

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК 616.858.08

ТОШТЕМИРОВ ШАРОФИДДИН ИСМАТУЛЛОЕВИЧ

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Специальность 5А510205 неврология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра по неврологии

Научный руководитель:

к.м.н. Хакимова С.З.

Самарканд - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5-7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8-30
1.1. Двигательные нарушения при болезни Паркинсона	8-13
1.2. Психические нарушения при болезни Паркинсона	13-24
1.2.1. Когнитивные нарушения	13-21
1.2.2. Аффективные нарушения	21-22
1.2.3. Психотические нарушения	23-24
1.3. Вегетативные нарушения при болезни Паркинсона	24
1.4. Лечение болезни Паркинсона	25-30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31-36
2.1. Общая характеристика обследованных больных	31-32
2.2. Методы исследования	33-36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37-50
3.1. Двигательные нарушения	37-41
3.1.1. Исходный уровень	37-38
3.1.2. Динамика двигательных нарушений	38-41
3.2. Когнитивные нарушения	41-50
3.2.1. Исходный уровень	41-43
3.2.2. Динамика когнитивных функций	43-46
3.2.3. Динамика когнитивных нарушений в зависимости от их исходного состояния	46-50
ГЛАВА 4. СООТНОШЕНИЕ, ДИНАМИКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ	51-66
4.1. Динамика аффективных нарушений и ее соотношение с динамикой когнитивных расстройств	56-58
4.2. Динамика психотических нарушений и ее соотношение с динамикой когнитивных расстройств	59-62

4.3. Динамика вегетативных нарушений и ее соотношение с динамикой других симптомов БП	63-65
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	66-71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72-78
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81-94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	– болезнь Паркинсона
ИХЭ	– ингибиторы холинэстеразы
КН	– когнитивные нарушения
ПН	– психотические нарушения
УКР	– умеренное когнитивное расстройство
ШДМ	– шкала деменции Маттиса
ШПН	– шкала психотических нарушений
MMSE	– (Mini Mental State Examination) шкала краткого исследования психического статуса
UPDRS	– (Unified Parkinsons Disease Rating Scale) унифицированная шкала болезни Паркинсона

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, основными клиническими проявлениями которого служат гипокинезия, ригидность, тремор покоя, поструральные нарушения, которые по мере прогрессирования заболевания нарастают и в конечном итоге ведут к обездвиженности пациентов (Шток В.Н., Федорова Н.В., 2009). Впервые это заболевание подробно описал Джеймс Паркинсон в 1817 году в "Эссе о дрожательном параличе" и в последствие оно было названо его именем. В последнее десятилетие во всех развитых странах в связи с увеличением доли пожилого населения существенно увеличилась распространенность БП.

Современная противопаркинсоническая терапия носит преимущественно симптоматический характер и, по-видимому, не влияет на текущий процесс дегенерации. Поэтому даже при оптимальном на сегодняшний день лечении со временем неизбежно развивается инвалидизация пациента. Помимо классических двигательных нарушений, причиной инвалидизации может быть широкий спектр немоторных расстройств (психических, вегетативных, сенсорных). Ядром психических расстройств служат когнитивные нарушения, которые выявляются начиная с ранней стадии заболевания и первоначально бывают легкими и умеренными, но по мере прогрессирования заболевания имеют тенденцию к нарастанию и на поздней стадии заболевания достигают степени деменции почти у 80% пациентов (Левин О.С. и соавт., 2002, Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2004, Aarsland D. и соавт., 2003, Emre M. и соавт., 2007).

Под деменцией принято понимать множественное нарушение когнитивных функций, приводящее к социальной дезадаптации, то есть утрате трудоспособности или бытовой независимости (Глоzman Ж.М., Левин О.С., 2002, Emre M. и соавт., 2007).

Как умеренные когнитивные нарушения, так и особенно деменция нарушают качество жизни пациентов и усугубляют инвалидизацию пациентов, связанную с нарастанием двигательных нарушений (Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2011). По мере совершенствования терапии двигательных нарушений именно когнитивные нарушения и связанные с ними другие психические нарушения нередко выходят на первый план, в наибольшей степени затрудняя уход за пациентами. Более того, наличие деменции ограничивает возможности терапии двигательных нарушений, так как предрасполагает к возникновению психических побочных эффектов лекарственных средств (Захаров В.В. 2009, Emre M. 2009).

Однако, до настоящего времени мало проспективных исследований, которые бы оценивали динамику двигательных и когнитивных нарушений в их взаимодействии эволюцию нейропсихологического профиля по мере прогрессирования заболевания, соотношение когнитивного дефекта с другими психическими и вегетативными нарушениями. Это затрудняет определение прогноза и планирование долгосрочной терапии заболевания.

Цель исследования. Оценка динамики двигательных и когнитивных нарушений у больных болезнью Паркинсона на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии.

Задачи исследования

1. Изучить динамику двигательных и когнитивных нарушений у больных с Паркинсонизмом.
2. Сопоставить динамику двигательных и когнитивных нарушений с динамикой вегетативных симптомов.
3. Исследовать взаимосвязь динамики двигательных и когнитивных нарушений с динамикой аффективных и психотических нарушений.

Научная новизна. Показано, что у больных с различной исходной выраженностью когнитивных нарушений отмечается неодинаковый темп прогрессирования двигательных нарушений, при этом наибольший темп прогрессирования наблюдается у больных с умеренными когнитивными

нарушениями. Показано, что у больных с исходно выраженными когнитивными нарушениями прогрессирование двигательного дефекта происходит преимущественно за счет нарастания симптомов в аксиальных отделах (туловище и орофациальной мускулатуре). Показано, что предикторами развития деменции у пациентов с БП могут служить умеренные когнитивные нарушения преимущественно в зрительно-пространственной и регуляторной сферах, а также психотические и выраженные вегетативные нарушения. Показано, что динамика аффективных расстройств при БП коррелирует с исходной выраженностью когнитивных нарушений: у больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями аффективный статус остается относительно стабильным, тогда как у пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями происходит нарастание депрессивной симптоматики.

Структура и объем диссертации:

Апробация работы: Утверждение диссертационной темы проведена на кафедральном заседании 6.02.2014 г., на меж. кафедральном заседании 13.02.2014г. и на ученом совете Педиатрического факультета 25.03.2014г. Апробации защиты диссертационной работы проводились 02.10.2015 г на кафедральном заседании и 10.12.1015 г на межкафедральном заседании.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ: 5 статьи, 1 тезис.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 94 страницах, иллюстрирована 23 таблицами, 6 рисунков, компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы -145 источника: из которых 79 отечественных и русскоязычных источников и 66 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, клинически проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральными нарушениями, а также нарушениями вегетативных и психических функций.

1.1. Двигательные нарушения при БП

К основным двигательным симптомам БП относятся: гипокинезия, ригидность, тремор.

Гипокинезия (акинезия) представляет собой снижение спонтанной двигательной активности. Именно она лежит в основе значительного числа классических проявлений паркинсонизма, таких как гипомимия, редкое мигание, гипофония, слюнотечение (результат замедленного сглатывания слюны), микрография, ахейрокинез, шаркающая походка, затруднения при вставании со стула и т.д., и оказывает ключевое влияние на тяжесть состояния больного.

Условно выделяют два аспекта гипокинезии: 1) брадикинезию - замедленность движений; 2) олигокинезию-затруднение инициации движений обеднение их рисунка за счет выпадения физиологических синкинезий, невозможность выполнять тонкие координированные движения из их дезавто- матизации и фрагментации.

Умеренно выраженная олигокинезия особенно четко выявляется при выполнении последовательных альтернирующих движений (например, пронации и супинации кистей или сведения и разведения большого и указательного пальцев кисти, постукивании пяткой об пол) - в этом случае после первоначальной задержки выполнения теста отмечается феномен

«вработывания»: больной поначалу совершает все быстрее и увереннее, но спустя непродолжительное время с каждым поворотом скорость и амплитуда движений начинают быстро снижаться, и может возникнуть блокада движения — застывание.

Ригидность представляет собой повышение мышечного тонуса по пластическому типу и выявляется при пассивном растяжении мышцы. В отличие от спастичности, при ригидности сопротивление мышц, определяемое при пассивных движениях, остается постоянным во всем объеме движения и не зависит от его скорости. Повышение тонуса может быть постоянным (феномен «восковой куклы») или прерывистым (феномен «зубчатого колеса»).

Тремор покоя, начинается с дистальных отделов верхней конечности, имеет стереотипный ритмический характер, частоту - 4-6 Гц, проявляется в покое, но исчезает или резко уменьшается при активном движении. Движения большого и указательного пальцев кистей в классическом варианте паркинсонического тремора напоминают «скатывание пилюль» или «счет монет». В дебюте заболевания дрожание часто бывает асимметричным.

На более поздней стадии заболевания присоединяется постуральная неустойчивость, которая складывается из нарушения позы, равновесия и походки. При утрате равновесия возникают пропульсия, ретропульсия, латеропульсия, частые падения. Постуральная неустойчивость часто сопровождается нарушениями ходьбы (микробазия, шарканье, семенящая походка и застывания).

Диагностика БП основывается на клинических признаках. В настоящее время для клинической диагностики болезни Паркинсона чаще всего используют критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании:

Наличие гипокинезии в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов:

- а) Мышечная ригидность

б) Тремор покоя 4-6 Гц

в) Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

Критерии исключения болезни Паркинсона:

- Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма.
- Повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе.
- Энцефалит в анамнезе.
- Окулогирные кризы.
- Лечение нейролептиками на момент появления симптомов.
- Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием).
- Наличие длительной ремиссии.
- Строго односторонняя симптоматика более 3 лет.
- Паралич взора вниз.
- Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность.
- Мозжечковые знаки.
- Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса.
- Симптом Бабинского.
- Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на компьютерной томографии.
- Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальсорбции).
- Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

Критерии, подтверждающие болезнь Паркинсона (не менее 3):

- Одностороннее начало.
- Тремор покоя.
- Прогрессирующее течение.

- Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне.
- Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%).
- Выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой.
- Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более.
- Течение заболевания в течение 10 лет и более.

Динамика двигательных нарушений

В исследованиях, которые проводились до эры широкого использования препаратов леводопы, не было получено данных о скорости прогрессирования двигательных нарушений, так как не было шкал, оценивающих двигательную активность. В настоящее время невозможно адекватно оценить естественное течение тремора, ригидности или акинезии у пациентов без лечения в течение длительного времени. Однако данные о прогрессировании заболевания в течение короткого промежутка времени доступны из современных плацебо-контролируемых исследований.

Данные указывают на более быстрый темп прогрессирования на начальных стадиях заболевания. При этом средняя оценка по UPDRS увеличивается на 30-40%. В отсутствие лечения при такой скорости прогрессирования у пациентов с БП можно ожидать развитие грубых функциональных нарушений менее чем через 10 лет. Такие прогностические оценки соответствуют данным исследований естественного течения БП, выполненным до начала широкого использования препаратов леводопы. Менее точные оценки состояния пациентов, например, основанные на использовании шкалы Хен-Яра указывают, что прогрессирование заболевания до развития выраженных нарушений подвижности (4 стадия) занимает приблизительно 7,5-9,0 лет от начала заболевания, в то время как для развития 5 стадии, которая характеризуется прикованностью к постели, требуется 10-14 лет. При проведении эффективного симптоматического

лечения прогрессирующее функциональных нарушений (по шкале Хен-Яра) происходит более медленно.

Данные 10 летнего наблюдения за группой из 146 пациентов, и выявили снижение скорости наступления от 4 - 5 стадий по шкале Хен-Яра в среднем на 7 лет, при этом через 10 лет 70 % пациентов скончались или достигли выраженных функциональных нарушений.

Различная скорость прогрессирования БП по данным разных исследований может быть связана с неодинаковыми характеристиками их участников.

Например, у пациентов, страдающих БП с ранним началом, было отмечено очень медленное прогрессирование БП, а временное наступление 4-5 стадий по Хен-Яру составило более 40 лет. В своей главной публикации Хен и Яр также отметили, что около трети их пациентов оставались на 1 или 2 стадии в течение более чем 10 лет, что также указывает на гетерогенность прогрессирования заболевания.

Кроме того, прогрессирование моторных нарушений, вероятно, носит нелинейный характер. Первоначально это было установлено Fearnley и Lees, которые отметили экспоненциальное снижение количества нейронов в чёрном веществе головного мозга больных БП и подтвердили свою находку клиническими наблюдениями.

Терапия леводопой является дополнительным источником прогрессирующих функциональных нарушений, так как приводит к патологическим произвольным движениям и моторным флуктуациям. В исследованиях, проведенных в 1970—80х годах, было установлено, что при терапии леводопой в течение 5 лет риск развития моторных осложнений составил более 50%. В более поздних проспективных двойных-слепых исследованиях частота двигательных осложнений составила от 20 до 50% в течение 5 лет. В недавно проведенном, популяционном исследовании Schräg, дискинезии отмечались у 28% пациентов, в то время как у 40% развивались моторные флуктуации. Основными факторами, влияющими на характер моторных

флуктуаций и дискинезий были продолжительность заболевания и доза леводопы.

1.2. Психические нарушения

1.2.1. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона

В "Эссе о дрожательном параличе" J. Parkinson (1817) блестяще описал двигательные нарушения у наблюдавшихся им пациентов, и, лишь вскользь упомянув о возможных изменениях психического состояния, указал, что "их чувства и интеллект не страдают". Последующие наблюдения, однако, показали, что психические изменения возникают у подавляющего большинства больных с болезнью Паркинсона (БП), являясь неотъемлемой частью ее клинической картины. Когнитивные нарушения служат ядром разнообразных психических нарушений при БП, обычно они нарастают по мере прогрессирования заболевания и на поздней стадии нередко достигают степени деменции. Существует значительный разброс показателей распространенности когнитивных нарушений среди больных БП, что отражает различия в выборке пациентов, неодинаковую методологию исследования. С помощью нейропсихологических тестов те или иные отклонения от возрастной нормы можно выявить у 90-95% больных с БП. По данным различных исследований, когнитивные нарушения, соответствующие критериям *mild cognitive impairment* (умеренного когнитивного расстройства), выявляются у 21-50% больных с БП. Показатели распространенности умеренных когнитивных нарушений в значительной степени зависят от возраста больных, длительности и тяжести заболевания.

Впервые годы болезни преобладают легкие или умеренные когнитивные нарушения, и лишь у небольшого числа больных развивается деменция, но спустя 5 и более лет число пациентов с деменцией начинает быстро увеличиваться, отражая закономерную экспансию

нейродегенеративного процесса. При одномоментном (поперечном) обследовании больших групп пациентов с БП деменция выявляется в 15-40% случаев. Мета-анализ 13 исследований показал, что средняя распространенность деменции при БП составляет 31,5%. В то же время кумулятивная распространенность деменции при БП, выявляемая при многолетнем наблюдении за избранной когортой больных, оказывается существенно выше и достигает 70-80% больных.

Таким образом, риск развития деменции у больных БП оказывается в 5-6 раз, выше в чем у лиц того же возраста в общей популяции. В целом, когнитивные нарушения при БП характеризуются преобладанием расстройств подкорково-лобного типа и главным образом представлены нейродинамическими и регуляторными нарушениями. Однако более детальное исследование, проведенные в последние годы, выявили неоднородность профиля когнитивных нарушений, который может подвергаться существенным изменениям по мере прогрессирования заболевания.

На ранней стадии заболевания когнитивные нарушения представлены преимущественно нейродинамическими нарушениями в виде брадифрени (замедлением психических процессов, своеобразным аналогом гипокинезии), снижения скорости реакции и внимания. Согласно теории структурно-функциональных блоков головного мозга А.Р.Лурии указанные нарушения можно связать с дисфункцией первого («энергетического») блока. Когнитивные нарушения подобного рода выявляются в тестах, выполняемых на время, но отсутствуют в тестах, не предусматривающих ограничение времени выполнения. Они могут быть обозначены как легкие.

По мере прогрессирования заболевания к нейродинамическим нарушениям присоединяются регуляторные расстройства, отражающие дисфункцию лобных долей и их связей и, следовательно, дисфункцию III блока по А.Р.Лурия (блока программирования, регуляции и контроля за

протеканием деятельности). В таких случаях нарушается выполнение даже тех тестов, в которых не вводилось ограничение времени.

Хотя интеллект в целом не страдает, способность к решению сложных задач может снижаться. Нейропсихологический анализ показывает, что эти расстройства, которые могут быть обозначены как умеренные, связаны с нарушением регуляторного звена мышления: трудностью активации сложных логических схем и выработки внутреннего алгоритма требующего последовательного переключения с одной операции на другую, нарушением способности выявлять альтернативные пути анализа и классификации стимулов, отделять существенную информацию от несущественной, ограничением ресурсов внимания, затрудняющим удержание в памяти условий задачи и результатов промежуточных действий и делающим невозможным параллельное выполнение нескольких операций.

Дизрегуляторный когнитивный дефект, доминирующий у большинства таких больных, может сопровождаться также расстройствами зрительно-пространственных функций и памяти. Нарушение зрительно-пространственных функций выражается в ограничении способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры, узнавать лица и изображения на рисунках, "зашумленных" штриховкой или наложением других предметов, выявлять отсутствующие детали на изображенных предметах, определять дистанцию и направление линий в пространстве и т.д.

