.

При этом отмечаются статистически значимые различия во временных параметрах саккад в зависимости от направления взора. Так величина ЛП больше в направлении взора в сторону конечностей на стороне клинического дебюта заболевания (185 ± 4 мс), чем в сторону контралатеральных конечностей (147 ± 4 мс), различия статистически значимы с $p < 0.001$. Следует отметить, что время перемещения взора (Т) и доля мультисаккад больше (с $p < 0.01$), при латерализации взора в сторону контралатеральных стороне клинического дебюта заболевания конечностей (Т: 122 ± 6 мс, доля мультисаккад $38.1 \pm 3.5\%$), чем в направлении конечностей на стороне клинического дебюта (Т: 95 ± 5 мс, доля мультисаккад $23, 5 \pm 2, 8\%$). Это можно объяснить большей долей ЭС, с максимальной среди рассматриваемых классов саккад мультисаккадностью, в данном направлении взора ($52.1 \pm 3.6\%$) по сравнению направлением взгляда в сторону клинического дебюта заболевания ($24.8 \pm 2.8\%$).

Динамика ЛП в зависимости от латерализации взора представлена в табл. 34.

Как видно из таблицы 34, отмечается статистически значимое уменьшение ЛП саккад как в сторону конечностей на стороне дебюта заболевания, так и в направлении контралатеральных стороне дебюта заболевания конечностей. При этом достигнутое уменьшение ЛП саккад сохраняется стабильным при латерализации взора в направлении клинического дебюта БП до 6 мес. включительно, с последующим постепенным увеличением ЛП, однако при сохранности различий по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 34

Средние значения латентных периодов СДГ у пациентов с 2 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора

Длительность терапии	Латерализации взора (по горизонтали) в сторону	
	конечностей на стороне клинического дебюта БП	конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП
До лечения	185±4	147±4
1 недели	150±3***	124±3***
2 недели	150±4***	123±3***
3 недели	146±3***	110±2***
4 недели (1 мес.)	147±2***	120±2***
3 мес.	142±2***	116±4***
6 мес.	133±2***	113±2***
9 мес.	138±2***	101±2***
12 мес.	151±4***	108±2***
18 мес.	150±3***	116±2***

различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы с * - $p < 0, 05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ (непараметрический критерий Вилкоксона для связанных групп)

Также была проведена оценка соотношения классов саккад на этапе титрования дозы тидомет форте, которая представлена в таблице 35.

Как видно из рис. 15 и табл. 35, до начала терапии, при латерализации взора в сторону конечностей на стороне дебюта заболевания класс БС (37, 0±3.14) ($БС_0=24.4±2, 8\%$, $БС_м=12.6±2.2\%$) и МС (37.4±3.1%) ($МС_0=36.6±3.1\%$, $МС_м=0.8±0.6\%$) превалировал над долей ЭС (24.8±2.8%) ($ЭС_0=15.5±2.4\%$, $ЭС_м=9.2±1.9\%$). По мере наращивания уровня дозы тидомет форте до 250/25 мг/сут, доля ЭС увеличивается до 42.4±4, 6% ($p < 0, 01$), преимущественно за счет увеличения доли одиночных саккад ЭС₀ (33.9±4.4%, $p < 0, 001$), при

уменьшении доли МС ($13.3 \pm 3.3\%$, $p < 0.001$). На фоне приема пациентами 500/50 и 750/75 мг тидомет форте в сутки, сохраняется тенденция к увеличению доли ЭС (с достижением максимума на уровне дозы в 750/75 мг/сут ($50, 3 \pm 2.9\%$, $p < 0.001$) за счет одиночных саккад ЭСо ($47, 3 \pm 2, 9\%$ $p < 0.001$), при этом также отмечается снижение доли мультисаккад ЭСм ($3 \pm 1\%$ $p < 0, 01$). Общая доля БС не меняется, хотя на фоне терапии, отмечается перераспределение в виде увеличения доли одиночных саккад БСо ($39, 2 \pm 2, 8\%$ $p < 0, 001$) и уменьшении мультисаккад БСм ($1 \pm 0, 6\%$ $p < 0.001$). Доля МС уменьшается ($9.5 \pm 1.7\%$, $p < 0.001$).

Таблица 35

Соотношение (доля) классов саккад пациентов с 2 ст. БП (но Хен-Яр) в зависимости от уровня суточной дозы тидомет форте и латерализации взора (ЭС- экспресс-саккады, БС-быстрые регулярные саккады, МС- медленные регулярные саккады (о- одиночные саккады, м-мультисаккады))

Доля класса саккад (%)	Латерализация взора (по горизонтали)							
	конечностей на стороне клинического дебюта БП				Конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП			
	0±0 мг	50±0 мг	100±0 мг	150±0 мг	0±0 мг	50±0 мг	100±0 мг	150±0 мг
ЭС	24.8±2.8	42.4±4.6*	47.6±3.9***	50.3±2.9**	52.1±3.6	69.6±4.6*	75.9±3.4**	82.3±2.3**
ЭСо	15.5±2.4	33.9±4.4***	45, 2±3.9***	47.3±2.9**	21, 1±2, 9	39.2±4.9*	54.4±4.4***	68.4±2.8**
ЭСм	9.2±1.9	8.5±2.6	2.4±1.2*	3±1**	30, 9±3.3	30.4±4.6	21.5±3.3*	13.8±2.1**
БС	37±3.1	42.4±4, 6	41±3.8	40.2±2.9	36, 6±3.5	21.6±4.1*	13.9±2.8**	13, 1±2***
БСо	24.4±2.8	30.5±4, 3	38.6±3.8*	39.2±2.8**	30, 4±3.3	17.6±3.8*	12±2.6***	13, 1±2***
БСм	12.6±2.2	11.9±3	2.4±1.2**	1±0.6***	6.2±1, 7	3, 9±1.9*	1.9±1.1*	0±0***
МС	37, 4±3.1	15, 3±3, 3***	9.6±2.3**	9.5±1.7***	10.3±2.2	3.9±1.9*	1.3±0.9**	1.4±0.7***
МСо	36, 6±3.1	13, 6±3.2***	8.4±2.2**	9.5±1.7***	9, 3±2.1	3, 9±1.9±	1.3±0.9**	1.4±0.7***
МСм	0.8±0.6	1.7±1.2	1.2±0.8	0±0	1±0.7	0±0	0±0	0±0

Статистическая значимость различий между долями по сравнению с исходным уровнем (до лечения) оценивалась по Z=критерию с поправкой Йейтса на непрерывность *- $p < 0, 05$, **- $p < 0, 001$; ***- $p < 0.001$



Рис 15. Соотношение разных классов саккад у пациентов с 2 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от уровня дозы тидомет форте:

- А** – при латерализации взора в направлении конечностей на стороне клинического дебюта БП;
- Б** - при латерализации взора в сторону конечностей, контралатеральной стороне клинического дебюта БП.

При латерализации взора в сторону конечностей, контралатеральной стороне клинического дебюта заболевания, отмечается исходное превалирование класса ЭС (52.1±3.6%) из них ЭСо (21.1±2.9%), ЭСм (30.9±3.3%), над БС (36.6±3.5%), из них БСо (30.4±3.3%), БСм (6, 2±1.7%) и МС (10.3±2, 2%), из них МСо (9, 3±2.1%), МСм (1±0.7%). На фоне терапии доля ЭС увеличивается, достигая максимума в 82, 3±2, 3% на уровне дозы тидомет форте 150 мг/сут. Это достигается как за счет увеличения одиночных саккад ЭСо (68.4±2.8 p<0, 001), так и снижения мультисаккад ЭСм (13.1±2.1%. p<0.001). При этом доля БС (13.1±2% p<0.001) и МС (1.4±0.7%. p<0.001) уменьшаются.

Рассмотрим параметры времени перемещения взора (Т), а также долю мультисаккад СДГ пациентов с 2 ст. БП. Как уже отмечалось время

перемещения взора и доля мультисаккад больше в направлении конечностей, контралатеральной стороне дебюта заболевания, что можно объяснить большим количеством ЭС, с наибольшей мультисаккадностью среди выделенных классов саккад, в данном направлении взора, т.е. большей сохранностью дофамин-зависимых механизмов регуляции саккад в этом направлении (рис. 15). Динамика времени перемещения взора (Т) и доли мультисаккадности представлены в табл. 36 и рис. 16.



Рис. 16. Динамика средник значений времени перемещения взора (Т) у пациентов с 2 ст. БП в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора (с учетом времени перемещения взора одиночных саккад и мультисаккад)

Как видно из табл. 36 и рис. 16, на фоне терапии тидомет форте отмечается статистически значимое уменьшение времени перемещение взора (Т). Эта достигается снижением доли мультисаккад, так как различия между средними значениями времени перемещения взора (Т) (как и в группе пациентов с I ст. БП), после исключение из анализа значений мультисаккад, статистически не значимы (58 ± 1 мс и 58 ± 1 мс). Следует отметить, что времяперемещениявзора до лечения без учета значений при мультисаккадности у пациентов с 2 ст. больше (58 ± 1 мс, 54 ± 1 мс), чем в I

ст.БП (53 ± 1 мс, 56 ± 1 мс). Также в отличие от пациентов с I стадией заболевания (по Хен-Яр), у которых отмечалось первоначальное выраженное уменьшение T в доли мультисаккадности даже в ответ на прием 50 мг тидомет форте в сутки, у пациентов с 2 ст. БП (по Хеи-Яр) не отмечалось такой реакции.

