

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи:
УДК: 616.858-008.6-06:616.858-008.6.

ЗАХИРОВА ШАХИДА МИХАЙЛОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ
ПАРКИНСОНИЗМОМ**

5A510109 – Неврология

Диссертация написана для получения
академической степени магистра

Научный руководитель:
к.м.н., доцент
Максудова Х.Н.

Ташкент – 2018 год

АННОТАЦИЯ

Важной медицинской и социальной проблемой современности является существенное увеличение пациентов с когнитивными нарушениями [Яхно Н. Н., 2012; Frahm-Falkenberg S., 2016]. Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, сопровождающееся развитием когнитивных расстройств. В настоящее время во всем мире когнитивные нарушения при БП диагностируются несвоевременно, нередко уже на стадии деменции, когда терапевтические возможности их коррекции существенно ограничены [Лихачев С. А., 2009]. В связи с этим актуальной задачей является совершенствование диагностики когнитивных нарушений, поиск возможностей их выявления и объективизации с помощью современных методов нейровизуализации. Целью нашего исследования было, изучение особенностей когнитивных нарушений у больных паркинсонизмом с анализом клинических и нейрофизиологических показателей с последующей разработкой оптимальной терапии. Задачами исследования было, изучить клинико-неврологическую симптоматику больных с паркинсонизмом, когнитивную сферу (память, внимание, мышление) у больных паркинсонизмом с помощью тестов и шкал в сравнении с больными с ДЭ в сходной возрастной группе, изучить состояние когнитивной сферы параклиническими методами в сравнении с данными больных с ДЭ, а также, разработать вопросы оптимизации терапии когнитивных нарушений больных с паркинсонизмом. Работа выполнена на базе кафедры неврологии Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, ЦКБ ГЖК города Ташкента, 5-ГКБ, г.Ташкента. За период 2016-2018 гг. нами обследовано 49 пациентов с БП, находившихся на стационарном лечении в неврологической клинике и/или наблюдаемых амбулаторно.

ABSTRACT

An important medical and social problem of our time is a significant increase in patients with cognitive impairment [Yakhno N. N., 2012; Frahm-Falkenberg S., 2016]. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, accompanied by the development of cognitive disorders. Nowadays, cognitive impairments in PD are diagnosed out of time in the whole world, often already at the stage of dementia, when the therapeutic possibilities of their correction are significantly limited [Likhachev S. A., 2009]. In this regard, the urgent task is to improve the diagnosis of cognitive impairment, the search for opportunities to identify and objectify them with the help of modern methods of neuroimaging. The aim of our study was to study the characteristics of cognitive impairment in patients with parkinsonism with the analysis of clinical and neurophysiological indicators, followed by the development of optimal therapy. The objectives of the study were to study the clinical and neurological symptoms of patients with parkinsonism, the cognitive sphere (memory, attention, thinking) in patients with parkinsonism using tests and scales in comparison with patients with DE in a similar age group, to study the state of the cognitive sphere by paraclinical methods in comparison with data of patients with DE, as well as to develop issues of optimizing the treatment of cognitive impairment in patients with parkinsonism. The work was performed on the basis of the Department of Neurology of the Tashkent Pediatric Medical Institute, Central Clinical Hospital, city study center of Tashkent city, 5-GKB, Tashkent city. For the period 2016-2018 We examined 49 patients with PD who were hospitalized in a neurological clinic and / or observed on an outpatient basis.

