

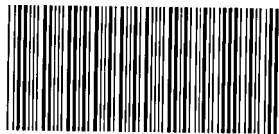
На правах рукописи

Камакинова Айгуль Берикбаевна

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.11 - Нервные болезни



005550178

26 ИЮН 2014

Москва – 2014

Работа выполнена в ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова Минздрава России.

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Голубев Валерий Леонидович

Официальные оппоненты:

Кадыков Альберт Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБУ «Научный центр неврологии» РАН.

Федин Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «10» сентября 2014г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.07 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова (119991 Москва, ул. Трубецкая., д.8, стр.1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Первого Московского государственного медицинского университета (117998, Москва, Нахимовский проспект, д. 49) и на сайте организации www.mma.ru

Автореферат разослан «11» сентября 2014 год.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Игорь Владимирович Дамулин

Общая характеристика работы.

Актуальность проблемы

Ведущее место в лечении болезни Паркинсона занимает дофаминергическая терапия. Медикаментозное лечение является преимущественно заместительной терапией и не останавливает прогрессирующий нейродегенеративный процесс в подкорковых и других структурах головного мозга, имеющих не только дофаминергическую медиацию. Поэтому с течением заболевания происходит неуклонное нарастание двигательных, вегетативных и когнитивных симптомов даже на фоне поддержания адекватной лекарственной стратегии (Голубев В.Л. и др., 2000; Шток В.Н., Федорова Н.В., 2002; Brooks D.J., 2000).

В связи с этим довольно остро встаёт вопрос о поиске иных терапевтических подходов к реабилитации больных с этим заболеванием. Новейший зарубежный опыт показывает, что самым эффективным является создание и реализация на практике программы мультидисциплинарной реабилитации пациента. Такая стратегия лечения существенно уменьшает выраженность не только основных двигательных симптомов, но и таких немоторных нарушений, как когнитивные и аффективные расстройства, что приводит к субъективному и объективному улучшению показателей качества жизни (Wade D., Gage H. et al, 2003; Keus S.H., Bloem B.R. et al, 2004). Особенно эффективна кинезитерапия в комплексе с другими лекарственными и немедикаментозными способами реабилитации. Интересными с этой точки зрения являются комплексные программы, которые объединяют в рамках одного курсового цикла занятия кинезитерапию, психотерапию, информационные материалы для пациентов с болезнью Паркинсона, т.к. эти способы являются наиболее безопасными, взаимодополняющими друг друга, эффективными и доступными (Солтамова В.К., 2003; Гашилова Ф.Ф., Жукова Н.Г., 2008). В принципе, такие программы позволяют в дальнейшем проводить их самостоятельно в домашних условиях под контролем врача, тем самым потенцируя действие лекарственной терапии. Не менее актуальной задачей является оценка продолженной (долговременной) реабилитации, её отсроченных эффектов. В частности, остаётся неизвестным, способна ли такая комплексная реабилитация повлиять на скорость прогрессирования болезни и, значит, - на динамику дозирования основных антипаркинсонических средств. Таких сведений в настоящее время в литературе нам найти не удалось. Решение этих вопросов

позволило бы более точно прогнозировать течение болезни, достигать более выраженного лечебного эффекта при меньших дозах и меньших побочных эффектах, осуществлять более эффективную профилактику лекарственных осложнений и, возможно, темпа прогрессирования заболевания.

Цель исследования.

Оценка эффективности немедикаментозной реабилитации и определение её влияния на скорость прогрессирования болезни Паркинсона и динамику дозирования основных антипаркинсонических средств.

Задачи исследования.

1. Разработка оригинальной программы комплексной продолженной реабилитации (КПР) пациентов с БП, состоящей из кинезиотерапевтических, обучающих и психотерапевтических методов.

2. Оценка влияния КПР на протяжении всего катамнестического исследования (ежегодно, в течение 9 лет) от начала занятий на:

-динамику двигательных нарушений,

-динамику немоторных проявлений,

-качество жизни и повседневную активность,

-эмоциональные и когнитивные функции,

-скорость прогрессирования болезни,

-динамику дозирования основных антипаркинсонических средств (леводофасодержащих).

3. Сопоставление полученных результатов в основной группе и группе сравнения, в которой пациенты с болезнью Паркинсона продолжили только медикаментозную терапию в период катамнестического наблюдения.

4. Определение места и роли разработанных методов реабилитации в осуществлении более эффективной профилактики лекарственных осложнений и течения заболевания.

5. Подготовка методических и реабилитационных рекомендаций с целью оптимизации терапии больных с БП и поддержания долговременных положительных эффектов разработанной комплексной реабилитации.

Научная новизна.

Разработана оригинальная программа комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона, включающая в себя:

- комплекс специальных физических упражнений, учитывающих особенности двигательных нарушений при паркинсонизме вообще и у каждого больного в частности,

- метод мультисенсорных подсказок,

- комплекс различных форм психотерапии (групповой, поведенческой, тренировочной, активирующей),

- методику поддерживающих занятий для длительного сохранения достигнутых результатов реабилитации.

Впервые в России при использовании специальной программы, включающей немедикаментозную реабилитацию, изучена динамика показателей двигательных нарушений, повседневной активности, эмоциональных расстройств, когнитивных функций, качества жизни у больных БП и дана её объективная оценка при катамнестическом наблюдении (не менее 4-х лет).