Таблица 36

Динамика времени перемещения взора (T) и доли мультисаккадности (%) саккадических движений глаз пациентов с 2 ст. БП (по Хеи-Яр) в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора

Длительность терапии	Латерализации взора (по горизонтали) в сторону			
	конечностей на стороне клинического дебюта БП		конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП	
	T (мс)	Доля мультисаккад (%)	T (мс)	Доля мультисаккад (%)
До лечения	95±5	23.5±2.8	122±6	38, 1±3, 5
1 недели	95±7	22.0±3.8	115±8	37, 3±4, 8
2 недели	65±4***	7.3±2.9**	114±8*	40.5±5, 8
3 недели	70±4.5	7.0±2, 8**	76±6***	11.9±3.6***
4 недели (1 мес.)	63±2***	4.1±1.2***	77±3***	14.2±2, 1***
3 мес.	60±2***	1.2±0.8***	73±4***	11, 3±2, 5***
6 мес.	60±2***	3, 4±1, 2***	72±5***	9.0±2.2***
9 мес.	52±1***	0.0±0.0***	52±8***	0, 0±0, 0***
12 мес.	52 ±1***	0.0±0.0***	53±1***	0.0±0, 0***
18 мес.	60±2***	3.7±2.6***	84±7**	18.9±4.6**

статистическая значимость различий по T оценивалась по непараметрическому критерию Вилкоксона для связанных групп, различия между долями оценивались по Z-критерию с поправкой Йэйтса на непрерывность *-p<0.05. **-p<0.01. ***-p<0.001

На фоне приема тидомет форте в дозе 250/25 мг/сут время перемещения взора СДГ и доля мультисаккад статистически значимо не изменилась. Значимые изменения указанных параметров наблюдаются лишь при приеме пациентами тидомет форте в дозе 500/50 мг/сут. Достигнутый эффект остается стабильным в течение 12 мес. терапии с

постепенным увеличением времени перемещения взора (за счет увеличения мультисаккадности) к 18 мес.лечения, при этом сохраняя статистически значимое меньшее значение по сравнению с исходным уровнем.

5.3. Временные параметры саккадических движений глаз пациентов с выраженными клиническими проявлениями БП (группа сравнения)

Отдельно рассматривались СДГ пациентов с 3 ст.БП в сторону конечностей на стороне дебюта заболевания, и временные параметры саккад, в сторону контралатеральной стороне клинического дебюта заболевания конечностей (табл. 37).

Таблица 37

Средние значения параметров горизонтальных СДГ в зависимости от латерализации взора у пациентов с 3 стадией болезни Паркинсона (по Хен-Яр)

Параметры саккад	Латерализация взора в сторону (пациенты с БП)		Группа контроля (норма)
	конечностей на стороне клинического дебюта БП	конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП	
Латентный период (ЛП), мс	220±8* †††	204±10 †††	163±2
Экспресс-саккады (ЭС), %	1.8±1, 8 †††	17.5±6, 1* ††	37±1.6
Быстрые регулярные саккады (БС), %	30.4±6.2	22.5±6.7	39.1±1.6
Медленные регулярные саккады (МС), %	67.9±6.3 †††	60±7.8 †††	24±1.4
Время перемещения взора (Т), мс	195±26* †††	146±17 †††	63±1
Доля мультисаккад (%)	35.7±6.5 †††	45±8 †††	4.1±0.6

различия между параметрами саккад *при БП в значимости от направления взора* статистически значимы с *-p<0.05, **-p<0.01; ***-p<0.001, между параметрами пациентов с БП и нормой статистически значимы с †-p<0.05, ††-p<0.01, †††-p<0.001 (статистическая значимость различий по подгруппам по ЛП и Т оценивалась по непараметрическому критерию Манна Унтия; различия между долями оценивалась по Z-критерию с поправкой Иэйтса на непрерывность)

Как видно из таблицы, до начала терапии, у пациентов с 3 ст. БП (по Хен-Яр) вне зависимости от направления горизонтальных саккад, временные параметры (ЛП и Т), доля мультисаккад и доля медленных регулярных саккад, статистически значимо ($p < 0.001$) больше, а доля ЭС значительно меньше ($p < 0, 01$), чем у возрастной нормы.

Динамика ЛП, в зависимости от латерализации взора и длительности терапии представлена в табл. 38.

Как видно из таблицы, на фоне терапия тидомет форте, при латерализации взоров сторону конечностей на стороне дебюта заболевания, не отмечается уменьшения ЛП, в период титрования дозировки препарата.

Таблица 38

Средние значения латентных периодов СДГ у пациентов с 3 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора

Длительность терапии	Латерализации взора (по горизонтали) в сторону	
	конечностей на стороне клинического дебюта БП	конечностей, контралатеральных стороне дебюта БП
До лечения	220±8	204±10
1 недели	266±20*	215±25
2 недели	256±16*	195±13
3 недели	240±13	217±11
4 недели (1 мес.)	222±6	234±9
3 мес.	256±16*	215±14
6 мес.	285±22**	262±22*
9 мес.	242±9*	217±12
12 мес.	256±8***	209±9
18 мес.	150±3***	116±2***

различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы с * - $p < 0, 05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ (непараметрический критерий Вилкоксона для связанных групп)

Также была проведена оценка соотношения классов саккад на этапе титрования дозы тидомет форте, которая представлена в таблице 39.

Таблица 39

Соотношение (доля) классов саккад пациентов с 3 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от уровня суточной дозы тидомет форте и латерализации взора (ЭС- экспресс-саккады, БС-быстрые регулярные саккады, МС- медленные регулярные саккады (о- одиночные саккады, м- мультисаккады))

Доля класса саккад (%)	Латерализация взора (по горизонтали)							
	конечностей на стороне клинического дебюта БП				Конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП			
	0±0 мг	50±0 мг	100±0 мг	150±0 мг	0±0 мг	50±0 мг	100±0 мг	150±0 мг
ЭС	1.8±1.8	0±0	8.6±3.7	0±0	17.5±6.1	22.2±10.1	9.1±4.4	3, 7±2, 6*
ЭС _о	0±0	0±0	1.7±1.7	0±0	0±0	0±0	4.5±3.2*	3.7±2.6**
ЭС _м	1.8±1.8	0±0	6.9±3.4	0±0	17.5±6.1	22.2±10.1	4.5±3.2	0±0
БС	30.4±6.2	20±9.2	12.1±4.3*	21.4±7.9	22.5±6.7	44.4±12.1*	34.1±7.2	14, 8±4, 9
БС _о	10.7±4.2	10±5.3	3.4±2.4*	7.1±5	15±5.7	22.2±10.1	9.1±4.4	3.7±2.6
БС _м	19.6±5.4	10±6.9	8.6±3.7	14.3±6.7	7.5±4.2	22.2±10.1	25±6.6	11.1±4.3
МС	67.9±6.3	80±9.2	79.3±5.4	78.6±7.9	60±7.8	33.3±11.4*	56.8±7.6	81.5±5.3*
МС _о	53.6±6.7	60±11.2	63.8±6.4	64, 3±9.2	40±7.6	22.2±10.1	45.5±7.6	70, 4±6.3**
МС _м	14.3±4.7	20±9.2	15.5±4.8	14.3±6.7	20±6.4	11.1±7.6	11.4±4.8	11, 1±4, 3

Статистическая значимость различий между долями по сравнению с исходным уровнем (до лечения) оценивалась по Z-критерию с поправкой Йейтса на непрерывность *-p<0, 05, **- p<0, 001; ***-p<0.001

Как видно от рис. 17 и табл. 39, до начала терапии, при латерализации взора в сторону конечностей на стороне дебюта заболевания класс МС (67.9±6.3%) (МС_о=53, 6±6.7%, МС_м=14.3±4, 7%) и БС (30, 4±6.2%) (причем мультисаккады БС_м=19.6±5.4% доминировали

над одиночными БСо=10, 7±4.2%) саккад превалировал над долей ЭС (1, 1±1.8%) (при этом класс представлен только мультисаккадами ЭСм=1.8±1.8%). При латерализации взора в направлении конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП, также изначально отмечается доминирование класса МС (60±7, 8%) (МСо 40±7, 8%, МСм 20±6.4%) над БС (22, 5±6.7%) (в данном случае мультисаккад БСм 7, 5±4.2% было меньше, чем одиночных БСо 15±5.7%) и долей ЭС (17.5±6, 1%) (при этом класс также представлен только мультисаккадами ЭСм 17.5±6, 1%). На фоне терапии тидомет форте, в дозе 250/25 мг/сут отмечается статистически значимое увеличение БС до 44, 4±12.1% (p<0, 05) за счет уменьшения доли МС. Однако это изменение носит временный характер и уже на уровне дозы в 500/50 мг/сут, наблюдается прежнее соотношение регулярных саккад.



Рис 17. Соотношение разных классов саккад у пациентов с 3 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от уровня дозы тидомет форте:

- А - при латерализации взора в направлении конечностей на стороне клинического дебюта БП;**
- Б –при латерализации взора в сторону конечностей, контралатеральной стороне клинического дебюта БП.**

Рассмотрим динамику времени перемещения взора (Т), а также долю мультисаккад СДГ пациентов с 3 ст. БП (табл. 40 и рис. 18).

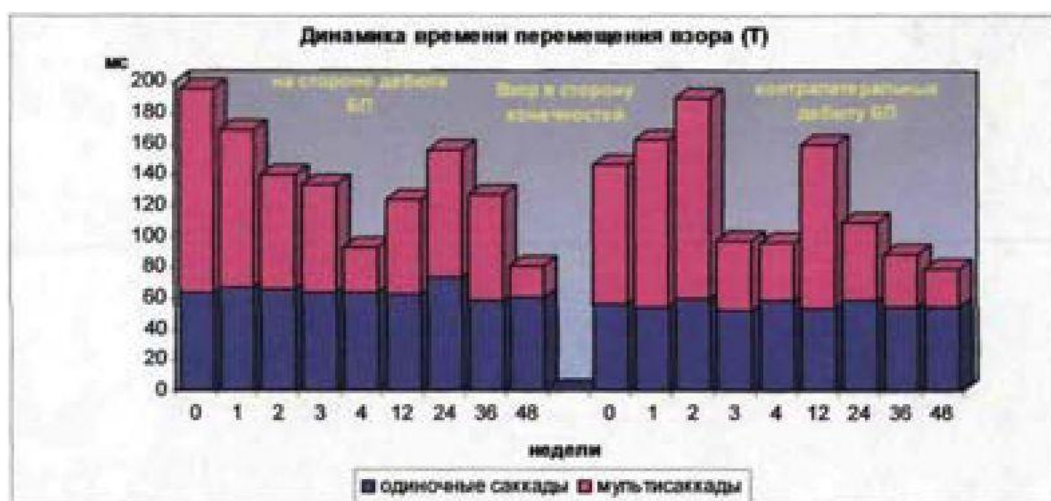


Рис.18. Динамика средних значений времени перемещения взора (Т) у пациентов в с 3 ст. БП в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора (с учетом времени перемещения взора одиночных саккад и мультисаккад)

Как видно из таблицы 40 и рис. 18 при латерализации взора в направлении конечностей на стороне клинического дебюта заболевания, в период титрования уровня дозы отмечается первоначальное уменьшение (с $p < 0.01$) времени перемещения взора до 93 ± 9 мс (за счет уменьшения мультисаккад), при приеме пациентами тидомет форте в дозе 750/75 мг/сут. В дальнейшем отмечается нестабильность достигнутого эффекта, хотя к 12 мес. терапии снова достигается первоначальный эффект.