ANNOTATSIYA

Zamonamizning muhim tibbiy va ijtimoiy muammolari kognitiv nuqsonli bemorlardagi sezilarli o'sishdir [Yakhno N.N., 2012; Frahm-Falkenberg S., 2016]. Parkinson kasalligi (PD) Altsgeymer kasalligidan keyingi ikkinchi keng tarqalgan neyrodejenerativ kasallik bo'lib, kognitiv buzilishlar rivojlanishi bilan birga keladi. Bugungi kunda butun dunyoda, odatda allaqachon demensiya bosqichida, ularning tuzatishning terapevtik imkoniyatlari sezilarli cheklangan bo'lsa, PDdagi kognitiv nuqsonlar tashxis qilinadi [Lixachev S. A., 2009]. Shu nuqtai nazardan, kechiktirib bo'lmaydigan vazifa - bu kognitiv buzilishning diagnostikasini takomillashtirish, ularni neyroizimatsiya qilishning zamonaviy usullari yordamida aniqlash va ob'ektivlashtirish imkoniyatlarini izlashdir. Bizning maqsadimiz, parkinsonizm kasalliklarida klinik va nevrofizyologik ko'rsatkichlarni tahlil qilish bilan optimallashtirishni takomillashtirishdan so'ng kognitiv buzuqlik xususiyatlarini o'rganishdan iborat edi. Tadqiqot maqsadi, Parkinsonizm kasalliklarida Parkinsonizmli bemorlarning klinik va Nevrologik alomatlarini, shunga o'xshash yosh guruhidagi DE bilan og'rigan bemorlarga taqqoslaganda va parazitlardan foydalanib, kognitiv sohani paraklinik usullar bilan paraklinik usullar bilan o'rganishdir. DE ning bemorlaridagi ma'lumotlar, shuningdek parkinsonizm kasalliklarida kognitiv nuqsonlarni davolashni optimallashtirish masalalarini ishlab chiqish. Ish Toshkent pediatriya tibbiyat instituti, Markaziy klinik shifoxonasi, Toshkent shahrining 5-GKB, Toshkent shahridagi shahar markazining Nevrologiya kafedrasи negizida amalga oshirildi. 2016-2018 yillar mobaynida Biz nevrologik shifoxonada yotqizilgan va / yoki ambulatoriya sharoitida kuzatilgan 49 nafar PD bilan davolanganmiz.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1.Реформирование сферы здравоохранения	11
1.2. Эпидемиология болезни Паркинсона	12
1.3. Этиология и патогенез болезни Паркинсона	14
1.4. Факторы риска развития болезни Паркинсона	17
1.5. Методы диагностики болезни Паркинсона	21
1.6. Нервно-психические расстройства при болезни Паркинсона	26
Вывод к главе I	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Клиническая характеристика материала	39
2.2. Методы исследования	42
Вывод к главе II	66
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	68
Вывод к главе III	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД - артериальное давление
- АРФ-акинетико-регидная форма паркинсонизма
- БП - болезнь Паркинсона
- ВНС - вегетативная нервная система
- ДАД- диастолическое артериальное давление
- ДЭ- дисциркуляторная энцефалопатия
- ДРФ- дрожательно-регидная форма паркинсонизма
- ЖКТ — желудочно-кишечная система
- МРТ- магнитно-резонансная томография
- МСА - множественная системная атрофия
- MMSE(minimal mental.state examination)- краткое обследование когнитивной функции
- НС - нервная система
- ОБ- опросник Бека
- ПрВН - прогрессирующая вегетативная недостаточность
- ПЭТ- позитронно-эмиссионная томография
- САД- систолическое артериальное давление
- СНД - стриато-нигральная дегенерация
- СШД - синдром Шая-Дрейджа
- УШОБП -унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона
- ЦНС - центральная нервная система
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ШДГ- шкала депрессии Гамильтона
- ЭКГ - электро-кардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Важной медицинской и социальной проблемой современности является существенное увеличение пациентов с когнитивными нарушениями [Яхно Н. Н., 2012; Frahm-Falkenberg S., 2016]. Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, сопровождающееся развитием когнитивных расстройств. В настоящее время во всем мире когнитивные нарушения при БП диагностируются несвоевременно, нередко уже на стадии деменции, когда терапевтические возможности их коррекции существенно ограничены [Лихачев С. А., 2009]. В связи с этим актуальной задачей является совершенствование диагностики когнитивных нарушений, поиск возможностей их выявления и объективизации с помощью современных методов нейровизуализации.

Наиболее часто применяемые в неврологической практике методы нейровизуализации – компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, не имеют разработанных критериев диагностики когнитивных нарушений у пациентов с БП. Появление новых методов нейровизуализации, к которым относится диффузионно-тензорная МРТ, открывает возможность на качественно ином уровне оценивать микроструктурные нарушения, ведущие к когнитивным нарушениям у пациентов с БП, неинвазивно выявлять повреждения проводящих путей головного мозга вследствие нейродегенеративного процесса. Клинических работ, исследовавших когнитивные нарушения при БП с применением диффузионно-тензорной МРТ, недостаточно. При этом большая часть исследований проведена на малочисленных группах пациентов с использованием неспецифичных для БП шкал, а полученные результаты неоднозначны и противоречивы [Ефимцев А. Ю., 2011; Hattori T., 2012; Kamagata K., 2012.; Zheng Z., 2014].

