

1.6. Вопросы организации специализированной помощи и ведения пациентов с болезнью Паркинсона. Эпидемиология. Качество жизни.

Организация медицинской помощи больным болезнью Паркинсона в современных социально-экономических условиях

О.В. Кривонос

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБА России (Москва)

Российская Федерация отличается от других стран мира накопленными и сохраняемыми традициями организации медицинской помощи. Последние годы деятельности системы здравоохранения приходится на существенные изменения в законодательной и нормативной правовой базе, что требует значительных изменений системы организации медицинской помощи в России на основе научно обоснованной стратегии, опирающейся на национальные особенности и с учетом международного опыта.

С принятием Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» органы местного самоуправления передают на уровень субъекта Российской Федерации медицинские организации, в том числе оказывающие первичную медико-санитарную помощь. Процесс выстраивания новых взаимоотношений между медицинскими организациями, оказывающими разные виды медицинской помощи, требует разработки нового механизма взаимодействия для улучшения доступности и повышения качества медицинской помощи [1].

Особую актуальность эта проблема приобретает при оказании помощи больным болезнью Паркинсона (БП), которая по определению Всемирной Организации Здравоохранения характеризуется как хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, имеющее неуклонную тенденцию к росту [2]. Вместе с тем, достаточно четкого учета всех случаев заболевания ни в России, ни во всем мире до настоящего времени нет из-за неоднородности предоставляемых региональных данных о заболеваемости и распространенности БП среди населения разных стран, наличия демографических особенностей, различия в организации системы здравоохранения (отсутствие надлежащих ресурсов, различия в доступе к первичной медико-санитарной помощи) [3–7].

В связи с тем, что БП чаще всего развивается у лиц старше трудоспособного возраста, то рост ожидаемой продолжительности жизни населения будет неизбежно связан с ростом числа больных БП, что вызовет рост нагрузки на систему здравоохранения и социальные службы во всем мире, в том числе и в России, и уже сейчас требует реформирования системы здравоохранения, хотя некоторые серьезные идеологические и структурные преобразования и отмечаются за последние 6 лет. В современных условиях Российской Федерации при разделении властных полномочий по уровням управления, в том числе и в здравоохранении, организация медицинской помощи больным БП предполагает многообразие организационных форм и механизмов ее реализации, но на единых принципах и методических подходах [8].

Таким образом, внедрение комплекса мероприятий по организации медицинской помощи больным с БП, совершенствованию системы эпидемиологического мониторинга позволит улучшить раннюю диагностику и качество оказания медицинской помощи, что существенно уменьшит социальное и экономическое бремя этого заболевания на общество в целом.

Цель исследования

Разработка, научное обоснование и внедрение новой организационно-функциональной региональной модели оказания медицинской помощи больным БП в современных социально-экономических условиях.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в шести медицинских учреждениях закрытых территориальных образованиях (ЗАТО) ФМБА России сплошным методом. *Предметом исследования* являлась организация оказания медицинской помощи больным БП на федеральном и региональном уровнях. *Объектом исследования* было взрослое население шести ЗАТО с общей численностью населения в возрасте старше 18 лет – 444,5 тысяч человек. *Объем наблюдений*: больные с верифицированным диагнозом, зарегистрированные в 2009–2012 годах у врачей-неврологов клинико-диагностических кабинетов в медицинских организациях шести ЗАТО, подведомственных ФМБА России, в количестве 588 больных болезнью Паркинсона, из них с впервые выявленные – 302 больных. Был проанализирован каждый случай смерти больного в количестве – 58 случаев. *Источниками информации* являлись формы федерального статистического наблюдения №№ 12, 14, 30, 47 по Российской Федерации и шести ЗАТО и талон амбулаторного пациента и диспансерного наблюдения. Полицевая база на всех впервые выявленных и зарегистрированных впервые больных.

Результаты и обсуждение

Исследование было проведено в 5 этапов. Первый этап: анализ заболеваемости БП по РФ до начала исследования. Анализируя доступные данные федерального статистического наблюдения по возрастной структуре заболевших в Российской Федерации, считаем необходимым отметить, что доля лиц старше трудоспособного возраста в общей структуре зарегистрированных больных составляет 77,7%. В 2012 году среди 102 225 всех зарегистрированных больных БП число больных старше трудоспособного возраста составило 79 163 человека. Общая заболеваемость БП лиц старше трудоспособного возраста составила 244,1 на 100 тысяч населения старше трудоспособного возраста (таблица 1), с тенденцией к ежегодному росту значения показателя.

Таблица 1. Общая и первичная заболеваемость БП у лиц старше трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2010–2012 годах (по данным формы федерального статистического наблюдения № 12).

	2010	2011	2012
Зарегистрированное число больных БП старшего трудоспособного возраста	74 761	77 326	79 163
на 100 тысяч населения старше трудоспособного возраста	235,4	240,7	244,1
из них впервые выявленных	6 513	6 360	6 739
на 100 тысяч населения старше трудоспособного возраста	20,5	19,8	20,8

При этом первичная заболеваемость БП среди лиц старше трудоспособного возраста склонна к снижению, что также свидетельствует о недостаточной диагностике и неполном выявлении заболевания.

Второй этап: анализ системы организации медицинской помощи больным до начала исследования. Третий этап: разработан регистр больных болезнью Паркинсона и внедрен в шести ЗАТО. Четвертый этап: на примере шести ЗАТО разработана организационно-функциональная модель организации медицинской помощи больным. Пятый этап: было произведено внедрение модели в шести ЗАТО с оценкой ее эффективности.

По первому этапу в ходе исследования данных по Российской Федерации выявлено:

- ежегодное недовыявление не менее 35% больных БП, по сравнению с данными ВОЗ;
- стабилизация в 2010–2012 годах показателя первичной заболеваемости, в условиях роста неуклонного ожидаемой продолжительности жизни и старения населения;
- риск развития заболевания у лиц старше трудоспособного возраста в 3,5 раза выше, чем у лиц трудоспособного возраста;
- общая заболеваемость женщин БП выше, чем у мужчин (1,9);
- высокий процент неоправданной госпитализации больных;
- низкий охват диспансерным наблюдением (до 65 %) данной категории больных старше трудоспособного возраста – по итогам 2012 года.

Данные по РФ послужили основанием для начала исследования как пилотного проекта в шести ЗАТО. Была предложена и апробирована организационно-функциональная модель организации медицинской помощи больным БП. Основой вновь созданной модели организации медицинской помощи больным являлась *обновленная*

законодательная база Российской Федерации, в частности, закон об охране здоровья граждан, системный подход и методология стратегического планирования.

Классификация видов медицинской помощи позволила выделить **4 этапа модели**: I этап – выявление, II этап – подтверждение диагноза врачами-неврологами, постановка на учет, периодичность осмотров, III этап – госпитализация в стационар при показаниях с возможностью оперативного лечения и IV этап – диспансерное наблюдение со сроками и периодами для сбора катамнеза.

Этапы исследования гармонизированы с существующей и вновь созданной организационной структурой: амбулаторно-поликлинические подразделения в шести ЗАТО, впервые созданные *клинико-диагностические кабинеты* в медицинских организациях шести ЗАТО, подведомственных ФМБА России, стационарные отделения неврологии шести ЗАТО, *школы для больных болезнью Паркинсона*, впервые созданный *федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*.

По результатам работы увеличилась в 1,5 раза доля впервые выявленных больных БП на ранней стадии заболевания, сократились сроки постановки диагноза БП первично обратившихся больных – до 6 месяцев после первого обращения у 100,0% впервые выявленных больных, охват диспансерным наблюдением больных составил 100,0%, улучшилось качество оказания медицинской помощи больным БП.

В динамике за 2009–2012 годы в шести ЗАТО было на 2009 год зарегистрировано 147 больных, из них впервые выявленных – 49, на 2010 год зарегистрировано 411 больных, из них впервые выявленных – 114, на 2011 год зарегистрировано 508 больных, из них впервые выявленных – 101, на 2012 год зарегистрировано 528 больных, из них впервые выявленных – 38 (таблица 2).

Таблица 2. Показатели первичной и общей заболеваемости БП у жителей закрытых городов в период исследования 2009–2012 годов (по данным регистра больных БП).

	2009	2010	2011	2012
численность населения в возрасте 18 лет и старше	444 175	444 407	444 639	444 871
численность мужского населения	204 101	203 702	203 304	202 906
зарегистрированное число больных БП:	147	411	508	528
<i>на 100 тысяч населения в возрасте 18 лет и старше</i>	33,1	92,5	114,2	118,7
из них мужчин	65	161	186	190
<i>на 100 тысяч мужского населения в возрасте 18 лет и старше</i>	31,8	79,0	91,5	93,6
<i>на 100 тысяч женского населения в возрасте 18 лет и старше</i>	34,2	103,9	133,4	139,7
число впервые выявленных больных	49	114	101	38
<i>на 100 тысяч населения в возрасте 18 лет и старше</i>	11,0	25,7	22,7	8,5
из них мужчин	27	51	40	20
<i>на 100 тысяч мужского населения в возрасте 18 лет и старше</i>	13,2	25,0	19,7	9,9
<i>на 100 тысяч женского населения в возрасте 18 лет и старше</i>	9,2	26,2	25,3	7,4

Первичная заболеваемость по годам среди взрослого населения 6 ЗАТО, участвующих в исследовании, изменялась в зависимости от внедрения организационной модели выявления. Если в 2009 году, когда только было начато внедрение модели, показатель первичной заболеваемости был сопоставим со среднероссийскими показателями – 11,0 на 100 тысяч населения, то на 2010 и 2011 годы пришелся пик роста показателя первичной заболеваемости – до 25,7 и 22,7 на 100 тысяч населения ($P < 0,001$).

К началу 2012 года произошло так называемое «вычерпывание» больных из популяции (выявление всех возможных больных, не выявленных ранее), и в 2012 году случаи заболевания регистрировались только эпизодически у пациентов в возрасте с 56 лет и старше. Преимущественный возраст выявленных больных в 2012 году – 71–75 лет – 17 человек, 44,7±1,17%. Это подтверждает эффективность предложенной модели выявления и ее актуальность для системы здравоохранения.

К концу 2012 года общая заболеваемость БП в ЗАТО составила 118,7 на 100 тысяч населения, что сопоставимо с международными данными. По сравнению с 2009 годом общая заболеваемость БП выросла в 3,6 раза ($P < 0,001$).

Таким образом, выявленные проблемы в 2009 году, такие как несвоевременное выявление больных, необоснованность госпитализаций, низкий охват диспансерным наблюдением, отсутствие сложившейся системы оказания медицинской помощи больным при внедрении модели, отсутствие специальной подготовки медицинских кадров позволили научно обосновать и предложить для практического здравоохранения комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным БП.

Литература

1. Кривонос О.В. Медико-социальные аспекты экстрапирамидных заболеваний – взгляд на проблему. Неврол. журн. 2010; 6: 47-49.
2. Neurological Disorders: Public Health Challenges. WHO, 2006.
3. Шток В.Н. Болезнь Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 87-124.
4. De Lau L.L., Breteler M.M.B. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5: 525-535.
5. Wright Willis A., Evanoff B.A., Lian M. et al. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. Neuroepidemiology 2010; 34 143-151.
6. de Rijk M., Tzourio C., Breteler M.M. et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1997; 62: 10-15.
7. Pahwa R., Lyons K.E. Handbook of Parkinson's Disease. New York: Informa Healthcare, 2007.
8. Кривонос О.В. Научное обоснование и разработка региональной модели организации медицинской помощи больным болезнью Паркинсона в современных социально-экономических условиях. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2014.

Медицинские и социальные аспекты болезни Паркинсона

А.Б. Гехт, Г.Р. Попов

*Научно-практический центр психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы;
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова (Москва)*

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных хронических нейродегенеративных заболеваний, приводящее как к выраженным неврологическим нарушениям, так и к значительному снижению социальной активности и качества жизни больных. Прогрессирующее течение БП требует непрерывной терапии, нередко приводит к преждевременной утрате трудоспособности, практически неизбежной инвалидизации больных на поздних стадиях, требующей ухода, что в совокупности является тяжёлым социальным и экономическим бременем как для пациентов и их родственников, так и государства и общества в целом.

В последние годы во всем мире значительное внимание уделяется медико-социальным аспектам БП, в частности, качеству жизни и вопросам фармакоэкономики. В 1997 году была создана рабочая группа ВОЗ по БП, одной из основных целей которой была организация работы по улучшению качества жизни пациентов с БП и их семей. Во всех регионах мира принята Декларация по БП. Стал традиционным Всемирный День БП, центром которого в 2003 и 2010 гг. становилась Москва.

Всемирный День БП впервые отмечался при поддержке ВОЗ 11 апреля 1997 года, что совпало с датой дня рождения Джеймса Паркинсона. Была издана Хартия больных БП, обозначившая их права [4, 5].

1. Наблюдаться врачом-специалистом по БП.
2. Иметь возможность постановки правильного диагноза.
3. Иметь доступ к дополнительному обслуживанию.
4. Иметь возможность длительного лечения.
5. Принимать участие в лечении заболевания.

Издание Хартии было поддержано Ее Королевским Высочеством Принцессой Дианой, Мухаммедом Али, Майклом Джей Фоксом, Лучано Паваротти, а также многими другими всемирно известными людьми, представляющими самые различные области.

В последующие годы Хартия была поддержана многими странами, каждая из которых организовала специальные мероприятия, чтобы отметить Всемирный День БП.

Следующим значительным этапом деятельности рабочей группы совместно с ВОЗ и национальными Министерствами здравоохранения стало создание и распространение во всех шести регионах ВОЗ Всемирной Декларации по БП.

В декабре 2003 года Декларация была опубликована в Мумбае, и в течение последующих лет (до 2007 года) в шести регионах ВОЗ были проведены значимые международные мероприятия, связанные с принятием Декларации и имевшие большое значение для привлечения внимания руководителей здравоохранения к медицинским и социальным аспектам БП.