Ослабление памяти преимущественно связано с ограничением способности к запоминанию и активному воспроизведению информации, как вербальной, так и зрительной, в то же время прочность хранения информации, зависящая от функции медиальных отделов височных долей и рано страдающая при болезни Альцгеймера, у большинства больных остается сохранной (об этом свидетельствуют возможность узнавания запомненного материала, который больной не в состоянии свободно воспроизвести, высокой эффективности приемов опосредованного запоминания). Ключевым признаком умеренных когнитивных нарушений

является сохранение способности к компенсации когнитивного дефекта, что выражается в относительно высокой эффективности подсказок (например, в тестах на логическую память и абстрактное мышление).

Лишь у сравнительно небольшой части (не более 10%) пациентов с БП на стадии умеренных когнитивных нарушений отмечается снижение узнавания и опосредованного запоминания, которое характерно для раннего вовлечения височно-лимбических структур. Крайне редко на стадии умеренных когнитивных нарушений отмечается диспропорционально выраженное нарушение зрительно-пространственных или речевых функций [20, 84].

Развитие деменции при БП связано не только с усугублением нейродинамических и регуляторных нарушений, но и с присоединением нарушений операциональных функций, выявляемых в тестах на речь, праксис, мышление, память (рисунок 1) и отражающих дисфункцию II структурно- функционального блока по А.Р.Лурия (блока приема, переработки и хранения информации). В отличие от умеренных когнитивных нарушений, предоставление подсказок или алгоритма действий при деменции в значительно меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания обычно происходит нарастание признаков дисфункции корковых отделов, т.е. своего рода "кортикализация" когнитивного дефекта.

Ранние признаки деменции бывают представлены ослаблением интереса к окружающему, снижением инициативы, социальной, физической и интеллектуальной активности, усилением зависимости от окружающих, повышенной сонливостью в дневное и вечернее время, угнетенным настроением, повышенной тревожностью, тенденцией к самоизоляции и сужением круга общения.

Особенностью психического статуса у больных БП с деменцией являются также когнитивные флуктуации в виде эпизодически возникающих кратковременных эпизодов спутанности и инактивности, а также

сравнительно частое присутствие психотических (зрительные галлюцинации, в меньшей степени галлюцинации других модальностей или бред), аффективных и поведенческих нарушений (депрессия, апатия, тревога, возбуждение).

Деменция при БП весьма гетерогенна и может быть условно разделена на 3 основных типа:

- Деменция 1-го типа наиболее типична для БП, она характеризуется преимущественно подкорково-лобным когнитивным дефицитом, развивается более медленно, часто проявляясь спустя 10 и более лет от появления симптомов паркинсонизма.
- Деменция 2-го типа также характеризуется комбинированным подкорково-корковым когнитивным дефицитом, включающим более выраженные зрительно-пространственные, речевые и мнестические нарушения, раннее развитие депрессии, психотических и поведенческих нарушений, нарушений сна, флуктуаций психического статуса. Этот тип деменции часто развивается более быстро, чем деменция 1-го типа, и клинически близок к деменции с тельцами Леви, но, в отличие от последней, проявляется, как правило, позднее чем через год после появления первых симптомов паркинсонизма (обычно на фоне развернутой клинической картины БП).
- Деменция 3-го типа характеризуется когнитивным дефектом, близким к болезни Альцгеймера (низкий уровень семантической речевой активности, раннее нарушение узнавания и опосредованного запоминания), более низкой частотой психотических нарушений и нарушений сна, чем деменция 2-го типа.

С увеличением длительности заболевания по мере его прогрессирования легкие и умеренные когнитивные нарушения могут постепенно трансформироваться в деменцию. Примерно 10-15% пациентов с БП в течение 1 года становятся дементными. Развитие деменции у больных БП с умеренными когнитивными нарушениями происходит примерно с той

же скоростью, что и при БА (около 10-15% в год). В то же время скорость прогрессирования когнитивных нарушений весьма вариабельна, что отражает гетерогенность заболевания. В некоторых случаях деменция развивается уже в первые годы заболевания, в других случаях деменция развивается спустя 10 лет после появления двигательных симптомов, в третьих - когнитивный дефект так и не достигает степени деменции. Средняя скорость снижения оценки по Шкале краткого исследования психического статуса у недементных больных составляет 1 балл в год, у пациентов 2-3 балла в год (аналогично динамике показателя при болезни Альцгеймера).

Наиболее важным предиктором быстрого когнитивного снижения является пожилой возраст, при этом скорость нарастания когнитивных нарушений особенно высока у лиц старше 70 лет. У пациентов более молодого возраста, а также лиц с ранним началом заболевания деменция развивается реже. Деменция чаще развивается у больных с определенным типом двигательных нарушений, характеризующимся преобладанием аксиальных расстройств, прежде всего ранним развитием постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы. Традиционно считается, что при дрожательной форме деменция развивается реже, чем при акинетико-ригидной, однако более тщательный анализ показал, что это относится главным образом к тем случаям, когда заболевание начиналось с тремора в правой руке (при акинетико-ригидной форме сторона дебюта не влияла на риск деменции). Более того, развитию деменции нередко предшествует трансформация дрожательной формы в акинетико-ригидную.

Среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями деменция чаще развивается при более грубом снижении регуляторных и зрительно-пространственных функций. По данным Williams-Gray С.Н. и соавт. (2007) наиболее четко развитие деменции предсказывают два таких простых нейропсихологических теста, как копирование пятиугольников и тест на семантическую речевую активность.

Для больных БП с деменцией, прежде всего, характерны более выраженные аксиальные двигательные нарушения (постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы, застывания, глагодвигательные нарушения в виде пареза взора вверх и нарушения саккад, гипомимия, дисфония и дизартрия, туловищная брадикинезия, камптокормия). Так как эти симптомы относительно нечувствительны к дофаминергическим средствам, эффективность противопаркинсонической терапии с развитием деменции снижается.

Причиной более низкой эффективности дофаминергических средств при деменции может быть также вовлечение в дегенеративный процесс нейронов стриатума. Из других неврологических нарушений, сцепленных с деменцией, следует отменить нарушения сна и бодрствования (нарушения поведения во сне с БДГ, избыточная дневная сонливость) и вегетативную дисфункцию (нейрокардиоваскулярная нестабильность, нарушения мочеиспускания).

Нейрокардиоваскулярная нестабильность (ортостатическая гипотензия, синдром каротидного синуса) может способствовать дополнительному ишемическому поражению головного мозга. С другой стороны, когнитивные и вегетативные нарушения могут развиваться параллельно - вследствие поражения одних и тех же структур (например, поясной извилины) либо в силу закономерностей распространения патологического процесса в «пространстве» нервной системы.

В целом, развитие деменции указывает на более распространенный и агрессивный характер дегенеративного процесса. Наличие деменции сопряжено с более тяжелой инвалидизацией, более низкой продолжительностью жизни, более частыми падениями, череватыми серьезными осложнениями. Деменция предрасполагает к развитию эпизодов спутанности сознания и галлюцинаций на фоне приема лекарственных средств, оперативных вмешательств, изменения привычной обстановки. Деменция и комплекс связанных с ней поведенческих проблем (психозы,

агрессивность, негативизм) резко затрудняют уход за больным и служат основной причиной дистресса ухаживающих лиц.

Высокая распространенность деменция требует особой настороженности в отношении нее у пациентов БП, особенно в пожилом возрасте. Диагностика деменции требует оценки характера и динамики когнитивного дефекта, степени вовлечения различных когнитивных сфер и, что самое важное, влияния когнитивных нарушений на повседневную жизнь больного.

При этом рекомендован определенный алгоритм диагностики, включающий: 1) установление диагноза БП (на основании существующих критериев), 2) констатация развития деменции после двигательных проявлений БП (по данным анамнеза), 3) выявление снижения общей оценки когнитивных функций с помощью шкалы краткого исследования психического статуса (в виду относительной нечувствительности данной шкалы к регуляторным нарушениям, играющим центральную роль при деменции у больных БП, рекомендован более строгий норматив - менее 26 баллов), 4) оценка влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (расспрос о способности вести финансовые дела, справляться с домашними приборами, правильно вести себя в различных социальных ситуациях, контролировать прием назначенных ему противопаркинсонических средств и т.д.), 5) выявление нарушения в 2 и более когнитивных сферах (внимание, регуляторные функции, зрительно-пространственные функции, память).

Кроме того, в пользу деменции свидетельствует хотя бы одно из следующих поведенческих расстройств (апатия, депрессия, галлюцинации, бред, повышенная дневная сонливость). При этом должны быть исключены большая депрессия и делирий, которые сами по себе вызывают когнитивные нарушения и делают диагноз деменции неопределенным (диагностика деменции в подобных случаях возможна спустя некоторое время - по разрешению этих расстройств).

При развитии деменции важно исключить и иные причины, которые могут вызвать когнитивные нарушения - прием лекарственных средств, алкоголизм, сосудистое или инфекционное поражение мозга, нормотензивную гидроцефалию, опухоль, недостаточность почек, печени, сердца, легких, гипотиреоз, дефицит витамина В12, субдуральную гематому. Особые трудности возникают в дифференциации БП с деменцией и деменции с тельцами Леви.

Оба состояния характеризуются весьма схожими клиническими, патоморфологическими, нейрхимическими изменениями и скорее должны рассматриваться как составные части одного клинико-морфологического спектра («болезни с тельцами Леви»), которые различаются скорее количественно, чем качественно, прежде всего - последовательностью развития основных синдромов. При БП деменция развивается на фоне развернутого синдрома паркинсонизма (обычно не ранее 1 года после появления первых двигательных симптомов).

При деменции с тельцами Леви признаки деменции опережают симптомы паркинсонизма или (по крайней мере) развиваются параллельно с ними. Однако за этими внешне поверхностными различиями могут скрываться более глубокие различия, отражающие специфику этиопатогенетических факторов. Раннее развитие тяжелой деменции, преобладание когнитивных нарушений над двигательными, необычные для БП нейропсихологические и двигательные расстройства требуют исключения болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, кортикобазальной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича и некоторых других заболеваний.

1.2.2. Аффективные нарушения

У больных с БП часто выявляются депрессия, тревога, апатия, обсессивно-компульсивный синдром, реже маниакальный синдром. Эти

нарушения обычно сопровождают когнитивные расстройства, но могут возникать и независимо от них. Эмоционально-личностные нарушения развиваются в результате дисфункции фронтостриарных кругов, главным образом латерального орбитофронтального и медиального фронтального, и поэтому могут напоминать поведенческие изменения, возникающие при поражении лобных долей. Кроме того, важное значение в патогенезе эмоционально-личностных нарушений могут иметь поражение мезокортиколимбической системы и серотонинергической системы, модулирующих состояние фронтостриарных кругов и лимбических структур, а также психологическая реакция на тяжелое заболевание и связанную с ним социальную дезадаптацию.

Одним из частых вариантов эмоциональных расстройств является депрессия. По крайней мере, частично депрессию можно объяснить дисфункцией фронтостриарных кругов, причем ключевую роль в развитии депрессии, возможно, играет хвостатое ядро - при его вовлечении депрессия развивается особенно часто.

При ПЭТ у больных БП, страдающих депрессией, отмечено особенно выраженное снижение метаболизма в области орбитофронтальной коры и хвостатого ядра. Кроме того, важное значение имеет дисфункция мезокортиколимбической системы, сопутствующее поражение серотонинергических ядер шва, а также нарушение взаимодействия между серотонинергической и дофаминергической системами.

Апатия - эмоциональное безразличие, не сопровождаемое тревогой или тоской, может встречаться чаще, чем состояние депрессии. Ведущую роль в развитии апатии играет дисфункция переднего поясного круга. Наблюдение за больными с БП показывают, что депрессия может трансформироваться в апатию по мере того, как развивается более выраженная дофаминергическая недостаточность, а преимущественно одностороннее поражение трансформируется в двустороннее.

1.2.3. Психотические нарушения

Психотические нарушения возникают примерно у 6-42%, в среднем у 20% больных с БП. Спектр психотических нарушений весьма широк и включает эпизоды спутанности сознания, галлюцинации, иллюзии, бред, делирий.

В большинстве случаев психотические нарушения провоцируются с действием противопаркинсонических средств, чаще всего дофаминергических (препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов), реже — холинолитиков, амантадина и селегина, но могут быть и спонтанными. Важную роль, в развитии психотических нарушений играет нарушение функции лимбической системы и ее взаимодействие с префронтальной корой, базальными ганглиями, средним мозгом, таламусом, выражающееся в дисфункции мезокортиколимбических, фронтолимбических, фронтостриарных и таламокортикальных проекций.

Галлюцинации преимущественно имеют зрительный характер. Пациенты по-разному реагируют на «видения»: некоторых они не беспокоят, и они распознают образы как нереальные, в то время как другие находят галлюцинации угрожающими. Факторами риска являются пожилой возраст, нарушения сна, терапия леводопой и когнитивные нарушения. Возраст и наличие деменции являются, по всей видимости, наиболее важными факторами риска. Доза леводопы у пациентов с галлюцинациями и без галлюцинаций не отличается. Галлюцинации нередко сопровождаются иллюзиями - ошибочным восприятием реальных предметов.

Иллюзии редко наблюдаются при БП. В тех случаях, когда они встречаются, иллюзии ассоциированы с галлюцинациями и деменцией. Параноидный синдром выявляется у 10% больных с БП, обычно на фоне зрительных галлюцинаций. Чаще всего он проявляется бредом преследования, воздействия или отношения.

Делирий характеризуется остро развивающимся помрачением сознания с дезориентацией во времени и пространстве, грубым нарушением внимания, расстройством восприятия и мышления.

1.3. Вегетативные нарушения при БП

Прогрессирующая вегетативная недостаточность, проявляющаяся в нескольких сферах, является патогномичной для мультисистемной атрофии, однако может встречаться с довольно высокой частотой и при БП. Патофизиология таких нарушений, предположительно объясняется дегенерацией как стволовых и спинальных вегетативных центров, так и периферических вегетативных структур.

Наиболее частым проявлением вегетативной дисфункции являются запоры, которые могут появляться уже на самой ранней стадии. На поздних стадиях болезни запоры становятся огромной проблемой для больных, и многие ставят их на первое место по значимости в структуре симптомов болезни, отодвигая на второй план моторные проявления.

Второй по значимости тип вегетативных расстройств при БП - кардиоваскулярные нарушения, прежде всего ортостатическая гипотензия. Спектр субъективных ощущений у больного с ортостатической гипотензией широк — от эпизодического головокружения и дурноты до обмороков и падений. Ее частота нарастает по мере прогрессирования заболевания и увеличения возраста. Дофаминергическая терапия может усугублять ее проявления.

Сексуальная дисфункция включается в комплекс вегетативных нарушений при БП, хотя частично может быть обусловлена как снижением уровня тестостерона, так и психическими нарушениями.

1.4. Лечение болезни Паркинсона

Поскольку на данный момент нейропротекторный потенциал ни одного средства при БП убедительно не доказан, лечение основывается главным образом на симптоматическом действии противопаркинсонических средств, которые принято назначать в том случае, когда хотя бы одно из проявлений заболевания приводит к ограничению жизнедеятельности пациента. При выборе препарата и его дозы следует стремиться не к полному устранению симптомов, а к существенному улучшению функций, позволяющему поддерживать бытовую и профессиональную активность.

Выбор препарата на начальном этапе лечения проводят с учетом возраста, выраженности двигательного дефекта, трудового статуса, состояния нейропсихо- логических функций, наличия сопутствующих соматических заболеваний, индивидуальной чувствительности пациента. Помимо достижения оптимального симптоматического контроля, выбор препарата определяется необходимостью отсрочить момент развития моторных флуктуации и дискинезий.

У лиц моложе 50 лет при умеренной выраженности двигательных нарушений в отсутствие выраженных когнитивных нарушений назначают один из следующих препаратов: агонист дофаминовых рецепторов, ингибитор моноаминооксидазы (МАО) типа В (селегилин), амантадин, антихолинергические средства (тригексифенидил, бипериден).

Лечение предпочтительнее начинать с одного из агонистов дофаминовых рецепторов, которые хотя и не позволяют достичь того же уровня симптоматического контроля, как препараты леводопы, способны обеспечить поддержание уровня жизнедеятельности пациентов в течение длительного времени, отсрочить назначение леводопы и тем самым развитие осложнений долгосрочной терапии леводопой. Индивидуальную эффективную дозу препаратов подбирают путем медленного титрования, стремясь получить адекватный эффект, необходимый для продолжения

профессиональной деятельности, и избежать побочного действия. Неэрголиновые агонисты (пирибедил, прамипексол) ввиду более благоприятного профиля побочных эффектов предпочтительнее, чем эрголиновые (бромокриптин).

Антихолинергические средства показаны при наличии выраженного тремора покоя и сохранности нейропсихологических функций. Хотя у этой категории лиц они могут применяться в качестве средств первого выбора, более целесообразно их добавление к агонисту дофаминовых рецепторов, если последний не обеспечивает достаточного подавления тремора.

Если указанные препараты и их комбинация в максимально переносимых дозах не обеспечивают адекватного состояния двигательных функций и социальной адаптации больных, назначают препарат, содержащий леводопу (стандартный препарат или препарат с замедленным высвобождением) в минимальной эффективной дозе.