При латерализации взора в направлении контралатеральных дебюта заболевания конечностей, в период титрования уровня дозы отмечается статистически значимое уменьшение времени перемещения взора (также за счет снижения мультисаккадности).

Таблица 40

Динамика времени перемещения взора (Т) и доли мультисаккадности (%) СДГ пациентов с 3 ст. БП (по Хен-Яр) в зависимости от продолжительности лечения и латерализации взора

Длительность терапии	Латерализации взора (по горизонтали) в сторону			
	конечностей на стороне клинического дебюта БП		конечностей, контралатеральной стороне дебюта БП	
	Т (мс)	Доля мультисаккад (%)	Т (мс)	Доля мультисаккад (%)
До лечения	195±26	35, 7±6, 5	146±17	45±8
1 недели	169±43	30±10, 5	162±24	55, 6±12, 1
2 недели	140±24	33.3±9.8	189±24	58, 3±10, 3
3 недели	133±19	29, 4±7, 9	97±20**	20±9, 2*
4 недели (1 мес.)	93±9**	15, 6±4, 6*	96±10*	22, 2±5, 7*
3 мес.	124±24	21, 4±7, 9	159±20	58, 3±10, 3
6 мес.	156±32	33, 3±11, 4	109±23	25±11, 2
9 мес.	127±22	42, 9±13, 7	88±15**	22, 2±10, 1
12 мес.	81±8***	11, 5±4, 5***	79±14***	8, 3±4***
18 мес.	60±2***	3.7±2.6***	84±7**	18.9±4.6**

статистическая значимость различий по Т оценивалась по непараметрическому критерию Вилкоксона для связанных групп, различия между долями оценивались по Z-критерию с поправкой Йэйтса на непрерывность *-p<0.05, **-p<0.01, ***-p<0.001

Следует отметить, что в отличие от пациентов с начальными проявлениями БП (I и 2 ст. БП) имеются статистически значимые различия между средними значениями времени перемещения взора (Т), после исключения из анализа значений мультисаккад.

5.4. Оценка выраженности влияния тидомет форте на параметры СДГ

Для оценки различий в чувствительности к тидомет форте, по параметрам саккад, был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). На этапе титрования (1 мес. терапии) оценивалось влияние (F)

уровня дозы тидомет форте на параметры СДГ, в зависимости от стадии БП (по Хен-Яр) и латерализации взора (табл. 41).

Как видно из табл. 41 и рис. 19, в основной группе суммарные изменения в параметрах саккад на фоне приема тидомет форте у пациентов с 1 ст. БП (по Хен-Яр) отмечались в большей степени при латерализации взора в направлении конечностей с клиническими признаками заболевания, чем в сторону интактных конечностей ($F_{\text{общ.}(1)}=9.3 > F_{\text{общ.}(0)}=4.6$), что вероятно связало с большим отклонением от нормы параметров саккад в направлении конечностей с признаками заболевания.

Таблица 41

Влияние тидомет форте (F) на параметры СДГ, на этапе титрования уровня дозы, зависимости от стадии БП по (Хен-Яр) и направления взора (ANOVA)

F	Латерализация взора					
	Основная группа					
	1 ст.		2 ст.		3 ст.	
Взор †	0	1	2	3	2	3
F(LP)	163***	15,4***	32,6***	43***	2	2,7*
F(T)	9.2***	19,7***	17,9***	20.2***	3,6*	2,1
F(ЭС)	6,6***	5,9***	19,1***	13,8***	2,5	2,2
F(ЭС ₀)	8,3***	8,5***	42.3***	23,9***	0,8	0,6
F(ЭС _М)	3,3*	3,8*	8,2***	5**	5,3**	1,6
F(БС)	4,6**	4,9**	15,6***	0,4	2,9*	1,9
F(БС ₀)	3,6*	5.8**	9,8***	5,3**	2.2	0,8
F(БС _М)	2,9*	4*	6,3***	14,3***	2,2	1,1
F(МС)	8,3***	4,4**	9,5***	30,2***	5,7**	0,8
F(МС ₀)	5,5**	5,8**	7,9***	30,6***	6**	0,5
F(МС _М)	2,7*	7***	1,9	1,4	0,6	0,1
F _{общ.}	4,6***	9,3***	8.3***	9,4***	2,8***	1,7***

*- $p < 0.05$, *- $p < 0, 01$, ***- $p < 0.001$

† - направление взора

0 - в сторону клинически интактных конечностей,

1 - в сторону конечностей с признаками заболевания.

2 - в сторону конечностей контралатеральной стороне клинического дебюта БП;

3 - в сторону конечностей на стороне клинического дебюта БП.

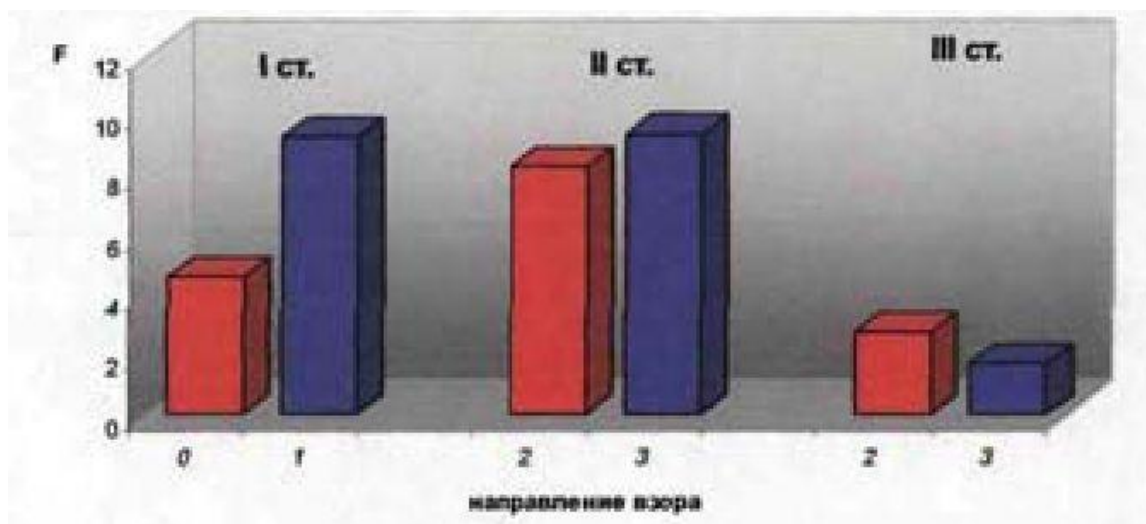


Рис.19. Влияние тидомет форте (F) на параметры саккадических движений глаз, на этапе титрования уровня дозы, в зависимости от направления взгляда (ANOVA)

Направление взгляда: 0- в сторону клинически интактных конечностей; 1 - в сторону конечностей с признаками заболевания; 2 - в сторону конечностей контралатеральной стороне клинического дебюта БП; 3 - в сторону конечностей на стороне клинического дебюта БП;

Следует отметить большую чувствительность к тидомет форте параметров времени перемещения взгляда T, по сравнению с ЛП саккад. Как описывалось выше, динамика T определяется преимущественно мультисаккадностью, т.е. фактически первично тидомет форте влияет на мультисаккадность. Оценка изменения соотношения классов саккад, говорит о большем влиянии тидомет форте на ЭС ($F(ЭС) > F(BC) > F(МС)$), преимущественно на класс одиночных ЭС ($F(ЭС_0) > F(ЭС_м)$), при латерализации взгляда в направлении конечностей с признаками заболевания. При направлении взгляда в сторону клинически интактных конечностей, где и начально доминируют ЭС, дальнейшее увеличение их доли обусловлено также в значительной мере уменьшением доли МС ($F(МС) > F(ЭС) > F(BC)$). Среди ЭС отмечается большее влияние именно на одиночные ЭС ($F(ЭС_0) > F(ЭС_м)$).

У пациентов с 2 ст. БП (по Хен-Яр) отмечается примерно равное общее воздействие тидомет форте на параметры саккад, т.е. некоторым превалированием воздействия на саккады в сторону конечностей на стороне клинического дебюта заболевания ($F_{общ.}(3)=9, 4 > F_{общ.}(2)=8.3$).

ЛП также в большей степени меняются в данном направлении саккад ($F(LP3)=43 > F(LP2)=32, 6$).

У пациентов с 3 ст. БП общее влияние тидомет форте на параметры саккад значительно меньше, чем в основной группе. Статистически значимое воздействие отмечается больше при латерализации взора в направлении конечностей контралатеральной стороне дебюта заболевания ($F_{общ.}(3)=1, 7 < F_{общ.}(2)=2,8$).

5.5. Соотношение параметров СДГ с клиническими данными

Корреляционный анализ параметров СДГ и выраженности двигательных нарушений (по шкале UPDRS) до начала терапии представлен в табл. 42.