Фармакоэкономические аспекты БП

Экономические потери в связи с заболеваниями мозга представляют собой главную экономическую проблему для Европейского здравоохранения.

Исследование стоимости заболеваний мозга было выполнено в 30 странах Европы (27 стран ЕС, Исландия, Норвегия, Швейцария) группой ведущих европейских экспертов. Данное исследование осуществлено под эгидой European Brain Council (Европейского Совета по изучению мозга) и является продолжением работы, опубликованной в 2005 году и имевшей огромное влияние на организацию здравоохранения в Европе [11]. По данным этого исследования, стоимость БП в Европе составила в 2010 году 13,9 млрд евро, что значительно выше стоимости болезни в 2004 г (10,772 млрд евро) при практически той же распространенности заболевания.

Экономические аспекты стоимости БП в последние десятилетия интенсивно изучаются во многих странах мира. Для правильного анализа их результатов необходимо понимание здравоохранения разных стран, а также различных категорий затрат. Выделяют нижеследующие категории затрат [1, 2].

Прямые затраты – непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи; в англоязычной литературе обозначаются как DC (Direct Costs). Их разделяют на медицинские и немедицинские. К прямым медицинским относят: расходы на содержание пациентов в лечебном учреждении или стоимость оказываемых им услуг на дому; оплату профессиональных медицинских услуг, в том числе зарплату медперсоналу; затраты на санитарную транспортировку больного; стоимость лекарственного обеспечения; затраты, связанные с побочными эффектами препаратов; стоимость лабораторного и инструментального обследования. К прямым немедицинским затратам относят стоимость питания, стоимость социального обеспечения, ухода на дому, затраты на транспортировку личным транспортом, издержки на специальное обучение ухаживающих лиц, стоимость аренды помещения и т.д.

Непрямые затраты – не связаны непосредственно с осуществлением лечебного процесса, они обусловлены потерей трудоспособности пациентом или членами его семьи. В англоязычной литературе обозначаются как IC (Indirect costs). К этим затратам относят: затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни, «стоимость» отсутствия на работе членов его семьи, вынужденных ухаживать за пациентом; экономические потери от снижения производительности труда или потери полной потери трудоспособности; экономические потери от преждевременного наступления смерти в результате болезни. При определенных заболеваниях, характеризующихся высоким уровнем инвалидизации, к которым относится и БП, доля непрямых затрат составляет иногда большую часть общих затрат.

Нематериальные (неосязаемые) затраты. Они обусловлены такими факторами, которые нельзя точно количественно измерить – болью, другими физическими или психологическими страданиями, испытываемыми пациентами вследствие заболевания или лечения, изменением качества жизни.

«Стоимость» БП

К настоящему времени проведен ряд исследований, определяющих экономический ущерб, вызванный БП в различных странах.

В США было проведено исследование, определяющее стоимость БП среди застрахованных работающих граждан в возрасте до 65 лет. Среди больных, которым диагноз был установлен впервые (N = 781) на первом году прямые затраты составили 4072 \$, среди наблюдавшихся амбулаторно больных затраты составили 26467 \$, среди стационарных больных затраты составили 37410 \$. Непрямые затраты составили 3311 \$. Общий экономический ущерб от болезни Паркинсона в США в 2010 году превысил 14,4 млрд. \$ [18].

В исследовании, проведенном во Франции, средние годовые прямые затраты составили 4710 €, среди которых затраты на медикаментозную терапию составили 1020 €, средняя стоимость амбулаторных визитов оценивалась в 300 €, затраты на госпитализацию – 1840 €, помощь в повседневной жизни больным, включая уход на дому, осуществляемую специальными службами – 540 €, реабилитационные мероприятия – 780 €, транспортировка – 230 €. Прямые затраты повышались с увеличением стадии БП по шкале Хён-Яра, на первой стадии они составили 2720 €, на второй – 4600 €, на третьей – 6420 €, затраты в сумме на четвертой и пятой стадиях составили 10360 € [22].

В Швеции средние годовые прямые затраты составили 7920 €, а непрямые затраты – 5810 €, среди которых затраты на медикаментозную терапию составили 1420 €, средняя стоимость амбулаторных визитов оценивалась в 890 €, затраты на госпитализацию – 790 €, помощь в повседневной жизни больным, включая уход на дому, осуществляемую специальными службами – 4650 €, диагностические процедуры – 100 €, транспортировка – 70 €. Затраты повышались с увеличением стадии БП по Хён-Яру: на первой стадии прямые/непрямые затраты составили 1980/4140 €, на второй – 3530/6630 €, на третьей – 13967/6080 €, на четвертой стадии – 2980/6030 €, на пятой стадии – 15690/4420 € [14].

По данным исследования, проведенного в Финляндии, ежегодные прямые затраты составили 4900 €, непрямые затраты – 5000 €, сведения о затратах на различных стадиях отсутствуют. Затраты на медикаментозную терапию составили 980 €, средняя стоимость амбулаторных визитов оценивалась в 440 €, затраты на госпитализацию – 2350 €, помощь в повседневной жизни больным, включая уход на дому, осуществляемую специальными службами – 690 €, реабилитационные мероприятия – 440 €, затраты пациентов – 1900 € [16].

Прямые затраты медицинского страхования в Германии на первой стадии составили 2460 €, на второй – 6990 €, на третьей – 8730 €, на четвертой – 15350 €, на пятой – 11220 €, в среднем для БП с учётом всех стадий – 8160 €. Непрямые затраты на первой стадии составили 6990 €, второй – 3910 €, на третьей – 11100 €, на четвертой – 1310 €, на пятой – 7420 €, в среднем для БП с учётом всех стадий – 6590 €. Частные расходы составили на первой стадии – 2050 €, на второй – 1790 €, третьей – 3540 €, на четвертой – 2900 €, на пятой – 7420 €. Затраты на медикаменты составили 3350 €, амбулаторные визиты – 80 €, стационарную помощь – 2200 €. Затраты, связанные с помощью в повседневной жизни больным, включая уход на дому, осуществляемую специальными службами, составили 2990 €, средние расходы на диагностические методы – 20 €, вспомогательное оборудование для пациентов – 880

€, реабилитационные мероприятия – 1470 €, транспортировку – 30 €, прочие расходы – 30 €, затраты пациентов составили 3240 € [27].

В другом исследовании (2009 год) в Германии под наблюдением находились 145 пациентов. Для оценки тяжести БП применялась шкала UPDRS. Информация для оценки стоимости была собрана исходя из анкетирования пациентов. Исследование было разделено на несколько этапов: исходный, 3, 6 и 12 месяцев спустя. Расходы были рассчитаны для «социальной перспективы». Посредством мультивариантного регрессионного анализа были определены основные факторы, влияющие на «стоимость» болезни. Средние затраты за период исследования составили 20095 € на одного пациента. Среди прямых расходов (13158 €) наибольшая доля пришлась на противопаркинсонические препараты (3526 €) и стационарную помощь, включая дома для престарелых (3789 €). Непрямые затраты составили 6937 € (34,5%) от общего объёма затрат. Расходы, вызванные уходом на дому, осуществляемым родственниками пациентов, составили 20% всех затрат. Факторами, определяющими «стоимость» БП, являлись показатели шкалы UPDRS, наличие моторных флуктуаций и дискинезий, относительно молодой возраст больных. На прямые затраты повлияли показатели шкалы UPDRS, моторные флуктуации, относительно молодой возраст. Расходы пациентов определялись показателями шкалы UPDRS, депрессией. Уровень затрат на лекарства определялся преимущественно возрастом пациентов, среди относительно молодых больных они оказались выше вследствие лучшей переносимости дорогостоящих лекарств. Проводился сравнительный анализ роста затрат, связанных с БП, с течением времени (в 2000 и 2004 гг). В 2004 г. общие затраты составили от 18,660 € на 1–2 стадиях по Хён-Яру до 31660 € на 2–5 стадиях. По сравнению с 2000 г. затраты в 2004 году увеличились на 25–31%. Расходы на лекарства увеличились на 14–20%. Наибольшее увеличение затрат наблюдалось у больных на 1–2 стадиях, преимуществен за счёт роста расходов на стационарное лечение и медикаментозную терапию. Увеличение затрат за 4-летний период объяснялось преимущественно развитием медицины [32].

В Австрии суммарные затраты, связанные с БП, составили 9280 € в среднем на одного пациента в течение шестимесячного периода и состояли на 60% из прямых затрат (5910 €) и на 40% – из непрямых затрат (3910 €). Большая часть (59%) прямых расходов пришлась на здравоохранение. Доплаты пациентов были 810 € за шесть месяцев. Ежегодные затраты в целом по стране в Австрии оценились в сумму около 320 млн. €. [6].

В Чехии исследовались полугодовые затраты, связанные с БП: они составили 5510 € (95% CI: 4470–7090) в расчете на одного пациента. Прямые расходы составили 60% от суммарных затрат, непрямые затраты составили 40%. Расходы пациентов составили 40 % от их дохода. Факторами, определяющими «стоимость» болезни, оказались выраженность двигательного дефицита, психотические явления и возраст больных. Общие затраты были ниже в сравнении со странами Западной Европы, но с учётом относительно низких доходов пациентов экономическое бремя для них оказалось выше [33].

Исследования стоимости БП проведены и в ряде стран Азии. В Сингапуре в исследовании приняли участие 195 пациентов с БП. Средний возраст пациентов составил 68,2 года, мужчин было 51,8%, женщин 48,2%. Общие годовые затраты в среднем на одного пациента составили 10129 \$, на долю прямых затрат пришлось 38,5%, непрямые затраты составили 61,5%. Среди прямых медицинских затрат 50,4 % составили расходы на медикаментозную терапию, среди прямых немедицинских затрат 76,1 % вызвали затраты на домашний уход за больными. Потеря трудоспособности вызвала 97,9% непрямых затрат. Многомерный регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми факторами, определяющими уровень затрат при БП в Сингапуре, являлись высшее образование, относительно молодой возраст и продолжительность заболевания [38].

Получены сведения о прямых затратах в Индии и Китае. В Индии годовые прямые затраты, связанные с БП, составили 708 \$. Расходы на лекарства пациентами в Индии составляют от 16 до 41,7% от уровня их доходов [24]. В Китае (Шанхае) прямые медицинские затраты составили в среднем 519 \$, прямые немедицинские затраты – 314 \$. Затраты, вызванные утратой трудоспособности, составили в среднем на одного пациента в году 8,8 \$. Общий экономический ущерб от БП на одного пациента в Китае составил 925 \$ [31].

Таким образом, стоимость БП в большинстве стран значительно увеличивается с возрастанием тяжести заболевания. Следует отметить, что уровень затрат и определяющие их факторы неодинаковы в различных странах. Так, затраты, связанные с госпитализацией во Франции или в Финляндии, могут быть объяснены большим включением в исследование пациентов на более поздних стадиях.

В ряде исследований изучалось влияние клинических характеристик БП на стоимость болезни.

В Великобритании проведено исследование расходов, вызванных моторными флуктуациями. В частности оценивались 302 пациента на 3–5 стадии по Хён-Яру. Пациенты были разделены на группы в зависимости от времени, проводимого в состоянии «выключения»: <25%, 26–50%, 52–75%, >75%. Средние годовые затраты среди пациентов, у которых время бодрствования в состоянии «выключения» было меньше 25%, составили 25630 £, а у пациентов, находящихся в состоянии «выключения» более 75%, они составили 621147 £. В целом, 7% расходов составили прямые медицинские затраты; затраты, связанные с профессиональным уходом за больными, составили 50% от прямых немедицинских затрат, а стоимость неформального ухода за больными составила 43% [12].

Было изучено влияние приверженности к лечению (на примере леводопы/карбидопы/энтакапона) и затрат на лечение больных. Убедительно показано, что приверженность к лечению, в частности, леводопой/карбидопой/энтакапоном, существенно уменьшает стоимость болезни, в частности, затраты ресурсов здравоохранения [10].

Представляет интерес сравнительный 5-летний анализ расходов при лечении БП с помощью современных технологий – глубокой стимуляции головного мозга, непрерывного дуоденального введения леводопы и подкожной апоморфиновой помпы. Показана фармакоэкономическая целесообразность применения новых технологий в целом. При проведении глубокой стимуляции головного мозга весьма значительны были расходы на первом году наблюдения, однако в дальнейшем это было несколько компенсировано снижением потребления противопаркинсонических препаратов. Расходы на терапию дуодопой были существенно ниже расходов при применении апоморфина (141393 € и 233986 € соответственно) [29]. Ряд других исследований также показывали экономическую целесообразность применения леводопы в качестве интестинального геля, особенно у больных с выраженными и резистентными к другим методам лечения моторными флуктуациями [20].

В исследовании Vossius и соавт. было оценено влияние деменции на стоимость БП. Годовые затраты в группе больных с деменцией оказались в 3,3 раза больше расходов по сравнению с больными без деменции – 34980 € и 10626 €. Стационарное лечение больных с деменцией оказалось наиболее значимым фактором в структуре затрат, на его долю пришлось 67% затрат. Собственно снижение когнитивных функций, не достигающее степени деменции, также вызвало увеличение расходов [30].

По результатам пилотного исследования экономического ущерба от БП в России, полугодовые средние прямые затраты в России составили 1340 € на одного пациента, что в 2–6 раз меньше, чем в странах Западной Европе и США. Более низкие прямые затраты в Российском исследовании обусловлены более низкой стоимостью амбулаторных услуг, а также тем, что затраты на медикаменты в России оказались в 2–5 раз ниже, чем в Европе. Непрямые затраты, в частности, экономические потери общества вследствие преждевременного выхода на пенсию или пропуска рабочих дней из-за БП, в среднем составили 860 € (95% CI: 560–960). Непрямые затраты при БП зависят от стоимости труда в стране и также оказались значительно ниже в России в сравнении со странами Западной Европы.