Представляется перспективным изучение возможностей транскраниальной сонографии в оценке развивающихся при БП клинических нарушений, в настоящее время использующейся для подтверждения диагноза БП при условии выявления гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС) [Федотова Е. Ю., 2010; Иллариошкин С. Н., 2014; Berg D., 2011].

Вопрос о клинических факторах, способствующих быстрому формированию когнитивных расстройств у пациентов с БП, также недостаточно изучен. Таким образом, представляется актуальным проведение исследования, направленного на выявление клинических особенностей развития когнитивных нарушений и совершенствование их диагностики у пациентов с БП.

Цель исследования: изучение особенностей когнитивных нарушений у больных паркинсонизмом с анализом клинических и нейрофизиологических показателей с последующей разработкой оптимальной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-неврологическую симптоматику больных с паркинсонизмом;
2. Изучить когнитивную сферу (память, внимание, мышление) у больных паркинсонизмом с помощью тестов и шкал в сравнении с больными с ДЭ в сходной возрастной группе;
3. Изучить состояние когнитивной сферы параклиническими методами в сравнении с данными больных с ДЭ.
4. Разработать вопросы оптимизации терапии когнитивных нарушений больных с паркинсонизмом.

Объект исследования. Для решения поставленных задач нами было обследовано 89 пациентов от 40 до 69 лет, из них 49 с БП и 40 с ДЭ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Методы исследования: в работе использовались общепринятые клинические, неврологические, нейропсихологические и инструментальные методы исследования.

Научная новизна: Показано, что прогрессирование БП сопровождается нарастанием когнитивных расстройств (особенно в сфере памяти и праксиса). Выраженность же аффективных нарушений не связана с тяжестью двигательного дефекта и отдельными проявлениями паркинсонического синдрома. Обнаружено нарастание изменений личности по мере углубления когнитивных нарушений при БП.

Показано, что прогрессирование ДЭ сопровождается нарастанием когнитивных нарушений и депрессии, что сочетается с уменьшением ипохондрических расстройств, преобладающих на ранних стадиях заболевания. Продемонстрирована роль обширности очагового поражения головного мозга в формировании депрессии и роль очагов, локализованных в области лобных отделов и базальных ганглиев, в нарастании депрессии. Выявлено нарастание когнитивных нарушений с прогрессированием ДЭ, сочетающееся с усугублением морфологических изменений головного мозга (лейкоареоз, очаги в области таламуса, хвостатого ядра).

Сочетанное нарастание при ДЭ и БП неврологических, когнитивных и аффективных нарушений делает необходимым комплексный подход к их оценке и терапии. Высокая распространенность когнитивных расстройств при всех изученных формах заболеваний головного мозга обосновывает более широкое применение ноотропов, средств с антидепрессивным и анксиолитическим действием, наряду с традиционно используемыми в лечении ДЭ и БП лекарственными средствами.

Практическая ценность. Применение комплексного подхода к ведению пациентов с БП позволяет повысить качество жизни и эффективность социальной реабилитации данной группы больных.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор материала для исследования. Автор принимал активное участие при анализе и обобщении полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Характер и выраженность аффективных нарушений при БП не зависят от стадии и длительности заболевания, что показывает их автономный от двигательных расстройств патогенез.
2. Возникновение деменции при ДЭ сочетается с формированием депрессивного синдрома, в то время как деменции при БП не сопровождаются усугублением депрессии: деменция при БП характеризуется изменениями личности с ростом тревожности и коммуникативных трудностей.
3. Систематическое курсовое применение препаратов нейрометаболического действия (мемантин, мексидол) у больных с БП позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания, способствует уменьшению выраженности экстрапирамидных, когнитивных и других неврологических расстройств.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности отделения неврологии взрослой клиники ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации были доложены на кафедральном собрании кафедры Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ (Ташкент, 2019).

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертационного исследования опубликованы 3 печатных работ, в виде статей (1 зарубежные) и 2 тезисов (1 зарубежный).

Структура и объем диссертации. Магистерская диссертация изложена на 95 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и

практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 85 источников, в том числе 45 русскоязычных и 40 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 7 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.