У лиц в возрасте 50-70 лет при умеренном двигательном дефекте и относительной сохранности нейропсихологических функций лечение начинают с одного из агонистов дофаминовых рецепторов. Если максимальные переносимые дозы одного из этих препаратов не обеспечивают достаточного функционального улучшения, к нему последовательно добавляют по указанным выше схемам один из следующих препаратов: селегилин, амантадин или холинолитик (при наличии тремора покоя). Больным после 65 лет тригексифенидил и другие антихолинергические средства не следует назначать из-за риска ухудшения познавательных функций и других побочных эффектов. При недостаточной эффективности к комбинации из двух-трех указанных выше препаратов добавляют средство, содержащее леводопу, в минимальной эффективной дозе (200-400 мг/сут).

У лиц в возрасте 50-70 лет при выраженном двигательном дефекте, ограничивающем трудоспособность и/или возможность самообслуживания, а также при наличии выраженных когнитивных нарушений и необходимости

получения быстрого эффекта, лечение начинают с препаратов, содержащих леводопу. Для лечения могут быть использованы как стандартные препараты, так и препараты с замедленным высвобождением. Если небольшие дозы леводопы (200-400 мг/сут) не обеспечивают необходимого улучшения, к ним последовательно добавляют по указанным выше схемам следующие препараты: агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин, селегилин.

У лиц старше 70 лет лечение следует начинать со средств, содержащих леводопу. Для лечения могут применяться как стандартные препараты, содержащие леводопу, так и препараты с замедленным высвобождением.

При появлении моторных флуктуаций, заключающихся в усилении симптомов паркинсонизма к концу действия очередной дозы леводопы, прибегают к одной из следующих мер:

- увеличение кратности приема средства, содержащего леводопу, до 4-6 раз при сохранении неизменной суточной дозы или ее минимальном увеличении;
- частичная замена стандартного препарата, содержащего леводопу, на препарат, содержащий леводопу, с замедленным высвобождением;
- добавление одного из агонистов дофаминовых рецепторов - прамипексола, пирибедила или бромокриптина;
- добавление ингибитора МАО типа В селегилина или амантадина;
- добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) энтакапона или толкапона.

Если отдельные дозы препарата леводопы, принятые в течение дня, оказываются неэффективными, рекомендуют:

- прием препарата, содержащего леводопу, на пустой желудок (не менее чем за 1 час до приема пищи); прием препарата леводопы в растворенном виде;
- назначение препаратов, усиливающих моторику желудка - например, домперидона.

При появлении эпизодов внезапного усиления симптомов паркинсонизма на фоне действия очередной дозы леводопы следует предпринять следующее:

- оценить адекватность доз леводопы (излишне малые дозы не обеспечивают полноценного длительного эффекта);
- увеличить разовую дозу леводопы, продлив интервал между приемами препарата до 4-5 ч;
- добавить один из агонистов дофаминовых рецепторов;
- принимать средство, содержащее леводопу, за 45-60 мин до еды, ограничить употребление белков в дневное время, назначить препараты, усиливающие моторику желудочно-кишечного тракта (домперидон);
- при затянувшемся выключении принимают препарат леводопы в растворенном виде.

Если на высоте действия препарата леводопы появляются насильственные движения, ограничивающие жизнедеятельность пациента, нужно предпринять следующие действия:

- добавить амантадин; снизить разовую дозу леводопы, компенсировав это увеличением числа приемов, добавлением или увеличением дозы агониста дофаминовых рецепторов;
- снизить дозу или отменить селегилин, ингибитор КОМТ антихолинергическое средство; частично заменить стандартное средство, содержащее леводопу, на средство с замедленным высвобождением (при этом возможно увеличение длительности насильственных движений, что требует отмены препарата с замедленным высвобождением);
- добавить клоназепам; добавить клозапин (в наиболее тяжелых случаях).

При двухфазных дискинезиях предпринимают следующие меры:

- увеличить разовую дозу леводопы, при необходимости уменьшив число приемов (очередная доза должна быть, принята не ранее, чем будет завершен полный цикл дискинезий);

- добавить один из агонистов дофаминовых рецепторов, сохраняя или уменьшая дозу леводопы;
- отменить средство, содержащее леводопу, с замедленным высвобождением.

При болезненных дистониях, вызываемых прекращением действия очередной дозы средства, содержащего леводопу, необходимы следующие меры:

- увеличение числа приемов средства, содержащего леводопу;
- добавление средства, содержащего леводопу, с замедленным высвобождением или частичная замена стандартного средства препаратом с замедленным высвобождением;
- добавление одного из агонистов дофаминовых рецепторов;
- прием средства, содержащего леводопу, в растворенном виде;
- дополнительное назначение антихолинэргического средства (в отсутствие нарушения познавательных функций), баклофена, клоназепама, тизанидина, препарата лития или инъекции ботулотоксина в мышцы, вовлеченные в гиперкинез. Если, несмотря на коррекцию схемы приема противопаркинсонических средств, сохраняются непроизвольные движения или нестабильность эффекта средств, содержащих леводопу, которые существенно ограничивают жизнедеятельность пациента (снижают трудоспособность или возможность самообслуживания), показана консультация нейрохирурга, специализирующегося в стереотаксической нейрохирургии, для решения вопроса о целесообразности нейрохирургического вмешательства.

Подводя итог обзору литературы, следует отметить, что темп прогрессирования как двигательных, так и особенно немоторных проявлений при БП остается плохо изученным, что затрудняет определение прогноза и планирование долгосрочной терапии заболевания. Это предопределяет актуальность комплексного исследования всех основных симптомов БП в динамике, во взаимодействии с другими симптомами на фоне терапии,

которую можно считать оптимальной. Эти данные позволяют прогнозировать течение заболевания и могут послужить ориентиром для оценки эффективности терапии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 70 больных с БП, диагноз которой ставился в соответствии с клинико-диагностическими критериями. В число обследованных входили 35 мужчин и 35 женщин, средний возраст которых к началу исследования составил $64,6 \pm 9,7$ лет. Продолжительность заболевания колебалась от 2 до 8 лет и в среднем составила $5,2 \pm 3,2$ лет (средний возраст к началу заболевания составил $56,4 \pm 8,5$ лет).

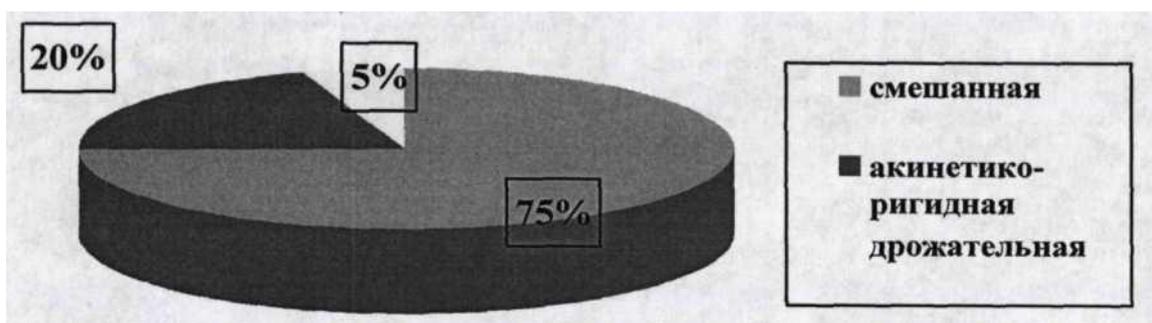
Степень тяжести БП по шкале Хен-Яра от 2 до 4 стадии. Средняя степень тяжести БП составила $2,7 \pm 0,5$ балла. Распределение больных по возрасту и степени тяжести.

У 90% больных БП дебют был односторонним с неловкости или дрожания в руке (76%) или ноге (24%), у 9%-двусторонним с общей замедленности движений, замедления или неуверенности при ходьбе. У (42,5% от общего числа больных с односторонним началом) больного отмечено первоначальное вовлечение правых конечностей. У (40,7% от общего числа больных) больных отмечено первоначальное вовлечение левых конечностей.

У больных с правосторонним началом отмечена тенденция к большей тяжести паркинсонических симптомов, чем с левосторонним дебютом по III (двигательной) части UPDRS, однако это тенденция не достигла уровня достоверности.

Клиническая форма БП определялась в зависимости от преобладания основного симптома паркинсонизма. Распределение пациентов по клиническим формам (диаграмма 2.1).

**Диаграмма 2.1. Распределение больных по клиническим формам
БП**



Таким образом, у больных БП чаще всего диагностировалась смешанная форма.

Применяемые противопаркинсонические препараты и их дозы при включении в исследование и через год указаны в таблице (2.3).

Таблица 2.3.

Противопаркинсоническая терапия

Препараты	I осмотр		II осмотр	
	Число (%) больных	Средняя доза препарата, мг/сут	Число (%) больных	Средняя доза препарата, мг/сут
Леводопа комбинации с ингибитором ДЦК (карбидопа/бенсе разид)	66%	360±50	74%	435±105
Пирибедил	71%	130±55	78%	145±65
Амантадин	35%	250±95	38%	260±140
Селегилин	8%	6,2±2,0	10%	8,2±2,0
Тригексифенидил	4%	4,0±2,0	6%	3,5±1,8

Больные с БП принимали комбинацию препаратов: пирибедил + амантадин - 14%, пирибедил + селегилин - 4%, пирибедил + тригексифенидил - 4%, леводопа + пирибедил - 26%, леводопа + пирибедил + амантадин - 10%, леводопа + амантадин - 11%, леводопа + пирибедил + амантадин + селегилин - 4%.

2.2. Методы исследования

Оценка основных клинических характеристик болезни Паркинсона включала в себя определение клинической формы заболевания, степени тяжести, темпа прогрессирования, динамики основных симптомов на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии.

Обследование больных проводилось по специально разработанному протоколу, включавшему сбор жалоб, выяснение анамнеза, оценку неврологического статуса, проведение развернутого нейропсихологического исследования.

2.2.1. Клинико-неврологическое исследование проводилось с количественной оценкой двигательных нарушений по следующим шкалам:

- Шкала Хен-Яра.
- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона, (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS), 3 версия, Оценка отдельных двигательных симптомов проводилась по следующим пунктам III части UPDRS:
 - оценка гипокинезии проводилась путем суммирования оценок по пунктам 19, 31, 23-27 и делением этой суммы на 7;
 - оценка тремора проводилась путем суммирования оценок по пунктам 20, 21 и делением этой суммы на 4;
 - оценка ригидности проводилась путем суммирования оценок по пункту 22 и делением этой суммы на 5;
 - показатель постуральной неустойчивости оценивался по пункту 30;
 - походка оценивалась по пункту 29;
 - оценка аксиальных нарушений проводилась путем суммирования оценок по пунктам 18, 19, 27-30, и делением этой суммы на 6.

Для оценки общего состояния когнитивных функций применялись:

- Краткая шкала психического статуса;
- Шкала деменции Маттиса, состоящей из пяти частей, и включающей в себя тесты на внимание, память, инициацию и персеверацию, конструктивный праксис, концептуализацию; Уменьшение общего балла оценивалась как отрицательная динамика. Основным критерием тяжести когнитивных нарушений явилась суммарная оценка по шкале деменции Маттиса (ШДМ).

У больных с легкими нарушениями показатель ШДМ был определен в пределах одного стандартного отклонения, от степени возрастной нормы то есть был выше 124 баллов. У больных с умеренными нарушениями оценка по ШДМ была в пределах от одного двух стандартных отклонений и составила 115-124 баллов. У больных с выраженными нарушениями оценка превышала норматив на два и более стандартных отклонения и была ниже 115 баллов.

- Для оценки внимания применялся тест «кодирование» из Векслеровской шкалы интеллекта для взрослых (Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS), адаптированной ЛПНИ им. В.М.Бехтерева. Тест изучает способность к усвоению визуомоторных навыков. Задание состоит в написании под каждой цифрой соответствующего ей символа. Время выполнения лимитировано. Оценка соответствовала количеству правильно зашифрованных цифр.
- Исследование речи проводилось с помощью теста на свободные и направленные ассоциации (Глозман Ж.М.,1999). Испытуемым предлагалось назвать за 1 минуту с закрытыми глазами как можно больше слов, кроме имен собственных (свободные ассоциации), далее с открытыми глазами максимальное количество глаголов (грамматически опосредованные ассоциации), названий растений (семантически опосредованные ассоциации), а также слова, начинающиеся на букву «л» (фонетически опосредованные ассоциации).

- Исследование зрительно-пространственных функций проводилось с помощью теста «рисование часов». Испытуемому предлагалось нарисовать круг, расставить цифры «как на циферблате часов» и нарисовать стрелки таким образом, чтобы они показывали время 12 часов 40 минут. По специально разработанной методике оценивалась способность расставить цифры (0-5 баллов) и нарисовать стрелки, показывающие заданное время (0-5 баллов). Максимальная оценка при правильном выполнении теста составляла 10 баллов.
- Для оценки памяти использовался тест на зрительную память из батареи тестов SKT (Erzigkeit, 1997). Испытуемому демонстрировались лист с 12 различными изображениями. Время экспозиции не ограничивалось. Оценка успешности воспроизведения проводилась по числу воспроизведенных элементов сразу после запоминания (немедленное воспроизведение), спустя 3 минуты (отсроченное воспроизведение). Затем для оценки узнавания испытуемому предлагалось узнать 12 ранее предъявляемых изображений.

Исследование **аффективных нарушений** проводилось с помощью шкалы депрессии Бека. Диагноз депрессии ставился в соответствии с критериями МКБ-10. Клинически значимая депрессия это та депрессия, которая ограничивает повседневную активность пациента.

Оценка **психотических нарушений** проводилась с помощью шкалы психотических нарушений (Левин О.С., 2003), представляющая собой модификацию соответствующего пункта из 1 части UPDRS: 0 баллов - отсутствие психотических нарушений, 1 балл- наличие иллюзий и «малых» галлюцинаций, 2 балла - зрительные галлюцинации, 3 балла - сочетание зрительных галлюцинаций с галлюцинациями иных модальностей и /или параноидный синдром, 4 балла - развитие зрительных галлюцинаций или иных психотических нарушений на фоне острой спутанности сознания (делирия).

Оценка **вегетативных расстройств** проводилась с помощью шкалы вегетативных расстройств (Левин О.С., 2003). Шкала разделена на 5 разделов, предусматривающих оценку выраженности расстройств сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, нарушения потоотделения, зрачковых реакций. Суммарная оценка от 0-32 баллов.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Двигательные нарушения

3.1.1. Исходный уровень

При оценке по шкале Хен-Яра у 58,8% пациентов выявлена II степень тяжести, у 38,2% пациентов - III степень тяжести, у 2,9% пациентов - IV степень тяжести. Средняя оценка по шкале Хен-Яра составила $2,7 \pm 0,5$ балла. Распределение больных в соответствии со степенью тяжести и длительностью БП.

Наибольшее количество пациентов со второй и третьей степенями тяжести по шкале Хен-Яра имели длительность заболевания от трех до пяти лет - соответственно 51,6% и 51,2% случаев. Все пациенты с четвертой степенью тяжести по Хен-Яру имели длительность заболевания более 9 лет. Таким образом, при увеличении длительности заболевания оценка по шкале Хен-Яра имела тенденцию к увеличению, однако темп прогрессирования, как показывает анализ исходного статуса пациентов, был вариабелен. Исходная оценка по III (двигательной) части UPDRS составила в среднем по группе $38,3 \pm 6,8$ баллов.

У всех обследованных больных выявлялась гипокинезия в виде затруднения инициации и замедленности движений, расстройством выполнения последовательных движений с быстрым уменьшением их амплитуды и скорости, гипомимии, редкого мигания, гипофонии, слюнотечения, микрографии, ахейрокинеза, шаркающей походки, затруднения при вставании со стула и поворотах в постели. Средняя оценка гипокинезии составила $1,3 \pm 0,6$ балла. Выраженность гипокинезии, оцениваемая по III части UPDRS, коррелировала с длительностью заболевания ($R=0,41$; $p=0,01$), выраженностью ригидности ($R=0,52$; $p=0$), аксиальных нарушений ($R=0,24$; $p=0,005$).

Ригидность характеризовалась повышением мышечного тонуса по пластическому типу и выявлялась при пассивном растяжении мышц у всех больных. Ригидность была выражена как в конечностях (преимущественно в дистальных отделах), так и в аксиальных отделах (преимущественно в шее). Гипертонус был постоянным (феномен "восковой куклы" - у 33% больных) или прерывистым (феномен "зубчатого колеса" - у 67% больных). Средняя оценка ригидности составила $1,3 \pm 0,3$ балла. Выраженность ригидности коррелировала с выраженностью гипокинезии ($R=0,53$; $p=0,001$), аксиальных нарушений ($R=0,3$; $p=0,005$).

Тремор покоя выявлялся у 82% больных, был более выражен в дистальных отделах конечностей. Средняя оценка тремора составила $0,5 \pm 0,6$. Выраженность тремора не коррелировала ни с гипокинезией, ни с ригидностью ($R=-0,24$; $p=0,006$).