Факторы, определяющие уровень затрат при БП в российской популяции, изучались нами в рамках Европейского исследования, осуществленного по единой методологии [3, 36]. Стадия болезни, баллы по шкале UPDRS, моторные флуктуации и показатели шкалы EQ5D-VAS были выявлены как статистически значимые независимые факторы, определяющие уровень затрат на противопаркинсонические препараты ($p < 0,01$). Затраты на противопаркинсонические препараты, как и прямые затраты в целом, в 3-й стадии оказались выше почти в 2 раза по сравнению с первой. Также они были почти в 2 раза выше при 4-й стадии чем при 3-й и имели тенденцию к увеличению с возрастом, хотя различие в затратах между возрастными группами не было статистически значимо. Непрямые затраты коррелировали ($p < 0,01$) с моторными осложнениями, деменцией, падениями, ортостатической гипотензией, связанной с БП болью и показателями шкалы EQ-5D. Не было выявлено существенных различий затрат в зависимости от пола. Была определена взаимосвязь наличия дискинезий и галлюцинаций с непрямыми затратами ($p < 0,05$). Статистически значимыми ($p < 0,05$) и независимыми факторами, определяющими непрямыми затратами, были стадия болезни по Хен-Яру, количество баллов по UDPRS и деменция. Более высокие цифры показателей качества жизни, связанного со здоровьем, в данном исследовании были статистически сопряжены с относительно низкими общими затратами, хотя причинно-следственная зависимость не была определена.

Качество жизни больных БП

Важным аспектом фармакоэкономических исследований является оценка так называемых нематериальных (неосязаемых) затрат. Они обусловлены такими факторами, которые нельзя точно количественно измерить – болью, другими физическими или психологическими страданиями, испытываемыми пациентами вследствие заболевания или лечения. В этой связи особую актуальность несёт оценка качества жизни больных. Качество жизни (КЖ) – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. В современной зарубежной медицине широкое распространение получило понятие «Health-Related Quality of Life» (HRQoL) – «качество жизни, связанное со здоровьем».

В таблице 1 приведены исследования, изучавшие HRQoL и факторы, его определяющие при БП.

Наиболее часто встречающимися факторами, влияющими на качество жизни пациентов, оказались выраженность двигательных симптомов БП (14 исследований) и депрессия/тревога (11 исследований). В то время как на качество жизни в странах Западной Европы в основном влияют клинические параметры, роль социальных факторов, таких, как образование, проживание в сельской местности и уровень социальной поддержки, более ощутима у жителей Восточной Европы.

Таблица 1. Исследования, изучавшие качество жизни и определяющие его факторы при БП [34].

Исследование	Страны N	Дизайн	HRQoL-шкалы	Факторы, определяющие HRQoL
GPDSC (2002)	Международное исследование n=1020	На базе клиники	PDQ-39	Депрессия, выраженность двигательных симптомов БП, лечение, неудовлетворенность диагнозом.
Канада и США				
Marras C. et al. (2008)	Канада, США n=362	На базе клиники	SF-36	Депрессия, выраженность двигательных симптомов БП, возраст, деменция.
Damiano A. et al. (2000)	США	На базе клиники	SF-36 PDQ-39	Дискинезии.
Rubenstein L. et al. (1998)	США n=193	На базе клиники	SF-36 FSQ	Выраженность двигательных симптомов БП, дискинезии, дистония, нарушения сна.
Европа				
Pechevis M. et al. (2005)	Европейское иссл n=321	На базе клиники	SF-36 PDQL	Дискинезии.
Kuorio et al. (2000)	Финляндия n=228	В общей популяции	SF-36	Депрессия, ранний дебют болезни, стадия по Хен-Яру, продолжительность БП.
Chapuis S. et al. (2005)	Франция n=143	На базе клиники	PDQ-39	Доза леводопы, выраженность двигательных симптомов БП, дискинезии, возраст.
Reuther M. et al. (2007)	Германия n=145	На базе клиники	EuroQol PDQ-39 PDQL	Выраженность двигательных симптомов БП, моторные осложнения, депрессия, падения, деменция.
Scaravilli T. et al. (2003)	Италия n=77	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов, депрессия.
Muslimovic D. et al. (2008)	Нидерланды n=190	На базе клиники	SF-36 PDQL	Аффективные расстройства, выраженность симптомов БП, аксиальные расстройства.
Visser M. et al. (2008)	Нидерланды n=378	На базе клиники	EuroQol	Депрессия, выраженность двигательных симптомов, дневная сонливость, моторные осложнения, вегетативная дисфункция, психозы, боль.
Forsaa E. et al. (2008)	Норвегия n=227	В общей популяции	NHP	Депрессия, инсомния, выраженность двигательных симптомов БП.
Gomez-Esteban J. et al. (2007)	Испания n=110	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП.
Hobson P. et al. (1999)	Великобритания n=136	На базе клиники	PDQL	Выраженность двигательных симптомов БП, депрессия, деменция, возраст.
Rahman S. et al. (2008)	Великобритания n=130	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП, депрессия, хроническая усталость, моторные осложнения, вегетативная дисфункция, боль, нетрудоспособность.
Schrag A. et al. (2000)	Великобритания n=97	В общей популяции	EuroQol SF-36 PDQ-39	Депрессия, нетрудоспособность, поструральная неустойчивость, деменция, возраст.
Восточная Европа				
Klepac N. et al. (2007)	Хорватия n=111	На базе клиники	PDQ-39	Выраженность двигательных симптомов БП, проживание в сельской местности
Zach M. et al. (2004)	Польша n=141	На базе клиники	PDQ-39	Депрессия, продолжительность болезни, возраст.

Оценка оценки качества жизни в России проводилась с помощью неспецифического опросника EuroQoL, который был выбран для сравнения контрольной группы без болезни Паркинсона [3, 35]. «Определенные» или «значительные» проблемы как минимум по одному из 5 компонентов EQ-5D присутствовали у 98% пациентов с БП и 74% лиц контрольной группы ($p < 0,001$). БП оказала наибольшее влияние на такие компоненты опросника, как «подвижность», «боль/дискомфорт», и «тревога/депрессия» – 86%, 90% и 86% пациентов соответственно, у

которых отмечались «определенные» или «значительные» проблемы. Среди контрольной группы процент людей с «определенными» или «значительными» проблемами по вышеуказанным компонентам был значительно ниже (44%, 60% и 45% соответственно, $p < 0,001$). Еще более низким он был среди представителей европейского населения в целом (13,6%, 28,5% и 10,5%, $p < 0,001$, соответственно). Сравнение с европейским населением показало еще более низкий процент людей с «определенными» или «значительными» проблемами (35,1%, $p < 0,001$).

Пациенты с БП имели более низкий средний показатель EQ-VAS, чем пациенты контрольной группы, а также лица с БП – жители других стран Европы: $47,72 \pm 16,68$, $74,01 \pm 16,04$ и $77,00 \pm 20,80$, $p < 0,001$, соответственно.

При проведении регрессионного анализа клинических, демографических, социальных данных и показателей качества жизни больных БП выявлена достоверная связь ($p < 0,05$) между показателями качества жизни HRQoL (EQ-VAS и EQ-5D) и суммой баллов по шкале UPDRS (II + III), продолжительностью болезни, двигательными осложнениями (моторными флюктуациями и дискинезиями), выраженностью деменции и депрессии, расстройствами сна. Возраст дебюта БП существенного влияния на показатели качества жизни не оказывал.

У пациентов, которые досрочно вышли на пенсию из-за БП, средние показатели шкал EQ-VAS (46,82 [95%CI: 20,00–70,00]) и EQ-5D (45,26 [95%CI: 11,22–72,40]) соответственно не были значительно ниже, чем у других пациентов: (EQ-VAS: 51,69 [95% CI: 3,00–97,50], $p = 0,23$); (EQ-5D: 50,26 [95%CI: 25,24–85,00], $p = 0,48$).

Результаты мультивариантного регрессионного анализа показали, что возраст больных, стадия болезни, мышечная дистония периода «выключения» (у больных с моторными флюктуациями), деменция и количество людей, проживающих с больным, были выявлены как независимые факторы, определяющие показатели качества жизни, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале ($R^2 = 0,463$). Независимыми факторами, определяющими показатели шкалы EQ-5D ($R^2 = 0,480$) оказались степень выраженности моторного дефицита, оцениваемого по III части шкалы UPDRS, мышечная дистония периода «выключения», деменция, депрессия и нарушения сна.

По результатам данного исследования количество людей, проживающих с больным, оказалось независимым фактором, определяющим качество жизни, так как при этом повышается доступность домашнего ухода. Утрата трудоспособности не была фактором, определяющим качество жизни, поскольку большинство пациентов заболели, находясь на пенсии. Годовой доход также не был определен как независимый фактор, определяющий качество жизни больных. Это может быть объяснено тем, что пенсии в России ниже, чем в странах Западной Европы, а государственные выплаты нетрудоспособным людям в России составляют значительную часть их доходов.

Заключение

БП – одна из наиболее значимых медико-социальных проблем современной медицины, что связано с высокой распространенностью заболевания, значительной тяжестью клинических проявлений и степенью инвалидизации. БП является дорогостоящим неврологическим заболеванием, экономическое бремя которого постоянно увеличивается. БП – заболевание пожилых людей и затрагивает наименее социальные защищенные слои общества. Медицинские затраты в значительной степени коррелируют с большинством клинических показателей и затраты в целом возрастают с увеличением тяжести заболевания.

Затраты при БП в России намного ниже, чем в странах Западной Европы, но превышают таковые в развивающихся странах Азии. Экономическое бремя для пациентов и их семей в России достаточно велико и сопоставимо с расходами системы обязательного медицинского страхования.

Качество жизни пациентов определяется клиническими, демографическими и социальными факторами, при этом имеются как общие закономерности, так и существенные особенности в разных странах. Факторами, определяющими качество жизни больных БП в России, являлись возраст пациентов, стадия болезни, моторные осложнения, деменция, депрессия и нарушения сна, возраст и количество людей, проживающих с больным.

Литература

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамел, 2000.
2. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований». М.: Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ, 2000.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б. (ред) Болезни движений: медицинские и социальные аспекты. М.: АПКИППРО, 2010.
4. Baker M., Graham L. The journey: Parkinson's disease. *BMJ* 2004; 329 (7466): 611-614.
5. Baker M. The hallmark of the celebration of the Parkinson's disease day: the history and the progress of the WHO initiative on Parkinson's disease. В кн.: *Болезни движений: медицинские и социальные аспекты* (под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). М.: 2010: 10-22.
6. von Campenhausen S., Winter Y., Gasser J. et al. Cost of illness and health service patterns in Morbus Parkinson in Austria. *Wien Klin. Wochenschr.* 2009; 121: 574-582.
7. Greiner W., Weijnen T., Nieuwenhuizen M. et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur. J. Health Econ.* 2003; 4: 222-231
8. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F. et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21: 718-779.
9. Damiano A.M., McGrath M.M., William M.K. et al. Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: assessment of patient health related quality of life. *Qual. Life Res.* 2000; 9: 87-100.
10. Delea TE, Thomas SK, Hagihara M. The association between adherence to levodopa/carbidopa/entacapone therapy and healthcare utilization and costs among patients with Parkinson's disease: a retrospective claims-based analysis. *CNS Drugs* 2011; 25: 53-66.
11. Findley L., Aujla M., Bain P.G. et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov. Disord.* 2003; 18: 1139-1145.
12. Findley L.J., Wood E., Lowin J. et al. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J. Med. Econ.* 2011; 14: 130-139.
13. The Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov. Disord.* 2002; 17: 60-67.
14. Hagell P., Nordling S., Reimer J. et al. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1213-1220.
15. Hobson P., Holden A., Meara J. Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's disease quality of life questionnaire. *Age Ageing* 1999; 28: 341-346.
16. Keranen T., Kaakkola S., Sotaniemi K. et al. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003; 9: 163-168.
17. Klepac N., Pijka S., Kraljic T. et al. Association of rural life setting and poorer quality of life in Parkinson's disease patients: a cross sectional study in Croatia. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 194-198.

18. Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov. Disord.* 2013; 28: 311-318.
19. Kuopio A.M., Marttila R.J., Helenius H. et al. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15: 216-223.
20. Lowin J et al Cost-effectiveness analysis of LCIg. *J. Med. Econ.* 2011; 14: 584-593.
21. Marras C., McDermott M., Rochon P. et al. Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP Trial. *Mov. Disord.* 2008; 23: 653
22. LePen C., Wait S. Moutard-Martin F. et al. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 59-69.
23. Muslimovic D., Post B., Speelman J.D., Schmand B., de Haan R.J. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2241-2247.
24. Ragothaman M., Govindappa S.T., Rattihalli R. et al. Direct costs of managing Parkinson's disease in India: concerns in a developing country. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1755-1758.
25. Reese J.P., Winter Y., Rosa M.M. et al. Health-economic burden of Parkinson's disease in Portugal: a cohort study. *Rev. Neurol.* 2011; 52: 264-274.
26. Rubenstein L.M., Voelker M.D., Chrischilles E.A. et al. The usefulness of the functional status questionnaire and medical outcomes study short form in Parkinson's disease research. *Qual. Life Res.* 1998; 7: 279-290.
27. Spottke A.E., Reuter M., Machat O. et al. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 817-836.
28. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov. Disord.* 2000; 15: 1112e8.
29. Valldeoriola F., Puig-Junoy J., Puig-Peir R.; Workgroup of the SCOPE study. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J. Med. Econ.* 2013; 16: 191-201.
30. Vossius C., Larsen J.P., Janvin C., Aarsland D. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1541-1544.
31. Wang G., Cheng Q., Zheng R. et al. Economic burden of Parkinson's disease in a developing country: a retrospective cost analysis in Shanghai, China. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1439-1443.
32. Winter Y., Balzer-Geldsetzer M., Spottke A. et al. Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1156-1163.
33. Winter Y., von Campenhausen S., Brozova H. et al. Costs of Parkinson's disease in eastern Europe: a Czech cohort study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 51-56.
34. Winter Y., Balzer-Geldsetzer M., von Campenhausen S. et al. Trends in resource utilization for Parkinson's disease in Germany. *J. Neurol. Sci.* 2010; 294: 1-2.
35. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in a Russian cohort study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 243-248.
36. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 571-584.
37. Zach M., Friedman A., Slawek J., Derejko M. Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 667-672.
38. Zhao Y.J., Tan L.C., Li S.C. et al. Economic burden of Parkinson's disease in Singapore. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 519-526.