Так, в настоящее время в нашей стране уделяется серьезное внимание созданию самых совершенных и современных условий, дальнейшему повышению качества медицинских услуг. Президент нашей страны Шавкат Мирзиёев в каждом своем выступлении, на встречах еще и еще раз отмечает, что для того чтобы наш народ был доволен жизнью, прежде всего, необходимо удовлетворить его потребности в качественных медицинских услугах.

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев. - В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения.

Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан "Об охране здоровья граждан" гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны "О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан" послужил важным фактором создания соответствующей современным требованиям и

обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой системы охраны материнства и детства. Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники.

В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах в направлениях кардиологии, хирургии, микрохирургии глаза, урологии, терапии и медицинской реабилитации, эндокринологии, пульмонологии и фтизиатрии, акушерства и гинекологии, дерматологии и венерологии, педиатрии и других. В этих медицинских учреждениях каждый год проводится около 50 тысяч высокотехнологичных сложных операций, более 600 тысячам пациентов оказываются амбулаторные услуги. В результате актуальных научных исследований по более чем двадцати направлениям медицины разработано свыше 1000 лечебно-диагностических стандартов.

Так, когда речь идет о здоровье населения, интересах людей, благосостоянии народа, этот вопрос всегда будет оставаться в центре внимания.

1.2. Эпидемиология болезни Паркинсона

По данным различных исследований, распространенность болезни Паркинсона (БП) составляет от 120 до 180 случаев на 100 000 населения [23, 54]. Заболеваемость БП колеблется от 5 до 25 случаев на 100 000 населения в год [23, 42]. Распространенность БП в Российской Федерации, с учетом данных различных авторов [40, 60], находится в достаточно широком диапазоне значений, от 54,8 до 139,9 на 100 000 населения [23, 59]. При этом более низкие значения были получены в исследованиях, основанных на «вторичной» обращаемости пациентов в специализированные кабинеты по лечению экстрапирамидных расстройств [40, 60]. В связи с необходимостью серьезных затрат ресурсов, сплошные исследования по изучению распространенности БП единичны. Так, распространенность БП в Солнечногорском районе Московской области (2003 г.) и в Нижнем

Новгороде (2010 г.) составила 139,9 и 129 случаев на 100 населения [23]. Таким образом, примерная численность пациентов с БП в Российской Федерации, с учетом половозрастной структуры населения, составляет около 210 тысяч человек, при этом ежегодно заболевание возникает у 20 тысяч пациентов, около 50 тыс. человек не попадают в поле зрения здравоохранения [23, 17]. Для уточнения информации о распространенности БП требуются дальнейшие эпидемиологические исследования в различных регионах Российской Федерации.

Согласно данным различных исследований, заболеваемость БП у мужчин выше, чем у женщин, при этом соотношение мужчин к женщинам составляет в среднем 1,5 [21, 77]. Однако вероятно имеется возрастная динамика этого соотношения, в частности, по данным сплошного исследования в Солнечногорском районе Московской области, в возрастной группе пациентов до 65 лет не было выявлено разницы в заболеваемости между мужчинами и женщинами, в тоже время, после 65 лет заболеваемость среди мужчин доминировала более чем в 2 раза [23].

Средний возраст дебюта БП, публикуемый различными исследователями, составляет 55 ± 10 лет [58, 81]. Уровень смертности пациентов с БП в 1,6-2,5 раза выше, чем в популяции того же возраста. В частности, было показано, что продолжительность жизни мужчин и женщин с БП меньше в среднем на 3,4 и 5,3 года соответственно [29, 37, 46].

Благодаря введению в клиническую практику в 60-х годах прошлого века дофаминергических средств, продолжительность жизни пациентов, после начала заболевания, увеличилась в среднем на 5 лет, и в настоящее время при дебюте БП в 60-65 лет составила около 20 лет [23, 26].

В настоящее время в мире, исходя из усредненных показателей распространенности, около 4,6 - 5 млн. человек страдают БП [33, 79]. В связи с увеличением лиц старших возрастных групп, при относительной стабильности заболеваемости, отмечается тенденция к увеличению распространенности БП [23]. Ориентировочно предполагается, что к 2030

году число пациентов с БП в мире удвоится и составит около 9 млн. человек [53].