Постуральная неустойчивость проявлялась у 42% больных нарушением способности удерживать равновесие при изменении позы. Средняя оценка постуральной неустойчивости составила $1,3 \pm 0,6$ балла. Она коррелировала с выраженностью нарушений ходьбы ($R=0,31$; $p=0,001$), выраженностью аксиальных нарушений ($R=0,43$; $p=0,001$).

Нарушения ходьбы проявлялись у больных микробазией, шарканьем, застываниями. Средняя оценка нарушения ходьбы составила $1,0 \pm 0,5$ балла. Выраженность нарушений ходьбы коррелировала с выраженностью аксиальных нарушений ($R=0,4$; $p=0,001$), с оценкой по шкале Хен-Яра ($R=0,33$; $p=0,005$).

3.1.2. Динамика двигательных функций

Динамика оценки двигательных функций по шкале Хен-Яра на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии.

По шкале Хен-Яра через год степень тяжести увеличилась у больных (11,1%) и 7,6% пациентов, исходно имевших 3-ю степень тяжести. 33

пациентов к концу года имели третью степень тяжести, и только 3 пациента, имевших исходно 3-ю степень тяжести, к концу года имели 4-ю степень тяжести. Таким образом, степень тяжести выросла у 33,3% пациентов со 2-й степенью тяжести и только у 7,6% пациентов с третьей степенью тяжести. Через год в среднем по группе оценка по шкале Хен-Яра увеличилась с $2,7 \pm 0,5$ до $3,0 \pm 0,5$ баллов (11,1%).

Оценка по III части UPDRS увеличилась в среднем по группе на 3,2 балла с $38,3 \pm 6,8$ до $41,5 \pm 6,7$ баллов (8,3%). Условно мы выделили 2 группы пациентов: с быстрым темпом прогрессирования, у которых оценка по III части UPDRS через 1 год увеличилась на 5 и более баллов, и с медленным темпом прогрессирования оценка увеличилась, менее чем на 5 баллов (таблица 3.2).

Таблица 3.2.

Динамика темпа прогрессирования по III части UPDRS

Темп прогрессирования	I-осмотр, M±σ	II-осмотр, M±σ	Динамика, Баллы (%)
Быстрый темп прогрессирования (25%)	$40,0 \pm 4,2$	$47,0 \pm 4,6$	17,5
Медленный темп прогрессирования (75%)	$38,1 \pm 7,1$	$40,8 \pm 6,9$	7

Указанные группы не отличались по возрасту, полу, форме, длительности, стороне дебюта заболевания. Между группами не было также различий в наборе принимаемых противопаркинсонических препаратов и дозе за исключением дозы леводопы, которая у больных при быстром прогрессировании была выше, что отражает тяжесть заболевания.

В течение года отмечена негативная динамика всех трех основных симптомов: гипокинезии, тремора, ригидности. В то же время выраженность аксиальных нарушений в целом по группе не претерпела статистически достоверных изменений (таблица 3.3).

Таблица 3.3.

Динамика двигательных нарушений в течение года

Двигательные нарушения	1-осмотр, M±σ	II-осмотр, M±σ	Динамика, Баллы (%)
UPDRS-III часть	38,3± 6,8	41,5 ±6,7	8,3%*
Гипокинезия	1,3± 0,6	1,5± 0,5	15,3%*
Тремор	0,5± 0,6	0,6± 0,7	20%*
Ригидность	1,3± 0,3	1,5± 0,4	15,3%*
Постуральная неустойчивость	1,3± 0,6	1,5± 0,5	15,3%
Нарушение ходьбы	1,0± 0,5	1,1± 0,4	10%
Аксиальные нарушения	1,1±0,3	1,2± 0,3	9%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Динамика по III (двигательной) части UPDRS в течение года у больных с различной степенью тяжести по Хен-Яру (таблица 3.4).

Независимо от степени тяжести заболевания динамика двигательных функций по данным III (двигательной) части UPDRS была примерно одинаковой. Это показывает, что в отличие от шкалы Хен-Яра, шкала UPDRS носит линейный характер и позволяет точнее отслеживать динамику двигательного статуса. Динамика оценки по III (двигательной) части UPDRS у больных с разной стороной дебюта оказалась сходной.

Таблица 3.4.

**Динамика двигательных функций по данным III-части UPDRS у
больных с различной степенью тяжести по Хен-Яру**

Степень тяжести по Хен-Яру	Оценка по III (двигательной) части UPDRS		Динамика Баллы(%)
	1-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	
II	34,7± 6,0	37,2± 3,8	7,2%*
III	39,6± 6,5	42,9± 7,2	8,3%*
IV	45,1± 3,9	48,6± 8,3	7,7%*
В среднем по группе	38,3± 6,8	41,5± 6,7	8,3%*

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Таким образом, разница сторон дебюта не влияет на выраженность двигательных нарушений и ее динамику через год.

Динамика по III (двигательной) части UPDRS в течение года не коррелировала с возрастом, полом, формой заболевания.

3.2. Когнитивные нарушения

3.2.1. Исходный уровень

Когнитивные нарушения с отклонением показателей выполнения хотя бы одного нейропсихологического теста от возрастного норматива выявлены у 95% обследованных больных.

У 16,6% пациентов выявлены легкие когнитивные нарушения. Как показал качественный нейропсихологический анализ, у них преобладали

нарушения нейродинамики, проявляющиеся замедленностью, аспонтанностью, снижением работоспособности, быстрой истощаемостью, колебаниями внимания, импульсивностью, трудностью вхождение в задание в тестах, предусматривающих ограничение времени.

У 54,9% пациентов отмечено умеренное когнитивное расстройство. У 87,5% из них преобладали регуляторные расстройства: снижение речевой активности, особенно в тесте на фонетически опосредованные ассоциации, снижение памяти с дефектом воспроизведения, но сохранным узнаванием и опосредованным запоминанием. У 3,3% пациентов отмечались относительно изолированные зрительно-пространственные нарушения, выявляемые в тесте «рисования часов». У пациентов (8,9%) преобладали мнестические нарушения, связанные с дефектом воспроизведения, опосредованного запоминания и узнавания, а также снижение в тесте на семантически опосредованные ассоциации (рис.3.3).

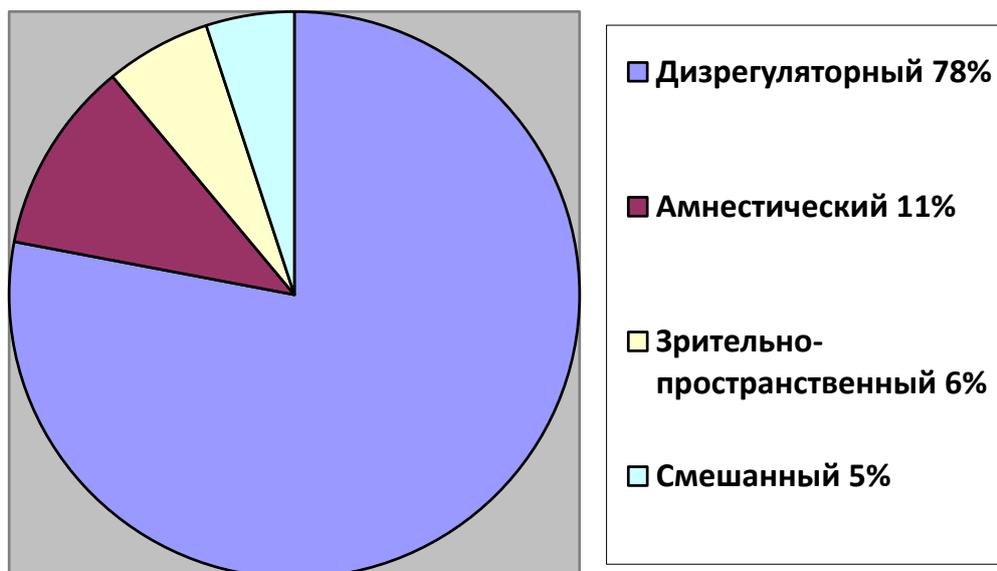
Рисунок 3.3. Подтипы умеренных когнитивных расстройств у пациентов с БП (в %)



У 28,4% пациентов отмечены выраженные когнитивные нарушения. В соответствии с критериями МКБ-10 у них была диагностирована деменция. По нейропсихологическому профилю пациенты с выраженными когнитивными нарушениями укладывались в 4 подгруппы: 1) с

преобладанием дизрегуляторных нарушений 93,1% пациентов, 2) с преобладанием мнестических нарушений 13,7% пациентов, 3) с преобладанием зрительно-пространственных нарушений 10,3% пациентов, 4) со смешанным профилем - 13,7% пациентов. Таким образом, и на стадии УКР, и на стадии деменции в нейропсихологическом профиле преобладали дизрегуляторные когнитивные нарушения (рис. 3.4).

Рисунок 3.4. Подтипы выраженных когнитивных нарушений у пациентов с БП (в%)



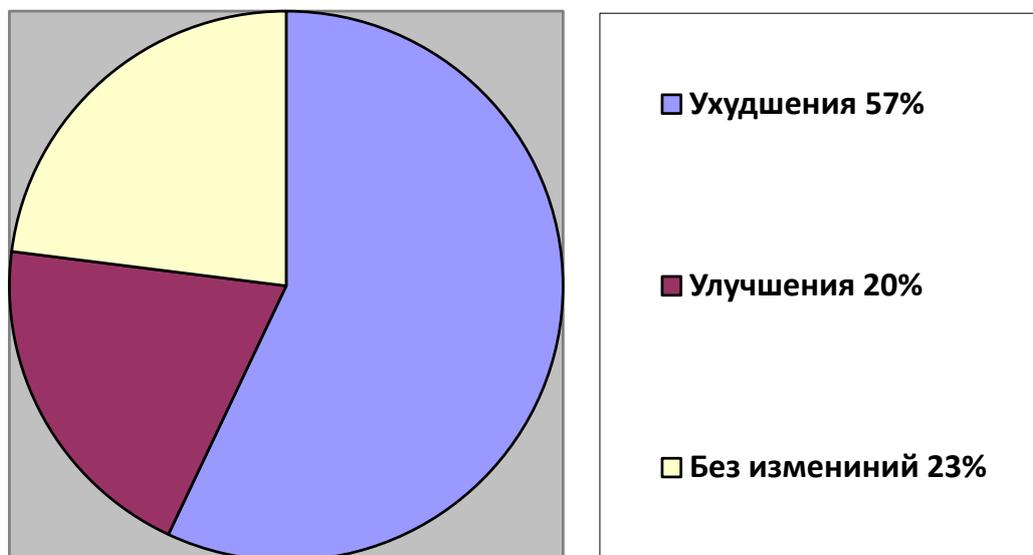
3.2.2. Динамика когнитивных функций

Из больных с исходно легкими когнитивными нарушениями через 1 год у 70,5% из них отмечен переход к умеренному когнитивному расстройству, тогда как у 5 когнитивные нарушения остались легкими. Из больных с умеренным когнитивным расстройством через год у 12% больных отмечена конверсия в деменцию.

Таким образом, через год у 5 больных оставались легкие когнитивные расстройства.

Оценка по MMSE через год снизилась у пациентов (57,8%), осталась стабильной у пациентов (22,5%), повысилась у пациентов (19,6%). В среднем по группе оценка по MMSE через год снизилась на 0,5 балла (1,7%) (рис.3.6).

Рисунок 3. 6. Динамика когнитивных функций по данным MMSE (в %)



Суммарный балл по ШДМ снизился у пациентов (72,5%), у пациентов (8,8%) остался стабильным, увеличился у пациентов (18,6%). Общая оценка через год снизилась на 1,4 балла (1,1%).

Анализ динамики выполнения отдельных нейропсихологических тестов показал, что наибольшие изменения в течение года отмечаются в тестах на грамматические и семантические ассоциации, тесте на зрительную память, тесте «кодирование» а также по субтестам ШДМ на внимание, инициацию и персеверацию (таблица 3.6).

Нарастающие отклонения при проведении тестов на внимание, речевую активность, инициацию и персеверацию свидетельствуют об усилении нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений, которые могут быть связаны с усилением лобной дисфункции.

Таблица 3.6.

Динамика показателей когнитивных тестов

Нейропсихологические тесты	I-осмотр М±σ	II-осмотр М±σ	Динамика Баллы (%)
MMSE, баллы	27,9±1,7	27,4±1,8	-1,7%
ШДМ, баллы	35,7±1,1	33,6±1,2	-5,8%*
Внимание			
Инициация и персеверации	20,7± 0,6	18,4±1,5	-11,1%*
Конструктивный праксис	5,9 ±0,5	5,3±0,4	-10,1%
Концептуализация	35,9±5,5	34,5± 5,6	-3,8%
Память	23,8±1,5	22,5± 1,7	-5,4%
Суммарный балл	122,4 ± 12,0	118,0±11,1	-3,5%
Внимание	28,6±10,4	26,2±10,3	-8,3%*
Тест «кодирование», баллы			
Память	7,0± 1,9	6,8±1,8	-2,8%
Немедленное воспроизведение			
Отсроченное воспроизведение	6,8±2,2	6,2±1,5	-8,8%*
Узнавание	9,0± 2,4	8,9± 1,5	-1,1%
Зрительно-пространственные функции	7,0±2,9	6,9± 2,7	-1,4%
Тест рисования часов, баллы			
Речевая активность	23,8±6,9	22,0±7,4	-7,5%
Свободные ассоциации			
Грамматические ассоциации	16,5±6,9	14,9±6,9	-9,6%*
Семантические ассоциации	15,7±7,3	15,2±8,1	-3,1%*
Фонетические ассоциации	12,0±4,3	11,8±4,7	-1,6%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Возраст пациентов коррелировал с результатами субтеста «память» из ШДМ ($R=-0,22$; $p=0,03$), суммарной оценкой по ШДМ ($R=-0,24$; $p=0,01$), с результатами теста на немедленное воспроизведение ($R=-0,29$; $p=0,003$), и отсроченное воспроизведение ($R=-0,20$; $p=0,03$), теста «рисование часов» ($R=-0,19$; $p=0,004$), показателем MMSE ($R=-0,2$; $p=0,01$). Возраст пациентов в динамике коррелировал с результатами субтеста «инициация и персеверации» ($R=-0,23$; $p=0,01$), «концептуализация» из ШДМ ($R=-0,23$; $p=0,01$), «память» из ШДМ ($R=-0,23$; $p=0,02$), с суммарной оценкой из ШДМ ($R=-0,25$; $p=0,01$), с результатами теста на немедленное воспроизведение ($R=-0,32$; $p=0,001$), «узнавание» ($R=-0,25$; $p=0,01$). Таким образом, у более пожилых больных отмечалось более выраженное нарушение и зрительно-пространственных функций.

3.2.3. Динамика когнитивных нарушений в зависимости от их исходного состояния

Данные количественных нейропсихологических тестов у больных с различной выраженностью когнитивных нарушений представлены в таблице 3.7, 3.8, 3.9.

Анализ динамики выполнения отдельных нейропсихологических тестов у пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями показал улучшение по следующим тестам: тест на свободные и семантические ассоциации, тест на немедленное воспроизведение. Вместе с тем, отмечено ухудшение результатов тестов «рисования часов» и «кодирование» (таблица 3.7).

Таблица 3.7.

Динамика когнитивных функций у пациентов с легкими когнитивными нарушениями через год

Нейропсихологические тесты	I-осмотр М±σ	II-осмотр М±σ	Динамика Баллы (%)
MMSE, баллы	29,6±0,5	29,3±1,0	-0,3 (-1,0%)
ШДМ, баллы	35,9±1,1	36,1±1,3	0,2(0,5%)
Внимание			
Инициации и персеверации	21,0± 0,1	20,8±0,4	-0,2(-0,9%)
Конструктивный праксис	6,0 ±0,1	6,0±0,2	0
Концептуализация	38,1±1,0	38,3± 1,0	0,2(0,5%)
Память	24,7±0,6	23,5± 1,6	-1,2(-4,8%)
Суммарный балл	125,8±10,6	122,8±12,4	-3,0(-2,3%)
Внимание	30,5±15,5	27,0±12,5	-3,5(-11,4%)*
Тест «кодирование», баллы			
Память	8,0± 1,4	7,2± 1,8	-0,8 (-10%)*
Немедленное воспроизведение			
Отсроченное воспроизведение	7,0 ±1,4	6,8± 1,4	-0,2 (-2,8%)
Узнавание	9,5± 0,7	9± 1,5	-0,5 (-5,2%)
Зрительно-пространствен ные функции	9,6±0,6	9,0± 0,4	-0,6(-6,2%)*
Тест рисования часов, баллы			
Речевая активность	26,6±9,0	30,8±6,8	4,2(15,7%)*
Свободные ассоциации			
Грамматические ассоциации	21,9±10,2	20,2±5,5	-1,7 (-7,7%)
Семантические ассоциации	19,4±8,3	18,7±9,0	-0,7(-3,6%)*
Фонетические ассоциации	14,4±3,6	14,3±4,0	-0,1(-0,6%)

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (P< 0,05).

У пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями отмечена умеренная отрицательная динамика за счет нарастания нейродинамических расстройств.

У пациентов с исходно умеренными когнитивными нарушениями ухудшились показатели MMSE, «кодирование», снизилась суммарная оценка по ШДМ за счет показателей субтестов «конструктивный праксис», и «память»; тест на немедленное воспроизведение (таблица 3.8).