Впервые в России показано достоверное положительное влияние предложенной немедикаментозной реабилитации на:

- различные формы двигательных нарушений,

- качество жизни и повседневную активность,

- эмоциональные и когнитивные функции,

- скорость прогрессирования болезни Паркинсона,

- динамику дозирования основных антипаркинсонических средств.

Впервые в России показано положительное влияние продолженной кинезитерапии на темп прогрессирования болезни при многолетней реабилитации пациентов с БП.

По результатам проделанной работы получен патент на изобретение РФ №2436557, приоритет от 05.07.2010.

Практическая значимость исследования

Создана авторская методика, позволяющая проводить реабилитацию пациентов с болезнью Паркинсона с помощью нелекарственных методов (кинезитерапии,

психотерапии) в стационарных и амбулаторных условиях. Проведенные катамнестические наблюдения позволяют более точно прогнозировать течение болезни, достигать более выраженного лечебного эффекта при меньших дозах и меньших побочных эффектах, осуществлять более эффективную профилактику лекарственных осложнений. Предложенная программа немедикаментозной реабилитации может быть внедрена в лечебную практику лечебно-диагностических учреждений и школ для больных с болезнью Паркинсона, которые могут быть открыты в условиях амбулаторного наблюдения при поликлиниках, а также в профилакториях или санаториях. Полученные результаты могут быть также использованы в преподавательских целях в учреждениях дополнительного профессионального образования врачей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Программа КТР с применением традиционной лекарственной терапии и включением в схему лечения модифицированной кинезитерапии, различных форм психотерапии и обучающей программы для пациентов с БП позволяет существенно повысить эффективность их реабилитации, улучшить социальную адаптацию и качество их жизни.

2. Терапевтический эффект, обусловленный немедикаментозным воздействием, подтверждается достоверным улучшением всех протестированных параметров при сравнительном исследовании. В частности, продолженная (долговременная) программа немедикаментозной реабилитации позволяет:

- уменьшить степень выраженности основных двигательных нарушений у больных БП;
- достигать более выраженного лечебного эффекта при меньших дозах основных антипаркинсонических препаратов и меньших побочных эффектах;
- осуществлять более эффективную профилактику лекарственных осложнений;
- повысить повседневную активность и улучшить качество жизни;
- замедлить скорость прогрессирования болезни (переход в следующую стадию).

3. Продолженная комплексная реабилитация приводит к эффективной профилактике депрессии и тревоги на протяжении всего срока катамнестического

наблюдения, существенно замедляет нарушение когнитивных функций, несмотря на продолжающееся медленное прогрессирование двигательных нарушений.

4. Эффективность от одного цикла комплексной реабилитации подтверждается не только непосредственными положительными результатами, но и отсроченными показателями в течение 1 года, при условии продолжения «поддерживающих занятий» один раз в 2 недели. Длительная реабилитация в течение не менее 4-х лет позволяет говорить о её нейропротективном эффекте, проявляющимся замедлением прогрессирования болезни.

Реализация результатов исследования

Предложенные подходы к немедикаментозной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона внедрены в практическую консультативную работу консультативной поликлиники Центральной клинической больницы Святителя Алексия, практические курсы занятий проводятся на лечебно-профилактической базе санатория «Виктория» (Подмосковье).

Личный вклад

Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме; разработана и опробована программа комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. Все клинические наблюдения, методы исследования освоены автором и выполнялись им лично. Статистическая обработка полученных данных проведена автором лично.

Апробации

Диссертация была апробирована на научной конференции кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова 25.04.2013г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 6-ой ежегодной конференции «Вейновские чтения» (Москва, 2010); на I Междисциплинарной конференции «Расстройства движений» (Москва, 2010); на 1-ом Международном конгрессе «Экология мозга» (Москва, 2013); на II Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) (Москва, 2011).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы, в том числе 1- в журнале, рекомендованном списком ВАК, материалах конгресса. По результатам

проделанной работы получен патент на изобретение РФ №2436557, приоритет от 05.07.2010.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя (72 отечественных и 111 иностранных источников), 5 приложений. Диссертация включает 42 таблицы.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.11 – Нервные болезни, - области медицинской науки, занимающейся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы

Диссертация выполнена в соответствии с тематикой и планом научной работы ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России и является фрагментом научно-исследовательской работы «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований», проводимой кафедрой нервных болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей (№ гос. регистрации – 01.2.00606 352).

Материал и методы исследования

В исследование были включены 38 пациентов (23 женщины, 15 мужчин) с установленным диагнозом БП в соответствии с критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании (Gibb, Less, 1988), которые наблюдались в период с 2003 года по 2012 год. Структура исследования включала в себя 2 группы.

Основная группа 1: 20 пациентов с БП со стадией 1-2.5 по Хен-Яру на начало наблюдения, из них 6 человек занимались по программе комплексной реабилитации 9 лет, остальные – не менее 4-х лет.

Группа сравнения 2: 18 пациентов с БП со стадией 1-2.5 по Хен-Яру на начало наблюдения, которые находились только на медикаментозном лечении. Среди них 6 человек наблюдались 9 лет, остальные 12 пациентов не менее 3-х лет.