Регистр болезни Паркинсона Национального общества болезни Паркинсона и расстройств движений

С.Н. Иллариошкин¹, А.Н. Бойко², О.С. Левин³, С.В. Петров⁴, А. Б. Ямпольский⁴, П.У. Гойтемирова⁴, Е.М. Ким⁴, Н.А. Орышич⁴, О.Л. Табакова⁴, А.К. Файзулаева⁴, И.Л. Иванова⁴, Е.В. Сизова⁴, Л.В. Чепкасова⁵, И.С. Чупина⁶

¹Научный центр неврологии РАМН; ²Кафедра неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; ³Кафедра неврологии РМАПО и Центр экстрапирамидных заболеваний; ⁴Окружные кабинеты паркинсонизма Департамента здравоохранения г. Москвы; ⁵Центр экстрапирамидных нарушений Удмуртской республики (Ижевск); ⁶Центр экстрапирамидных нарушений Хабаровского края (Хабаровск)

Введение

Одной из задач Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений (НО БПРД) стоит создание регистра, содержащего максимальный объем информации по динамике состояния пациентов с паркинсонизмом для проведения клинко-эпидемиологического анализа болезни Паркинсона (БП) на территории РФ. Регистр БП позволит собирать, накапливать, хранить и обрабатывать данные по пациентам с БП.

В 2012 году НО БПРД разработало информационную систему (ИС) по анализу клинко-эпидемиологических данных БП. Тогда же в 2012 году проведена опытная эксплуатация системы членами НО БПРД в 11 регионах Российской Федерации:

- Владивосток (Росинская А.В.);
- Волгоград (Курушина О.В., Сарычева Т.Н.);
- Иркутск (Саютина С.Б.);
- Казань (Якупов Э.З., Лавришко М.В.);
- Краснодар (Сичинава Д.К.);
- Красноярск (Похабов Д.В.);
- Москва (Гойтемирова П.У., Орышич Н.А.);
- Санкт-Петербург (Литвиненко И.В., Киртаев С.Ю.);
- Саратов (Юдина Г.К., Юдина В.В.);
- Уфа (Байтемиров А.Р.);
- Ярославль (Пизова Н.В.).

Результаты опытной эксплуатации системы выявили ряд замечаний, после учета которых, в 2013 году ИС принята в качестве инструмента по формированию регистра БП.

Информационная система по анализу клинко-эпидемиологических данных болезни Паркинсона ИС «Прогресс»

ИС «Прогресс» разработана как межцентровая база данных, специализированная для ведения максимально полного регистра сведений по состоянию пациентов с БП. На стадии разработки за основу была взята ИС по анализу клинко-эпидемиологических данных по рассеянному склерозу, которая использовалась в Московском городском центре рассеянного склероза с 2007 года.

Для работы в ИС необходимо наличие на компьютере пользователя браузера Microsoft Internet Explorer версии 6 и выше (изначально установлен на компьютерах с ОС MS Windows 2000, XP, Vista, 7). Установка какого-либо дополнительного программного обеспечения на компьютер пользователя не требуется. Возможность работы с информацией в ИС доступна врачу с любого компьютера с наличием подключения к сети интернет. Доступ пользователя к системе осуществляется по web-ссылке, которую пользователь получает в момент подключения к ИС на указанный пользователем адрес электронной почты, в этом же письме находится логин и пароль, который необходимо вводить при каждом подключении.

В ИС предусмотрен полный доступ врача к данным по своим пациентам, т.к. от качества и полноты вносимой первичной информации зависит дальнейшая работа с информацией в системе. Неврологический статус и другая

медицинская информация максимально формализованы, что обеспечивает сбор максимального объема типизированных данных по пациентам с БП. В ИС минимизированы временные затраты врачами: при заполнении форм ИС требуется только выбор типизированных значений из различных справочников и расстановку галочек – указателей признаков. На основании формализованного неврологического статуса автоматически генерируются производные блоки описаний клинических данных и заполнения неврологических шкал с последующим их расчетом.

В ИС врач с помощью интерактивного интерфейса (с минимальным использованием произвольных описаний) вносит формализованные клинические данные. Имеется несколько обязательных полей для заполнения, к большей же части полей врач может вернуться на последующих осмотрах. На внесенных формализованных данных производится автоматизированная генерация описательного варианта неврологического статуса и автоматизированное заполнение разделов неврологических шкал с последующим расчетом итоговых баллов. Стандартные печатные формы медицинской документации позволяют сократить временные затраты по сравнению с работой с привычным письменным заполнением медицинской документации.

Таким образом, в системе реализован принцип ввода данных через один входной блок с последующим автоматическим заполнением внутри системы всех информационных блоков, где эти данные используются (описания больного, заполнения шкал и заполнения электронных регистров). Это позволяет значительно сократить время на полный ввод информации по состоянию пациента и обеспечить возможность комфортного внесения данных непосредственно во время приема. Избавление врача от необходимости ввода данных после приема и/или привлечения к этому других лиц существенно повышает качество информации в системе.

В ИС предусмотрено распределение прав доступа. Врач всегда обладает полным доступ к информации по пациентам, внесенным им в систему. Кроме самого врача, доступ к этой информации могут иметь только другие врачи и медсестры той же самой медицинской организации. В целях контроля качества ведения регистра к специализированным отчетам имеет доступ куратор проекта со стороны НО БПРД, но его доступ ограничен спецификой отчетов.

Бизнес-структурам никогда и ни при каких обстоятельствах не может быть предоставлен доступ к системе и хранящимся в ней данным.

Первые результаты регистра НО БПРД

По данным на июнь 2014 года в работе на постоянной основе принимает участие 6 центров, всего набрано 3003 пациента:

Название центра	ФИО врачей	Число пациентов в регистре
Кабинет паркинсонизма ВАО ДЗ г. Москвы	Гойтемирова П.У.	904
Кабинет паркинсонизма СВАО ДЗ г. Москвы	Бездольный Ю. В., Орышич Н.А.	506
Кабинет паркинсонизма ЗАО ДЗ г. Москвы	Ким Е.М.	492
Кабинет паркинсонизма ЮАО ДЗ г. Москвы	Файзулаева А.К.	415
Кабинет паркинсонизма ЮЗАО ДЗ г. Москвы	Табакова О.Л.	356
Центр экстрапирамидных нарушений Удмуртской республики, г. Ижевск	И.Л. Иванова, Е.В. Сизова, Л.В. Чепкасова	506
Центр экстрапирамидных нарушений Хабаровского края, г. Хабаровск	И.С. Чупина	124
Всего в регистре		3003

В регистре – 38% мужчин и 53% женщин. Имеется следующее возрастное распределение пациентов с БП: пациенты в возрастной группе до 60 лет составляют 8,9%, от 60 до 69 лет – 30,6%, от 70 до 79 лет – 46,6%, старше 80 лет – 13,9%. Средний возраст пациентов составил $71 \pm 8,3$ лет.

По степени инвалидизации (функциональная шкала Хен–Яра) пациенты распределены следующим образом: 1 стадия – 3%, 2 стадия – 29,7%, 3 стадия – 53,1%, 4 стадия – 13,5% ст. и 5 стадия – 0,8%. Имеются определенные различия в распределении больных по шкале Хен–Яра в московских и региональных центрах. Так в Московских окружных паркинсонологических кабинетах доля больных с 3-й стадией по Хен–Яру составляет 55,1%, что выше, по сравнению с центрами в Удмуртии и Хабаровском крае – 47,6% и 45,8%, соответственно. В то же время доля пациентов с 4-й стадией в Хабаровском крае составляет 26,6% и в Удмуртии – 20,6%, что статистически значимо выше доли больных с 4-й стадией в Московской популяции – 8,4%.

Проведен анализ соответствия стадии по шкале Хен–Яра с общим баллом по шкале UPDRS: 1-й стадии соответствует 20–32 балла по шкале UPDRS, 2-й стадии – 43–53 балла UPDRS, 3-й стадии – 66–78 баллов, 4-й стадии – 99–110 баллов, 5-й стадии – 127 и выше баллов по шкале UPDRS.

Заключение

Внедрение в кабинетах паркинсонизма информационной системы Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений позволило сформировать регистр больных БП. Специалисты по БП, участвующие в работе по созданию регистра, работают в едином информационном поле, что вносит существенный вклад в объединение усилий для будущих исследований этого заболевания.

Включение в регистр около трех тысяч пациентов позволит провести глубокий анализ структуры неврологических нарушений при БП, факторов риска, эффективности медикаментозной терапии. В самое ближайшее время будет проведена оценка осложнений противопаркинсонической терапии и выявлена популяция пациентов для проведения глубокой стимуляции мозга (DBS), установки помп для постоянного дуоденального введения препаратов леводопы, помп для введения апоморфина.

Регистр БП постоянно пополняется, планируется подключение новых регионов к работе – это позволит увеличить объем информации и в перспективе построить эпидемиологическую карту БП в Российской Федерации.

Инновационные возможности объективизации качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона

И.Н. Карабань, Н.В. Карасевич, О.В. Крицкая

Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва НАМН Украины (Киев)

Болезнь Паркинсона (БП) как хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС фатально вторгается в жизнь пациента и близких ему людей. Ухудшение качества повседневной жизни больного во всех сферах жизнедеятельности – профессиональной, семейно-бытовой, в сфере самообслуживании, а также изменение роли больного в семье и обществе, зависимость от окружающих его людей, изменившегося привычного уклада жизни – всё это требует определённой психологической поддержки со стороны врача. Эта поддержка должна включать полную информацию о заболевании, позитивной возможности лекарственной терапии как средстве контроля за течением и прогнозом болезни [1].

Для осуществления программ комплексной реабилитации и лечения БП ключевую роль играет самооценка качества жизни больного. Известно, что основным инвалидизирующим фактором при БП является нарастающее нарушение двигательной активности и сопутствующие расстройства постуральных, когнитивных, эмоциональных, вегетативных функций, составляющих клинический блок так называемых немоторных нарушений [2–4].

Качество жизни больных с хроническими заболеваниями ЦНС, в том числе с БП, зависит не только от степени функционального дефекта, но и от субъективного восприятия и личностной реакции больных. Концепция внутренней картины болезни (ВКБ), разработанная выдающимся отечественным нейропсихологом А.Р. Лурия, как нельзя более однозначно подходит к характеристике качества жизни больных БП [4]. А.Р. Лурия писал: «Внутренней картиной болезни я называю всё то, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений... весь тот огромный внутренний мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм» [5].

Таким образом, на качество жизни больных с БП помимо двигательных нарушений оказывают влияние внутреннюю картину заболевания и формирует тип отношения к болезни.

Пациенты и методы

Базовыми инструментами при проведении исследования качества жизни пациента с БП являются специально разработанные опросники, которые, как правило, заполняются самими больными [6]. В этой связи новый инструмент оценки функционального состояния больного БП – «Карта самочувствия пациента с болезнью Паркинсона™» даёт возможность оценить, как влияет ВКБ (А.Р. Лурия), формирующаяся у больных, на качество их жизни [15].

Карта самочувствия человека с болезнью Паркинсона – Parkinson's Well-Being Map (WBM), предназначенная для самооценки симптомов заболевания, впервые была представлена в апреле 2012 г. в Международный день болезни Паркинсона. Карта разработана совместно с Европейской ассоциацией по проблеме болезни Паркинсона (EPDA), Испанской федерацией болезни Паркинсона и фондом Cure Parkinson's Trust (Великобритания), компанией UCSB Pharma с учётом предложений и пожеланий пациентов и ухаживающих за ними лиц.

Инновация призвана помочь людям с БП в самооценке выраженности двигательных и немоторных симптомов заболевания для обсуждения своего состояния с врачами и медицинским персоналом, что способствует установлению более эффективного партнёрства больного с неврологом-лечащим врачом.

Собираясь на приём к врачу, пациент и его родственники знают, о чём они будут говорить со специалистом, что беспокоит в большей степени. При заполнении карты пациент может точно зафиксировать изменения двигательной активности, связанные с приёмом противопаркинсонических препаратов, что должно помочь клиницистам при подборе медикаментозного лечения и титрования доз.

Востребованность карты за прошедший год превысила все ожидания, тысячи пациентов и специалистов здравоохранения по всему миру уже используют этот инструмент. Карта на семи языках с подробной инструкцией по её использованию находится в открытом доступе на образовательном сайте компании UCSB Parkinson's voices [7].

Главным преимуществом WBM является доступность и простота формулировок вопросов для самостоятельного заполнения пациентами и наглядное представление как для врача, так и для пациента динамики субъективных

симптомов за определённый период наблюдения. Карта представляет собой круговую диаграмму, восемь разноцветных осей которой отображают основные симптомы БП: моторику, расстройства сна, поведения, памяти и внимания, пищеварения, мочеиспускания и сексуальной функции, боль и отдельные немоторные нарушения. Индивидуальный у каждого больного «портрет» субъективного состояния обозначается по мере ответов на вопросы о частоте и выраженности тех или иных симптомов, ограничивающих функциональную активность и влияющих на качество жизни. WBM помогает людям, живущим с БП (people with Parkinson's – PwP) в наглядной динамичной форме обратить внимание на преобладающие симптомы в общей синдромологии болезни, а также проанализировать чувствительность к назначенному лечению.

Выяснение путём анализа WBM у группы пациентов дает возможность выявить влияние на качество жизни PwP таких осложнений леводопатерапии, как флуктуаций, а также немоторных проявлений в виде расстройств поведения, сна, слюнотечения, болевых ощущений, что отражает их негативное влияние на жизнедеятельность [8].

Цель исследования: определить информативность карты самочувствия у пациентов с БП (WBM-PD8) и возможность её использования для оценки динамики клинической симптоматики заболевания и эффективности патогенетической терапии.