Таблица 3.8.

Динамика когнитивных функций у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями через год

Нейropsychологические тесты	1-осмотр M±σ	П-осмотр M±σ	Динамика Баллы (%)
MMSE, баллы	28,7±1,0	28,2±1,5	-0,5 (-1,7%)*
ШДМ, баллы	35,7±1,1	35,8±1,1	0,1(0,2%)
Внимание			
Инициации и персеверации	20,7± 0,7	20,7± 0,6	0
Конструктивный праксис	6,0 ± 0,2	5,9± 0,2	-0,1 (-1,6%)
Концептуализация	36,9± 5,0	37,1± 3,4	0,2 (0,5%)
Память	23,9± 1,3	23,6± 1,4	-0,3 (-1,2%)
Суммарный балл	121,9±10,2	117,6±8,1	-4,3(-3,5%)*
Внимание	28,9±7,6	26,5±5,6*	-2,4(-8,3%)
Тест «кодирование», баллы			
Память	7,8 ±2,2	7,5± 2,0	-0,3 (-3,8%)*
Немедленное воспроизведение			
Отсроченное воспроизведение	6,6± 2,1	6,4± 1,7	-0,2(-3%)
Узнавание	9,9± 1,9	9,8± 1,9	-0,1 (-1%)
Зрительно-пространственные функции	7,4± 3,2	7,2± 4,1	-0,2(-2,7%)
Тест рисования часов, баллы			
Речевая активность	23,5± 6,2	25,6± 5,7	2,1 (8,9%)
Свободные ассоциации			
Грамматические ассоциации	16,6±6,2	15,7±6,1	-0,9 (-5,4%)*
Семантические ассоциации	16,0±5,1	15,6±5,6	-0,4 (-2,5%)
Фонетические ассоциации	11,4±4,0	10,9±3,8	-0,5 (-4,3%)*

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

У пациентов с исходно умеренными когнитивными нарушениями преимущественно ухудшились показатели нейропсихологических тестов, оценивающих регуляторные функции.

Ухудшились результаты тестов на речевую активность, теста «рисования часов», теста «кодирование», показатель субтеста «концептуализация» из ШДМ (таблица 3.9).

Таблица 3.9.

Динамика когнитивных функций у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями через год

Нейропсихологические тесты	1-осмотр М±σ	II-осмотр М±σ	Динамика Баллы (%)
MMSE, баллы	25,5+1,4	25,0+1,7	-0,5 (-1,9%)
ШДМ, баллы	35,7+1,2	35,2+1,4	-0,5(-1,4%)
Внимание			
Инициации и персеверации	20,5+ 0,7	19,6+2,6	-0,9 (-4,3%)
Конструктивный праксис	5,9 ± 0,2	5,7± 0,7	-0,2 (-3,3%)
Концептуализация	31,6+ 6,9	30,2+ 7,8	-1,4 (-4,4%)*
Память	23,2+ 2,1	22,1+ 1,9	-1,1 (-4,7%)
Суммарный балл	114,0+ 14,5	107,0 ±11,2	-7 (-6,1%)*
Внимание	24,0±8,6	18,9+5,8	-5,1(-21,2%)*
Тест «кодирование», баллы			
Память	5,5 ±2,2	4,8+ 1,3	-0,7(-12,7%)
Немедленное воспроизведение			
Отсроченное воспроизведение	5,1+2,0	4,2+ 0,5	-0,9(-17,6%)*
Узнавание	7,4+ 2,8	6,8+ 2,6	-0,6 (-10,9%)
Зрительно-пространственные функции	5,5+ 2,2	4,9+ 1,8*	-0,6 (-10,9%)*
Тест рисования часов, баллы			
Речевая активность	19,1±7,1	15,2+4,8	-3,9 (-20,4%)*
Свободные ассоциации			
Грамматические ассоциации	10,0±7,0	8,5+5,6	-1,5 (-15%)*
Семантические ассоциации	14,7+4,3	13,2±3,5	-1,5 (-10,2%)*
Фонетические ассоциации	6,9+5,9	6,0+4,8	-0,9 (-13%)*

У пациентов с выраженными когнитивными нарушениями отмечена значительная отрицательная динамика за счет усугубления как нейродинамических и регуляторных, так и операциональных нарушений. У пациентов пожилого возраста отмечается более быстрое когнитивное снижение.

Глава 4. СООТНОШЕНИЕ, ДИНАМИКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Анализ соотношения выраженности двигательных и когнитивных нарушений показал, что у больных с выраженной гипокинезией, ригидностью и аксиальными нарушениями более выраженные когнитивные нарушения (таблица 4.1)

Таблица 4.1.

Соотношение выраженности двигательных и когнитивных нарушений

Степень когнитивных нарушений/ оценка двигательных нарушений	Легкие	Умеренные	Выраженные
Степень тяжести по Хен-Яру, баллы	2,7± 0,5	2,8+1,3	2,9±0,5
UPDRS (III часть), балл	30,5± 2,1	36,4± 6,9*	36,6± 6,8*
Симптомы в конечностях, баллы			
Гипокинезия	2,1± 0,3	2,7± 0,7*	2,8± 0,7*
Ригидность	1,2± 0,5	1,5± 0,4	1,7± 0,3
Тремор	0,5± 0,8	0,8± 0,7	0,6± 0,5
Походка	1,1± 0,3	1,2± 0,1	1,4± 0,2
Постуральная неустойчивость	1,3± 0,5	1,4± 0,6	1,6± 0,8
Аксиальные двигательные расстройства	0,9± 0,3	1,2± 0,1*	1,5± 0,9*

Сравнение исходных результатов нейропсихологических тестов у пациентов с быстрым и медленным темпом прогрессирования двигательных нарушений выявил, что при быстром темпе прогрессирования отмечаются более выраженные нейродинамические и дизрегуляторные нарушения (таблица 4.2). У больных с исходно более быстрым темпом прогрессирования двигательного дефекта отмечены более выраженные нейродинамические и дизрегуляторные нарушения.

Таблица 4.2

**Исходный уровень когнитивных функций с разным темпом
прогрессирования двигательных нарушений (N=70)**

Нейropsychологические тесты	Быстрый темп. прогрессирования	Медленный темп. прогрессирования
MMSE, баллы	27,8± 3,5	27,4± 2,6
ШДМ, баллы	36,3± 1,0	35,4± 1,5
Внимание		
Инициации и персеверации	20,1± 2,0	20,7± 5,6
Конструктивный праксис	6,0± 3,1	5,9± 5,3
Концептуализация	36,1± 5,2	34,8± 6,4
Память	24,2± 3,8	23,8± 2,4
Суммарный балл	122,8± 7,1	121,1± 6,8
Внимание	24,9± 8,0	26,9± 9,8*
Тест «кодирование», баллы		
Зрительно-пространственные функции	8,3± 1,4	8,1± 1,6
Тест рисования часов, баллы		
Память	7,1± 2,5	7,1± 2,2
Немедленное воспроизведение		
Отсроченное воспроизведение	6,1± 2,1	6,3± 2,4
Узнавание	9,5± 2,2	9,2 ± 2,1
Речевая активность	22,9± 7,9	22,7± 6,5
Свободные ассоциации		
Грамматические ассоциации	13,5± 5,9	15,8± 7,0*
Семантические ассоциации	13,3± 9,1	15,9± 7,2*
Фонетические ассоциации	10,1± 4,4	11,0± 4,5*

Анализ динамики двигательных функций у пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями показал, что выросли показатели шкалы Хен-Яра, гипокинезии, ригидности, тремора (таблица 4.3).

Таблица 4.3.

Динамика двигательных нарушений у пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями

Двигательные нарушения	1-осмотр М±σ	II-осмотр М± σ	Динамика Баллы (%)
Шкала Хен-Яра	2,7+0,5	3,0+ 0,6	11,1%*
UPDRS-III часть	30,5+ 2,1	32,5 ±1,8	6,5%
Гипокинезия	2,1± 0,1	2,2± 0,5	4,7%*
Тремор	0,5± 0,8	0,6± 1,3	20%*
Ригидность	1,2± 0,1	1,3± 0,5	8,3%*
Постуральная неустойчивость	1,3± 0,5	1,5± 0,5	15,3%
Нарушения ходьбы	1,1±0,3	1,2± 0,2	9%
Аксиальные нарушения	0,9± 0,1	1,0± 0,1	11,1%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Таким образом, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями преимущественно выросли симптомы паркинсонизма в конечностях.

Анализ динамики двигательных функций у пациентов с исходно умеренными когнитивными нарушениями показал, что увеличилась оценка по III двигательной части UPDRS, как за счет симптомов в конечностях, так и за счет аксиальных расстройств (таблица 4.4).

Таблица 4.4.

**Динамика двигательных функций у больных с умеренными
когнитивными нарушениями**

Двигательные нарушения	I-осмотр М±σ	II-осмотр М±σ	Динамика Баллы (%)
Шкала Хен-Яра	2,8±0,5	3,1± 0,5	10,7%
UPDRS-III часть	36,4± 6,9	41,6 ±7,1	14,2%*
Гипокинезия	2,7± 0,7	2,9± 0,6	7,4%*
Тремор	0,8± 0,7	1,0± 0,5	25%
Ригидность	1,5± 0,4	1,6± 0,2	6,6%*
Постуральная неустойчивость	1,4± 0,6	1,6± 0,5	21,4%*
Нарушения ходьбы	1,2± 0,1	2,2± 0,3	83,3%*
Аксиальные нарушения	1,2± 0,3	1,5± 0,3	25%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Анализ динамики двигательных функций у больных с исходно выраженными когнитивными нарушениями показал, что оценка по III двигательной части UPDRS незначительно увеличилась, преимущественно за счет симптомов в аксиальных отделах туловища и орофациальной мускулатуре, тогда как выраженность симптомов в конечностях выросла мало (таблица 4.5).

При сопоставлении динамики показателей шкалы Хен-Яра и MMSE не выявлено их достоверной зависимости (таблица 4.6).

Таблица 4.5.

Динамика двигательных функций у пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями

Двигательные нарушения	I-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	Динамика Баллы(%)
Шкала Хен-Яра	2,9+0,5	3,3+ 0,5	13,7%
UPDRS-III часть	36,6± 6,8	39,6 ±6,1	8,1%*
Гипокинезия	2,1+0,7	2,3+ 0,6	9,5%
Тремор	0,6+ 0,5	0,7+ 0,3	16,6%
Ригидность	1,2+0,3	1,3+ 0,4	8,3%
Постуральная неустойчивость	1,3+ 0,8	1,5+ 0,5	15,3%*
Нарушения ходьбы	1,4+ 0,2	2,6+ 0,3	85,7%*
Аксиальные нарушения	1,5+ 0,1	1,7+0,2	13,3%*

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Таблица 4.6.

Динамика когнитивных функций по данным MMSE у пациентов с различной степенью тяжести по Хен-Яру (N=70)

Степень тяжести по Хен-Яру	Оценка MMSE (баллы)		Динамика Баллы (%)
	I-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	
II	28,1± 2,1	27,3± 2,4	-2,8%
III	27,4± 2,6	26,6± 3,5	-2,9%
IV	26,3± 4,0	25,9± 2,9	-1,5%
В среднем по группе	27,9 ±1,7	27,4±1,7	-1,7%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Исходная тяжесть двигательных нарушений и темп прогрессирования не влияли на динамику когнитивных нарушений. Анализ динамики двигательных функций у пациентов с различным исходным уровнем когнитивных нарушений показал, что в наибольшей степени оценка по III части UPDRS увеличилась у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, причем как за счет симптомов в конечностях, так и за счет аксиальных расстройств. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями выявлен более низкий темп прогрессирования преимущественно за счет нарастания симптомов в конечностях. У пациентов с выраженными когнитивными нарушениями чаще отмечался умеренный темп прогрессирования, преимущественно за счет симптомов в аксиальных отделах.

4.1. Динамика аффективных нарушений и ее соотношение с динамикой когнитивных расстройств

Отдельные симптомы депрессии исходно присутствовали у 74% больных, однако клинически значимая депрессия (согласно критериям МКБ-10) диагностирована лишь у 34% больных. Средний показатель шкалы депрессии Бека в течение года достоверно не изменился (при первом осмотре составил $17,5 \pm 3,0$, при втором осмотре - $17,6 \pm 3,0$ баллов).

Оценка шкалы депрессии Бека коррелировала с показателем шкалы Шваба и Ингланда ($R=-0,41$; $p=0,009$), с результатом оценки теста на свободные ассоциации ($R=0,63$; $p=0,03$).

При сопоставлении показателей шкалы Хен-Яра и шкалы депрессии Бека статистически достоверной зависимости не выявлено (таблица 4.7).

Таблица 4.7.

Динамика аффективных функций по данным шкалы депрессии Бека у пациентов с различной степенью тяжести по Хен-Яру(N=70)

Степень тяжести по Хен-Яру	Оценка аффективных расстройств (баллы)		Динамика Баллы (%)
	I-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	
II	14,6± 7,5	14,5± 7,8	-0,6%
III	16,0± 9,0	16,0± 7,2	0
IV	19,5± 3,3	19,0 ±2,9	-2,5%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (P< 0,05).

У пациентов с быстрым темпом прогрессирования двигательных нарушений средняя оценка аффективных расстройств составила 13,7±9,0 баллов, а с медленным темпом прогрессирования 17,3±8,2 баллов (различие не было статистически достоверным).

Таким образом, в течение года аффективный статус у большинства пациентов был стабилен. Более того, у больных с исходно легкими когнитивными нарушениями отмечено улучшение аффективной симптоматики. В то же время у пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями наблюдалось достоверное нарастание аффективных нарушений (таблица 4.8).

Оценка MMSE не зависела от наличия или отсутствия депрессии (таблица 4.9.).

Таблица 4.8.

Динамика депрессивной симптоматики у больных с различной исходной степенью когнитивных нарушений

Шкала депрессии Бека Степень когнитивных нарушений	I-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	Динамика, Баллы (%)
Легкие	14,5± 7,7	12.0±0	-17,2%
Умеренные	16,1± 10,4	16,0± 7,1	-0,6%
Выраженные	19,5± 5,8	20,7 ±6,1	6,1%*

Таблица 4.9.

Динамика когнитивных функций по данным MMSE у пациентов с исходно аффективными расстройствами (N-70)

Оценка аффективных расстройств Шкала депрессии Бека	Оценка MMSE (баллы)		Динамика Баллы (%)
	I-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	
Без депрессии	27,2±3,2	26,9±1,0	-1%
С депрессией	27,9±2,1	27,5±2,0	-1,4%

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

Исходная выраженность депрессивной симптоматики не влияла на скорость прогрессирования когнитивных нарушений

4.2. Динамика психотических нарушений и ее соотношение с динамикой когнитивных расстройств

У 14,7% от общего числа больных) БП при первом осмотре отмечены психотические нарушения (ПН). В это число входило 10 мужчин и 5 женщин в возрасте от 51 до 83 лет. Длительность заболевания варьировала от 2 до 22 лет (в среднем $4,4 \pm 1,3$ лет). Через год у 5 пациентов психотические нарушения регрессировали, но у 5 пациентов появились вновь. Общее число пациентов с ПН осталось неизменным. Из 5 новых случаев появления ПН-3 пациента с умеренными когнитивными нарушениями, 2 пациента с выраженными когнитивными нарушениями. Средняя оценка по шкале психотических нарушений оставалась стабильной, как и структура ПН. (таблица 4.10). У большинства больных возникновение психотических нарушений было связано с изменением или увеличением дозы агонистов дофаминовых рецепторов и холинолитиков. Ни в одном случае психотические нарушения не были связаны с увеличением дозы леводопы. ПН носили преходящий характер и на момент осмотра их не было. ПН возникали в момент изменения схемы лечения и в последующем купировались с изменением схемы терапии.

У 5 (33,3%) больных при первом осмотре и у 4 (26,6%) при втором осмотре отмечены иллюзии и «малые» галлюцинации. Иллюзии представляли собой искаженное или неверное восприятие реальных предметов. Многие больные принимали очертания деревьев, предметы в комнате за фигуры людей, животных, видели лица людей среди кустов. «Малые» галлюцинации были представлены ощущениями «присутствия» или «прохода» (больным казалось, что кто-то стоит у них за спиной или сбоку от них, заглядывает через плечо, проходит мимо них). Иллюзии и малые галлюцинации обычно возникали на фоне сохранной критики. У 7 (46,6%) больных при первом осмотре и у 7 (46,6%) при втором осмотре ПН представляли собой изолированные зрительные галлюцинации и

описывались больными как движущиеся или статические образы знакомых и незнакомых людей, животных, присутствующих в комнате.

Таблица 4.10.

Структура психотических нарушений у больных БП

Вид психотических нарушений	% от общего числа больных с ПН	
	1-осмотр	II-осмотр
Иллюзии и малые галлюцинации	33,3	26,6
Зрительные галлюцинации	46,6	46,6
Слуховые галлюцинации	13,3	20
Тактильные галлюцинации	6,6	6,6
Параноидный синдром	0	0
Делирий	0	0

Больные сохраняли критику к своим видениям, их сознания не нарушалось, а поведение существенным образом не менялось («доброкачественный» галлюциноз).