Таблица 1 – Характеристики основной группы и группы сравнения на начало исследования

Характеристика	Параметр	Основная группа	Группа сравнения
Возраст (лет)	Диапазон	41-75	38-72
	в т.ч 80% диапазона	49-72	52-72
	Средний	62	64
Длительность заболевания (лет)	Диапазон продолжительности	1-7	0.5-9
	в т.ч. 90% диапазона	1-6	1-6
	Средняя	2	1,5
Стадии БП (по Hoehn-Yahr, ВЫКЛ)	Диапазон	1-2,5	1-2,5
	в т.ч 90% диапазона	1-2	1-2
	Средняя	2	1,5

Таблица 2 – Клинические формы БП в группах на начало исследования

Клиническая форма БП	Основная группа (чел.)	Группа сравнения (чел.)
РД (Ригидно-дрожательная)	7	5
ДР (Дрожательно-ригидная)	4	6
АР (Акинетико-ригидная)	5	4
АРД (Акинетико- ригидно-дрожательная)	3	2
АД (Акинетико-дрожательная)	1	1
Всего:	20	18

Таким образом, были отобраны пациенты из 2-х групп, сопоставимые по возрасту, стадиям, форме, длительности заболевания, времени наблюдения.

Методы нелекарственного воздействия (реабилитации)

Разработана авторская программа комплексной реабилитации пациентов с БП, в которую включены:

1) физическая реабилитация: комплекс специальных физических упражнений для различных проявлений двигательных нарушений болезни Паркинсона, построенный с учётом особенностей функционального дефекта, и общеукрепляющая гимнастика для суставов и позвоночника;

2) тренинг с мультисенсорным воздействием;

3) сочетание различных методов психотерапии: групповая, поведенческая, активирующая, Освоение методов психической саморегуляции (освоение техник релаксации, «медитативного дыхания»), методы визуализации.

4) методика поддерживающих занятий для долговременного сохранения достигнутых результатов реабилитации

КПР состояла из 10 занятий основного цикла, которые последовательно проводились 2-3 раза в неделю по 2-2,5 часа. Далее идут поддерживающие занятия 2 раза в месяц по 2,5 часа на протяжении всего периода наблюдения, за исключением летнего периода (дачно-отпускной сезон).

В основу авторской программа комплексной реабилитации была положена система представлений, разработанная Н.А. Бернштейном (1966) о так называемых уровнях мозговой организации движений.

Методы исследования

1. Клинико-неврологическое исследование с оценкой степени тяжести заболевания по шкале Хен и Яра (Hoehn, Yahr, 1967) в модификации Линдвалда с сотр.(1987) и Тетруда Лангстона(1987).

2. Количественная оценка двигательных нарушений производилась с помощью части III «Двигательные нарушения» UPDRS - унифицированной шкалы болезни Паркинсона (Fahn S., Elton R. et al., 1987) и шкалы равновесия и двигательной активности Тинетти (Tinetti Balance and Mobility Scale – TBMS, Tinetti и соавт., 1986).

3. Оценка повседневной активности и качества жизни проводилась с помощью шкалы повседневной активности Шваба и Энгланда (Schwab and England activities of daily living, 1969), опросника состояния качества жизни больных болезнью Паркинсона PDQ-39 (Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R., 1998) и анкеты EUROQOL («термометр») Part 2 of 2 (Rabin, R., de Charro, F.; EQ-D5, 2001).

4. Для оценка степени тревожного и депрессивного синдрома использовались шкала тревоги Спилбергера (1972), адаптированная Ханиным (1976), и шкала депрессии Бэка (Beck Depression Inventory, 1961).

5. Количественная оценка общего когнитивного дефекта производилась по Краткой шкале нейропсихологического исследования (использовался сокращенный

вариант Монреальской шкалы оценки когнитивных функций «мокатест» (www.mocatect.org).

6. Использовались также опросник немоторных симптомов NMSQuest (Chaudhuri K.R. et al, 2005), дневники и анкеты пациентов.

Методы статистической обработки

Применены непараметрические методы статистики, поскольку методы исследования опираются на порядковые шкалы и объем выборок ограничен. Значимость различий между результатами основной группы и группы сравнения определялась по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни (критерию U). Количественная величина этих различий (сдвиг S) определялась на основе оценки Ходжеса-Лемана (HL-оценка). Оценкой среднего служила медиана Me. Параметр $\Delta(\%)$ использовался для оценки динамики изменения среднего в течение всего периода продолженного наблюдения. Для выполнения вычислений был использован табличный процессор MS Excel.

Результаты исследования

1. Динамика двигательных нарушений

Учитывая вариабельность состояния пациентов в течение дня в зависимости от времени действия леводофасодержащих препаратов, двигательная активность в двух группах оценивалась через 1,5-2 часа после их приема. Это время было взято из расчета того, что на начало наблюдения активное действие применяемых препаратов приходилось на 1,5-3,0 часа от начало приема.

Таблица 3 - Изменение итогового показателя по III части UPDRS по годам наблюдений по отношению к исходному (на начало наблюдений)

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Delta(\%)$ - Осн.гр.	16,5	-19%	-13%	6%	16%	44%	31%	41%	44%	34%
$\Delta(\%)$ - Гр.сравн.	15,5	13%	38%	44%	94%	116%	113%	144%	150%	181%
Улучшение S(%)	-1	34%	44%	38%	81%	72%	81%	97%	106%	147%
Достоверн.	—	**	**	**	**	**	*	**	**	**

В этой и в последующих таблицах результатов исследований использованы следующие обозначения, если не указано иначе:

«Год» – год наблюдения

«Осн.гр.» – основная группа, «Гр.сравн» – группа сравнения,

Δ (%) - изменение показателя по отношению к нулевому году,

S (%) – величина отличия основной группы от группы сравнения

На начало наблюдения («нулевой» год) в таблицах приведено среднее значение итогового показателя для основной группы и группы сравнения.