Таблица 42

Сопоставление параметров саккадических движений глаз и выраженности двигательных нарушений (по разделу III UPDRS) пациентов с БП (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры саккад	Выраженность двигательных расстройств (UPDRS), баллы				
	UPDRS	Раздел III	Тремор	Ригидность	Гипокинезия
ЛП. мс	0, 6*	0, 6*	-	0, 7**	-
Т. мс	-	-	-	-	-
ЭС	-0, 7*	-0, 7*	-	-0, 8**	-0, 7*
ЭСо	-0, 8**	-0, 8**	-	-0, 8	-0, 9***
ЭСм	-	-	-	-	-
БС	-	-	-	-	-
БСо	-	-	-	-	-
БСм	-	-	-	-	-
МС	-	-	-	0, 7*	-
МСо	0, 8*	0, 8*	-	0, 8**	-
МСм	-	-	-	-	-

статистически значимо с *- $p < 0,05$; **- $p < 0, 01$; ***- $p < 0, 001$

Как видно из таблицы, величина ЛП коррелировала с общим баллом шкалы UPDRS ($r=0.6$, $p<0.05$, связь средней силы, прямая), общим баллом двигательных нарушений по разделу IIIUPDRS ($r=0.6$, $p<0.05$, связь средней силы, прямая) и выраженностью ригидности ($r=0.7$, $p<0.01$, связь средней силы, прямая). Среди классов саккад в наибольшей степени с клинической картиной в рамках шкалы UPDRS, соотносились параметры ЭС. В частности общая доля ЭС коррелировала по типу обратной связи с общим баллом шкалы UPDRS ($r=-0.7$, $P<0.05$, сильная связь), общим баллом двигательных нарушений по разделу IIIUPDRS ($r=-0.7$, $p<0.001$, сильная связь), ригидностью ($r=-0.8$, $p<0.01$, сильная связь) и гипокинезией ($r=-0.7$, $p<0.05$, сильная связь). При этом, в еще большей степени, отмечалась обратная корреляция одиночных ЭС с параметрами двигательных нарушений общим баллом шкалы UPDRS ($r=-0.8$, $p<0.01$, сильная связь), общим баллом двигательных нарушений по разделу IIIUPDRS ($r=-0.8$, $p<0.01$, сильная связь), ригидностью ($r=-0.8$, $p<0.05$, сильная связь) и гипокинезией ($r=-0.9$, $p<0.001$, сильная связь).

Общая доля ЭС коррелировала с выраженностью ограничения повседневной активности: разделом II UPDRS ($r=-0.9$, $p<0.001$, обратная сильная связь), параметрами качества жизни шкалой PDQ-39 ($r=-0.8$, $p<0.05$, обратная сильная связь) и ее подшкалами «Мобильность» ($R=-0.7$, $p<0.05$, обратная сильная связь), «Повседневная активность» ($r=-0.8$, $p<0.05$, обратная сильная связь), ригидные убеждения «Стигмы» ($r=-0.9$, $p<0.01$, обратная сильная связь), разделом «Ориентация» шкалы MMSE ($r=0.8$, $p<0.05$, прямая сильная связь).

Оценка соотношения параметров горизонтальных саккад и двигательных нарушений в зависимости от латерализации взора выявило наличие корреляции между направлением взора и выраженностью двигательных нарушений конечностей в сторону которых направлена саккада (табл. 43).

Таблица 43

Сопоставление параметров горизонтальных саккадических движений глаз и выраженности двигательных нарушений (по разделу III UPDRS) верхних конечностей пациентов с БП в зависимости от латерализации взора (коэффициент корреляции Спирмена)

	Выраженность двигательных расстройств (UPDRS), баллы					
	конечность в направлении саккады			контралатеральная направлению саккады конечность		
	Тремор	Ригидность	Гипокинезия	Тремор	Ригидность	Гипокинезия
Верхние конечности						
ЛП. мс	-	0,6***	0,5*	-	-	-
Т. мс	-	-	0,5	-	-	-
ЭС	-0,5*	-0,7***	-0,5*	-	-	-
ЭСо		-0,7***	-0,7***	-	-	-
ЭСм	-	-	-	-	-	-
БС	-	-	-	-	-	-
БСо	-	-	-	-	-	-
БСм	-	-	0,6**	-0,6***	-0,5*	-
МС		0,6***	0,5*	-	-	-
МСо	0,5*	0,6**	0,4*	-	-	-
МСм	-	-	-	-	-	-
Нижние конечности						
ЛП. мс	-	0,7***	0,7**	-	-	-
Т. мс	-	-	-	-	-	-
ЭС	-	-0,6**	-0,8***	-	-	-
ЭСо	-	-0,7**	-0,6**	-	-	-
ЭСм	-	-	-	-	-	-
БС	-	-	-	-	-	-
БСо	-	-	-	-	-	-
БСм	-	-	-	-	-	-
МС	-	0,8***	0,7***	-	-	-
МСо	-	0,7***	0,7***	-	-	-
МСм	-	-	-	-	-	-

статистически значимо с *-p<0.05; **-p<0.01; ***-p<0.001

Как видно из таблиц, сильные обратные корреляционные связи выраженности ригидности и в большей степени гипокинезии, наблюдаются при сопоставлении данных ЭС, особенно одиночных ЭС.

Также был проведен корреляционный анализ оценки соотношения параметров саккад и клинических данных на фоне терапии тидомет форте (табл. 44).

Таблица 44

Сопоставление параметров саккадических движений глаз и выраженности двигательных нарушений (по разделу III UPDRS) пациентов с БП на фоне терапии (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры саккад	Выраженность двигательных расстройств (UPDRS), баллы				
	UPDRS	Раздел III	Тремор	Ригидность	Гипокинезия
ЛП. Мс	-	-	-	0, 4**	-
Т. Мс	0, 6***	0, 7***	-	0, 6***	0, 7***
ЭС	-	-	-	-0, 4**	-
ЭСо	-	-0, 4**	-	-0, 5***	-0, 3*
ЭСм	0, 5***	0, 5***	-	0, 4**	0, 5***
БС	-	-	-	-	-
БСо	-	-	-	-	-
БСм	0, 3*	0, 4**	-	0, 5**	0, 4**
МС	-	-	-	0, 4**	-
МСо	-	-	-	0, 4**	-
МСм	-	-	-	0, 4**	0, 3*

статистически значимо с *-p<0.05;**-p<0, 01: ***-p<0, 001

Как видно из таблицы, на фоне терапии величина ЛП коррелировала статистически значимо, только с выраженностью ригидности ($r=0.4$, $p<0.01$, связь средней силы, прямая). В то время как параметры времени перемещения взора коррелировали с общим баллом

шкалы UPDRS($r=0.6$, $p<0.001$, связь средней силы, прямая), разделом двигательных нарушений (IIIUPDRS) ($r=0.7$, $p<0.001$, связь сильная, прямая), а также ее подразделами общим баллом ригидности ($r=0.6$, $p<0.001$, связь средней силы, прямая) и в большей степени гипокинезии ($r=0.7$, $p<0.001$, связь сильная, прямая).

При сопоставлении динамики соотношения классов горизонтальных саккад и выраженности двигательных нарушений, статистически значимая связь отмечалась, преимущественно с ЭС. Так, общая доля ЭС коррелировала только с выраженностью ригидности ($r=-0.4$, $p<0.01$, связь средней силы, обратная). При этом отмечалась обратная корреляционная связь между долей одиночных ЭС и общим баллом двигательных нарушений по разделу IIIUPDRS($r=-0.4$, $p<0.01$, связь средней силы), ригидностью ($r=-0.5$, $p<0.001$, связь средней силы) и гипокинезией ($r=-0.3$, $p<0.05$, связь средней силы). В то время как доля мультисаккад коррелировала по типу прямой связи с общим баллом шкалы UPDRS($r=0.5$, $p<0.001$, связь средней силы), общим баллом двигательных нарушений по разделу IIIUPDRS($r=0.5$, $p<0.01$, связь средней силы), ригидностью ($r=0.4$, $p<0.01$, связь средней силы) и гипокинезией ($r=0.5$, $p<0.001$, связь средней силы). Регулярные саккады в меньшей степени коррелировали с выраженностью двигательных нарушений по шкале UPDRSB, в частности отмечалась менее значимая прямая корреляция между динамикой мультисаккад, класса БС и общим баллом шкалы UPDRS($r=0.3$, $p<0.05$, связь средней силы), общим баллом двигательных нарушений по разделу IIIUPDRS($r=0.4$, $p<0.01$, связь средней силы), ригидностью ($r=0.5$, $p<0.01$, связь средней силы) и гипокинезией ($r=0.4$, $p<0.01$, связь средней силы). МС коррелировали преимущественно с выраженностью ригидности, также по типу прямой связи ($r=0.4$, $p<0.01$, связь средней силы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание связанное преимущественно с дегенерацией nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев. Распространенность БП, социально-психологическая дезадаптация и инвалидизация больных, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, резко снижающее качество жизни, недостаточная эффективность применяемого лечения - делают необходимым поиск новых подходов к диагностике и лечению данной патологии.

В настоящее время диагноз БП ставится на основе характерной клинической симптоматики заболевания, т.е. является клиническим. Клинические симптомы БП появляются при гибели 50-80% дофаминергических нейронов черной субстанции. В рамках появляющихся новых данных о наличии у ряда современных лекарственных средств нейропротективного действия в отношении дофаминергических нейронов, а также поиска новых методов патогенетического лечения данного заболевания представляется перспективным разработка ранних методов диагностики БП, что в перспективе позволит осуществлять более эффективное терапевтическое воздействие, на фоне сохранности большего числа дофаминергических нейронов.