1.3. Этиология и патогенез болезни Паркинсона

До настоящего времени, несмотря на пристальное внимание со стороны неврологического сообщества к БП, этиология этой нозологической формы остается до конца не ясной. Предполагают влияние наследственной предрасположенности и факторов внешней среды. Наследственные факторы. Наиболее принятой считается теория наследуемого генетического дефекта, который увеличивает риск развития БП [7].

Положительный семейный анамнез встречается в 5-15% случаев [23, 55]. Наиболее часто обнаруживаемые генетические мутации ассоциируются с образованием включений из -синуклеина, в том числе, внутри нейронов компактной части черной субстанции, однако ряд форм характеризуются патологией паркина (PARK2) или дардарины (PARK8, ген LRRK2) [23], а также рядом других патологических белков [45]. При обсуждении генетического фактора в этиологии БП, следует учитывать, что выявленные генетические формы встречаются в основном у лиц с ранним началом заболеваний, в то время как большинство спорадических случаев БП, наблюдается в более, старшей возрастной группе [54, 110]. По-видимому, при спорадических случаях БП наряду с несомненной генетической предрасположенностью необходимо отметить и влияние негативных факторов внешней среды.

Наиболее часто, при обсуждении патогенеза БП, говорится о нарушении обмена белка -синуклеина [45]. Внутриклеточная патология обмена этого белка приводит к образованию эозинофильных включений в цитоплазме (тельца Леви), которые обнаруживаются в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции [107]. Обсуждается как потенциально токсическая роль [75] внутриклеточных включений, так и возможно их образование является одной из форм защиты от избытка патологического белка [82]. Выявление телец Леви служит дополнительным

гистохимическим маркером [39], подтверждающим диагноз БП, т.к. ассоциируется с процессом дегенерации нейромеланинсодержащих дофаминергических нейронов черной субстанции [16]. К непосредственным механизмам, приводящим к гибели дофаминергических нейронов относят окислительный стресс на фоне митохондриальной дисфункции [273, 293], дефицита глутатиона [96], а также эксайтотоксичность вследствие увеличения концентрации внутри клетки ионов кальция [62]. В ряде работ говориться о возможном участии избыточного накопления железа [74]. Также обсуждается участие в патогенезе БП микроглии с развитием реакции воспаления [41]. В связи с этим изучаются пути патогенетического воздействия на этот патологический процесс [67].

Итогом каскада морфологических изменений [41] служит прогредиентная гибель дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции [65, 42] основным нейромедиатором которых служит дофамин [56]. Основным механизмом гибели нейронов является апоптоз [26]. Гибель нигростиарных нейронов, синтезирующих дофамин [29], приводит к снижению тонической и фазической дофаминергической импульсации в стриатуме, реализуемой в первую очередь через D1- и D2-дофаминергические рецепторы, [91]. В свою очередь стриатум функционально связан с рядом подкорковых ядер [85]. В итоге, в условиях дофаминергического дефицита, наблюдается избыточная активность субталамического ядра [64], ретикулярной части черной субстанции и внутреннего сегмента бледного шара [11]. Это приводит к снижению таламокортикальной импульсации [86], и как следствие, снижению активации дополнительной моторной коры [97]. Клиническая картина этих нарушений проявляется, в первую очередь, гипокинезией [26, 29]. Показано, что первые двигательные расстройства появляются при гибели более 50% дофаминергических нейронов черной субстанции, и снижении уровня дофамина в полосатом теле более 80% [24]. Однако, согласно широко обсуждаемой теории Heiko Braak [80], появление моторных нарушений