Достоверн. – обозначает достоверность различий: ***) с $p < 0,001$ (высший уровень достоверности); **) с $p < 0,01$ (высокий уровень достоверности); *) – различия достоверны с $p < 0,05$

^) – наличие тенденции различий, $p < 0,1$; –) – статистических различий нет.

S(%) – показатель «сдвига», указывающий насколько показатели в основной группе отличаются от показателей в группе сравнения (положительное значение означает «лучше»). Для данного показателя начальное значение для основной группы на 1 балл хуже.

Знак «-» указывает на снижение баллов в % (т.е. лучше) по III части UPDRS.

Таким образом, применение КПП в основной группе достоверно улучшает показатели двигательной активности в первые два года комплексной реабилитации. С 3-го года реабилитации, хотя и наблюдается прогрессирование симптомов болезни, оно происходит достоверно медленнее, чем в группе сравнения ($p < 0,01$) за период катamnестического наблюдения до 9 лет. Показатели двигательной активности по III части UPDRS в основной группе выглядели достоверно лучше с 1-го года продолженной реабилитации, которые к 9-му году опережает группу сравнения на 147% (показатель S%). Это указывает на высокую эффективность предложенной программы реабилитации.

Оценку равновесия и походки мы проводили по шкале Тинетти, которая состоит из 2-х частей: оценка устойчивости (max=25 баллов), оценка походки (max=16 баллов). Чем выше балл, тем показатель лучше. Мы анализировали результаты отдельно для равновесия и походки.

Оценка равновесия.

Таблица 4 - Изменение итогового показателя по шкале Тинетти (устойчивость) по годам наблюдений к исходному показателю (на начало наблюдений)

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Delta(\%)$ - Осн.гр.	23	0%	0%	4%	7%	9%	13%	15%	17%	17%
$\Delta(\%)$ - Гр.сравн.	23	2%	7%	11%	20%	24%	35%	39%	43%	48%
Улучшение S(%)	4%	4%	4%	4%	13%	17%	20%	26%	26%	30%
Достоверн.	—	***	***	**	***	**	*	***	***	**

Начальное значение показателя для основной группы на 4% лучше.

Таким образом, применение КПП в основной группе приводит к достоверно более медленному прогрессированию нарушений равновесия, чем в группе сравнения за период катamnестического наблюдения от одного до 9 лет. Основная группа по показателям устойчивости достоверно лучше весь катamnестический период (см.S%) и к 9-му году опережает группу сравнения на 30%. ($p < 0,005$).

Оценка походки

Таблица 5 - Изменение итогового показателя по шкале Тинетти (походка) по годам наблюдений к исходному показателю (на начало наблюдений)

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Delta(\%)$ - Осн.гр.	14,5	0%	7%	10%	13%	13%	20%	17%	20%	23%
$\Delta(\%)$ - Гр.сравн.	15	3%	7%	13%	17%	17%	20%	33%	43%	53%
Улучшение S(%)	—	7%	0%	7%	0%	0%	0%	7%	13%	33%
Достоверн.	—	*	—	—	—	—	—	^	**	^

В год начала наблюдений группы статистически идентичны.

Начальное значение показателя для основной группы на 0,5 балла хуже.

Таким образом, по показателям теста Тинетти на устойчивость и походку, КПП в основной группе эффективно замедляет прогрессирование двигательных нарушений на протяжении всего катamnестического исследования (9лет). Показатели дисбазии достоверно менее выражены в основной группе, чем в группе сравнения с 7-го года реабилитации и к 9-му году имеет тенденцию опережать группу сравнения на 33%.

Тогда как равновесие сохраняется достоверно лучше весь период продолженной реабилитации в основной группе.

Внутри основной группы на фоне КПР медленное прогрессирование двигательных расстройств при РД и ДР формах начинается только с 5-го года реабилитации БП, тогда как при преобладающей акинетической форме БП - со 2-го года КПР. Мы наблюдали незначительное ухудшение показателей равновесия при РД и ДР формах БП в основной группе на 7-й и 8-й год КПР при сравнении с акинетической формой БП, тогда как показатели походки имели тенденцию оставаться лучше при РД и ДР клинических формах с 3-го по 8-й год продолженной реабилитации. По-видимому, мозговые механизмы регуляции устойчивости и походки перекрываются лишь частично и имеют дифференцированный характер.

Таким образом, отставленный во времени (отсроченный) феномен замедления прогрессирования болезни Паркинсона позволяет говорить о нейропротективном действии предложенной реабилитации.

Динамика показателей скорости прогрессирования БП

Продолженная реабилитация позволила оценить скорость прогрессирования болезни, т.е. перехода от предыдущей стадии к последующей в основной группе и группе сравнения. Оценка стадии осуществлялась с помощью пятибальной шкалы Хена и Яра. Скорость прогрессирования оценивалась по Н.В.Федоровой (1996). Медленный темп прогрессирования характеризуется течением со сменой стадий в период более 5 лет, умеренный темп происходит за период от 3-х до 5 лет, быстрый темп прогрессирования происходит в течение 2-х или менее лет.