Зрительные галлюцинации сочетались с галлюцинациями других - модальностей слуховыми у 2 (13,3%) больных при первом осмотре и у 3 (20%) больных при втором осмотре или тактильными у 1(6,6%) больных при первом осмотре, также при втором осмотре. Больные со слуховыми галлюцинациями видели и разговаривали с членами семьи, умершими родственниками, слышали пугающие звуки, звуки шагов, звонка в дверь, что заставляло их прятаться или искать кого-то. У большинства больных развитие ПН можно было связать с приемом противопаркинсонических средств. Критериями зависимости развития психотических нарушений от лекарственного препарата считались: 1) развитие психотических нарушений в течение 4 недель после начала приема и или существенного увеличения дозы препарата; 2) регресс психотических нарушений после отмены препарата или снижения его дозы.

Больные с ПН и без ПН имели сопоставимый возраст и длительность заболевания. У больных с ПН отмечена более значительная динамика оценки по III части UPDRS в течение года, чем у больных без ПН (таблица 4.11), что свидетельствует о более быстром темпе прогрессирования.

Таблица 4.11.

Сопоставление выраженности двигательных расстройств у больных с психотическими нарушениями и без них

Показатели	Больные без ПН М±σ			Больные с ПН М±σ		
	1-осмотр	II-осмотр	Динамика, Баллы (%)	I-осмотр	II-осмотр	Динамика, Баллы (%)
Степень тяжести по Хен-Яру, (баллы)	2,3±7,3	2,5± 6,9	8,6%	2,4± 3,2	2,7± 4,8	12,5%*
Оценка по UPDRS-III, (баллы)	39,2±8,5	44,5±8,9	11,9%*	37,9±6,1	43,8±7,3	13,5%*

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Кроме того, у больных с ПН к концу года отмечена более выраженная негативная динамика зрительно-пространственных и регуляторных функций. Суммарная оценка (по ШДМ), а также показатели субтестов «инициация и perseverация», «концептуализация» у пациентов с ПН при первом и втором осмотре хуже, чем у пациентов без ПН (таблица 4.12).

Таблица 4.12.

**Сопоставление данных нейропсихологического обследования у больных
БП с психотическими нарушениями и без них**

Нейропсихологические тесты	Больные с ПН I-осмотр M±σ	I-осмотр M±σ	Динамика, баллы (%)	Больные без ПН I-осмотр M±σ	II-осмотр M±σ	Динамика, баллы (%)
Зрительно-пространственные функции Тест рисования часов, баллы	6,4± 1,9	6,1 ± 1,6	-0,3(4,6%)*	8,4 ± 1,9	8,3 ± 1,6	-0,1(1,1%)
Память Немедленное воспроизведение	6,3± 1,5	6,2± 2,0	-0,1(1,5%)	6,6± 2,0	5,9±1,8	-0,7(10,6%)
Отсроченное воспроизведение	10± 2,1	9,3±2,2	-0,7(7%)*	9,5± 1,9	9,4± 2,1	-0,1 (-1,4%)
Узнавание	6,7 ±2,8	6,7± 2,1	0	6,7± 1,8	6,2± 1,5	-0,5(-7,4%)
Речевая активность	21,8± 7,4	20,0± 6,3	-1,8 (7,4%)*	24,2± 6,5	24,0± 7,1	-0,2(0,9%)
Свободные ассоциации	16,2±7,5	17,3± 6,1	1,1(6,7%)*	14,2± 6,2	13,8± 6,1	-0,4(2,8%)
Глаголы Растения	15,2±7,5	16,3±4,9	1,1(7,2%)*	15,0± 8,4	14,4± 6,7	-0,6(4%)
Слова на «л»	8,6± 4,4	7,9± 5,2	-0,7(8,1%)	10,6± 5,0	12,2± 5,2	1,6(15%)*
ШДМ, баллы Внимание	35,9± 1,1	35,6± 1,3	-0,3(-0,8%)	35,4± 0,7	35,1± 1,1	-0,3(-0,8%)
Инициация и персеверация	21,9± 0,2	20,3± 1,7	-1,6(-7,3%)*	20,8± 0,3	20,5± 0,9	-0,3(-1,4%)
Конструктивный праксис	6,0± 0,2	5,9± 0,4	-0,1 (-1,6%)	5,8± 0,5	5,7± 1,2	-0,1 (-1,7%)
Концептуализация	34,9± 5,1	35,2± 6,1	-3,1(-8,1%)*	38,1± 1,2	33,3± 2,7	-1,6(4,5%)*
Память	24,3± 1,8	23,5± 1,8	-0,5 (-2%)	23,1± 1,7	22,9± 1,6	-0,1(-0,4%)
Суммарный балл	123,2± 9,1	120,3± 9,1	-2,9(-2,1%)*	120,1± 3,5	119,1±4,2	-1,0(-0,8%)
Аффективные расстройства Шкала депрессии Бека, баллы	17,4± 9,3	17,9± 8,9	0,5(2,8%)*	16,8± 8,7	17,1± 6,4	0,3(1,7%)

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны (p< 0,05).

4.3. Динамика вегетативных нарушений и ее соотношение с динамикой других симптомов БП степенью тяжести по Хен-Яру (N-70)

Анализ динамики вегетативных симптомов у больных с различной степенью тяжести по Хен-Яру показал, что выраженность вегетативной дисфункции закономерно нарастала с увеличением степени тяжести заболевания (таблица 4.13).

Таблица 4.13.

Нарушения вегетативных функций у больных с разной степенью тяжести по Хен-Яру (N-102)

Вегетативные нарушения	Степень тяжести по Хен-Яру			
	Всего (%)	II- степень	III-степень	IV-степень
Дисфункция желудочно-кишечного тракта Запор	60(58,8%)	26 (44%)	31(58,8%)	3 (50%)
Затруднение дефекации Тяжесть в животе после еды	31 (51,8%)	11 (40%)	18(52%)	2 (50%)
Нарушение мочеиспускания Нейрогенное нарушение	50(49%)	21(42%)	27(50%)	2(48%)
Учащенное мочеиспускание в ночное время с императивными позывами	48(47%)	27(39%)	18(47%)	3(45%)
затруднение при опорожнении	28(27,4%)	5(17,8%)	12(27,3%)	11(26%)
Эпизодическое недержание	16(15,6%)	1(8%)	8(15,5%)	7(15,2%)
Ортостатическая гипотензия	22(21,5%)	1(18,5%)	12(21,7%)	11(21,3%)
Гипогидроз	42(41,1%)	9(39,2%)	18(42,8%)	15 (41,9%)
Себорея	49(48%)	29(40%)	17(48,2%)	3 (47,9%)
Снижение массы тел	51(50%)	28(54,9%)	21(51,1%)	2 (49,9%)

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Общая выраженность вегетативных нарушений коррелировала с длительностью заболевания ($R=0,34$; $p < 0,05$).

В течение года средняя оценка по шкале вегетативных нарушений осталась стабильной (с $7,9 \pm 3,0$ vs $8,6 \pm 2,6$). Динамика через год составила 0,7 баллов (10%).

Негативная динамика вегетативных нарушений отмечена лишь у пациентов, которые при включении имели IV степень тяжести по Хен-Яру (таблица 4.14).

Таблица 4.14.

Динамика вегетативных функций по данным шкалы вегетативных нарушений у пациентов с различной степенью тяжести по Хен и Яру через год

Степень тяжести по Хен-Яру	Шкала вегетативных нарушений		Динамика Баллы (%)
	I-осмотр M±σ	II-осмотр M± σ	
II	6,9± 3,0	7,7± 3,0	0,8(11,5%)
III	7,5± 2,8	8,0± 2,8	0,5 (6,6%)
IV	9,0± 2,0	12,0 ±2,9	3 (33,3%)*

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$).

У пациентов с быстрым темпом прогрессирования двигательного дефекта исходная средняя оценка вегетативных нарушений составила $6,9 \pm 3,2$ баллов, с медленным темпом прогрессирования $7,5 \pm 2,5$ баллов (различие статистически не достоверно).

При исходно легких и умеренных когнитивных нарушениях вегетативные функции оставались стабильными в течение года. У больных с

выраженными когнитивными нарушениями показатель шкалы вегетативных нарушений увеличился в среднем на 1,3 балла ($p < 0,05$) (таблица 4.15).

Таблица 4.15.

Выраженность когнитивных нарушений от степени вегетативной симптоматики

Шкала вегетативных нарушений, баллы	Легкие		Умеренные		Выраженные	
	I-осмотр	II-осмотр	I-осмотр	II-осмотр	I-осмотр	II-осмотр
	M±σ		M±σ		M±σ	
	6,3±2,9	6,4± 1,9	7,3±' 2,7	7,9± 2,9	8,3± 3,1	9,6± 3,2*

Примечание: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, динамика вегетативных нарушений зависела от исходной тяжести двигательных и когнитивных нарушений.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, клинически проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральными нарушениями, а также нарушениями вегетативных и психических функций. Существующие противопаркинсонические средства оказывают преимущественно симптоматический эффект. Поэтому даже на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии происходит нарастание двигательных и немоторных проявлений болезни Паркинсона. Однако их темп прогрессирования может быть переменчивым. В данном исследовании на основании динамического наблюдения за 70 пациентами с БП в течение года получены данные о развитии моторных и немоторных проявлений в течение года в их взаимодействии, а также о факторах, влияющих на быстроту их прогрессирования. Имеющиеся в литературе данные о темпе прогрессирования основных двигательных симптомов относятся преимущественно к ранним стадиям БП и получены в плацебо-контролируемых исследованиях противопаркинсонических препаратов при оценке группы пациентов, получавших плацебо. По данным этих исследований, средняя оценка по III (двигательной) части UPDRS в течение года увеличивалась на 5,2-8,9 баллов. В нашем исследовании степень нарастания двигательного дефекта за 1 год на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии была меньше, чем на фоне применения плацебо, и составила 3,2 балла. Полученные нами результаты в целом соответствуют результатам исследования Schräg A. и соавт. (2007), согласно которым оценка по III части UPDRS у пациентов с БП, находящихся на противопаркинсонической терапии, в течение года увеличивается на 2,9 баллов [243]. По нашим данным, оценка по шкале Хен-Яра в течение года увеличилась у 11,1% больных, в том числе у 33% пациентов со 2-й степенью тяжести и только у 7,6% пациентов с третьей степенью тяжести. Эти данные

отражают нелинейность изменений при оценке по шкале Хен-Яра, что препятствует использованию этой шкалы для оценки темпа прогрессирования заболевания. Изменения по III части UPDRS более точно по нашим данным отражают динамику двигательных функций.

Мы не отметили зависимости динамики оценки по III части UPDRS от исходной тяжести двигательного дефекта, оцениваемого по UPDRS или шкале Хен-Яра. Ранее Goetz CG. и соавт. показали, что у пациентов со 2 степенью тяжести по Хен-Яру прогрессирование двигательного дефекта происходит быстрее, чем у пациентов с 3-й степенью тяжести, при одинаковой продолжительности заболевания. Таким образом, эти результаты показывают, что ускорение прогрессирования двигательного дефекта по мере прогрессирования заболевания не происходит.

Мы не отметили также зависимости темпа прогрессирования от возраста, пола, формы, длительности заболевания, стороны дебюта, набора принимаемых противопаркинсонических препаратов и их дозы. В более раннем исследовании Ransmayr с соавторами показали, что скорость увеличения оценки по III части UPDRS коррелирует с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Однако в других исследованиях подобной закономерности, как и в нашем исследовании, выявить не удалось. В то же время, подобно другим авторам, мы отметили зависимость скорости прогрессирования двигательного дефекта от исходной выраженности когнитивных нарушений. Но, в отличие от Burn D. с соавт. (2006), которые показали, что в течение года скорость прогрессирования у пациентов с БП с деменцией выше, чем у пациентов без деменции (4,9 vs. 2,6 баллов по III части UPDRS), мы не отметили зависимости темпа прогрессирования от наличия деменции. Наибольший темп прогрессирования, по нашим данным, отмечался у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Вместе с тем, мы отметили, что у больных с различной исходной выраженностью когнитивных нарушений прогрессирование симптомов качественно различается. У больных с легкими и умеренными когнитивными

нарушениями прогрессируют главным образом симптомы в конечностях. У больных с выраженными когнитивными нарушениями преимущественно нарастают аксиальные двигательные расстройства.

У большинства больных с БП выявляются когнитивные нарушения, однако их динамика изучена недостаточно. По нашим данным, оценка по Шкале краткого исследования психического статуса в течение года в целом по группе оставалась относительно стабильной и снизилась всего на 0,5 балла. По данным Ешге М., и Аагэкпс! О. (2007), в среднем скорость снижения оценки по Шкале краткого исследования психического статуса у недементных больных составила 1 балл в год, у пациентов с деменцией - 2,3 балла в год. Разницу между данными Ешге М. и Аагз!апс! О. (2007) и нашими данными можно объяснить различиями в выборке пациентов. В нашем исследовании преобладали пациенты с более короткой продолжительностью заболевания (в среднем около 5 лет), тогда как в исследовании преобладали пациенты с большей длительностью заболевания. Вместе с тем, подобно этим авторам, мы отметили, что у пациентов с более выраженными когнитивными нарушениями скорость нарастания когнитивных нарушений была выше, чем у пациентов с легкими когнитивными нарушениями

Темп прогрессирования когнитивных нарушений можно оценивать и по скорости конверсии умеренных когнитивных нарушений в деменцию и легких когнитивных нарушений - в умеренные. По нашим данным в течение года у 70,5% пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями развились умеренные когнитивные нарушения, а у 12% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями развилась деменция. Соответственно если исходно деменция выявлена у 28% от общего числа больных, то через год - у 37%. В целом, это соответствует данным мета-анализа 13 исследований, показавшего, что средняя распространенность деменции при БП составляет 31,5%. Данные о темпе конверсии умеренного когнитивного расстройства в деменцию в целом соответствуют результатам

Caviness J.N., и Driver-Dunckley E., (2007), согласно которым темп конверсии умеренных когнитивных нарушений в деменцию у больных с БП составляет около 15%, то есть примерно тот же, что и у больных с болезнью Альцгеймера. Примерно тот же результат был получен Степкиной Д.А. (2008) которая выявила трансформацию умеренных когнитивных расстройств в деменцию у 55,6%, больных наблюдаемых в течение 2-5 лет.

По нашим данным, предикторами развития деменции у пациентов с БП могут служить пожилой возраст, когнитивные нарушения в зрительно-пространственной и регуляторной сферах, а также психотические и выраженные вегетативные нарушения. Это частично подтверждает данные Williams-Gray С.Н. и соавт. (2007), согласно которым более быстрое когнитивное снижение предсказывают тесты на копирование фигур и речевую активность.

В нашем исследовании у более пожилых больных отмечалось более быстрое снижение памяти и зрительно-пространственных функций. По мере общего нарастания когнитивного дефекта мы отметили видоизменения нейропсихологического профиля. Если у пациентов с исходно легкими и умеренными когнитивными нарушениями отмечена отрицательная динамика преимущественно за счет нарастания нейродинамических и регуляторных расстройств, то у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями она происходила за счет усугубления как нейродинамических и регуляторных, так и операциональных расстройств. В отличие от некоторых других авторов (Bronnick К., и соавт. 2008), отметивших более выраженное когнитивное снижение у пациентов с акинетико-ригидной формой мы не выявили зависимости скорости прогрессирования заболевания от формы заболевания. Как и в других исследованиях (Hughes Т., 2000), мы не отметили связи между скоростью нарастания когнитивных нарушений от пола и длительности заболевания. Исходная тяжесть двигательных нарушений и темп прогрессирования не влияли на динамику когнитивных нарушений.

Взаимоотношения аффективных и когнитивных нарушений остаются недостаточно изученными. По данным различных исследований, частота депрессии у больных с БП варьирует в широких пределах от 10-70%. В нашем исследовании отдельные симптомы депрессии исходно присутствовали у 74% больных, однако клинически значимая депрессия (согласно критериям МКБ-10) диагностирована лишь у 34% больных.

Мы не обнаружили зависимости наличия и выраженности депрессии от стадии заболевания, и в течение года в целом по группе выраженность депрессивной симптоматики оставалась стабильной. В то же время динамика аффективных нарушений зависела от исходной выраженности когнитивных нарушений, и у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями оценка по шкале депрессии Бека выросла. Ранее аналогичный результат был получен. В то же время, вопреки данным Burn D. и соавт., мы не отметили влияния исходной выраженности депрессивной симптоматики на скорость прогрессирования двигательных и когнитивных нарушений.

Психотические нарушения в нашем исследовании отмечены у 14,7% больных и были представлены зрительными галлюцинациями, иллюзиями и бредом. Хотя формально в большинстве случаев психотические нарушения провоцировались приемом противопаркинсонических препаратов, (чаще всего назначением или увеличением дозы агонистов дофаминовых рецепторов и холинолитиков), ни по спектру принимаемых препаратов, ни по их дозе пациенты с психотическими нарушениями не отличались от пациентов, у которых не было психотических нарушений. Это указывает на то, что в значительной мере развитие психотических нарушений объясняются не столько действием противопаркинсонических препаратов, сколько предрасположенностью, складывающейся по мере развития заболевания. Предикторами риска развития психотических нарушений являются когнитивные расстройства и пожилой возраст. В нашем исследовании у 60% больных с психотическими нарушениями выявлялась деменция, у 40% больных - умеренные когнитивные нарушения.