Эффективность проводимой терапии определяется во многом индивидуальной чувствительностью к препаратам, оценивать которую принято клинически. Клинические методы оценки эффективности терапии достаточно хорошо разработаны рядом авторов. Наряду с клиническими методами разрабатываются методы количественной оценки с помощью инструментальных методов исследования. Что предоставит клиницисту дополнительный, чувствительный инструмент контроля эффективности терапии. При этом также важен подбор первоначальной монотерапии,

целью, которой является обеспечение адекватного качества жизни пациента, при профилактике возможных осложнений.

В настоящее время в рамках терапии начальных проявлений БП большой интерес представляет относительно новый класс лекарственных препаратов - агонисты дофаминовых рецепторов, имеющие ряд фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ. В рамках современных представлений о патогенезе БП перспективным представляется изучение свойств препаратов из данной группы не только с дофаминергической, но и норадренергической активностью. К таким препаратам относится тидомет форте, который теоретически может воздействовать на основные двигательные расстройства при БП, такие как тремор покоя, ригидность и гипокинезия путем модуляции активности nigro-стриарной дофаминергической системы, а также обладая норадренергической активностью влиять на выраженность симптомов, в патогенезе которых отводится определенная роль дисфункции норадренергических систем регуляции (постуральные расстройства, расстройства ходьбы). Влияние на аффективные и когнитивные расстройства при БП может осуществляться через модуляцию активности метокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем и норадренергическую трансмиссию.

Целью нашей работы было совершенствование методов диагностики и лечения ранних проявлений болезни Паркинсона на основе уточнения их клинико-нейрофизиологических характеристик. Согласно поставленной цели в исследование включались пациенты с начальными проявлениями БП с I и 2 ст. по Хен-Яр, составившие основную группу и пациенты с 3 ст. БП (группа сравнения) не принимавшие специфической фармакотерапии по поводу БП. В работе применялись клинические методы оценки основных проявлений БП (двигательных, когнитивных, аффективных, вегетативных) и нейрофизиологические методы (СЭМГ, электроокулография) оценки симптоматики при БП и ее динамики в ходе

терапии тидомет форте в течение 18 месяцев. Оценка проводилась в период титрования уровня дозы препарата еженедельно (1.2.3.4 недели), далее на фоне стабильного уровня дозы на 3. 6, 9. 12. 15 и 18 месяце лечения.

Было обследовано 94 пациента с диагнозом БП ранее не получавших специфическую фармакотерапию по поводу БП. Из них в анализ были включены 86 пациентов, полностью завершивших динамическое 18 месячное исследование. Из них женщин – 52, мужчин - 34, средний возраст 59.3 ± 22 лет (минимум 32 года, максимум - 77 лет), средняя продолжительность заболевания 2.2 ± 0.4 лет. Для оценки стадии заболевания использовалась шкала Хен-Яр, в соответствии с которой была сформирована основная группа: 34 пациента с I стадией и 28 пациентов с 2 стадией БП, а также группа сравнения 24 пациента с 3 стадией БП.

При оценке дебюта заболевания обнаружено, что в 33% случаев первоначально вовлекались левые конечности, в 67% случаев преобладало проявление вовлечением правых конечностей, что согласуется с данными других авторов.

Общий балл по шкале MMSE имел обратные корреляции с длительностью заболевания, выраженностью постуральных нарушений. Разделы шкалы имели обратные корреляции со степенью тяжести по общему баллу шкалы UPDRS выраженностью двигательных нарушений, особенно с постуральной неустойчивостью, ригидностью, в меньшей степени гипокинезией, но не тремором, выраженностью ограничений повседневной активности, шкалой депрессии MADRS, выраженностью снижения качества жизни по шкале PDQ-39. Таким образом, когнитивные расстройства коррелировали в большей степени с постуральной неустойчивостью, что может быть связано, с одной стороны, с появлением данных расстройств по мере прогрессирования БП. С другой стороны такая корреляция может говорить в пользу предположений ряда

авторов об участии в патогенезе данных расстройств наряду с дофаминергическим дефицитом нарушений в других системах регуляции.

В целом в обследованной популяции средний балл степени депрессивных расстройств по шкале MADRS не достигал клинического уровня депрессии (согласно критериям депрессии DSM-IV). Полученные данные в целом укладываются в диапазон данных других авторов, по которым частота встречаемости депрессии при БП колеблется от 4 до 90% случаев. Выраженность депрессивной симптоматики у пациентов с I ст. и 2 ст. БП была меньше чем у пациентов с 3 ст. БП. Общий балл шкалы MADRS коррелировал со степенью тяжести (UPDRS), выраженностью двигательных расстройств (III UPDRS), при этом преимущественно с выраженностью гипокинезии и ригидности, с разделом повседневной активности II UPDRS, шкалой тревоги Гамильтона, со шкалой качества жизни PDQ-39.

Средний балл в обследованной популяции по шкале тревоги Гамильтона соответствовал умеренно выраженному тревожному синдрому. При этом с увеличением стадии БП доля пациентов с выраженной тревогой увеличивалась.

Выраженность ограничения повседневной активности по разделу II шкалы UPDRS нарастала, а степень свободы в самообслуживании по шкале Schwab&England уменьшалась по мере увеличения стадии БП.

С увеличением стадии БП качество жизни снижалось. При этом на 1 и 2 ст. БП основной вклад в снижение качества жизни вносили ригидные убеждения, которые касались стиля поведения в общественных местах в связи с наличием у пациента визуальных признаков БП, заметных окружающим и аффективные расстройства. Также с выраженностью тремора покоя коррелировала подшкала «Стигмы», характеризующая ригидные убеждения, касающиеся стиля поведения в общественных местах в связи с наличием у пациента визуальных признаков БП, заметных окружающим. Это вполне очевидно, так как тремор покоя,

наиболее, заметен окружающим и, в связи с этим, вызывает наибольший дискомфорт у пациента в рамках данной подшкалы. Следует отметить, что актуальность ригидных убеждений увеличивалось с нарастанием выраженности депрессивной симптоматики (MADRS) и уменьшением сохранности ориентации по шкале MMSE. Другие разделы шкалы PDQ-39 коррелировали с соответствующими им шкалами. Таким образом, качество жизни при БП определяет не только двигательный дефект, но и аффективные и когнитивные расстройства которые могут быть первичными или вторичными (индуцированными двигательными расстройствами).

В целом, в рассматриваемой выборке больных, признаки легкой вегетативной недостаточности вывелялись у 58 (67%) пациентов. При этом доля таких пациентов в основной группе с I (59%) и 2 ст. БП (61%) была меньше, чем в группе сравнения (3 ст. БП (11%)). Полученные данные в целом соответствуют данным других авторов. Общий балл вегетативных нарушений коррелировал с возрастом пациентов, стадией заболевания по шкале Хен-Яр. В двигательной сфере с расстройствами ходьбы и постуральной неустойчивостью, а также с ограничением повседневной активности, что также косвенно может говорить в пользу предположения об участии в патогенезе постуральных расстройств не только патологии дофаминергических систем.

В ходе динамического наблюдения на фоне терапии тидомет форте в период титрования уровня дозы и на фоне стабильной суточной дозировки тидомет форте получены следующие данные.

В основной группе с I ст. БП отмечается примерно одинаковая эффективность терапии по отношению к основной триаде двигательных расстройств, уменьшению выраженности ригидности (-66.7%), гипокинезии (-64.4%) и тремора покоя (-60, 1%). Однако при этом максимальный клинический эффект по уменьшению выраженности тремора отмечается раньше на (2-3 нед. лечения) и при меньшем уровне

дозы тидомет форте(100 мг/сут), в то время как минимальная выраженность ригидности и гипокинезии достигается на 3 месяце лечения и при большем уровне дозы (150 мг/сут). У пациентов с 2 ст. БП терапия тидомет форте была эффективна в большей степени по отношению к тремору покоя (-59.8%), затем следует выраженность ригидности (-51.1%) и в меньшей степени гипокинезии (-45.4%). В группе с выраженными проявлениями БП (3 ст. БП) отмечалась меньшая эффективность терапии тремор покоя (-46.3%), ригидность (-36.9%) и гипокинезия (-35%). Постуральные расстройства среди рассматриваемых расстройств как в группе с начальными проявлениями (1 ст. -45, 5%. 2 ст. - 29, 2%) так и в группе сравнения с 3 ст. (- 29.6%) уменьшались в наименьшей степени. Эффективность терапии тидомет форте по отношению к постуральным расстройствам согласуется с данными ряда авторов и может быть обусловлена, в том числе и норадренергической активностью препарата. Наиболее стабильный эффект терапии тидомет форте отмечался по отношению к уменьшению выраженности ригидности и тремора покоя. Уменьшение выраженности гипокинезии было относительно стабильно в основной группе с I и 2 ст. БП, в то время как в группе сравнения с 3 ст. БП с течением времени эффективность терапии уменьшалась. Наименьшая стабильность отмечалась по отношению к постуральным расстройствам, которые у пациентов с I ст. и 2 ст. БП начинают увеличиваться с 12 мес. лечения, а в группе с 3 ст. БП - уже с 9 мес. терапии.

Доля пациентов с наличием статистически значимой регрессии двигательных симптомов БП на фоне терапии тидомет форте уменьшалась с увеличением стадии БП. Так доля пациентов с уменьшением выраженности тремора покоя и ригидности на фоне терапии тидомет форте в группе с начальными проявлениями с I ст. и 2 ст. БП составила 94% и 93% случаев соответственно. В то время как у пациентов с 3 ст. БП выраженность тремора покоя уменьшалась только в 74% случаев, а ригидности в 67%. Выраженность гипокинезии уменьшалась у чуть

меньшего числа пациентов с I ст. (91%) и 2 ст. (89%). При этом уменьшение выраженности гипокинезии отмечалось только у 67% пациентов с 3 ст. БП. Выраженность постуральной неустойчивости уменьшалась 67% случаев. Доля пациентов у которых уменьшалась выраженность расстройств ходьбы на фоне терапии тидомет форте была наименьшей по отношению к рассматриваемым двигательным расстройствам, как в основной (I ст.- 71%; 2 ст.- 57%), так и в группе сравнения (3 ст.- 54%).