Для повышения объективности оценки эффективности продолженной реабилитации в основной группе мы исследовали показатели скорости прогрессирования болезни Паркинсона в период «on» и «off».

Таблица 6 - Стадии по Хен и Яру («on»-вкл.)

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стадия - Осн.гр.	1 (0,5; 2)	1	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2
Стадия - Гр.сравн.	1 (0,5; 2)	1,25	1,5	2	2,25	2,5	3	3	3,5	3,5
Улучшение S(стадия)	0	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	1	1	1
Достоверн.	—	^	***	***	***	*	*	*	**	***

В этой и в следующей таблицах результатов исследований для «нулевого» года (начало наблюдений) приведено среднее значение стадии для основной группы и группы сравнения. В скобках указано минимальное и максимальное значение стадий в группе.

На начало наблюдений группы были идентичны по тяжести заболевания

За 6 лет скорость прогрессирования БП достоверно увеличилась в среднем по группе сравнения на 2 стадии, тогда как в основной группе - на 1 стадию. Скорость прогрессирования болезни в основной группе со 2-го года продолженной реабилитации достоверно ($p < 0,01$ и менее) идет по более медленному темпу, тогда как в группе сравнения скорость прогрессирования болезни идет по обычному умеренному темпу (при измерении в период «он»).

Таблица 7 - Стадии по Хен и Яру («off»-выкл)

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стадия - Осн.гр.	2 (1; 2,5)	2	2	2	2,5	2,5	2,5	3	3	3
Стадия - Гр.сравн.	1,5 (1; 2,5)	2	2,25	2,5	3	2,75	3	3,5	4	4
Улучшение S(стадия)	0	0	0,5	0	0,5	0	0,5	0	1	1
Достоверн.	—	^	*	^	*		^	*	*	*

На начало наблюдений группы были близки по тяжести заболевания.

В период «off» скорость прогрессирования болезни в основной группе достоверно ниже на 0,5 стадии по Хен и Яру на 2-й и 4-й год реабилитации (см. показатель S). На 8-й и 9-й год продолженной реабилитации скорость прогрессирования БП в основной группе достоверно ниже на одну стадию.

Таким образом, статистически достоверный разный темп прогрессирования в обеих группах (в основной группе - медленный, в группе сравнения - обычный умеренный), указывает на эффективность КПР в основной группе, оказывая влияние на замедление прогрессирующего течения БП.

Количественная оценка аффективных нарушений у пациентов с БП.

По результатам нашего исследования в основной группе показатели уровня депрессии не нарастают с длительностью заболевания, даже снижаются на фоне продолженной комплексной реабилитации со сроком наблюдения до 9 лет (см. таблицу 8).

Таблица 8 - Степень выраженности депрессии по шкале Бека

Проявление депрессии	Основная группа			Группа сравнения		
	"0" год	через год	конец исследований	"0" год	через год	конец исследований
отсутствие	40,0%	60,0%	60,0%	38,8%	38,8%	22,2%
субдепрессия	35,0%	40,0%	20,0%	55,6%	50,0%	33,3%
умеренная	20,0%	□	15,0%	5,6%	5,6%	27,8%
выраженная	5,0%	□	5,0%	□	5,6%	11,1%
тяжелая	□	□	□	□	□	5,6%

Статистические расчеты указывают на высокий уровень достоверных различий в динамике показателей депрессии между сравниваемыми группами к начальному моменту исследования, которые указаны в таблице 9.

Таблица 9 - Изменение итогового показателя по шкале Бека по годам наблюдений к исходному показателю (на начало наблюдений)

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Delta(\%)$ - Осн.гр.	11	-33%	-38%	-29%	-19%	-29%	-29%	-14%	-19%	-33%
$\Delta(\%)$ - Гр.сравн.	10,5	-10%	10%	19%	19%	10%	14%	24%	24%	52%
Улучшение S(%)	-5%	29%	38%	48%	48%	29%	57%	52%	57%	90%
Достоверн.	—	***	***	***	***	*	**	*	**	**

- знак «-» в $\Delta(\%)$ означает улучшение показателей по шкале

Начальное значение показателя для основной группы на 5% хуже

По результатам исследования показатели депрессии в основной группе снизились через год продолженной реабилитации на 33% и достоверно сохранились на уровне практически отсутствия депрессии в целом по группе до конца комплексной реабилитации (показатели в таблице №9 со знаком «-»).

В группе сравнения показатели депрессии достоверно снизились на 10% через год исследования, но со 2-го года стали постепенно нарастать и к 9-му году наблюдения достоверно ухудшились на 52% по отношению к «нулевому» году. К 9-му году продолженной реабилитации основная группа по показателям депрессии была достоверно лучше на 90%, чем группа сравнения.

Тревога.