Результаты

В отделе клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва НАМН Украины» обследовано 158 пациентов с БП в возрасте от 45–79 лет (86 женщин, 72 мужчин) со стадией заболевания по шкале Хен–Яра от 1,0 до 4,0 (в среднем $2,2 \pm 1,1$), длительностью заболевания от 2 до 16 лет ($10,5 \pm 4,7$ лет), с установленным диагнозом идиопатической БП согласно UK Brain Bank Criteria [9]. Количественная оценка клинической симптоматики БП определялась с помощью международной шкалы UPDRS (II и III часть), динамика повседневной активности – при использовании шкалы Schwab и England [10].

Таблица. Распределение больных БП в зависимости от давности заболевания и вида лечения.

Длительность болезни	Пациенты, принимающие лечение до назначения леводопы, n=64				Пациенты, принимающие леводопосодержащие препараты, n=94			
	ст. 1,5–2,5	%	ст. 3,0–4,0	%	ст. 1,5–2,5	%	ст. 3,0–4,0	%
< 2 лет	14	21,9	8	12,5	3	3,13	5	5,2
2–5 лет	11	17,2	14	20,3	8	8,3	27	28,73
5–8 лет	5	7,25	8	11,6	10	10,4	22	23,4
> 8 лет	–	–	4	5,8	4	4,16	15	15,6

Количественная оценка характера и степени выраженности моторных, немоторных и фармакологических факторов, а также определение эффективности противопаркинсонической терапии агонистами ДА-рецепторов (ротиготин) проводилась с помощью «Карты самочувствия пациента»ТМ согласно разработанной инструкции и после предварительного инструктажа пациента. Обследованные пациенты с БП были разделены на две группы: I группа – не принимающие леводопосодержащие препараты (n=64) и II группа – принимающие комплексную терапию с включением препаратов леводопы (n=94). Гистограмма распределения пациентов обеих групп показывает преобладание у них стадии заболевания 1,5–2,0 с общим моторным показателем от 30–40 баллов (UPDRS, III часть) и равномерное распределение пациентов с начальной (оценка моторики до 30 баллов) и поздней стадии БП (оценка моторики свыше 40 баллов).

При последующем комплексном анализе самооценок пациентами основных симптомов заболевания мы использовали условную ранжировку их на подгруппы с учётом сочетания стадийности течения БП с общим баллом моторной активности. Так, пациентов с моторной активностью ниже 30 баллов относили к начальной стадии БП (стадия I), от 31 до 40 баллов – к стадии средней тяжести (стадия II) и свыше 40 баллов к более тяжёлым стадиям (стадия III).

Установлено, что карта самочувствия пациента (WBM-PD8) является чрезвычайно чувствительным инструментом, объективизирующим клиническую симптоматику БП как для пациента, так и для курирующего врача. Проведенный последовательный анализ выраженности предложенных для больных восьми основных признаков, влияющих на их повседневную активность, даёт основание определить в целом и качество жизни каждого пациента, и составить общее представление о лимитирующих звеньях, определяющих индивидуальный «почерк» течения заболевания в каждом конкретном случае.

Так, нарушение сна, как один из ведущих немоторных симптомов БП в виде сложностей с засыпанием после пробуждения (пункт 3), были значительно выражены у пациентов на приеме леводопы и доминировали у всех пациентов на всех стадиях течения болезни. К этому пациенты добавляли и такую характеристику своей дневной активности, как чувство утомляемости в течение дня, которое возникало вне зависимости от вида лечения (пункт 5).

Значительно влиял на повседневную жизнь пациентов и общий фон настроения, что значительно представлено у всех пациентов в виде определения «я чувствую себя несчастным» (пункт 3), «я тревожен, напуган, испытываю панику» (пункт 4) и «я подавлен» (пункт 5). Этот признак менее беспокоит пациентов со 2-й стадией процесса, что можно объяснить их социальной адаптацией к факту наличия заболевания и необходимостью постоянного приёма препаратов. Однако, в этих случаях достаточно представленной оказывается ангедония как определение «я не получаю удовольствия от вещей, которые ранее радовали» (пункт 2).

Неоднозначный акцент был сделан пациентами на такую позицию в WBM-PD8, как другие немоторные симптомы. Так, «у меня головокружение, когда встаю после лежания» (пункт 1) чаще беспокоило пациентов, принимающих леводопасодержащие препараты. Обращает внимание значительная представленность в этой группе и таких симптомов вегетативной дисрегуляции, как изменение веса, не связанное с диетой (пункт 4) и повышенная потливость (пункт 5). Головокружением страдали преимущественно пациенты на начальных (I группа) и средней тяжести (II группа) стадиях, в то время как изменение веса было свойственно пациентам на всех стадиях заболевания и вне зависимости от вида лекарственной терапии.

Различные нарушения внимания/памяти были свойственны в разной степени выраженности всем пациентам, что соответствует известным представлениям о частоте этого симптома в общей клинической синдромологии БП [17, 18]. Это проявлялось, в основном, замедленностью речи (пункт 2), забывчивостью (пункт 3), сложностью с запоминанием имён, номеров, событий (пункт 4) и значительно преобладало у пациентов на этапе лечения леводопой, что соответствовало более выраженным стадиям болезни.

Отдельной оценки заслуживает такой немоторный симптом БП как боль, которому отводится отдельное место в структуре заболевания [11,12]. Различные по качеству и сенсорной активности болевые ощущения оказались представленными преимущественно в виде определения «у меня болезненность и скованность конечностей в течение дня» (пункт 2) и ночью (пункт 3). Болезненные ощущения представлены у больных достаточно активно на всех стадиях БП в виде конкретных определений – «я испытываю болезненные судороги (дискинезии) пальцев ног и рук, в щиколотках и запястьях, которые будят меня рано утром» (пункт 1), «у меня тяжёлые головные боли» (пункт 7) и др., которые усиливались у пациентов на этапе лечения леводопой.

Отдельный раздел при анализе WBM-PD8 составляет качественная оценка больными каждого признака в карте с определением частоты симптомов по шкале от 0 до 4, при которой эти значения предлагается отразить как: 0=никогда, 1=изредка, 2=иногда, 3=часто, 4=постоянно. Здесь достаточно демонстративны отличия графических «портретов» в группах пациентов, находящихся на различных этапах лекарственной терапии. Так, в группе пациентов на леводопа-терапии почти «никогда» не встречаются случаи, в которых нет болевых ощущений, нарушений мочеиспускания, сексуальной функции, питания и пищеварения (красный цвет диаграммы), в то время как у пациентов на начальных стадиях БП велик процент случаев, в которых нет болевых ощущений и нарушений настроения (зелёный цвет диаграммы). Встречаемость оценки «иногда» и «часто» почти одинакова в группах больных, что может отражать клиническую конвергенцию моторных и немоторных симптомов на всех стадиях БП. Интенсивность симптомов БП с их оценкой «всё время» имеет резко выраженный акцент на частоту их проявлений в виде боли, нарушении двигательной активности, возможности полноценного питания и пищеварения, отодвигая на второстепенный план такие немоторные симптомы как память, настроение, нарушение сна и функции органов малого таза.

Далее нам удалось определить информативность карты WBM-PD8 для оценки современной трансдермальной формы агониста ДА-рецепторов ротиголина (НЕУПРО) у пациентов БП в качестве монотерапии на начальных стадиях заболевания (группа А, n=12) и в комплексной терапии в сочетании с леводопасодержащими препаратами (группа Б, n=8). Известна роль и место агонистов ДА в комплексной патогенетической терапии заболевания и преимущество трансдермальной формы введения препаратов над традиционными таблетированными вариантами [13, 15]. Ротиготин рассматривают как специфический агонист дофаминовых рецепторов с преобладанием агонизма к D3-рецепторам над агонизмом к D2 и D1 рецепторам. По сравнению с дофамином ротиготин в 2600 раз сильнее в отношении D3-рецепторов и примерно в 20 раз сильнее остальных подтипов рецепторов, в связи с чем высока вероятность более физиологического ответа базальных ганглиев на лечение ротиготином. Среди прочих рецепторов ротиготин продемонстрировал афинность к α -адренергическим (α 2в) и серотониновым (5НТ1а) рецепторам [16].

Главное преимущество трансдермальной формы ротиголина (НЕУПРО) состоит в транспорте препарата вне его взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами для перорального приёма. Более того, фар-

макокинетики препарата предусматривает попадание действующего вещества в кровоток, минуя печень, что повышает приверженность больных терапии. Психологически пластырь воспринимается легче, чем ещё один таблетированный препарат и не вызывает каких-либо неудобств. Пластырь наклеивается на кожу один раз в сутки, что значительно облегчает соблюдение режима терапии. Препарат назначался методом титрования дозы от 2 мг до 8 мг в сутки согласно инструкции. Установлено значительное уменьшение под влиянием лечения частоты встречаемости болевых ощущений, улучшение двигательных функций, фона настроения у пациентов получающих препарат в виде монотерапии. В группе Б, куда были определены пациенты получавшие НЕУПРО в сочетании с комплексной патогенетической терапией (включая препараты леводопы), явной положительной динамике были подвержены такие проявления БП как движения (куда вошли феномен «wearing-off», «on-off» и «end-off-dose»), а также болевые феномены и нарушения сна.

Заключение. Таким образом, опыт применения карты Well-Being Map (WBM – PD8) для оценки самочувствия больных БП даёт возможность считать её высокоинформативным инструментом для оценки субъективного состояния больных в их повседневной жизни, который может применяться в качестве объективного показателя качества жизни пациентов, определяя состояние внутренней картины заболевания и формирование типа индивидуального отношения к болезни в каждом конкретном случае.

Использование карты WBM-PD8 позволяет количественно оценить степень выраженности отдельных симптомов БП на разных стадиях клинического течения заболевания. Применение карты в повседневной практике врача-невролога объективно отражает темп прогрессирования нейродегенеративного процесса при БП и эффективность комплексной патогенетической терапии.

Литература

1. Маньковский Н.Б., Карабань Н.В. Качество жизни больных болезнью Паркинсона. Журн. псих. и медпсихологии 2004; 12: 9-13.
2. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). М.: Медицина, 2002.
3. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 87-124.
4. Лурия А.Р. и психология XXI века (под ред. Т.В. Ахутиной, Ж.М. Глозмана). М., 2003: 114-121.
5. Левин О.С., Глозман Ж.М., Лычева Н.Ю. Внутренняя картина болезни у пациентов с болезнью Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра (под ред. О.С. Левина). М., 2013: 183-187.
6. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results an international pilot study. Mov. Disord. 2007; 22: 1901-1911.
7. <http://www.parkinsonsvoices.eu/well-being-map/uk>.
8. В помощь клиницисту. Карта самочувствия пациента с болезнью Паркинсона. Parkinson's Well-Being Map ТМ, «Здоров'я України» №1 (24) март 2013: 38-39.
9. Hughes A.J. Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 181-184.
10. Fahn S., Elton R.L. and members of the UPDRS Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Recent developments in Parkinson's disease (eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987; 153-163.
11. Rascol O., Negre-Page L., Brefel-Courbon C. et al. Chronic pain and Parkinson's disease. In: Non-Motor symptoms of Parkinson's disease (eds. K.R.Chaudhuri, E.Tolosa, A.Schapira, W.Poewe). Oxford Univ. Press, 2009: 287-296.
12. Tinazzi M., Del Vesco C., Fincati E. et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 822-825.
13. Scheller D et al. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2009; 379: 73-86.
14. Jrenkwalder C., Kies B., Rudsinska M. et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov. Disord. 2014. doi: 10.1002/mds.23441.
15. LeWitt P.A., Lyons K.E., Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. Neurology 2007; 68: 1262-1267.
16. Aasland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009; 24: 2175-2186.
17. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им С.С.Корсакова 2008; 6: 85-91.

Можно ли предупредить болезнь Паркинсона?

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)

Быстрое развитие знаний о генетических механизмах и факторах риска болезни Паркинсона (БП) и появление все более реальных возможностей ранней диагностики БП ставят в повестку дня вопрос о возможности превентивной терапии заболевания. Безусловно, речь пока идет о гипотетических мерах, но это то направление исследований, о котором имеет смысл думать уже сейчас.

Подобные исследования затруднены тем, что БП поражает широкий спектр популяции и представляет собой исключительно гетерогенное состояние. Тем не менее, можно предположить, что превентивный (нейропротективный) процесс может спонтанно идти в организме. Об этом, возможно, свидетельствует диссоциация между относительно высокой частотой так называемых «случайных» телец Леви, посмертно выявляемых примерно у 10% населения без каких-либо прижизненных симптомов, и более низкой кумулятивной частотой БП, составляющей лишь 3% населения. Почему же возникает такой разрыв: не существуют ли в организме некоторые защитные механизмы, которые контролируют, сдерживают или блокируют начавшийся нейродегенеративный патологический процесс? О существовании компенсаторных или превентивных механизмов свидетельствует и длительный продромальный период БП, который по продолжительности едва ли не равен периоду классических проявлений болезни вплоть до иммобилизации и летального исхода [5].

Каковы направления возможной превентивной терапии БП?

Во-первых, в значительной части случаев БП вызвана генетическими факторами, преодолеть которые можно лишь воздействуя на генетический аппарат или тесно связанные с ним молекулярные процессы. Методы генной терапии бурно разрабатываются в последние годы, и хотя пока не один из них на сегодняшний день не доведен до клинической практики, это направление исследований выглядит многообещающим [7].

Однако генетически детерминированных случаев БП существенно меньше, чем пациентов, у которых имеется та или иная степень наследственной предрасположенности, реализуемая ключевым воздействием внешних или внутренних факторов. У этой категории больных превентивное значение могут иметь поведенческие стратегии. Трудности связаны с тем, что факторы риска и защитные факторы при БП многочисленны, индивидуальны и по степени выраженности широко варьируют.

Оптимальное время начала превентивных воздействий также остается неясным, но учитывая, что ключевые моменты инициации нейродегенеративного процесса происходят за несколько лет, а возможно и десятков лет до появления классических симптомов заболевания, оно может представляться довольно широким [9]. Хотя нелинейный характер патологического процесса, указываемый некоторыми специалистами, служит основанием для менее оптимистичного взгляда на эту проблему, так как предсказывает значительное более узкое терапевтическое окно.