В целом, полученные клинические данные говорят об уменьшении эффективности терапии тидомет форте по мере прогрессирования заболевания.

Выраженность тревожных расстройств у пациентов с I ст. и 2 ст. в целом уменьшалась, что соответствовало критериям эффективности анксиолитической терапии по шкале тревоги Гамильтона, при этом достигнутый эффект оставался достаточно стабильным до конца исследования. У пациентов с 3 ст.БП отмечалось некоторое уменьшение выраженности тревожной симптоматики, при этом анксиолитический эффект был недостаточным. В целом большая эффективность терапии тидомет форте по отношению к депрессивной симптоматике, чем к тревоге может быть обусловлена большим участием в развитии тревожных расстройств дисфункции серотонинергических систем.

Выраженность ограничений повседневной активности на фоне терапии тидомет форте уменьшается, а способность к самообслуживанию увеличивается. Причем в группах пациентов с I ст. и 2 ст. БП эффективность терапии по данным показателям была выше, чем в 3 ст. БП.

Оценка эффективности лечения проводилась с помощью показателя степени текущего эффекта фармакотерапии. Выраженность эффекта фармакотерапии в каждой группе увеличивалась по мере наращивания уровня дозы. Наиболее выраженный эффект лечения отмечался у

пациентов с 1 ст. БП (4 ± 0.7 балла) и 2 ст. БП ($3Д \pm 1$ балла) по Хен-Яр. У пациентов с 3 ст. БП по Хен-Яр эффективность терапии была достоверно ниже ($2, 3 \pm 0, 9$ балла), чем в основной группе.

Качество жизни пациентов с I ст. БП и 2 ст. БП на фоне терапии тидомет форте статистически значимо улучшалось раньше, уже через 1 мес. терапии. При этом в первую очередь улучшалось качество жизни в аффективной, двигательной и когнитивной сфере, изменения в сфере ригидных убеждений наблюдались позже. В то время как в группе с 3 стадией по Хен-Яр, на фоне терапии тидомет форте, статистически значимые изменения отмечались лишь на 2-3 неделе.

В обследованной популяции в целом отмечалась хорошая переносимость терапии тидомет форте, побочные явления наблюдались у 11 (11, 74) пациентов, что потребовало отмены лечения в 3 (3.2%) случаях. Наиболее часто встречались расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты 8 (8, 5%). Реже отмечалась ортостатическая гипотензия в 2 (2.1%) случаях. Данные побочные явления наблюдались в период титрования уровня дозы тидомет форте, чаще всего купировались самостоятельно или после временного добавления в качестве сопутствующей терапии домперидона. Из центральных побочных эффектов нарушения сна в виде инсомнии отмечены у 1 (1.1%) пациента, что привело к отказу пациента от дальнейшей терапии тидомет форте. Полученные данные в целом близки результатам предыдущих исследований.

При анализе данных спектральной ЭМГ, в зависимости от формы заболевания, т.е. от того, что преобладало в клинически смешанной форме тремор, ригидность или гипокинезия, отмечались изменения в характеристиках СЭМГ.

Обследование клинически интактных конечностей у пациентов с I ст. БП, которые можно рассматривать в качестве модели субклинической стадии данного заболевания, показало, что патологические признаки

характерные для СЭМГ при БП присутствовали при обследовании клинически интактных верхних конечностей в 71% случаев, нижних конечностей в 58% случаев. Эти данные представляют определенный интерес в качестве перспективной возможности применения данной методики как инструмента облегчающего раннюю диагностику БП.

На фоне терапии тидомет форте клинический эффект уменьшения выраженности тремора сопровождался тремя видами изменений параметров СЭМГ. В первом варианте по амплитудным показателям отмечалось только общее снижение мощности, как доминирующей частоты (патологической частоты тремора покоя), так и остальных частот спектра, т.е. коэффициент тремора R не менялся. Второй вариант сопровождался преимущественным уменьшением мощности доминирующей (патологической) частоты спектра, а не других частот входящих в спектр, что отражалось уменьшением коэффициента R. В третьем варианте, не только изменялась мощность, но и менялась доминирующая частота, т.е. в спектре начинали доминировать физиологические частоты. Такое разделение эффекта представляется важным, учитывая данные предыдущих исследований, в частности по стереотаксическому разрушению вентролатерального ядра таламуса.

Так формирование спектра распределения характерного для нормы наблюдаюсь лишь в клинически интактных конечностях пациентов с I ст. БП. Распределение спектра частот с максимумом в диапазоне P3 (9-15 Гц) характерного для нормы, при наличии патологических составляющих спектра, отмечалось в клинически менее пораженных конечностях пациентов с 2 ст. (по Хеи-Яр). На стороне дебюта заболевания как у пациентов с I ст., так и с 2 ст. (по Хен-Яр) отмечалось частичное перераспределение спектра частот с формированием максимума распределения в диапазоне P2 (6.4-9 Гц).

По амплитудным параметрам по мере прогрессирования заболевания эффективность влияния приема тидомет форте (в течение

одного месяца) на коэффициент R (т.е. нормализацию соотношения доминирующей и частоты и других частот спектра) уменьшалось. Так в случае отсутствия перераспределения спектра частот, тем не менее, у всех пациентов с 1 ст. отмечалось статистически значимое уменьшение коэффициента R . У пациентов с 2 ст. БП статистически значимого уменьшения R не было лишь в части случаев на стороне дебюта заболевания. В то время как в группе с 3 ст. БП снижение R отмечалось в незначительном числе случаев и клинический эффект сопровождался преимущественно общим падением мощностей всех входящих в спектр частот.

У пациентов с преобладанием в клинически смешанной картине заболевания ригидности, коэффициент R был меньше 7, эффективность терапии в отношении формирования параметров СЭМГ характерных для нормы в целом была схожа с предыдущей формой заболевания.

Пациенты с преобладанием в клинически смешанной форме заболевания гипокинезии над ригидностью и тремором отмечались только в группе сравнения с 3 ст. БП (по Хен-Яр). При этом на фоне терапии уменьшался только коэффициент R в клинически менее вовлеченных конечностях, комтралатеральной стороне дебюта.

Анализ параметров саккадических движений глаз при БП, показал большие, чем в норме (группа контроля) средние значения ЛП, что соотносится с рядом исследований, времени перемещения взора, и доля мультисаккад, что также отмечалось в ряде работ. Более высокие значения временных параметров СДГ при БП, можно объяснить, основываясь на теории четырехуровневой регуляции саккадической системы. В ее рамках дегенерация дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, приводит к снижению ингибирования нейронами хвостатого ядра тонической ингибиторной активности нейронов ретикулярной части черной субстанции, т.е. затрудняется снятие блока с верхних бугорков четверохолмия, а, следовательно, и формирование СДГ (рис. 2). Все это

приводит к увеличению времени необходимого для программирования и запуска саккады при БП, т.е. увеличению ЛП.

Полученные данные можно объяснить с точки зрения четырехуровневой системы регуляции СДГ, когда в условиях дофаминергического дефицита затрудняется снятие ингибиторного блока с верхних бугорков четверохолмия. Это приводит не только к снижению точности саккад, отражающееся мультисаккадностью, но и уменьшению доли формируемых ими ЭС. Таким образом, можно предположить, что критериями нормального функционирования саккадической системы в условиях выбранной схемы подачи зрительного стимула, будет достаточно большая доля ЭС в общем пуле СДГ и реализация перемещения взора преимущественно за счет одиночных, а не мультисаккад. То есть по соотношению ЭС и МС можно косвенно судить о состоянии дофаминергической регуляции движений глаз.

У пациентов с БП во всех обследованных группах до начала терапии отмечалась асимметрия временных параметров горизонтальных СДГ в зависимости от латерализации взора, что отмечалось и другими авторами. При этом временные параметры саккад коррелировали с выраженностью клинической симптоматики (гипокинезии, но не тремора) тех конечностей, в сторону которых направлен взор. Полученные данные можно объяснить, учитывая нейрофизиологические предпосылки, по которым функционально черная субстанция связана не только с контралатеральными конечностями, но и с направлением взора в контралатеральную сторону. Асимметричность клинической картины БП

Так ЛП саккад, характеризующие временной аспект подготовки СДГ, в сторону конечностей на стороне дебюта заболевания были больше, чем в сторону клинически интактных или менее пораженных конечностей. Аналогично в большей степени уменьшалась доля ЭС, увеличивалась доля БС и МС. При этом значения ЛП и качественный состав саккад в

сторону клинически интактных конечностей у пациентов с I ст. БП не отличались от нормы.

Временные параметры саккад у пациентов с различной стадией БП также изменяются различно. Так у пациентов с I ст. и 2 ст. БП на фоне терапии в начале отмечалось уменьшение мультисаккадности, т.е. повышалась точность СДГ, в дальнейшем за счет перераспределения классов саккад ЛП достигали возрастной нормы. У пациентов с 3 ст. БП уменьшалось только мультисаккадность, тенденция к перераспределению классов саккад отмечалась только в направлении взора в сторону конечностей с менее выраженной клинической симптоматикой и носила временный характер, что говорит о слабом реагировании сформированных патологических связей в регуляции саккад на воздействие тидомет форте. В результате ЛП саккадне менялись, а начиная с 3 мес. лечения начинали увеличиваться.

В основной группе с начальными проявлениями БП (I и 2 ст. БП) выраженность влияния уровня дозы тидомет форте на параметры саккад было больше, чем у пациентов с 3 ст. БП. При этом отмечалась большая чувствительность к тидомет фортеу времени перемещения взора, чем ЛП. Учитывая, что динамика Т определялась преимущественно мультисаккадностью, фактически первично тидомет форте влиял на мультисаккадность. Среди классов саккад тидомет форте в большей степени влиял на увеличение доли одиночных ЭС. Которые представляют определенный интерес в качестве возможных маркеров адекватного программирования СДГ на уровне верхних бугорков четверохолмия.