Мы показали, что по мере прогрессирования заболевания происходит закономерное нарастание как двигательных и когнитивных, так и вегетативных нарушений. В то же время, мы не отметили тесной взаимосвязи между динамикой вегетативных и двигательных нарушений. Только у пациентов, при включение в исследование имевших IV степень тяжести по шкале Хен-Яра, отмечено прогрессирование вегетативных нарушений, что может указывать на ускоренное нарастания вегетативных нарушений на поздних стадиях заболевания. Об этом же свидетельствует взаимосвязь между динамикой вегетативных и когнитивных нарушений. Если у больных с исходно легкими и умеренными когнитивными расстройствами вегетативные расстройства оставались стабильными в течение года, то у пациентов с исходно более выраженными когнитивными нарушениями нарастали. Ранее на связь вегетативных и когнитивных нарушений указывали работы. Связь между когнитивными и вегетативными нарушениями может быть опосредована разными механизмами. С одной стороны, нейрокардиоваскулярная нестабильность может способствовать дополнительному ишемическому поражению головного мозга или запускать механизм отложения амилоида в мозге. С другой стороны, когнитивные и вегетативные нарушения могут развиваться параллельно - вследствие поражения одних и тех же структур (например, поясной извилины).

В заключение следует отметить, что хотя прогрессирование БП в первую очередь связано с нарастанием двигательных нарушений и развитием обездвиженности пациентов, наши данные показывают, что в прогностическом плане важным предиктором прогрессирования заболевания оказалась выраженность когнитивных нарушений, которая коррелирует с динамикой как двигательных, так и аффективных и вегетативных нарушений. Таким образом, выраженность когнитивных нарушений и их динамика являются важнейшими фактором, отражающим гетерогенность БП, связанную с различием в темпе прогрессирования различных клинических проявлений заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, основными клиническими проявлениями которого служат гипокинезия, ригидность, тремор покоя, поструральные нарушения, которые по мере прогрессирования заболевания нарастают и в конечном итоге ведут к обездвиженности пациентов. Современная противопаркинсоническая терапия носит преимущественно симптоматический характер и, по-видимому, не влияет на текущий процесс дегенерации. Поэтому даже при оптимальном на сегодняшний день лечении со временем неизбежно развивается инвалидизация пациента. Помимо классических двигательных нарушений, причиной инвалидизации может быть широкий спектр немоторных расстройств (психических, вегетативных, сенсорных). Ядром психических расстройств служат когнитивные нарушения, которые выявляются, начиная с ранней стадии заболевания и первоначально бывают легкими и умеренными, но по мере прогрессирования заболевания имеют тенденцию к нарастанию и на поздней стадии заболевания достигают степени деменции почти у 80% пациентов. По мере прогрессирования заболевания когнитивные и связанные с ними другие психические нарушения (например, аффективные или психотические) могут выходить в клинической картине на первый план, в наибольшей степени усложняя уход за пациентами. В то же время темп прогрессирования клинических проявлений, как двигательных, так и особенно немоторных проявлений при БП остается плохо изученным, что затрудняет определение прогноза заболевания и планирование долгосрочной терапии заболевания.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке динамики двигательных и когнитивных нарушений у больных болезнью Паркинсона в течение года на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии.

В исследование были включены 70 больных с БП, диагноз которой ставился в соответствии с клинико-диагностическими критериями Банка

головного мозга общества БП Великобритании. Через 1 год повторно обследовано 70 больных с БП. В число повторно обследованных входили 35 мужчин и 35 женщины, средний возраст которых к началу исследования составил $64,6 \pm 9,7$ лет. Продолжительность заболевания колебалась от 2 до 8 лет и в среднем составила $5,2 \pm 3,2$ лет (средний возраст к началу заболевания составил $56,4 \pm 8,5$ лет). Средняя оценка по шкале Хен-Яра составила $2,7 \pm 0,5$ балла.

Оптимальная коррекция противопаркинсонической терапии определялась по достижению максимально возможной двигательной активности при условии хорошей переносимости и низком риске развития флуктуаций и дискинезий. Несмотря на лечение, по шкале Хен-Яра через год степень тяжести увеличилась у 11,1% больных, у 33,3% пациентов со 2-й степенью тяжести и только у 7,6% пациентов с третьей степенью тяжести.

Оценка по III части UPDRS увеличилась в среднем по группе на 3,2 балла с $38,3 \pm 6,8$ до $41,5 \pm 6,7$ баллов (8,3%). Условно мы выделили 2 группы пациентов: с быстрым темпом прогрессирования, у которых оценка по III части UPDRS через 1 год увеличилась на 5 и более баллов, и с медленным темпом прогрессирования оценка увеличилась, менее чем на 5 баллов. С быстрым темпом прогрессирования выявлено 25% пациентов, с медленным темпом прогрессирования 75% пациентов. Указанные группы не отличались по возрасту, полу, форме, длительности, стороне дебюта заболевания. Между группами не было также различий в наборе принимаемых противопаркинсонических препаратов и в дозе за исключением дозы леводопы, которая у больных при быстром прогрессировании была выше, что отражает более значительную тяжесть заболевания.

В течение года отмечена негативная динамика всех трех основных симптомов гипокинезии, тремора, ригидности. В то же время выраженность аксиальных нарушений в целом по группе не претерпела статистически достоверных изменений.

Когнитивные нарушения с отклонением показателей выполнения хотя бы одного нейропсихологического теста от возрастного норматива выявлены у 95% обследованных больных.

У 16,6% пациентов выявлены легкие когнитивные нарушения. Как показал качественный нейропсихологический анализ, у них преобладали нарушения нейродинамики, проявляющиеся замедленностью, аспонтанностью, снижением работоспособности, быстрой истощаемостью, колебаниями внимания, импульсивностью, трудностью вхождение в задание в тестах, предусматривающих ограничение времени.

У 54,9% пациентов отмечено умеренное когнитивное расстройство. Установлена гетерогенность их нейропсихологического профиля, у 87,5% из них преобладали регуляторные расстройства: снижение речевой активности, особенно в тесте на фонетически опосредованные ассоциации, снижение памяти с дефектом воспроизведения, но сохранным узнаванием и опосредованным запоминанием. У 3,3% пациентов отмечались относительно изолированные зрительно-пространственные нарушения, выявляемые в тесте «рисования часов». У 8,9% пациентов преобладали мнестические нарушения, связанные с дефектом воспроизведения, опосредованного запоминания и узнавания, а также снижение в тесте на семантически опосредованные ассоциации.

У 28,4% пациентов отмечены выраженные когнитивные нарушения. В соответствии с критериями МКБ-10 у них была диагностирована деменция. По нейропсихологическому профилю пациенты с выраженными когнитивными нарушениями укладывались в 4 подгруппы: 1) с преобладанием дизрегуляторных нарушений 93,1% пациентов, 2) с преобладанием мнестических нарушений 13,7% пациентов, 3) с преобладанием зрительно-пространственных нарушений 10,3% пациентов, 4) со смешанным профилем у 13,7% пациентов. Таким образом, и на стадии УКР, и на стадии деменции в нейропсихологическом профиле преобладали дизрегуляторные когнитивные нарушения, тем не менее у некоторой части больных отмечался профиль

более характерный для болезни Альцгеймера. Из 17 больных с исходно легкими когнитивными нарушениями через 1 год у 70,5% из них отмечен переход к умеренному когнитивному расстройству, тогда как у 5 когнитивные нарушения остались легкими. Из 35 больных с умеренным когнитивным расстройством через год у 12% больных отмечена конверсия в деменцию. Нарастающие отклонения при проведении тестов на внимание, речевую активность, инициацию и персеверацию свидетельствуют об усилении нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений, которые могут быть связаны с усилением лобной дисфункции.

Динамика когнитивного снижения зависела от исходной тяжести когнитивных нарушений у пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями через год показатели некоторых тестов улучшились (тесты на речевую активность и память), в то же время отмечено ухудшение результатов тестов на зрительно-пространственные и нейродинамические функции. У пациентов с исходно умеренными когнитивными нарушениями ухудшились показатели, как общей оценки когнитивных функций, так и результаты тестов, оценивающих зрительно-пространственные, нейродинамические и мнестические функции. У пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями отмечено наиболее быстрое снижение, выявляемых в тестах на большинство когнитивных функций.

По мере прогрессирования заболевания отмечена трансформация нейропсихологического профиля. У пациентов с исходно легкими когнитивными нарушениями отмечена умеренная отрицательная динамика за счет нарастания нейродинамических расстройств. У пациентов с исходно умеренными когнитивными нарушениями преимущественно ухудшились показатели нейропсихологических тестов, оценивающих регуляторные функции. У пациентов с выраженными когнитивными нарушениями отмечена значительная отрицательная динамика за счет усугубления как нейродинамических и регуляторных, так и операциональных нарушений.

Исходная тяжесть двигательных нарушений и темп их прогрессирования не влияли на динамику когнитивных нарушений. Анализ динамики двигательных функций у пациентов с различным исходным уровнем когнитивных нарушений показал, что в наибольшей степени оценка по III части UPDRS увеличилась у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, причем как за счет симптомов в конечностях, так и за счет аксиальных расстройств. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями выявлен более низкий темп прогрессирования преимущественно за счет нарастания симптомов в конечностях. У пациентов с выраженными когнитивными нарушениями чаще отмечался умеренный темп прогрессирования двигательных нарушений, преимущественно за счет симптомов в аксиальных отделах.

Депрессия - один из частых немоторных проявлений БП. Отдельные симптомы депрессии исходно присутствовали у 74% больных, однако клинически значимая депрессия (согласно критериям МКБ-10) диагностирована лишь у 34% больных. Средний показатель шкалы депрессии Бека в течение года достоверно не изменился.

Таким образом, в течение года аффективный статус у большинства пациентов был стабилен. Более того, у больных с исходно легкими когнитивными нарушениями отмечено улучшение аффективной симптоматики. В то же время у пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями наблюдалось достоверное нарастание аффективных нарушений. Исходная выраженность депрессивной симптоматики не влияла на скорость прогрессирования двигательных или когнитивных нарушений.

Психотические нарушения при первом осмотре отмечены у 14,7% больных с БП. Через год у 5 пациентов психотические нарушения регрессировали, но у 5 пациентов появились вновь. Средняя по группе оценка по шкале психотических нарушений оставалась стабильной, как и структура ПН. У большинства больных возникновение психотических

нарушений было связано с изменением или увеличением дозы агонистов дофаминовых рецепторов и холинолитиков. Ни в одном случае психотические нарушения не были связаны с увеличением дозы леводопы. У больных с ПН к концу года отмечена более выраженная негативная динамика зрительно-пространственных и регуляторных функций.

Анализ динамики вегетативных симптомов у больных с различной степенью тяжести по Хен-Яру показал, что исходная выраженность вегетативной дисфункции закономерно нарастала с увеличением исходной степени тяжести заболевания по Хен-Яру. В течение года средняя оценка по шкале вегетативных нарушений осталась стабильной. Негативная динамика вегетативных нарушений отмечена лишь у пациентов, которые при включении имели IV степень тяжести по Хен-Яру.

При исходно легких и умеренных когнитивных нарушениях вегетативные функции оставались стабильными в течение года. Однако у больных с выраженными когнитивными нарушениями показатель шкалы вегетативных нарушений достоверно увеличился.

Таким образом, проведенное исследование показало, что на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии у больных БП продолжается нарастание двигательных, когнитивных и вегетативных нарушений. При этом прогрессирование двигательных и когнитивных нарушений происходит относительно независимо друг от друга, поскольку наибольший темп прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений выявлялся в разных группах больных. Тем не менее, определенная взаимосвязь между динамикой когнитивных и двигательных нарушений была выявлена: так, у пациентов с исходно умеренными нарушениями отмечался наибольший темп прогрессирования двигательных функций, а качественной особенностью пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями являлось преимущественное нарастание двигательных симптомов в аксиальных отделах.

Выявлена также взаимосвязь когнитивных и аффективных нарушений. При этом исходная тяжесть аффективных нарушений существенно не влияла на динамику когнитивных расстройств. В то же время исходная выраженность когнитивных нарушений была предиктором прогрессирования аффективных расстройств: только у пациентов с исходно выраженными когнитивными нарушениями отмечена отрицательная динамика депрессивной симптоматики.

У пациентов с психотическими нарушениями, с одной стороны, отмечен более быстрый темп прогрессирования двигательных нарушений, с другой стороны, более быстрое нарастание зрительно-пространственных и регуляторных когнитивных нарушений.

Прогрессирование вегетативных симптомов также происходило параллельно нарастанию когнитивных нарушений, при этом более четко отрицательная динамика вегетативных симптомов проявлялась у больных с исходно выраженными когнитивными нарушениями.

В заключение следует отметить, что хотя прогрессирование БП в первую очередь связано с нарастанием двигательных нарушений и развитием обездвиженности пациентов, наши данные показывают, что в прогностическом плане важным предиктором прогрессирования заболевания оказалась выраженность когнитивных нарушений, которая коррелирует с динамикой как двигательных, так и аффективных и вегетативных нарушений. Таким образом, выраженность когнитивных нарушений и их динамика являются важнейшими фактором, отражающим гетерогенность БП, связанную с различием в темпе прогрессирования различных клинических проявлений заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У больных с болезнью Паркинсона на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии отмечается прогрессирование заболевания, при этом примерно у четверти пациентов выявляется быстрый темп прогрессирования двигательных нарушений.
2. Клинически значимое ухудшение когнитивных функций отмечается у 25% больных, при этом у 12% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями в течение года развивается деменция.
3. Независимо от исходной выраженности когнитивных нарушений, наибольшую отрицательную динамику у больных с болезнью Паркинсона претерпевают нейродинамические, регуляторные и зрительно-пространственные когнитивные функции.
4. Психотические нарушения провоцируются противопаркинсонической терапией у 29,4% пациентов с болезнью Паркинсона, чаще у лиц с более выраженными зрительно-пространственными и регуляторными когнитивными нарушениями. Развитие психотических нарушений предсказывает более быстрое прогрессирование как двигательных, так и когнитивных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке динамики состояния пациентов с БП следует учитывать изменения как двигательных, так и когнитивных функций. При оценке тяжести когнитивных нарушений следует применять тесты, оценивающие как нейродинамические и регуляторные, так и мнестические функции.
2. Больным с выраженными зрительно-пространственными и регуляторными нарушениями следует с осторожностью применять агонисты дофаминовых рецепторов и холинолитики в виду риска развития психотических нарушений.
3. Пациенты, склонные к развитию психотических нарушений, нуждаются в особенно тщательном наблюдении в виду более быстрого темпа прогрессирования двигательных и когнитивных расстройств. У больных с быстрым нарастанием когнитивных нарушений всегда следует оценивать выраженность вегетативных нарушений и наоборот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Артемьев Д.В. Возрастные аспекты болезни Паркинсона. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. Москва, 2014.**
2. Артемьев Д.В., Глазман Ж.М. Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона. //Достижения в нейрогериатрии. Под редакцией Яхно Н.Н., Дамулина И.В. Москва, 2010. - С. 46-60.
3. Асадуллаев М.М., Джахонгиров А.Х. Клиническая структура мозговых инсультов по материалам ретроспективного анализа. //Nevrologia, 2010. № 4(8). - С. 10.
4. Вейн А.М., Вендорова М.И., Табеева Г.Р. Моторный потенциал (обзор). //Журнал неврологии и психиатрии. М, 2011, - № 9, С. 56-61.
5. Вендорова М.И., Голубев В.Л., Садеков Р.А., Вейн А.М. Двигательные, когнитивные и аффективные расстройства при болезни Паркинсона. // Журнал неврологии и психиатрии. М, 2012, - № 3, - С. 13-17.
6. Гайгалайте В., Богуславский Дж. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше. //Инсульт, М. - 2012, - № 5, - С. 17-20.
7. Гехт А.Б., Меркулов Ю.Л., Серкин Г.В., Чикина Е.С. Возможности нейрофизиологического анализа состояния моторных функций при болезни Паркинсона. //Сб. науч. трудов VIII-Всесоюзного съезда неврологов. Казань, 2012.
8. **Глазман Ж.М. Кому и как ставить диагноз деменции? Мнение невропатолога. //Достижения нейрогериатрии. Под редакцией Яхно Н.Н., Дамулина И.В. М. 2013. - С. 61-70.**
9. Глазман Ж.М., Артемьев Д.В., Домулина И.В. и др. Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона. // Вести МГУ: Психология. М, - 2011. - № 3. - С. 25-36.
10. *Глазман Ж.М., Левин О.С.* Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. Экстрапирамидные расстройства.

Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н.Штока и др. М.:Медпресс-информ, 2010. -С. 56-73.

11. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. //Медпресс, М, 2012.
12. Голубев В.Л., Левин Я.И., Шамлинашвилли Ц.А. Латерализованные формы паркинсонизма (клинические, электроэнцефалографические и психомоторные аспекты). //Журнал неврологии и психиатрии. М. 2009. - №10.-С. 35-36.
13. Гринберг Д.А. Клиническая неврология.// М. Дпресс, 2013. - С. 513.
14. **Гусев Е.И., Гехт А.Б., Селихова М.В., Серкин Г.В. Магнитная стимуляция головного мозга в оценке эффективности лечения и реабилитация больных с болезнью Паркинсона. //Материалы научно-практической конференции «Болезнь Паркинсона». - М. 2014.**
15. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium medicum 2004; 2: 138—141.
16. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium medicum 2011; 2: 138—141.
17. Данилова Н.Н. Психофизиология/ Н.Н. Данилова - М.: Аспект Пресс, 2002 - С.373.
18. Дорофеева, Я.А. Меерсон - СПб.: Стройлеспечать, 2009 - 284 с.16
19. Елисеев О.М., Ощенко Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания и современные возможности профилактики инсульта. //Терапевтический архив. - М. 2010. - № 9. - Т 74. - С. 73-77.
20. Жученко Т.Д., Вейн А.М., Голубев В.Л. Сосудистый паркинсонизм. // Журнал неврологии и психиатрии. М. - 2012. - № 4. - С. 62-65.
21. Захаров В.В. Нарушение мнестической функции при идиопатическом паркинсонизме. //Дисс. канд. мед. наук. - М. 2011.

22. Захаров В.В. Нарушения когнитивных функций при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме.//Автореф. диссерт.. .докт. мед. наук. М., 2009.- 36 С.
23. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций. //Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - № 4. - С. 69-75.
24. Захаров В.В., Хатиашвилли И.Т., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви. // Неврология. - М, 2014. - № 6. - С. 7-11.
25. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте// Неврологический журнал, 2012.-№2.
26. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте// Неврологический журнал, 2010.-№2.
27. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение//Русский медицинский журнал.- 2012.-№10.-С.573-576.
28. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2010. 176 с.
29. Каменецкий В.К. Восстановительная терапия больных с сосудистым паркинсонизмом. // Клиническая медицина. - 2011. - Т LV. - № 9. - С. 81-89.
30. Каменецкий В.К. Лечение больных сосудистым паркинсонизмом препаратами наком и мадопар. // Клиническая медицина. - М, 2009. - Т.LXII - № 4. - С. 112-115.
31. Коберская Н.Н., Зенков Л.Р., Яхно Н.Н. Когнитивный потенциал Р300 при болезни Паркинсона. //Жур. неврологии и психиатрии. М, 2012. № 8. с. 42-48.
32. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. //Киев, 2011.

33. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М., Медицина, 2009.-С.351.
34. Левин А.С., Амосова Н.А. Дифференциальная диагностика атипичного паркинсонизма. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. // Под редакцией Штока В.Н. М, 2009. - С. 71-83.
35. Левин О.С, Кулеру Х., Кортикобазальная дегенерация. //Неврологический журнал. - М, 2010. - № 6. - С. 17-23.
36. Левин О.С, Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. //Жур. неврологии и психиатрии. М, 2012. № 2. с. 54-60.
37. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. //Неврологический журнал. - М, 2008.-№4. -С. 42-51.
38. Левин О.С., Батукаева Л. А., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви.// Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2009; 5: 39-46.
39. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М, 2006.-256 с.
40. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М., 2011.-36с.
41. Левин О.С. Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения. М., 2012. -125 С.
42. Левин О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона//Атмосфера. Нервные болезни.-2011.-№2.-С. 2-8.
43. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма. Автореф. диссерт. докт. м.н. М., 2009. -36 с.
44. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция.//В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.:Медпресс-информ, 2012. -С.125-151.
45. Левин О.С., Амосова Н.А. Психотические нарушения при болезни Паркинсона // Научно-практ. Конференция при болезни Паркинсона. - М., 2009.- С. 30 -32.

46. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона.//Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2010; 6: 85-91.
47. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона.//Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2008; 6: 85-91.
48. Левин О.С., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование. //Неврологический журнал, 2012. -N5. -С.21-28.
49. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. М., 2010.
50. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Применение агонистов дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона.//Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. Под ред. В.Н.Штока. - М., 2010. — С. 48-58.
51. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М., 2009 - 216 С.
52. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии. // Успехи геронтологии - 2004, выпуск № 13 - С.94-101
53. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М., МГУ, 2000 — С.512
54. Маджидова Н.М., Маджидова Е.Н., Кенджаева Г.С. Вегетативные нарушения при сосудистом паркинсонизме. //Неврология. 2013. № 3-4 (19-20). С. 27-28.
55. Олейник Л.И. Сосудистый паркинсонизм и современные методы его лекарственного лечения. //Фельдшер и акушерка. - 2014. - № 3. - С. 33-37.
56. Практикум по общей экспериментальной и прикладной психологии. Под ред. Крылова А.А., Маничева С.А. - СПб.: Питер, 2015 - С.560

57. **Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона.//Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2015. —№3. - С.74-166.**
58. Профилактика и лечение инсультов. Рекомендации Европейской инициативной группы по проблеме инсульта. //Инсульт. Коллектив авторов. 2010. № 4. С. 3-9.
59. Садеков Р.А., Вейн А.М. Лечение паркинсонизма. // Мед.инф.агентство. М, 2012.
60. Самуэльс М. Неврология. //М, 2009. - С. 640.
61. Селихова М.В., Гусев Е.И., Коган Б.М. Обмен катехоламинов у больных с разными клиническими формами идиопатического паркинсонизма. / Жур. неврологии и психиатрии. М, 2011. № 9 (102). С. 37-40.
62. Селихова М.В., Пятницкий А.Н., Аристова Р.А. Клинические особенности течения болезни Паркинсона. //Журнал неврологии и психиатрии. М, 2012. № 1. С. 11-16.
63. Скоромец А.А. Нервные болезни. //М, 2013. - С. 551.
64. Смоленцева И.Г. Влияние агонистов дофаминовых рецепторов на двигательные и нейропсихологические расстройства у больных с болезнью Паркинсона. Автореф. дисс. канд мед. наук., М., 2000 - 24 с.
65. Суслина З.А., Танащян М.М., Ишемический инсульт: кровь. Сосудистая стенка, антиромботическая терапия. М.: Медицинская книга. 2012, 248 с.
66. Суслиной З.А. Академия инсульта. Под ред.член-корр.ЗАО РКИ «Соверо пресс», 2010. 112 с.
67. Суслиной З.А.Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2011.368 с.
68. **Федорова Н.В. Диагностика и клинические проявления болезни Паркинсона. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. //Под редакцией Штока В.Н. М, 2013. С. 36-41.**
69. Федорова Н.В. Лечение и реабилитация больных паркинсонизмом. // Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук.-М, 2008.
70. Хомская Е.Д. Нейропсихология//- СПб.: Питер, 2005 - С.496

71. Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Коган Б.М. Катехоламины и их метаболиты в мозге и моче у крыс с экспериментальным паркинсонизмом. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - М, 2009. - № 130. С. 8.
72. Шток В.Н., Левин О.С, Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. //М, 2008.
73. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. //М, 2011.
74. Шток В.Н. Лечение паркинсонизма/ В.Н. Шток, Н.В. Федорова. - М., 2012.- С.196. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина - М.: «МЕДпресс-информ», 2012 - С.608.
75. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. -М., 2008.-128 с.
76. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. //Медпресс. - М, 2009. - С. 944.
77. Штульман Д.Р., Левин О.С. Умеренные когнитивные нарушения // Неврология. Справочник практического врача. М., Мед.пресс-информ, 2005.- 4-е изд. - С. 226-229.
78. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Елкин М.Н. Прогрессирующий надъядерный паралич. //Неврологический журнал. - М, 2011. - № 6. - С 13-17.
79. Яхно Н.Н., Павлова А.И., Роговина Е.Г. Ювенильный паркинсонизм. // Неврологический журнал. - М, 2013. - № 2. - С. 23-33.
80. *Aarsland D., Cummings J.L., Larsen J.P. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2015; 16:184-191.*
81. *Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study//Arch Neurol., 2013. - V60.-P. 387-392.*

82. *Aarsland D., Bronnick K., Ehrt U.* Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2007. -V.78. -P.36-42.
83. *Aarsland O., Laake K., Larsen J.P., Janvin C.* Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72:708-712.
84. *Aarsland O., Larsen Jp., Cummings J.L., Laake K.* Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. Arch Neurol 2009a; 56:595-601.
85. ***Aarsland O., Larsen Jp., Lim N.G., Tandberg E.* Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. J Neuropsychiatry ClinNeurosci 2015b; 11:3924.**
86. *Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R., Masaki K.H., Tanner C.M., Curb J.D., Grandinetti A., Blanchette P.L., Popper J.S., Ross G.W.* (2001) Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 57:456-462
87. *Apaydin H., Ahlskog J.E., Parisi J.E., Boeye B.F., Dickson D.W.* Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. Arch Neurol 2002; 59: 102-112.
88. *Aarsland D., Cummings J.L., Larsen J.P.* Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 16:184-191.
89. *Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R., Masaki K.H., Tanner C.M., Curb J.D., Grandinetti A., Blanchette P.L., Popper J.S., Ross G.W.* (2011) Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 57: 456-462
90. *Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E.* (2010) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24:197-211
- 91.

92. Ballard C., Holmes C., McKeith I., Neill D., O'Brien J., Cairns N., et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2012; 156:1039-1045.
93. Ballard C.G., Chalmers K.A., Todd C., et al. Cholinesterase inhibitors reduces cortical amyloid-beta in dementia with Lewy bodies.//*Neurology*, 2007. - V.68. -P. 1726-1729.
94. Ballard C., Lane R., Barone P. et al. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementia. // *Int.J.Clin.Pract.*, 2006. - V.60.- P.639- 645.
95. Ballard C.G., Aarsland D., McKeith I., Gray A., Cormack F., Burn D., et al. Attention and fluctuating attention in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 3):A379.
96. Ben Shlomo Y., Churchyard A., Head J., Hurwitz B., Overstall P., Ockelford J., Lees A.J. (1998) Investigation by Parkinson's Disease Research Group of United Kingdom into excess mortality seen with combined levodopa and selegiline treatment in patients with early, mild Parkinson's disease: further results of randomised trial and confidential inquiry. *BMJ* 316:1191-1196.
97. Bey er M.K., Herlofson K., Arslan D., Larsen J.P. (2001) Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 103:7-11
98. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.K., et al. REM sleep disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 2008; 52:363-70.
99. Braak H., Del Tredici K., Bratzke H. et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages).//*J.Neurology*, 2002-V.249 (S.3)-P.1-5.
100. Bronnick K., Emre M., Lane R., et al. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease.//*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007. - V.78. -P.1064-1068.

101. *Burn* D.I., Emre M., McKeith I.G., et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease.//*Mov.disord.*, 2006. - V.21. -P.1899-1907.
102. *Burn* D.J., Rowan E.N., Allan L.M., et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies.//*Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. -V. 77. - P. 585-589.
103. *Burn* D.J., McKeith I.G. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease.//*Mov Disord* 20 (Suppl. 6) (2003), pp. 72-79.
104. *Castro-Caldas* A., *Delwaide* P., *Jost* W. et al. The Parkinson Control study: A 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease.//*Mov. Disord.*, 2006. -V. -P.
105. *Caviness* J.N., *Driver-Dunckley* E., *Connor* D.J. et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson disease. //*Mov.disord.*, 2007. -V.22. -P.1272-1277.
106. *Chaudhuri* R.L., *Healy* O.G., *Shapira* A.H. Nonmotor symptoms 01 Parkinson's disease//*Lancet Neurology* - 2006. - V.5. - P 235-245.
107. ***Churchyard* A., *Lees* A.J. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology* 2015; 49:1570-6.**
108. *Cummings* J.L. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease. //*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005. - V.76. - P. 903-904.
109. ***Deuschl* G., *Bain* P., *Brin* M. and Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the movement disorder society on tremor//*Mov. disord.*, 2013.- V.13.(Supl. 3).-PP. 2-23**
110. *Dubois* B., *Burn* D., *Goetz* C. et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force.//*Movement Disorders*, 2007. - V.22. -P. 2314-2324.

111. *Dubois B.* Resultats cognitif de l'eude Parkinson CONTROL./ZDrugs in Focus, 2004, February, P. 19-22.
112. *Duvoisin R.C.* Genetic and environmental factors in Parkinson's disease. Adv Neurol 1999; 80:161-3.
113. *Emre M., Aarsland D., Albanese A., et al.* Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease.//N. Engl. J. Med., 2004. -V. 351. - P.2509- 2518.
114. *Emre M.* Dementia associated with Parkinson's disease. // Lancet Neurol., 2003. -V.2. -P. 229-237.
115. *Emre M., Aarsland D., Brown R. et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson disease. //Mov.disord., 2007. -V.22. - P.1689-1707.
116. *Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C.W., Tanner C., Marek K* (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 351:2498-2508.
117. ***Fearnley J., Lees A.J. Parkinson's disease: neuropathology. In: Feldman H., Lane R., on behalf of the Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2014. - V.78. -P.1056-1063.***
118. *Fenelon G., Mahieux F., Huon R. Ziegler M.* Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. Brain 2000; 123(Pt 4):733- 745.
119. *Ferreri F., Agbokou C., Gauthier S.* Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease.//CMAJ, 2006. - V.175. - P.1545-1552.
120. *Fernandez H.H., Friedman J.H., Jacques C., Rosenfeld M.* Quetiapine for the treatment of druginduced psychosis in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 14:484-7.

121. *Gauthier S., Touchon J.* Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice//*Alzheimer' Disease and Related Disorders Annual, 2004.-P. 61-70.*
122. *Galvin J.E., Pollack J., Morris J.C.* Clinical phenotype of Parkinson disease dementia.//*Neurology, 2006. - V.67. -P.1605-1611.*
123. *Giladi N., Shabtai H., Gurevich T., Anca M., Sidis S., et al.* The effect of treatment with rivastigmin (Exelon) on cognitive functions of patients with dementia and Parkinson's disease. *Neurology 2001;56(Suppl. 3):A 128.*
124. *Golbe LI.* Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Mov Disord 1999; 14:6-9.*
125. *Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Stebbins G.T., Counsell C., Giladi N., Holloway R.G., Moore C.G., Wenning G.K., Yahr M.D., Seidl L.* (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord 19:1020-1028*
126. *Goetz C.G., Vogel C., Tanner C.M., Stebbins G.T.* Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology 2008, 51:811-814.*
127. *Goldman W.P., Baty J.D., Buckles V.D., Sahrman S., Morris J.C.* Cognitive and motor functioning in Parkinson's disease. *Arch Neurol 2012; 55:674-80.*
128. *Hansen L., Samuel W.* Criteria for Alzheimer disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology 2011;48: 126-32.*
129. ***Hartmann S., Mobius H.J. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy.//Int. Clin. Psychopharmacology, 2013. -V.18. -P.81-85.***
130. *Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al.* Sydney multicenter study of Parkinson's disease.//*Mov. Disord., 2005. -V.20. -P.190-199.*
131. *Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R.* (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-Ldopa-responsive problems dominate at 15 years.*Mov Disord 20:190-199*
132. *Hely M.A., Morris J.G., Traficante R., Reid W.G., O'Sullivan D.J., Williamson PM* (2009) The sydney multicentre study of Parkinson's disease:

progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:300-307

133. *Hilker R., Thomas A.V., Klein J.C., et al. Dementia in Parkinson disease: Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways.//Neurology, 2005. -V.65. -P.1716-1722.*
134. *Hobson P., Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. Age Ageing 2009; 28:39-43.*
135. *Hughes T.A., Ross H.F., Musa S., Bhattacharjee S., Nathan R.N., Mindham R.H., et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology 2000; 54: 1596-1602.*
136. *Hurtig H.L., Trojanowski J.Q., Galvin J., Ewbank O., Schmidt M.L., Lee Y.M., et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. Neurology 2010;54:1916-1921.*
137. ***Inzelberg R., Chapman J., Treves T.A., Asherov A., Kiperavasser S., Hilkevicz O., et al. Apolipoprotein E4 in Parkinson disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. Alzheimer Dis Assoc Disord 2014; 12:45-8.***
138. ***Inzellberg R. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson disease. //Mov.disord., 2013. -V.21. - P. 1375-1379.***
139. *Inzellberg R., Bonuccelli U., Schechtman E. Association between amantadine and onset of dementia in Parkinson disease. //Mov.disord., 2006. - V.21. - P.1375-1379.*
140. ***Ishii k, Yamaji S., Kitagaki H., Imamura T., Hirono N., Mori E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Neurology 2013; 53:413-6.***
141. *Lichter D.G., Wray L., Hershey L.A. Memantine may alleviate psychosis and cognitive dysfunction in dementia with Lewy bodies .//Mov.disord., 2006. - V.21.-S.13.- S.112..*

- 142. Jellinger K.A., Seppi K., Wenning G.K., Poewe W. (2014) Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. J Neural Transm 109:329-339**
- 143. Jellinger K.A., Seppi K., Wenning O.K., Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. J Neural Transm 2015; 109:329-339.**
- 144. Perry E.K., McKeith L., Thompson P., Marshall E., Kerwin J., Jabeen S., et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 199; 640: 197-202.**
- 145. Wilkinson D., Andersen H.F. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease.//Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2014. -V.24. -P.138-145.**