вследствие гибели критической массы дофаминергических нейронов черной субстанции является уже четвертой стадией текущего нейродегенеративного процесса. По этой теории, разработанной на основе анализа динамики локализации -синуклеиновых включений, выделяют несколько стадий нейродегенеративного процесса. На первой стадии вовлекаются структуры обонятельного анализатора (обонятельные луковицы и переднее обонятельное ядро) и дорзальное моторное ядро блуждающего нерва. На второй стадии патологический процесс захватывает гигантоклеточное ядро ретикулярной формации, ядро шва, голубоватое пятно. На третьей стадии - синуклеиновые включения обнаруживаются в дофаминергических нейронах черной субстанции, миндалине, ядрах шва, педункулопонтинном ядре, холинергических ядрах переднего мозга (базальные части), ядрах гипоталамуса. Лишь на четвертой стадии наблюдается пороговое снижение числа дофаминергических нейронов черной субстанции, проявляющееся двигательными нарушениями, а также выявляется накопление патологических включений в гиппокампе и височном мезокортексе. На пятой стадии отмечается критическое снижение уровня дофаминергических нейронов, приводящее к появлению моторных флюктуаций, а также процесс распространяется на структуры коры головного мозга. На шестой стадии наблюдается максимально широкое вовлечение структур коры головного мозга с поражением первичных моторных и сенсорных зон [33]. Подобные представления хорошо объясняют возможность более раннего появления ряда немоторных расстройств (подробнее в разделе, посвященном немоторным проявлениям БП). Также начало дегенеративного процесса с вовлечения структур блуждающего нерва укладывается в представления о возможной инфекционной активности -синуклеиновых включений [22], согласно которой патологический агент проникает через ЖКТ в мезентериальное сплетение периферической вегетативной системы [12], а далее достигает ядер блуждающего нерва, однако единых представлений на этот счет, в настоящий момент, не существует [23].

1.4. Факторы риска развития болезни Паркинсона

В условиях неясной этиологии заболевания, по данным эпидемиологических исследований были выявлены индивидуальные особенности и факторы внешней среды, вероятно увеличивающие риск развития БП. Среди них наиболее часто выделяют положительный семейный анамнез, пожилой возраст, мужской пол [21], т.е., фактически, не корректируемые на современном этапе развития медицины факторы.

Положительный семейный анамнез среди кровных родственников пациентов с БП наблюдается в среднем в 10% случаев. Наличие одного кровного родственника с БП увеличивает риск развития заболевания в 2-2,5 раза [54].

Показана ассоциация между развитием меланомы и риском развития БП [81], которая может быть генетически обусловлена [28, 88]. С другой стороны при витилиго является генетической противоположностью меланомы [99]. В этой связи представляет интерес исследование, показавшее возможную связь уровня пигментации волос и риском развития БП. В частности, было обследовано 3864 мужчины и 93661 женщины, оценивался исходный (в молодом возрасте) цвет волос, в результате было отмечено повышение риска развития БП у лиц с более светлым цветом волос. Так относительный риск для темных волос составил 1, шатенов - 1,40, блонд – 1,61, рыжих – 1,93 (95% доверительный интервал 1,1-3,4), также была показана ассоциация риска БП с полиморфизмом меланокортин 1рецептором Arg151Cys [22]. Эти данные требуют дальнейших исследований с целью изучения возможной связи развития БП и нарушения пигментации.

В Скандинавском исследовании отмечалась, возможно большая распространенность III группы крови (B) по системе ABO среди пациентов с БП [44], что может быть фенотипическим маркером наследственной предрасположенности, однако это требует дополнительных исследований.

Среди вероятных факторов развития БП в последнее время выделяют контакт с гербицидами, такими как паракват, ротенон [38], пестицидами

[248] и инсектицидами, чем объясняют большую распространенность БП в сельской местности [33]. В частности, профессиональный контакт с пестицидами увеличивает риск развития БП в 1,8 раз, при этом значение имеет и длительность контакта, в то время как применение при работе средств защиты снижает риск развития БП [23, 28]. Возможный механизм развития паркинсонизма при контакте с пестицидами может быть обусловлен токсическим влиянием последних на митохондрии, дисфункция которых является одним из важных звеньев патогенеза БП [33].

В ряде исследований отмечалась более высокая частота черепно-мозговых травм (ЧМТ) у пациентов с БП [21, 23]. Однако другие исследователи статистически значимой связи не находят [73]. По мнению ряда авторов, пациенты, при сборе анамнеза придают важное значение факту ЧМТ, чаще называя ее в качестве причины расстройства [23]. Возможный патогенетический механизм – повреждение аксонов мезэнцефальных нейронов вследствие ротации, что активирует скрыто текущий нейродегенеративный процесс при БП. Также при ЧМТ возможно повреждение гематоэнцефалического барьера, что облегчает негативное действие экзогенных токсических факторов [22].

Влияние психологического стресса на риск развития БП требует прояснения, хотя многие пациенты связывают debut заболевания именно с ним.

Вполне вероятно, что длительные психологические и физические перегрузки истощают компенсаторные механизмы у лиц с изначально дефектной дофаминергической системой [67].