В связи с этим важное значение имеет раннее выявление пациентов с высоким риском развития БП, которое может быть основано на оценке семейного анамнеза, генетическом тестировании, методах функциональной визуализации, транскраниальном ультразвуковом сканировании, нарушении обоняния, нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз и др. [1, 2, 8]. К сожалению, пока не удается найти лабораторные биомаркеры в крови или цереброспинальной жидкости, которые бы имели высокую чувствительность и специфичность и надежно подтверждали диагноз [10].

С другой стороны, в недавнем исследовании было показано, что в первые 4 года после появления симптомов БП численность дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции последовательно не снижается, и даже после критической гибели нейронов сохраняются возможности репаративной терапии; таким образом терапевтическое окно может быть довольно широким [6].

На сегодняшний день не существует превентивных мер, эффективность которых была бы убедительно доказана. Одной из важнейших причин этого заключается в том, что исследования проводятся не на группах лиц с высоким риском. Другая причина – патогенетическая гетерогенность самого заболевания, которая проявляется, начиная с преклинической и продромальной стадий.

На преклинической стадии, помимо генетической терапии, важное значение может иметь нейропротективная терапия, направленность которой может зависеть от механизма генетического дефекта (например, при генетической предрасположенности, связанной с мутацией в гене глюкоцереброзидазы А, важное значение может иметь противовоспалительная терапия, а при мутациях в генах DJ1 и PINK1 – меры, направленные на восстановление

функции митохондрий). На продромальной стадии ключевую роль могут играть нейрорепаративная (нейротрофическая) и антиоксидантная терапия.

Несмотря на существенные успехи в изучении патогенеза БП, обнаружить универсальное средство с нейрорепаративной активностью не удастся. Методы, позволяющие устранять из нейронов токсичные олигомеры альфа-синуклеина, пока не созданы. На сегодняшний день наиболее рациональной основой для превентивной терапии может служить эпидемиологический анализ защитных факторов и факторов риска у лиц с положительным семейным анамнезом и наследственной предрасположенности к БП.

Учитывая гетерогенность заболевания, значимость факторов риска и защиты у разных пациентов может существенно варьировать. Наиболее сильный защитный фактор, снижающий риск заболевания БП почти в 2 раза – курение – не может быть использован для превентивной терапии, так как риск других, более опасных осложнений курения (рак легких, ИБС и др.) превышает пользу, связанную со снижением риска БП.

Регулярное употребление кофе – более безопасная мера по снижению риска, однако степень снижения риска не велика (не более 25%) и реализуется главным образом у мужчин. Вместе с тем, следует отметить, что именно у мужчин риск заболевания выше, причем различие по заболеваемости БП между мужчинами и женщинами нарастает с увеличением возраста (причина значимости гендерного фактора заболеваемости БП остается неясной). Эффективность кофе и других кофеин-содержащих продуктов может зависеть от генетического полиморфизма, предопределяющего индивидуальные особенности метаболизма кофеина и плейотропность эффекта, зависящего от воздействия на различные типы рецепторов и микрофлору кишечника.

Важное значение имеет физическая активность, снижение которой может быть не только ранним проявлением болезни, но и фактором, инициирующим или ускоряющим течение продромальной и последующих стадий заболевания. Экспериментальные исследования показывают, что адекватная регулярная физическая активность может способствовать продукции нейротрофических, в том числе нейрорепаративных факторов [4]. Согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям, регулярное употребление фруктов и овощей может снижать риск заболевания. Недавнее эпидемиологическое исследование показало, что ежедневное употребление яблок снижает риск заболеваемости БП почти в 2 раза, но только у мужчин. У женщин употребление любого из фруктов не снижало показателей заболеваемости.

Профессиональный контакт с пестицидами повышает риск БП почти в 2 раза, причем риск повышается при увеличении продолжительности контакта. Особенно сильная связь прослеживается у мужчин с началом заболевания после 65 лет. Показано, что риск БП снижают пользование перчатками при работе с пестицидами, немедленное смывание после попадания пестицида на кожу [3].

Повышенный уровень уратов связан со снижением риска БП в среднем на 40% (более четкий эффект у мужчин), медленным прогрессированием, сохранностью когнитивных функций. Данный эффект возможно связан с тем, что на долю мочевой кислоты приходится 50% антиоксидантной активности плазмы. Однако исследование эффективности гипоксантина, повышающего уровень уратов в крови, не привело к положительному результату.

Значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии БП противоречиво. Хотя на фоне гиперлипидемии и сахарного диабета в некоторых исследованиях риск БП возрастал, в большинстве других исследований он снижался. Артериальная гипертензия не оказывала существенного влияния на заболеваемость БП. Таким образом, в отличие от болезни Альцгеймера, при БП сосудистые факторы риска в целом не играют значимой роли в развитии болезни. В отличие от деменции, умеренное употребление алкоголя (и красного вина в частности) не влияло на заболеваемость БП. Возможным фактором риска БП является также повышенная тревожность, коррекция которой может требовать психотерапевтических мероприятий [11].

Таким образом, задача предупреждения БП требует формирования значительной популяции лиц с высоким риском заболеваемости БП (положительный семейный анамнез, нарушение поведения во сне с быстрыми движениями глаз плюс нарушение обоняния или цветового зрения и/или гиперэхогенность в проекции черной субстанции при ультразвуковом сканировании сканировании) и осуществление у них длительного мультимодального воздействия, включающего регулярную физическую активность, диетические и психотерапевтические меры [8]. Предварительные расчеты показывают, что адекватная превентивная программа у 100 лиц с высоким риском БП может в течение 10 лет предупредить 20 новых случаев БП.

Литература

- Behnke S, Schroder U, Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2010; 106: 90-93.
- Berg D., Marek K., Ross G.W. et al. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.* 2012; 27: 656-665.
- Caudle W.M., Guillot T.S., Lazo C.R. et al. Industrial toxicants and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2012; 33: 178-188.
- Chen H., Zhang S.M., Schwarzschild M.A. et al. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 664-669.
- Gaig C., Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov. Disord.* 2009 (Suppl. 2): S656-S664.
- Kordower J., Olanow C.W., Dodiya H et al. Disease duration and integrity of nigrostriatal system in Parkinson disease. *Brain* 2014 (published online ahead of print).
- Kumar K.R., Djarmati-Westenberger A., Grunewald A. Genetics of Parkinson's disease. *Semin. Neurol.* 2011; 31: 433-440.
- Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 811-818.
- Saiki S., Sato S., Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 430-436.
- Shtilbans A., Henchcliffe C. Biomarkers in Parkinson's disease – an update. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 460-465.
- Wirdefeldt K., Adams H.O., Cole P. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 2011; 26 (Suppl. 1): S1-S58.

Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона: первые результаты российского наблюдательного исследования ПАРКИНЛАР

*Е.Ю. Федотова, А.О. Четкин, Н.Ю. Абрамычева, Л.А. Чигалейчик, Б.Х. Базиян,
Т.А. Пономарева, Н.С. Алексеева, П.А. Федин, М.А. Кравченко, С.Н. Иллариошкин*

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

На сегодняшний день твердо установлено, что болезнь Паркинсона (БП) характеризуется длительной, многолетней латентной стадией, на протяжении которой нарастающая гибель нейронов еще не сопровождается появлением отчетливой двигательной симптоматики [5, 24, 29]. На протяжении этой стадии патологические α -синуклеиновые агрегаты появляются как на периферии (в структурах вегетативной нервной системы), так и центральных экстраингральных образованиях (обонятельных луковицах и нейронах каудальных ядер ствола головного мозга) [5, 20, 22, 38]. В связи с этим на протяжении длительного времени нейродегенеративный процесс проявляется совокупностью премоторных симптомов – сенсорных (снижение обоняния, нарушение цветового зрения, болевой синдром), вегетативных (констипация, эректильная дисфункция, симпатическая денервация миокарда и др.), нервно-психических (нарушение поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, депрессия и др.) [4]. Перечисленные проявления могут иметь место за 15–25 лет до манифестации типичных двигательных нарушений, а конверсия премоторной стадии в моторную знаменует собой гибель уже не менее 60% нигральных нейронов [5, 29, 42]. Очевидно, что возможности нейропротекции максимальны именно в латентной стадии БП. Для эффективного использования имеющегося многолетнего «терапевтического окна» требуется разработка надежных прижизненных биомаркеров латентной стадии БП – нейровизуализационных, нейрофизиологических, молекулярно-патохимических [36, 40].

Поиск премоторных биомаркеров ведется в ряду различных шкал и инструментальных методов, которые уже зарекомендовали себя в идентификации немоторных симптомов у пациентов с клинически диагностированной БП. Так, при БП показана диагностическая значимость изотопной сцинтиграфии сердца, полисомнографии, оптической когерентной томографии, цветовых вызванных потенциалов, саккадометрии, количественной ольфактометрии, а также многообразных шкал, выявляющих характерные висцерально-вегетативные, диссомнические, сенсорные, эмоционально-аффективные и другие нарушения немоторного ряда [1, 6, 19, 21, 25, 27, 29, 36, 38]. Появились работы, связанные с оценкой динамики этих нарушений по мере прогрессирования БП, а также с применением комбинации нескольких биомаркеров для увеличения их диагностической точности при дифференцировании БП со сходными нейродегенеративными заболеваниями [16, 26, 27, 39]. Однако потенциал этих биомаркеров в диагностике латентной стадии БП пока не изучен.

К важнейшим доказанным биомаркерам высокого риска развития БП относят феномен гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС), выявляемой в результате избыточного накопления железа в данном отделе мозга с помощью транскраниальной сонографии (ТКС) почти у всех больных БП [7]. Феномен ГЧС определяется уже в латентной стадии заболевания и не меняется при прогрессировании симптоматики, оставаясь стабильным показателем нигрального «неблагополучия» [11, 14, 44]. Еще одним очевидным биомаркером и самостоятельным фактором риска БП является генетика – носительство мутаций в генах паркинсонизма (*SNCA*, *PRKN*, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2*, *GBA* и др.) и отягощенный семейный анамнез по паркинсонизму [8, 28, 31].

Вероятность развития БП связана с демографическими характеристиками, образом жизни, условиями среды обитания, сопутствующей патологией. Так, например, на модификацию степени риска БП в неблагоприятную или благоприятную сторону могут влиять контакт с пестицидами и гербицидами, повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе, курение, употребление кофе, прием нестероидных противовоспалительных средств, высокий уровень мочевой кислоты, характер физической активности и питания и т.д. [33]. Однако информативность этих характеристик в качестве биомаркеров риска для скринингового отбора лиц с латентной (премоторной) стадией БП требует уточнения.

В последние 3 года появились первые публикации о скрининговых программах, реализуемых в нескольких странах и направленных на выявление лиц с высоким риском развития БП (с разным дизайном исследований и с разным набором тестируемых биомаркеров). Представлены предварительные результаты по ряду из них (PRIPS, PARS, ASAP, TREND, HAAS, PMPP), но полученные результаты нуждаются в подтверждении [13, 15, 24, 29]. Пока нет точного ответа на вопрос, какие из премоторных биомаркеров наиболее информативны и применимы для широкого популяционного скрининга.

Мы представляем первые результаты российского исследования по выявлению лиц с высоким риском развития БП. Основной целью этого проспективного обсервационного исследования является разработка оптимального алгоритма идентификации пациентов с латентной стадией нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа в российской популяции. Для обозначения данного исследования предложен акроним – ПАРКИНЛАР (ПАРКИНсонизм, ЛАтентная стадия, Рссия).

Пациенты, дизайн и методы исследования

Общий дизайн. Исследование проводилось в два этапа (см. рисунок). На **первом этапе** для формирования группы «первичного риска» БП были использованы два подхода:

- 1) поиск феномена ГЧС в рамках скрининга общей популяции;
- 2) поиск асимптомных носителей «паркинсонических» мутаций среди родственников пациентов с БП.

Оба указанных биомаркера – ГЧС и носительство мутаций – являются достоверно ассоциированными с повышенным риском БП и рассматривались нами в качестве ведущих, «первичных» биомаркеров БП.



Рисунок. Алгоритм выявления лиц с высоким риском развития БП.

Для выявления лиц с ГЧС нами была обследована выборка из общей популяции, в которую вошли 193 неврологически здоровых человека (средний возраст – $52,4 \pm 13,7$ лет, соотношение мужчин и женщин – 104/89), имеющие удовлетворительные височные окна для проведения ультразвукового исследования. Для выявления клинически здоровых лиц с мутациями в генах *LRRK2*, *PARK2* и *GBA* первоначально был обследован 421 больной с установленным диагнозом БП (средний возраст – $57,6 \pm 11,7$ лет, соотношение мужчин и женщин – 173/248), после чего в семьях с найденными мутациями проводился ДНК-анализ у родственников первой и второй степени родства. При обнаружении ГЧС либо при выявлении «паркинсонической» мутации соответствующие клинически здоровые лица включались в группу «первичного риска» БП для проведения второго этапа исследования.

Контрольную группу составили лица без ГЧС, у которых в последующем также было подтверждено отсутствие мутаций в исследуемых генах с помощью ДНК-диагностики и отсутствие семейного анамнеза по БП.

На **втором этапе** в сформированной группе первичного риска и в контрольной группе проводился поиск «вторичных» («малых») биомаркеров БП. Для этой цели проводилось дополнительное комплексное обследование, включавшее:

- тщательный неврологический осмотр с оценкой по моторной подшкале унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS);
- оценку по шкале немоторных симптомов БП (Non-Motor Symptom Assessment Scale for Parkinson's Disease, NMSS);
- анализ траектории движений глаз в координированном тесте «глаз-голова-рука»;
- количественную ольфактомерию с помощью Sniffin' Sticks-теста;
- исследование цветовых зрительных вызванных потенциалов.

По результатам каждого обследования определялось, имеет или не имеет конкретный испытуемый значимые отклонения, которые можно отнести к разряду патологических; иными словами, использовалась бинарная характеристика результатов обследования.