Таблица 10 - Изменение итогового показателя по подшкале СТ (Ситуативная тревожность) по годам наблюдений по отношению к «нулевому» году

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Δ(%) - Осн.гр.	48	-14	-13	-16	-9	-9	-17	-7	-9	-4
Δ(%) - Гр.сравн.	42	-5	4	6	12	21	20	20	30	34
Улучшение S(%)	-6%	15	13	21	21	23	34	26	30	36
Достоверн.	—	***	***	***	***	**	**	*	*	*

На начало наблюдения («нулевой» год) среднее значение итогового показателя ситуативной тревожности (СТ) для основной группы 48 баллов (высокая степень СТ) и 42 балла в группе сравнения (означает умеренную степень выраженности СТ). Начальное значение показателя для основной группы на 6% хуже.

Таблица 11 - Изменение итогового показателя по подшкале ЛТ (Личная тревожность) по годам наблюдений по отношению к «нулевому» году

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Δ(%) - Осн.гр.	43,5	-10	-5	-11	-2	0	-21	-13	-7	-5
Δ(%) - Гр.сравн.	42,5	-5	4	6	12	21	20	20	30	34
Улучшение S(%)	-7%	0	5	8	13	16	20	19	21	24
Достоверн.	—	**	**	***	***	**	**	^	*	*

На начало наблюдения среднее значение итогового показателя личной тревожности (ЛТ) для основной группы 43,5 баллов и 42,5 балла в группе сравнения, что означает умеренную степень выраженности ЛТ. Начальное значение показателя для основной группы на 7% хуже (в целом группы статистически близки).

Анализ результатов исследования показал, что для пациентов БП в основной группе и группе сравнения на протяжении многолетнего наблюдения характерны проявления высокой степени СТ и умеренно выраженной ЛТ. Но на фоне КИР показатели ситуативной и личной тревожности достоверно снижаются, тогда как в группе сравнения, которая находилась только на лекарственном лечении, достоверно неуклонно нарастают вместе с ростом двигательных нарушений.

Зависимости роста аффективных расстройств от клинической формы БП в настоящем исследовании нами не выявлено.

Количественная оценка общего когнитивного дефекта по шкале краткого нейропсихологического исследования (КНИ).

Таблица 12 - Изменение итогового показателя по шкале КНИ («мокатест») в баллах по годам наблюдений по отношению к «нулевому» году

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Осн.гр. Δ(баллы)	19	-0,5	-1	0	0	0	0	-0,5	0	0
Гр.сравн. Δ(баллы)	19	0	0	0	0	0	0	1,5	1	1,5
Улучшение S(баллы)	0	0	1	0	0	0,5	1	2	1	1
Достоверн.	—	*	*	^	—	*	*	*	*	*

На начало наблюдений группы были идентичны.

Знак «-» означает, что отмечено улучшение когнитивных функций по отношению к началу наблюдений.

Параметр S приведен в абсолютных значениях (в баллах)

Ориентировочные значения теста в баллах составляет 19-20 (норма), 14-18 (УКР) и <14 (деменция), т.е. диапазон значений крайне ограничен, и значение даже одного балла велико. С учетом этого наличие достоверных отличий величиной в 1 балл (параметр S) можно рассматривать, как положительный результат.

По результатам анализа в основной группе у пациентов БП на фоне КИР наблюдается достоверное улучшение когнитивных функций в первые два года. В последующие годы когнитивные функции достоверно сохраняются, несмотря на увеличение длительности БП. В группе сравнения когнитивные функции в целом по группе не меняются до 6-го года наблюдения по отношению к началу исследования. С 7-го по 9-й год происходит ухудшение когнитивных функций на 1-1,5 балла.

Деменция в настоящем исследовании в двух группах не выявлена.

Сравнительный анализ качества жизни.

Для повышения объективности оценки качества жизни мы использовали несколько тестов, которые могли бы дублировать друг друга.

Таблица 13 - Изменение итогового показателя оценки повседневной активности по Шкале Schwab – England по годам наблюдений по отношению к «нулевому году»

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Delta(\%)$ - Осн.гр.	80	0	0	-2,5	-5	-10	0	-7,5	-12,5	-7,5
$\Delta(\%)$ - Гр.сравни.	82,5	0	0	-5	-7,5	-12,5	-15	-20	-20	-27,5
Улучшение S(%)	0	0%	0%	0%	7%	13%	20%	21%	27%	29%
Достоверн.	—	—	—	—	—	*	*	*	*	*

На начало наблюдений группы были идентичны. Знак «-» указывает на снижение повседневной активности по шкале Schwab – England.

По результатам анализа повседневная активность в двух сравниваемых группах не менялась первые два года исследования. Далее с 3-го года наблюдения в обеих группах идет медленное снижение повседневной активности, но медленней в основной группе. С 5-го года КПП повседневная активность выглядела достоверно лучше в основной группе, чем в группе сравнения на 13% ($p < 0,05$), которая достоверно остается лучше до 9-го года реабилитации на 29%, что указывает на ее эффективность. Начиная с 6-го года КПП, изменения показателей повседневной активности по отношению к нулевому году в основной группе неустойчиво меняются в ту или другую сторону (0-7,5-12,5-7,5), тогда как в группе сравнения неуклонно прогрессируют (15-20-20-27,5). Указанное ежегодное прогрессирование в группе сравнения статистически достоверно по критерию Т (парному критерию Вилкоксона) с $p < 0,01$. В связи с этим мы предполагаем, что с 6-го года реабилитации снижение повседневной активности замедляется в основной группе. Возможно, это связано с нейтропротективным эффектом КПП.