В ряде исследований показана ассоциация БП с сахарным диабетом [72, 45]. В частности, в одном из них говориться о повышении на 36% риска развития БП у лиц, страдающих диабетом [61]. Однако другие исследователи такой ассоциации не обнаружили [36].

Существуют отдельные публикации о возможном влиянии таких факторов как избыточный вес [16], повышенное потребление молочных

продуктов [15] и жиров [16], влияние электромагнитных полей, перенесенных инфекций [24], других токсических соединений (марганец, медь) [19]. Также часть авторов отмечает повышение риска развития БП на 30% при избыточном потреблении «неорганического» железа особенно на фоне низкого потребления витамина С на однако эти данные немногочисленны и требуют уточнения [16].

Среди факторов, возможно снижающих риск развития БП, наиболее убедительны данные касающиеся курения [39] и повышенного потребления кофеинсодержащих продуктов [28].

Согласно ряду исследований «случай-контроль», курение снижает риск развития БП в 1,5-3 раза, причем значение имеет количество потребляемого никотина и стаж курильщика, а также мужской пол [39]. С другой стороны, анализ пациентов с БП показал, что среди них никогда не курили около 40-50%, в то время как в популяции это около 30% населения [23]. Существует несколько объяснений возможного «защитного» действия курения при БП. С одной стороны, изначально низкое содержание дофамина в подкорковых ядрах снижает риск развития никотиновой зависимости у таких пациентов. С другой стороны, никотин может активировать дофаминергические нейроны [361]. При курении наблюдается индукция печеночных ферментов системы цитохрома Р450, что усиливает деструкцию токсинов, являющихся факторами риска развития БП [36]. В тоже время было показано, что продолжение курения после дебюта БП, наоборот негативно сказывается на выживаемости пациентов. В целом, «протективный эффект» курения в отношении курения требует прояснения [39].

В ряде исследований «случай-контроль» также отмечалась негативная корреляция между потреблением кофе и кофеинсодержащих продуктов и риском развития БП [103], что также больше отмечалось у мужчин, однако «протективное» действие кофеина было меньше, чем курения [34, 35].

Возможный механизм протективного действия кофеина может быть обусловлен блокадой А2-аденозиновых рецепторов [34], что было показано в

эксперименте на животных [29]. Также было проведено исследование применения 100-200 мг кофеина в день на протяжении 6 недель, которое показало уменьшение двигательных симптомов паркинсонизма, однако не влияло на выраженность дневной сонливости [27]. Это стимулировало ряд исследований направленных на изучение возможностей применения антагонистов А2-аденозиновых рецепторов в лечении БП [81]. При этом не ясно, как влияет кофеин на течение БП после его дебюта [154]. В ряде работ упоминается, что изначально высокий уровень уратов (мочевой кислоты), возможно, снижает риск БП [34], более того, снижается темп прогрессирования заболевания, что вероятно связано с антиоксидантными свойствами этого соединения [41]. Эта данные легли в основу исследований возможности применения пуринов в терапии БП [35].

В ряде работ показана негативная корреляция между приемом алкоголя и риском развития БП [39], однако возможный механизм требует прояснения, так как вполне вероятно, что лица со сниженным уровнем дофамина в подкорковых ядрах изначально не склонны к развитию любой зависимости. К тому же, в одной из последних работ связь между употреблением алкоголя и риском развития БП не была получена [84].

Обсуждается возможное нейропротективное действие длительного применения статинов [110, 55], которые возможно обладают антиоксидантными [42] и нейропротективными свойствами [41]. Оценивается возможное влияние противовоспалительной терапии на риск развития БП [32]. Также в ряде исследований показана ассоциация между низким уровнем витамина Д в плазме крови и риском развития БП [39], изучается возможность применения витамина Д в терапии [36].

В целом, вероятнее всего необходимо говорить о сочетании различных факторов [29], обладающих негативным влиянием на текущий субклинический нейродегенеративный процесс, в условиях наследственной предрасположенности и накопления патологических изменений с возрастом [110, 28]. При этом сочетание различных факторов иногда нелинейно

усиливают вероятность развития БП, в частности, было показано, что сочетание ЧМТ и контакта с гербицидом паракват в 3 раза увеличивают риск развития БП [38]. Многофакторность, противоречивость и неоднозначность полученных результатов требуют дальнейших исследований в этой области [39].