Таким образом, в данной работе показана возможность сочетания клинических и нейрофизиологических методов обследования с целью эффективной диагностики начальных проявлений БП, адекватного подбора терапии и контроля эффективности лечения на примере терапии тидомет форте.

ВЫВОДЫ

1. Для ранних стадий БП характерны следующие клинические проявления асимметричный дебют двигательных нарушений, гипокинезия и ригидность, тремор у 94% с I ст. БП и 96% со 2 ст. БП, когнитивный дефицит нейродинамического типа тревожно-депрессивные расстройства, легкая вегетативная недостаточность. снижение качества жизни у 100% больных.
2. При БП имеются достоверные изменения параметров СДГ: латентных периодов, времени перемещения взора и мультисаккадности ($p < 0,001$), - свидетельствующих о нарушении программирования СДГ, обусловленном дефицитом дофаминергических систем.
3. На ранних стадиях БП тидомет форте обладает долей зависимым эффектом, достоверно снижает выраженность двигательных нарушений (а I стадии БП на -58%. во 2 стадии на -46%), когнитивных и аффективных расстройств ($p < 0.001$). Тидомет форте повышает эффективность процессов регуляции саккадической системы, вследствие чего отмечается уменьшение мультисаккадности. нормализация латентных периодов саккад и времени перемещения взора ($p < 0.001$). Причем, более чувствительными к терапии являются параметры СДГ в сторону конечностей, контралатеральной стороне дебюта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике и планировании фармакотерапии пациентов с начальными проявлениями БП необходимо учитывать не только выраженность двигательных расстройств, но и принимать во внимание аффективные, когнитивные и вегетативные расстройства, а также учитывать факторы, влияющие на качество жизни данной категории пациентов.
2. Компьютерная электромиография со спектральным анализом и электроокулография по предложенной методике с задержкой между центральным и периферическим стимулом, могут применяться для объективизации выраженности двигательных расстройств при БП и в качестве критерия эффективности терапии.
3. У пациентов с I ст. и 2 ст. БП тидомет форте можно применять в качестве препарата первого ряда для монотерапии, в связи с наличием дофаминергических и норадренергических фармакодинамических свойств, обуславливающих уменьшение ригидности, тремора, гипокинезии, постуральных, когнитивных и аффективных нарушений.
4. С целью уменьшения периферических побочных эффектов при назначении тидомет форте, необходимо медленное титрование уровня дозы препарата (увеличивать дозу на 50 мг в неделю), а также возможно применение в качестве временной сопутствующей терапии домперидона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Камакинова, В. Л. Голубев. Кинезиотерапия-базовый элемент нелекарственного лечения болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 10, **2013**. Стр 69-72.
2. А. С. Кретьова, А. В. Любимов. Применение препарата сталево в лечении болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 10, **2014**. Стр 35-38.
3. А. С. Стариков. Оценка тремора при болезни Паркинсона с позиций теории мышечных веретен. Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2012. Стр 49-56.
4. А.К. Коляда, А.М. Вайсерман, Д.С. Красненков. Исследование длины теломер у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 8, **2014**. Стр 58-61.
5. А.С. Аведисова, В.И. Бородин, В.О. Чахова. Акинетон или циклодол? Научно обоснованный терапевтический выбор. Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва, 2011.
6. А.С. Стариков. Оценка тремора при болезни Паркинсона с позиций теории мышечных веретен. Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2012. Стр 49-56.
7. А.Ф. Василенко, Ю.С. Шамуров. Липидный обмен при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 7, 2012. Стр 65-67.
8. А.Ф. Василенко, Ю.С. Шамуров. Липидный обмен при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 7, 2012. Стр 65-68.
9. А.Ю. Яблонская, Н.В. Федорова, М.Э. Бельгушова. Влияние сульфата на когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 7, 2010. Стр 24-27.

10. А.Ю. Яблонская, Н.В. Федорова, М.Э. Бельгушева. Влияние сульфата амантадина на когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 7, 2010. Стр 24-29.
11. В.А. Карлов. Лицевая боль. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2010. Стр 90-100.
12. В.В. Раздорская, Г.К. Юдина, О.Н. Воскресенская. Статистика амбулаторных случаев болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2012. Стр 72-76
13. В.В. Раздорская, Г.К. Юдина, О.Н. Воскресенская. Статистика амбулаторных случаев болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2012. Стр 72-75.
14. В.Г. Хаиндрава, Е.А. Козина, В.Г. Кучеряну. Моделирование преклинической и ранней клинической стадии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 7, 2010. Стр 41-45.
15. Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова. Темпоритмовая коррекция ходьбы при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 6, **2014**. Стр 21-25.
16. Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова. Коррекция нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом. Журнал неврологии и психиатрии, 20, 2009. Стр 20-24.
17. Д.м.н., Е. А. Катунина, асп. Н. В. Титова, д.м.н. проф. Г. Н. Авакян.
18. Д.м.н., проф. З. А. Залялова, врач Л. А. Яковлева, д.м.н., проф. Р. А. Алтунбаев. Болевой синдром при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2010. Стр 79-80.
19. Е. А. Кононова, Л. Е. Ахундова, Н. Г. Мясникова, К. О. Федорова. Немоторные нарушения при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 6, 2012. Стр 83-85.
20. Е. В. Вострикова, Л. А. Шепанкевич, П. И. Пилипенко,
21. Е. Ю. Федотова, А.В. Караванов, В.В. Полешук, Е.В. Полевая, А.Ф. миркасимов, Т.Б. Загоровская, И.А. Иванова-смоленская, С.Н.

- Иллариошкин. Комбинированный препарат сталево при болезни Паркинсона: 5-летний опыт непрерывной дофаминергической стимуляции. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2012. Стр 50-55.
22. Е. Я. Страчунская, Е. Л. Страчунская. Подходы к оптимизации лечения депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 4, **2013**. Стр 75-78.
23. Е.А. Катунина, Н.В. Титов. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2010. Стр 112-117.
24. Е.А. Катунина, Г.Н. Авакян, Ю.Н. бездольный. Эпидемиология паркинсонизма. Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2009. Стр 76-80.
25. Е.В. Вострикова, Л.А. Шепанкевич, П.И. Пилипенко, Е.А. Кононова. Немоторные нарушения при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 6, 2012. Стр 83-87.
26. Е.Ю. Федотова, А.В. Карабанов, В.В. Полешук, Е.В. Полевая, А.Ф. Миркасимов, Т.Б. Загоровская, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин. Комбинированный препарат сталево при болезни Паркинсона: 5-летний опыт непрерывной дофаминергической стимуляции. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2012.стр 50-55.
27. Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин, М.И. Шадрин. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 1, 2011. Стр 49-54.
28. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2010. Стр 112-119.
29. З. Д. Тавадян, Г. О. Бакунц. Немоторные проявления болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 5, **2014**. Стр 81-85.
30. З.А. Залялова, Л.А. Яковлева, Р.А. Алтунбаев. Болевой синдром при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 12, 2011. Стр 79-85.

31. И.В. Дамулин. Патогенетические и терапевтические аспекты деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 2, 2009. Стр 73-76.
32. И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомиров. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клонезепама. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2012. Стр 12-28.
33. И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2011. Стр 37-41.
34. И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2011. Стр 37-42.
35. И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2012. Стр 26-30.
36. И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, В.И. Могильная. Переход от стандартной формы препаратов Л-дофа на сталево (Л-дофа/карбидопа/энтакапон) повышает качество жизни пациентов при болезни Паркинсона: результаты открытого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии, 1, 2009. Стр 51-54.
37. И.В. Милюхина, М.Н. Карпенко, А.А. Тимофеева. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 8, **2014**. Стр 13-15.
38. Л.М. Овсебян, Г.С. Казарян, А.В. Закарян, М.В. Львов, М.М. Мелконян, Г.В. Захарян, А.А. Акопджанян. Окислительные процессы и обмен липидов при экспериментальном паркинсоническом синдроме. Журнал неврологии и психиатрии. 6, 2010. Стр 95-97.

39. М. Л. Мамалыга. Изменения вариабельности сердечного ритма при фармакологическом воздействии в досимптомной и симптомной стадиях болезни Паркинсона (экспериментальное исследование). Журнал неврологии и психиатрии, 8, **2013**. Стр 57-60.
40. М.Л. Чухловина. Патогенетические механизмы деменции у пациентов старшего возраста с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 7, **2014**. Стр 79-83.
41. М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2008. Стр 32-37.
42. М.Р. Нодель. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов мирапексом (прамипексол) на нарушения сна при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 3, 2010. Стр 42-45.
43. М.Р. Нодель. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов мирапексом (прамипексол) на нарушения сна при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 3, 2010. Стр 42-47.
44. М.Р. Нодель. Утомляемость при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2009. Стр 23-26.
45. М.Раимова. Молекулярно-генетические исследования при болезни Паркинсона у лиц узбекской национальности. Ташкентская медицинская академия. Стр 20-25.
46. Методы диагностики болезни Паркинсона в ранних стадиях.
47. Н. В. Титова, Е. А. Катунина. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 3, **2015**. Стр 94-101.
48. Н. В. Федорова, А.Ю. Яблонская, М.Э. Бельгушева. Препараты леводопы в лечении болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2011. Стр 30-35.