Транскраниальная сонография. Методику ТКС выполняли на ультразвуковом сканере “Logiq 9” фирмы “GE” (США) в В-режиме. Исследование структур головного мозга проводили фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц через височное ультразвуковое окно с двух сторон в аксиальной плоскости сканирования на уровне среднего мозга. В случае обнаружения гиперэхогенного сигнала в проекции черной субстанции гиперэхогенную область обводили курсором вручную с последующим автоматическим расчетом площади. Патологической считалось площадь гиперэхогенности ≥ 20 мм² хотя бы с одной стороны [7].

ДНК-диагностика. С помощью молекулярно-генетических методов исследовались три гена, ассоциированных с БП – *PARK2*, *LRRK2* и *GBA*. Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Cat.#A1125). Наличие экзонных перестроек (делетий и дупликаций) гена *PARK2* оценивали с помощью анализа дозы гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Скрининг мажорных мутаций в генах *LRRK2* и *GBA* проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени.

Количественная ольфактометрия. Для оценки обонятельных нарушений использовался расширенный Sniffin' Sticks-тест фирмы “Burghart Medizintechnik” (Германия). В тесте исследовались три параметра – порог обоняния, дискриминация и идентификация запахов. Порог определялся с помощью 16 триплетов фломастеров с возрастающей концентрацией запаха н-бутанола, при этом в каждом триплете лишь один фломастер из трех обладал запахом. Дискриминация также исследовалась с помощью 16 триплетов фломастеров, в триплете необходимо было определить один запах, отличающийся от остальных двух. Идентификация определялась по 16 запахам, каждый из которых необходимо было правильно сопоставить с одним из четырех предложенных вариантов наименований. Патологическими считались значения порога < 4 баллов, значения дискриминации < 10 , значения идентификации < 12 [1]. Наличие хотя бы одной патологической характеристики из трех расценивалось как биомаркер риска БП по данным ольфактометрии.

Цветовые зрительные вызванные потенциалы. Цветовые зрительные вызванные потенциалы на реверсивный паттерн исследовались на приборе НейроМВП фирмы «Нейрософт» (Иваново). В отличие от стандартной методики в работе использовался высокий контраст не черных и белых клеток, а черных и зеленых с размером ячейки паттерна 50 мин – как более подверженный изменениям при БП. Главным исследуемым параметром была выбрана латентность пика P100, патологическими считались значения латентности ≥ 110 мс [6]. Превышение данной величины хотя бы с одной стороны расценивалось как биомаркер риска БП по данным цветовых вызванных потенциалов.

Анализ траектории движений глаз в координированном тесте. Нейрофизиологическое исследование движений глаз проводилось на программно-аппаратном комплексе «Взор» [2]. Применялся координированный тест, в котором необходимо было совершить координированное движение глаз, головы и руки – перевод курсора от центральной мишени к периферической на 40 градусов, по 20–25 движений в каждую сторону. При этом анали-

зировались три основные характеристики: латентный период движений глаз, их длительность и процент много-ступенчатых движений глаз (мульти-саккадность). Пограничные значения для этих параметров были получены как среднее плюс два стандартных отклонения от нормальных значений. Так, латентный период считался патологическим при значении, превышающем 207 мс, длительность – 110 мс. Мульти-саккадность считалась патологической при превышении 4% [3]. Наличие хотя бы одной патологической характеристики из трех расценивалось как биомаркер БП по данным координированного теста.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете Statistica 9.0 с помощью критериев Манна-Уитни и χ^2 , за уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе скрининга из 193 человек, обследованных с помощью ТКС, феномен ГЧС был выявлен у 27, из них согласились на дальнейшее комплексное обследование и полностью его прошли 16 человек. Таким образом, 16 испытуемых вошли в группу «первичного риска» по линии ультразвукового первичного биомаркера БП. При молекулярно-генетическом анализе из 421 больного с БП у 20 были обнаружены те или иные мутации. У этих пациентов были обследованы 29 здоровых родственников, и у 10 из них выявлены аналогичные мутации; в итоге 7 человек (двое с мутацией в гене *LRRK2*, один – в гене *PARK2* и 4 – в гене *GBA*) согласились на дальнейшее обследование и полностью его прошли. Таким образом, 7 человек вошли в группу «первичного риска» БП по линии ДНК-диагностики. Суммарно в группу «первичного риска» БП вошли 23 клинически здоровых человека: средний возраст составил $44 \pm 10,2$ лет, соотношение мужчин и женщин – 13/10.

Контрольную группу составили 15 человек без ГЧС, которые согласились и полностью прошли все обследования второго этапа; ни у одного из них не было найдено мутаций при ДНК-диагностике и данных за наличие БП у родственников. Средний возраст в контрольной группе составил $47,8 \pm 9$ лет, соотношение мужчин и женщин – 7/8. При сопоставлении контрольной группы с группой первичного риска статистически значимых возрастных и гендерных различий получено не было.

На втором этапе в группе первичного риска и в контрольной группе был проведен комплекс исследований, определяющих наличие или отсутствие тех или иных «вторичных» («малых») биомаркеров БП. Обобщенные результаты по встречаемости «вторичных» биомаркеров в группах представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, при сравнении группы «первичного риска» БП с контролем наибольшее различие во встречаемости патологических биомаркеров наблюдалось при анализе движений глаз в координированном тесте (43,5% vs. 20,0%), менее информативными оказались изменения цветовых вызванных потенциалов (39,1% vs. 26,7%).

Среди оцениваемых немоторных проявлений были отмечены, главным образом, констипация, тревога и депрессия. Кроме того, в группе «первичного риска» при опросе один больной предъявлял жалобы, характерные для нарушений поведения в REM-фазу сна. Выявленный в группе «первичного риска» случай с моторными проявлениями был представлен легким и непостоянным повышением тонуса и гипокинезией в левой руке, недостаточными для постановки диагноза БП.

Таблица 1. Встречаемость биомаркеров БП в обследуемых группах.

Биомаркеры	Группа «первичного риска»	Контрольная группа
«Первичные» биомаркеры		
Гиперэхогенность черной субстанции	19 (82,6 %)	0
Носительство мутации в генах <i>LRRK2</i> , <i>PARK2</i> , <i>GBA</i> либо семейная отягощенность по БП	11 (47,8 %)	0
«Вторичные» биомаркеры – нарушения при выполнении следующих тестов:		
Ольфактометрия	5 (21,7 %)	4 (26,7 %)
Цветовые вызванные потенциалы	9 (39,1 %)	4 (26,7 %)
Анализ координированных движений глаз, головы и рук	10 (43,5 %)	3 (20,0 %)
Шкала немоторных симптомов БП	4 (17,4 %)	3 (20,0 %)
Двигательная часть шкалы UPDRS	1 (4,3 %)	0

Примечание: в столбцах таблицы указано число лиц с идентифицированным биомаркером, в скобках – процент по группе.

Таблица 2. Комбинации биомаркеров и демографические характеристики в общей группе риска БП.

Возраст (годы)	Пол	Наличие феномена ГЧС	Наличие мутации или отягощенность по семейному анамнезу	Наличие патологических отклонений в тестах «второго уровня»				
				Ольфактометрия	Цветовые вызванные потенциалы	Траектория движений в координированном тесте	Шкала немоторных симптомов БП	Моторная подшкала UPDRS
53	м	+	-	+	+	+	+	-
35	м	-	+	+	+	+	+	-
43	ж	+	+	-	-	+	-	+
50	м	+	-	+	+	+	-	-
47	ж	+	-	-	-	-	+	-
51	ж	+	-	-	+	-	+	-
41	м	+	+	-	-	+	-	-
56	м	+	-	-	+	+	-	-
30	м	-	+	-	+	+	-	-
50	ж	-	+	+	-	+	-	-
25	м	-	+	-	-	+	-	-
55	м	+	-	-	+	+	-	-
52	м	+	-	-	+	-	-	-
53	ж	+	-	+	+	-	-	-
35	ж	-	+	-	-	-	-	-
52	ж	+	+	-	-	-	-	-
32	м	+	+	-	-	-	-	-
28	ж	+	+	-	-	-	-	-
47	ж	+	+	-	-	-	-	-
41	ж	+	-	-	-	-	-	-
64	м	+	-	-	-	-	-	-
45	м	+	-	-	-	-	-	-
32	м	+	-	-	-	-	-	-

В группах проводился также анализ по количеству «вторичных» биомаркеров у каждого обследуемого. Распределение обследуемых лиц в зависимости от количества выявленных биомаркеров представлено в таблице 2. В группе риска были выявлены 2 человека с четырьмя «вторичными» биомаркерами, 1 – с тремя и 7 – с двумя. В контрольной группе лиц с четырьмя и тремя «вторичными» биомаркерами выявлено не было. При сравнении групп по количеству обследованных с тремя и четырьмя патологическими биомаркерами различие между группой риска и контрольной группой не достигало уровня статистической значимости ($p=0,15$) – по-видимому, из-за небольшой численности групп.

Исходя из данных об ожидаемой частоте БП в популяции 50-летних лиц, а также о пенетрантности «паркинсонических» мутаций [8, 28], в нашей группе из 200 человек (193 первично обследованных с применением ТКС и 7 выявленных асимптомных носителей мутаций) в будущем заболеть БП могут ориентировочно от 6 до 10 человек. Этому как раз соответствуют 10 обследованных индивидуумов с тремя и более биомаркерами БП – включая один «первичный» биомаркер и ≥ 2 «вторичных». Если принять допущение о правильности идентификации этих 10 пациентов, то можно условно ранжировать информативность методов для выявления лиц «высокого риска» на втором этапе скрининга с помощью отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала. Для анализа траектории движений глаз этот показатель составляет 24,0 (2,8–206,9), для шкалы немоторных проявлений – 20,1 (0,9–430,2), для Sniffin's Sticks-теста – 8,7 (0,8–95,1), для цветных вызванных потенциалов – 5,5 (0,9–33,2), для моторной подшкалы UPDRS – 4,6 (0,2–124,6).

Обсуждение

Представленные результаты являются попыткой разработать оптимальный алгоритм выявления лиц с высоким риском развития БП, то есть пациентов с предположительно латентной стадией заболевания. В качестве фиксированных «первичных» параметров из множества динамично изменяющихся нами были выбраны два ведущих биомаркера предрасположенности к БП — феномен ГЧС и наличие мутации в одном из генов паркинсонизма. На сегодняшний день они являются наиболее изученными и не подвержены изменениям во времени.

В нашей работе мы исследовали наиболее значимые в молекулярной структуре БП мутации — в генах *LRRK2*, *PARK2* и *GBA*. Для каждой из них описаны встречаемость в общей популяции и среди больных с БП, доказана их патогенетическая значимость, рассчитана пенетрантность [8, 28]. В связи с этим наличие таких мутаций было отобрано в качестве одной из отправных точек для настоящего исследования. Мутации в гене *LRRK2* были взяты за отправную точку также в исследовании ASAP (Clinical evaluation of Asymptomatic G2019S *LRRK2*-related Parkinson's disease expression), которое началось в 2010 году. В этом исследовании асимптомные носители мутации будут обследоваться в динамике спустя 2 года и 5 лет на предмет гипосмии, нарушений поведения в REM-фазе сна, депрессии, констипации, а также дофаминергического дефицита в nigrostriатной системе по данным ОФЭКТ [24].

В нашем исследовании мы не стали ограничиваться только асимптомными носителями мутаций, то есть родственниками больных, так как случаи семейного паркинсонизма встречаются не более чем в 10% БП. Мы воспользовались второй отправной характеристикой для формирования группы риска — феноменом ГЧС, который среди больных БП встречается в 90–95%, а среди здоровых — лишь в 10–14% [7, 14, 44]. Показано, что у здоровых лиц ГЧС встречается в фиксированном проценте случаев во всех возрастных группах. ГЧС ассоциирована со специфичными для БП немоторными симптомами, не меняется в процессе течения заболевания и отражает повышенное содержание железа в области черной субстанции [11, 14, 30]. В нескольких исследованиях показан субклинический дофаминергический дефицит у носителей ГЧС по данным ПЭТ с F18-флюородопой [11]. В 2012 году были представлены первые результаты исследования PRIPS (Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome) с числом участников свыше 1800, где было показано, что для носителей ГЧС относительный риск развития БП за три года высок и составляет 17,4 [13]. При комбинации ГЧС с гипосмией и легкими двигательными изменениями по моторной подшкале UPDRS относительный риск может достигать 48,4 [12, 13]. Полученные результаты указывают на хороший диагностический потенциал ГЧС для идентификации лиц с премоторной стадией, а также на увеличение диагностической значимости ГЧС в случае комбинации данного феномена с другими биомаркерами, что и было применено в нашем исследовании.

Сравнивая диагностические возможности феномена ГЧС и носительства мутации в определении лиц с высоким риском развития БП, предвставляется, что они могут быть сопоставимы, так как лица с выявленными 3–4 патологическими биомаркерами присутствовали и в группе носителей ГЧС, и в группе носителей мутации. Стоит отметить, что в этой подгруппе высокого риска у двоих носителей ГЧС мутаций обнаружено не было, и у одного асимптомного носителя мутации феномен ГЧС также не был выявлен. Вероятно, ТКС и ДНК-диагностику следует рассматривать как взаимодополняющие скрининговые методы, которые, однако, показывают разную эффективность. Так, для выявления 27 лиц «высокого риска» с наличием феномена ГЧС необходимо было провести 193 однократных ультразвуковых исследования у 193 человек. В то же время, для выявления 10 лиц с «высоким риском» развития БП из числа асимптомных носителей мутации было проведено по 15 молекулярно-генетических анализов у 421 больного БП и у 29 их родственников (суммарно около 6,5 тысяч молекулярно-генетических анализов). Таким образом, на практике ДНК-диагностику целесообразно, по-видимому, применять не для скрининга общей популяции, а лишь при обоснованном запросе со стороны родственников больного БП; кроме ДНК-диагностики в этих случаях следует дополнительно проводить и ТКС.