Таблица 14 - Изменение итогового показателя оценки качества жизни по тесту PDQ-39 по годам наблюдений по отношению к «нулевому году»

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Осн.гр. Δ (баллы)	61	1,5	5	10	14,5	17	25	23,5	27	19
Гр.сравни. Δ (баллы)	62	3	7	12,5	16,5	19	22	28,5	31,5	35,5
Улучшение S(%)	1,5%	4,7	3,6	6,7	5,1	0,6	9,2	10,8	8,5	24,4
Достоверн.	—	*	^	^	—	—	^	^	^	^

На начало наблюдений группы были идентичны.

По результатам анализа качество жизни в основной группе имеет тенденцию к более медленному снижению, чем в группе сравнения, с 6-го года КИР. В период с 6-го по 9-й год реабилитации показатели неустойчиво меняются в ту или другую сторону (25-23,5-27-19), что позволяет предположить о замедлении ухудшения качества жизни в основной группе по сравнению с первыми годами продолженной реабилитации. То же самое мы наблюдали при анализе повседневной активности. Тогда как в группе сравнения снижение качества жизни неуклонно прогрессирует с 1-го года наблюдения. Указанное ежегодное прогрессирование в группе сравнения статистически достоверно по критерию Т (парному критерию Вилкоксона) с $p < 0,05$.

Таблица 15 - Изменение итогового показателя оценки качества жизни по тесту EUROQOL-«Термометр» по годам наблюдений по отношению к «нулевому году»

Год	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Осн.гр. Δ(баллы)	80	0	0	-5	-5	-10	-15	-20	-22,5	-17,5
Гр.сравн. Δ(баллы)	80	0	-5	-5	-12,5	-15	-22,5	-27,5	-32,5	-37,5
Улучшение S(%)	0	0	6,2	6,5	13,3	14,3	17,9	17,4	25	36
Достоверн.	—	—	*	^	*	^	^	^	^	*

На начало наблюдений группы были идентичны.

Знак «-»: снижение показателя по тесту «термометр», т.е. ухудшение.

По результатам анализа КИР эффективно влияет на субъективную оценку состояния здоровья по шкале «термометра» в основной группе, достоверно поддерживая качество жизни пациентов с БП. К 9-му году предложенной реабилитации показатели «термометра» в основной группе достоверно лучше на 36%, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ режимов леводопатерапии в двух группах БП

Задачей нашего исследования был сравнительный анализ леводопатерапии в обеих группах: может ли повлиять продолженная комплексная реабилитация в основной группе на замедление увеличения дозы препаратов леводопы, тем самым, отсрочить или уменьшить побочные эффекты.

Таблица 16 – Количество пациентов, получавших препараты леводопы на каждый исследуемый год.

Год наблюдения	Основная группа			Группа сравнения		
	N	n	n(%)	N	n	n(%)
0	20	16	80%	18	11	61%
1	20	17	85%	18	12	67%
2	20	18	90%	18	16	89%
3	20	19	95%	18	16	89%
4	20	19	95%	12	12	100%
5	13	12	92%	6	6	100%
6	9	9	100%	6	6	100%
7	8	8	100%	6	6	100%
8	8	8	100%	6	6	100%
9	6	6	100%	6	6	100%

N – количество пациентов, принимавших участие в исследовании

n – количество пациентов, принимавших препараты леводопы

n (%) – процентное соотношение пациентов, принимавших препараты леводопы

Анализ результатов показывает, что на начало исследования в группе сравнения на 19% меньше пациентов, получавших препараты леводопы по сравнению с основной группой. Однако уже на 4-й год наблюдения в группе сравнения 100% больных принимали леводопасодержащие препараты. Тогда как в основной группе полный её переход на препараты леводопы был отмечен на два года позже, то есть через 6 лет продолженной реабилитации.

Мы подсчитали суммарную суточную дозу леводопы для каждого пациента и вычислили среднесуточную дозу в целом по группе на каждый год наблюдения. Первые два года в двух группах среднесуточная доза леводопы была одинаковой (300 мг).

Таблица 17 - Статистические характеристики суточных доз леводопы

Год		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Суточная доза (мг)	Осн.гр.	300	300	300	300	344	400	400	475	500	550
	Гр.сравн.	300	300	300	400	425	475	550	550	600	600
	Улучшение S(мг)	0	0	0	62	100	100	100	100	100	100
Достоверность		—	—	^	^	*	*	*	^	^	^

На начало наблюдений группы были идентичны.

Несмотря на ограниченную численность пациентов в этой группе больных, удалось показать, что в основной группе на фоне КПП увеличение дозы препаратов

леводопы происходит достоверно более медленно с 3-го года продолженной реабилитации, чем в группе сравнения, что указывает на ее (реабилитации) эффективность. Среднесуточная доза леводопы в основной группе была достоверно меньше на 100мг, чем в группе сравнения с 4-го по 6-й год КЛР с сохранением тенденции с 7-го по 9-й год реабилитации.

В данном исследовании на протяжении катamnестического наблюдения от одного до 9 лет лекарственные дискинезии наблюдались при дозах леводопы 600 и более мг в сутки: 20% в основной группе и 27,8% в группе сравнения. Таким образом, максимальная суточная доза леводопы, не вызывающая осложнений в виде лекарственных дискинезий у наших пациентов, составляла 500-550 мг в сутки.