49. Н. В. Федорова, Ф. К. Текаева, М. Э. Бельгушева. Роль ингибитора МАО-В разагилина в терапии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 7, 2011. Стр 30-37 .
50. Н. С. Макаров, С. В. Спиридонова, В. В. Никитина, О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова. Молекулярные маркеры повреждения эндотелия у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 3, **2013**.Стр 61-64.
51. Н.В. Федорова, А.Ю. Яблонская, М.Э. Бельгушева. Препараты леводопы в лечении болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2011. Стр 30-33.
52. Н.В. Федорова, А.В. Мирецкая. Роль агонистов дофаминовых рецепторов в лечении депрессии при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2009. Стр 87-92.
53. Н.В. Федорова, Ф.К. Текаева, М.Э. Бельгушева. Роль ингибитора МАО-В разагилина в терапии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 12, 2011. Стр 30-35.
54. Н.Д. Демчук, А.А. Шутов. Возможность коррекции антидепрессантом из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина моторных и аффективных симптомов паркинсонизма. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2008. Стр 29-33.
55. О. С. Левин, А. К. Иванов, Н. Н. Шиндряева. Коррекция немоторных флюктуаций у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью комбинированного препарата сталево. Журнал неврологии и психиатрии, 1, 2011.Стр 38-42.
56. О. С. Левин, М. А. Аникина, Н. Н. Шиндряева, О. С. Зимнякова. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журнал неврологии и психиатрии, 6, 2011.Стр 82-86.
57. О. С. Левин, Н. Н. Шиндряева, М. А. Аникина. Лекарственный паркинсонизм. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2012.Стр 76-81.

58. О.С. Левин, Л.А. Батукаева, И.Г. Смоленцева. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 6, 2008. Стр 91-95.
59. О.С. Левин, Л.А. Батукаева, М.А. Аникина. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2009. Стр 42-46.
60. О.С. Левин, Л.А. Батукаева. Эффективность мемантина при болезни Паркинсона с деменцией. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2008. Стр 16-22.
61. О.С. Левин, М.А. Аникина, Н.Н. Шиндряева, О.С. Зимнякова. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журнал неврологии и психиатрии. 6, 2011. Стр 82-87.
62. О.С. Левин, Н.Н. Шиндряева, М.А. Аникина. Лекарственный паркинсонизм. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2012. Стр 76-81.
63. О.С. Левин, Н.Н. Шиндряева, А.К. Иванов. Особенности лечения поздней стадии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2009. Стр 85-90.
64. О.С.Левин, А.К. Иванов, Н.Н. Шиндряева. Коррекция немоторных флюктуаций у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью комбинированного препарата сталево. Журнал неврологии и психиатрии. 1, 2011. Стр 38-41.
65. О.С.Левин, И.Г. Смоленцева, А.К. Иванов. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 3, 2010. Стр 90-92.
66. О.С.Левин, И.Г.Смоленцева, А.К. Иванов. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 3, 2010. Стр 90-95.

67. П.А. Ганжула, О.Л. Табакова. Опыт немедикаментозного лечения пациентов с болезнью Паркинсона в условиях «Школы здоровья». Журнал неврологии и психиатрии, 4, 2011. Стр 71-73.
68. Р. Р. Богданов, д.м.н., проф. С. В. Котов, А. Н. Куницына, Л. Г. Турбина. Лекарственная коррекция моторных проявлений развернутых стадий болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2010. Стр 21-25.
69. Р. Р. Богданов, Е. И. Мананникова, А. С. Абраменко, Т. В. Маратканова, С. В. Котов. Морфометрические показатели нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона и хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии, 10, **2013**. Стр 40-45.
70. Р.Р. Богданов, С.В. Котов, А.Н. Куницына, Л.Г. Турбина. Лекарственная коррекция моторных проявлений развернутых стадий болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 11, 2010. Стр 21-25.С.А.
71. Antoncn E.G., Mcigal A.Iu., Lupandin Iu.V. Electromyography parameters of muscular fatigue and recovery in patients with Parkinson's disease before and on Mcdication // Fiziol Chdoveka - **2015** -Vol. 31(4). - P 81-87
72. Avom J., Schneeweisa S., Sudarsky L.R., Benner J., Kiyou Y., Levin R., Glynn R.J. Sudden uncontrollable somnolence and mcdication use in Parkinson disease // Arch Neurol - 2005 Vol 62(8) - P. 1242-1248
73. Becker G., Muller A., Braunc S., Buttner T., Benccke R., Grcuhch W., Klein W., Mark G., Rickc J., Thumkr R. Early diagnosis of Parkinson's disease // J Neurol -2002 Vol 249 Suppl 3.P 40-48
74. Becker G.Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease Nervenarzt. - **2013**. - Vol 74.-Suppl. 1 -P. 7-11.
75. Bhat V., Weiner W.J. Parkinson's diicax Diagnosis and the initiation of therapy // Minerv a Mcd 2005 - Vol. 96(3) - P145-154

76. Boczarska-Jedynak M., Opala G. Sleep disturbances in Parkinson's disease // *Neurol Neurochir Pol* - **2015** -Vol. 39(5).- P 380-388
77. Borek L.L., Fnedman J.H. Levodopa addiction in idiopathic Parkinson disease // *Neurology* 2005 -Vol 63(9) -P. 1508.
78. Brefcl-Courbon C. Parkinson's disease and the noradrenaline system // *Pressc Mcd* - 2012 - Vol. 31 - P. 1240-1242
79. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease // *Mov Disord* 2003 - Vol. 18(4). – P. 357-363.
80. Buhmarm C., Glauch V., Sturenburg H.J., Oechsner M., Weiller C., Buchd C. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients // *Brain* - **2013**. - Vol. 126(P1 2) -P.451-461.
81. Bum D.J. Depression in Parkinson's disease // *Europ J Neurol.* - 2002 - Vol. 9. -Suppl 3. P 44-54.
82. Bum D.J., O'Brien J.T. Use of functional imaging in Parkinsonism and deMentia // *Mov Disord.* 2003 –Vol. 18 - Suppl 6 -P. 88-95
83. Calabrese P., Skodda S. Cognitive disorder in Parkinson's disease // *Schweiz Rundsch Mcd Prax* -**2015** - Vol. 94(42) - P 1647-1653.
84. Casiro-Caldas A., Delwaide P., Joat W., Merello M., Williams A., Lamberti P., Aguilar M., Del Signore S., Cesaro P. The Parkinson-Control study A 1-year randomized, double-blind trial comparing ptncbdi 1 (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease // *Mov Disord* -2005 - Vol 2. -P. 23-26
85. Chan F., Armstrong I.T., Pan G., Riopelle R.J., Munoz D.P. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease // *Neuropsychologia* 2005 Vol. 43(5). - P 784-96
86. Chaudhuri K.R. The basis for day and night-time control of symptoms of Parkinson's disease // *Europ J Neurol* 2002 -Vol 9 -Suppl 3. - P 40-43

87. Chou K.L., Hurtig H.I., Stem M.B., Colcher A., Ravina B., Newberg A., . Mozley P.D., Siderowf A. Diagnostic accuracy of [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging in early Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord* **2014** - Vol 10(6) - P 375-379.
88. Conn P.J., Battaglia G., Marino M.J., Nicolem F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit // *Nat Rev Neurosci* - 2005. - Vol. 6(10). - P 787-798
89. Cookson M.R., Xiromcraou G., Singleton A. How genetics research in Parkinson's disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease // *Curr Opin Neurol* 2005. - Vol. 18(6). - P.706-711
90. David L., Sparks The brainstem control of saccadic eye movements // *Nature* - 2012- Vol. 3.- P 952-964
91. Dickerson L.M., Young S.E., Simpson W.M., Nashelsky J. Treatment of early Parkinson's disease // *Am Fam Physician* -2005. -Vol. 72(3). - P.497-500.
92. do Prado R.C., Barbosa E.R. Depression in Parkinson's disease study of 60 cases // *Arq Neuropsiquiatr* -**2015** -Vol 63(3B) - P 766-771.
93. Dujardin K., Laurent B. Dysfunction of the human memory systems role of the dopaminergic transmission / *Curr Opin Neurol* -2003 -Vol. 16 -Suppl. 2. - P. 11-6.
94. Ekshyyan O., Aw T.Y. Apoptosis: a key in neurodegenerative disorders // *Curr Neurovasc Res* - 2004 - Vol. 1(4). - p 355-371
95. Evidente V.G., Esteban R.P., Domingo F.M., Carbajal L.O., ParazoM.A. Pinbedil as an adjunct to levodopa in advanced Parkinson's disease the Asian experience // *Parkinsonism Relat Disord* - **2013** - Vol. 10(2) - P. 117-121.
96. Gandhi S., Wood N.W. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease // *Hum Mol Genet* - 2005 -Vol 14(2) - P 2749-2755

97. Global Parkinson's Disease Survey Siccng Committee Factor impacting on quality of life in Parkinson's disease results from an international study // *Mov Disord* - 2012 - Vol. 17. - P. 60-67.
98. Gobert A., Di Cara B., Cistarelh L., Millan M.J. Pinbedil enhances frontoconical and hippocampal release of acetykholtnc in freely moving rats by blockade of alpha 2A- adrenocptors a dialysis companson to talipcxolc and quinelorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors // *J Pharmacol Exp Ther* - **2013** - Vol. 305(1). - P. 338-346
99. Goetz C.G., Poewc W., Rascol O., SampaioC. Evidence-based Medical review update pharmacological and surgical treatMcnts of Parkinson's disease 2001 to 2004// *Mov Disord* -2005 - Vol 20(5).- P 523-539.
100. Giulloteau D., Chalon S. PET and SPECT exploration of ccntral monoaminergic transporters for the developMent of new drugs and treatMcnts in brain disorders // *Curr Pharm Des* -**2014** - Vol 11(25) - P. 3237-3245.
101. Hastak S.M., Treatment of memory impairment, vertigo and tinnitus in the elderly with pinbedil in an Indian general practice setting // *JIndian Mcd Аиос* **2013**. - Vol. 101(8) P 500-501
102. HenchcliffeC., Schumacher H.C., Burgut F.T. Recent advances in Parkinson's disease therapy use of monoamine oxidase inhibitors // *Expert Re Neurother* **2013** - Vol. 5(6)P. 811-821.
103. Hu P., Chen L., Zhang H.Q., Li J.R., Liang H. Single photon emission computer tomography of dopamine transporters in monkeys and humans w ith 99mTc-TRODAT-1 // *Chin Mcd J (Engl)* - **2014** - Vol. 117(7) - P 1056-1059
104. Jean-Luc H. Parkinson s disease // *Rev Prat* **2015**. - Vol. 55(10). - P 1129-1134