В нашей работе на втором этапе применялся комплекс методов обследования, направленных на выявление ряда премоторных биомаркеров БП — гипосмии, нарушений цветовосприятия, субъективно оцениваемых пациентом немоторных симптомов, а также тонких двигательных нарушений. Среди основных премоторных проявлений БП на сегодняшний день широко обсуждается гипосмия, встречающаяся в 70–80% случаев манифестировавшей БП [1, 25, 35]. Снижение обоняния объясняется патоморфологическими исследованиями, в которых показано, что обонятельные луковицы поражаются на начальных стадиях еще до вовлечения черной субстанции в процесс нейродегенерации [20, 23]. Гипосмия была взята за основной премоторный биомаркер БП в исследовании PARS (Parkinson Associated Risk Syndrome), предварительные результаты которого опубликованы в 2012 году [40]. Гипосмия была выявлена у 13% из 5 тысяч человек без диагноза БП, заполнивших тест на обоняние по почте. Было показано, что гипосмию часто сопровождают другие немоторные проявления БП — депрессия, тревога, констипация, легкие двигательные паркинсонические знаки. Вторым этапом этого исследования планируется проведение ОФЭКТ с лигандом к транспортеру дофамина. Однако этот подход к проведению скрининга может

не дать ожидаемых результатов, так гипосмия опережает моторную симптоматику не более чем на 4–7 лет [37]. В упомянутом ранее исследовании PRIPS относительный риск развития БП среди лиц с гипосмией за три года составил 3,9 — в 4 раза меньше по сравнению с ГЧС [15]. В нашем исследовании при ольфактометрии мы также не получили различий между группой риска и контролем. Возможно, это указывает на то, что ольфактометрию стоит применять не как биомаркер первой линии, а как биомаркер динамического наблюдения, отражающий начавшийся процесс дегенерации и относительно скорое развитие моторной симптоматики.

Нарушения цветовосприятия у больных с БП подтверждено многими работами на протяжении последних 30 лет. Отчасти нарушение цветовосприятия связывают с патологией сетчатки, где дофамин является нейротрансмиттером амакриновых клеток сетчатки и участвует в организации рецептивных полей ганглиозных и биполярных клеток [9, 19]. При БП показаны нарушения во всех трех зрительных путях: кониоциклеточном, магно- и парвоциклеточном [41]. Во многих исследованиях для идентификации нарушения цветовосприятия используется 100-оттеночный тест Фарнсворт-Мунселя, который, как было показано недавно, в большей степени отражает когнитивные нарушения, нежели чем расстройства цветовосприятия [17]. В связи с этим нами была выбрана следующая объективная нефизиологическая характеристика — латенция пика P100 на зелено-черный контраст по данным цветовых вызванных потенциалов, увеличение которой при БП впервые было выявлено Barbato с соавторами [10]. В нашем исследовании встречаемость патологических отклонений по цветовым вызванным потенциалам в группе риска была в 1,5 раза выше по сравнению с контрольной группой, поэтому метод потенциально может быть полезен в диагностике латентной стадии БП. На протяжении последнего года мы дополнительно у данной категории пациентов стали применять, по-видимому, наиболее информативный для зрительной системы тест — *оптическую когерентную томографию*; первые обобщенные результаты будут представлены нами в ближайшее время.

В последние годы возобновился интерес к анализу глазодвигательных нарушений при БП, изучаются различные параметры рефлекторных и произвольных саккад, плавных следящих движений глаз. Считается, что при БП нарушается тоническое ингибирование верхних бугорков четверохолмия ретикулярной частью черной субстанции, а также изменяются корковые влияния на глазодвигательную систему ствола, опосредуемые базальными ганглиями [34, 45]. Патологические изменения при БП проявляются увеличением латентных периодов саккад, их гипометрией, повышенным количеством ошибок при совершении саккад, особенно в усложненных условиях [3, 18, 32]. В нашей работе при заданных пограничных значениях увеличение латентности, длительности саккад или появление мультисаккадности в группе риска наблюдалось в 43% случаев, тогда как в контрольной — почти в 2 раза меньше, в 19% случаев. Несмотря на то, что в литературе пока нет описаний опыта использованием саккадометрии для диагностики латентной стадии БП, в нашей работе показан, возможно, лучший диагностический потенциал этого метода среди других применявшихся.

Для определения немоторных проявлений нами была выбрана оценочная шкала немоторных симптомов БП [21, 22]. Как оказалось, встречаемость отклонений по ней в нашей группе риска и в контрольной группе практически не отличались, что ставит под сомнение информативность данного метода в диагностике латентной стадии БП. При более детальном рассмотрении оказалось, что из 9 разделов, составляющих шкалу, на премоторной стадии «работают» лишь единичные, а именно, относящиеся к аффективным и гастроинтестинальным нарушениям. Представляется, что в скрининговой программе следует использовать не общую немоторную шкалу для всех стадий БП, а более специфичные шкалы, например, отдельно для депрессии и констипации. Известно, что депрессия как проявление дегенерации голубоватого пятна и ядер шва, может опережать моторную симптоматику у трети больных БП на 3–6 лет, и риск развития БП среди лиц с депрессией в 2–3 раза выше, чем без нее. Констипация, связанная с дегенерацией нервных сплетений в подслизистой кишке и дорсального двигательного ядра IX/X нервов, может предшествовать диагнозу БП у половины пациентов за 10–25 лет, а риск развития БП среди лиц с констипацией в 3 раза выше, чем без нее [22, 24, 29]. В выбранной нами немоторной шкале не нашли отражение часто встречающиеся при БП нарушения поведения в REM-фазе сна. В то же время нами был выявлен обследуемый из группы высокого риска, предъявляющий жалобы, характерные для REM-нарушений. Из литературных данных известно, что REM-нарушения, связанные с дегенерацией голубоватого пятна, являются значимым премоторным признаком БП, они могут предшествовать диагнозу БП за 10–20 лет и встречаются у трети больных с диагнозом БП [22, 29, 36]. Для определения REM-нарушений могут быть использованы полисомнография или, например, специальный скрининговый опросник (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire) [43], однако, это требует дополнительного изучения.

Применение в качестве биомаркера латентной стадии БП легких двигательных нарушений неоднозначно и спорно [31]. В некоторых работах всё же показана их информативность, как, например, в исследовании PRIPS: даже для одного балла и более по моторной подшкале UPDRS относительный риск развития БП составил 5,7 [15]. В нашем исследовании был выявлен только единственный случай легких двигательных и непостоянных нарушений паркинсонического характера у пациентки 43 лет с наличием феномена ГЧС.

В скрининговых исследованиях для поиска лиц в премоторной стадии БП используются несколько вариантов конечных точек, среди них: постановка диагноза БП по клинической картине; результаты ПЭТ и ОФЭКТ, выявляющие дефицит дофамина в стриатуме уже на премоторной стадии; данные аутопсий [24, 29]. К сожалению, на настоящий момент в России нейровизуализационные исследования с радиоизотопными дофаминовыми лигандами недоступны, поэтому в нашем многолетнем проспективном исследовании за конечную точку будет приниматься постановка диагноза. Весьма перспективным представляется подтверждение скрыто протекающей нейродегенеративной патологии с помощью выявления агрегатов α -синуклеина в нервных структурах биопатов слюнной железы и/или кожи: нами совместно с отделением челюстно-лицевой хирургии МОНКИ начата такая работа (гистохимическое исследование биопатов слюнной железы проводится на базе лаборатории функциональной морфохимии отдела исследований мозга нашего Центра), и первые результаты будут представлены в стендовом докладе в рамках работы Конгресса.

Таким образом, в настоящем исследовании была показана принципиальная возможность выявления лиц с несколькими биомаркерами БП, которые предположительно находятся в латентной стадии БП. Также в работе нашли определенное подтверждение диагностические возможности феномена ГЧС и определения мутаций в «паркинсонических» генах в качестве ключевых биомаркеров предрасположенности к данному заболеванию. Сравнение группы риска и контрольной группы по встречаемости патологических биомаркеров позволило определить предположительно более и менее информативные методы диагностики. Намечены пути оптимизации дизайна исследования, в том числе за счет расширения спектра биомаркеров.

Несмотря на предварительные обнадеживающие результаты, необходимо длительное наблюдение с повторными обследованиями и с регистрацией конечных точек в выявленной когорте риска для составления обоснованного алгоритма выявления в популяции лиц с высоким риском развития БП.

Литература

1. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А. и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2012; 1: 10-14.
2. Базиян Б.Х., Дмитриев И.Э. Программно-аппаратный комплекс для изучения координации движений глаз, головы и руки человека. Журн. высшей нервной деят. им. И.П.Павлова 1996; 2: 396-399.
3. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л. и др. Анализ траектории движений для раннего обнаружения нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (ред. С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин). М., 2011: 145-149.
4. Иллариошкин С.Н. Этапы прогрессирования болезни Паркинсона. Что определяет выживаемость и прогноз? Вест. Российской военно-мед. акад. 2013; 4 (Прил. 2): 11-13.
5. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. Анн. клин. эксперим. неврол. 2013; 2: 39-50.
6. Федин П.А., Федотова Е.Ю., Поleshuk В.В., Иллариошкин С.Н. Паттерн нарушения цветовосприятия на ранних стадиях болезни Паркинсона. Вест. Российской военно-мед. акад. 2013; 4 (Прил. 2): 100-101.
7. Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Шадрин М.И. и др. Транскраниальная соннография при болезни Паркинсона. Журн неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 11: 49-55.
8. Anheim M., Elbaz A., Lesage S. et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. Neurology 2012; 78: 417-420.
9. Armstrong R.A. Visual symptoms in Parkinson's disease. Parkinson's disease 2011. doi: 10.4061/2011/908306.
10. Barbato L., Rinalduzzi S., Laurenti M. et al. Color VEPs in Parkinson's disease. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1994; 92: 169-172.
11. Behnke S., Schroeder U., Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. Int. Rev. Neurobiol. 2010; 90: 93-106.
12. Berg D. Is pre-motor diagnosis possible? – The European experience. Parkinsonism Relat. Disord. 2012; 18 (Suppl.): S196-S198.
13. Berg D., Godau J., Seppi K. et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2013; 20: 102-108.
14. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol. 2008; 7: 1044-1055.
15. Berg D., Marek K., Ross G.W., Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies. Mov. Disord. 2012; 27: 656-665.
16. Berg D., Seppi K., Liewelt I. et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. Mov. Disord. 2010; 25: 1464-1469.
17. Bertrand J.-A., Bedetti C., Postuma R.B. et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. Mov. Disord. 2012; 27: 1781-1788.
18. Blekher T., Weaver M., Rupp J. et al. Multiple step pattern as a biomarker in Parkinson disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15: 509-510.
19. Boldis-Wöllner I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2013; 19: 1-14.
20. Braak H., Tredici K.D., Rueb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging. 2003; 24: 197-211.
21. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of novel Non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. Mov. Disord. 2007; 22: 1901-1911.
22. Chaudhuri K.R., Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. J. Neurol. 2008; 255 (Suppl. 5): 33-38.
23. Duda J.E. Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease. J. Neurol. Sci. 2010; 289: 49-54.
24. Gaig C., Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? Mov Disord 2009; 24 (Suppl. 2): S656-S664.
25. Herting B., Schulze S., Reichmann H. et al. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. J. Neurol. 2008; 255: 367-370.
26. Iranzo A., Lomena F., Stockner H. et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: a prospective study. Lancet Neurol. 2010; 9: 1070-1077.
27. Izawa M.O., Miwa H., Kajimoto Y., Kondo T. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2012; 19: 411-416.
28. Klein C., Lohmann-Hedrich K., Rogaeva E. et al. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. Lancet Neurol. 2007; 6: 652-662.
29. Lang A.E. A critical appraisal of premotor symptoms of Parkinson's disease: Potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. Mov. Disord. 2011; 26: 775-783.
30. Lobsien E., Schreiber S., Plotkin M. et al. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2012; 27: 450-453.
31. Maetzler W., Hausdorf J.M. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2012; 27: 627-633.
32. Muilwijk D., Verheij S., Pel J.J.M. et al. Changes in timing and kinematics of goal directed eye-hand movements in early-stage Parkinson's disease. Transl. Neurodegener. 2013; 2: 1-8.
33. Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Ann. Neurol. 2012; 72: 893-901.
34. Pinkhardt E.H., Kassubek J. Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes. Parkinsonism Relat. Disord. 2011; 17: 223-230.
35. Ponsen M.M., Stoffers D., Twisk J.W.R. et al. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: A prospective study. Mov. Disord. 2009; 24: 1060-1065.
36. Postuma R.B., Aarsland D., Barone P. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2012; 27: 617-626.
37. Postuma R.B., Gagnon J.-F., Vendette M. et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. Ann. Neurol. 2011; 69: 811-818.
38. Sartucci F., Porciatti V. Visual-evoked potentials to onset of chromatic red-green and blue-yellow gratings in Parkinson's disease never treated with L-dopa. J. Clin. Neurophysiol. 2006; 23: 431-435.
39. Shin H.Y., Joo E.Y., Kim S.T. et al. Comparison study of olfactory function and substantia nigra hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease and normal control. Neurol. Sci. 2012. doi: 10.1007/s10072-012-1164-0.
40. Siderowf A., Jennings D., Eberly S. et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson at-risk syndrome study. Mov. Disord. 2012; 27: 406-412.
41. Silva M.F., Faria P., Regateiro F.S. et al. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. Brain 2005; 128: 2260-2271.
42. Stephenson R., Siderowf A., Stern M. Premotor Parkinson's disease: Clinical features and detection strategies. Mov. Disord. 2009; 24 (Suppl. 2): S665-S670.
43. Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schaefer S. et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – A new diagnostic instrument. Mov. Disord. 2007; 22: 2386-2393.
44. Walter U., Behnke S., Eydung J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. Ultrasound Med. Biol. 2007; 33: 15-25.
45. Yerram S., Glazman S., Bodis-Wöllner I. Cortical control of saccades in Parkinson disease and essential tremor. J. Neural. Transm. 2013; 120: 145-156.