Заключение

По данным наших исследований, предложенная комплексная реабилитация оказалась эффективной не только по отношению к двигательным расстройствам, но и оказывала положительное влияние на качество жизни, аффективные расстройства, темп прогрессирования болезни и динамику дозы леводофасодержащих препаратов. Выявленный нами отставленный во времени (отсроченный) феномен замедления прогрессирования болезни Паркинсона позволяет предполагать наличие нейропротективного эффекта предложенной реабилитации. Учитывая показанное в наших исследованиях влияние КЛР на снижение скорости прогрессирования БП, замедленное снижение качества жизни и потребность в сравнительно меньших дозах леводопасодержащих препаратов, мы можем предполагать, что предложенная и апробированная нами программа реабилитации положительно влияет на дисбаланс нейрохимических изменений при болезни Паркинсона в сторону замедления нейродегенеративного процесса и частичной компенсации нейрохимических нарушений. Замедление прогрессирования болезни приводит к отсроченному появлению поздних побочных эффектов и, следовательно, к отсрочке их лекарственной коррекции, порождающей нередко новые проблемы.

В целом по результатам наших исследований активное использование различных способов немедикаментозной терапии открывает врачу солидный резерв терапевтической помощи, который ещё не получил должного признания во врачебной среде и который необходимо шире внедрять в лечебную практику.

Выводы

1. Комплексная реабилитация оказывает положительное влияние не только на основные двигательные симптомы ранних стадий болезни Паркинсона (гипокинезия, ригидность, тремор, постоуральные нарушения), но и эффективно замедляет нарушение когнитивных функций при длительном катамнестическом наблюдении, чего не наблюдается при изолированном медикаментозном воздействии, лишенном такого эффекта.

2. Потребность в наращивании суточной дозы дофасодержащих препаратов, всегда возникающая в процессе многолетнего лечения пациентов с болезнью Паркинсона, формируется достоверно медленнее при использовании предложенного метода реабилитации по сравнению с группой сравнения, получавшей традиционную медикаментозную терапию.

3. Продолженная в течение ряда лет программа реабилитации пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона позволяет достоверно замедлить скорость перехода заболевания из одной стадии в другую при долгосрочном (до 9 лет) катамнестическом наблюдении по сравнению с группой сравнения. Это позволяет предполагать наличие нейропротективного эффекта у апробированной программы реабилитации, способной замедлить темп прогрессирования заболевания.

4. Созданная реабилитационная программа приводит к более эффективной профилактике депрессии и тревоги на протяжении длительного наблюдения пациентов с БП по сравнению с группой сравнения, несмотря на медленное прогрессирование двигательных нарушений.

5. Программа реабилитации, оказывая позитивное влияние на многие проявления болезни, улучшает и качество жизни, которое, хотя и продолжает ухудшаться по мере прогрессирования заболевания, снижается достоверно медленнее по сравнению с группой, получающей только медикаментозное лечение.

6. Актуальная задача оптимизации терапии больных с болезнью Паркинсона должна решаться не только с учётом современных возможностей лекарственного лечения, но и с привлечением методов модифицированной кинезитерапии и психотерапии. Такой подход открывает дополнительные перспективы в реабилитации и улучшении качества жизни этой категории больных.

Практические рекомендации

Предложенная программа немедикаментозной реабилитации может быть внедрена в лечебную практику лечебно-диагностических учреждений и школы для больных с болезнью Паркинсона, которые могут быть открыты в условиях амбулаторного наблюдения при поликлиниках, а также в профилакториях или санаториях. Полученные результаты могут быть также использованы в преподавательских целях в учреждениях дополнительного профессионального образования врачей.

Продолженная комплексная реабилитация наиболее эффективна:

- в условиях групповых занятий, не больше 15 человек в одной группе;
- у пациентов с БП с преимущественно ригидно-дрожательной формой и с 1-2 стадией по Хен-Яру. Поэтому она должна быть включена в лечебный план по возможности с более ранних стадий заболевания;
- основной цикл должен проводиться не реже 2-х раз в неделю и состоять из 10 занятий, на которых необходимо придерживаться предложенной структуры занятий и плана;
- обязательно проведение «поддерживающих занятий», придерживаясь структуры занятий основного цикла, не реже одной групповой встречи в 2 недели (например, 1-го и 15-го числа каждого месяца).

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Камакинова А.Б. Немедикаментозная реабилитация больных болезнью Паркинсона // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса с международным участием (Под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина) - М., 21-23 сентября 2011г, стр. 369-370.

2. Камакинова А.Б., Голубев В.Л. «Кинезитерапия – базовый элемент нелекарственного лечения болезни Паркинсона» // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. М., том113-10'2013, стр.69-73.

3. Камакинова А.Б., Голосов С.В. Способ реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. - Патент на изобретение РФ N2436557 // ФГОУ «Федеральный институт промышленной собственности» от 20.12.2011 // Бюллетень №35 «Изобретения. Полезные модели».

Список сокращений:

БП – болезнь Паркинсона

КПР - комплексная продолженная реабилитация

КНИ - краткое нейропсихологическое исследование

УКР - умеренные когнитивные расстройства

NMSQuest – non-motor symptoms (NMS) Quest

Off период – период «выключения»

On период – период «включения»

PDQ-39 – Parkinson's Disease Quality of Life Questionary -39

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating scale

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова

Усл. печ. л. 1 Тираж 100 экз.