1.5. Методы диагностики болезни Паркинсона

Диагноз БП основывается на клинических симптомах заболевания. Традиционно базовыми являются двигательные нарушения, формирующие синдром паркинсонизма, выявление которого является первым этапом диагностики. На втором этапе проводится дифференциальная диагностика в рамках синдрома паркинсонизма и выявление характерных признаков БП.

Традиционно, общепризнанными в клинической диагностике БП являются критерии Банка головного мозга Общества БП Великобритании, имеющие специфичность – 98%, чувствительность – 90% [67, 106]. Эти критерии включают три раздела: выявление синдрома паркинсонизма, критерии исключения, позволяющие проводить дифференциальную диагностику в рамках синдрома паркинсонизма и критерии, подтверждающие диагноз, включающие признаки, характерные для БП (подробнее см. в главе, посвященной материалам и методам).

Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, рядом авторов поднимается вопрос и их коррекции с учетом современных данных, в частности предлагается ввести аносмию и зрительные галлюцинации в критерии подтверждающие диагноз, к нейровизуализации КТ добавить МРТ [20].

В любом случае диагноз, базирующийся на клинической симптоматике, носит ту или иную степень вероятности [41]. Уточнение диагноза БП возможно при гистологическом подтверждении снижения числа дофаминергических нейронов черной субстанции, а также обнаружении в них внутриклеточных включений в виде телец Леви, что прижизненно провести невозможно [20]. И, хотя диагноз в развернутой стадии заболевания

диагноз можно ставить на расстоянии, тем не менее, с учетом последних данных, необходимо помнить, что в настоящее время клинический диагностический порог достаточно высокий, т.к. первые двигательные симптомы появляются тогда, когда уже погибло более половины дофаминергических нейронов. С учетом обсуждаемого возможного нозомодифицирующего действия ряда лекарственных препаратов, возрастает актуальность более ранней диагностики [75]. В сложившихся условиях в мировой исследовательской работе, посвященной БП, усиливается интерес к поиску возможностей и методов ранней диагностики, с помощью оптимизации выявления клинических проявлений [44], а в перспективе – диагностике домоторных проявлений этого заболевания [34].

Как было показано выше, поиск генетических маркеров дал целый спектр наследственных форм БП, обычно с ранним началом. Однако отсутствие однозначности интерпретации, часто избыточной информации, с учетом неполной пенетрантности генетических изменений, а также частое отсутствие значимых мутаций в случаях спорадических форм БП, снижает диагностическую ценность этого метода диагностики и требует разработки дополнительных критериев отбора.

Ведутся работы по выявлению биохимических маркеров в различных средах организма, таких как плазма крови, ликвор, моча и слюна. В частности было показано, что при -синуклеинопатиях, к которым относится БП, мультисистемная атрофия (МСА) и деменция с тельцами Леви, отмечается меньшая концентрация -синуклеина в спинномозговой жидкости, чем при болезни Альцгеймера [88; 68]. Изучается информативность серодиагностики на выявление фосфорилированного -синуклеина, который может быть более специфичным при БП [38]. Показано снижение экспрессии D2- и D3дофаминергических рецепторов в лимфоцитах периферической крови [43].

Выявлено повышение уровня С-реактивного белка у пациентов ранее не получавших дофаминергической терапии, что открыло дискуссию о роли

воспаления в патогенезе БП [102]. Показана дисфункция митохондриального комплекса I [85]. Однако в области изучения биохимических изменений нет единых представлений о спектре всеми признаваемых маркеров, которые были бы обнаружены во всей популяции, и однозначно интерпретировались в пользу БП [104, 62].

Активно ведутся работы в области нейровизуализации с целью выявления структурных, биохимических, перфузионных паттернов, характерных для БП.

Наиболее информативны в настоящее время методы функциональной нейровизуализации, такие, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [47, 37] и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [95], позволяющие оценивать состояние пре- и постсинаптических дофаминергических структур. С помощью этих методов было показано, что двигательные нарушения дебютируют при снижении уровня дофамина в полосатом теле более 80% [103], а также выявлена асимметрия накопления радиофармпрепарата с меньшими значениями в контрлатеральном клиническому дебюту моторных проявлений стриатуме [101]. Однако применение этих методик в клинической практике ограничено, что связано с малой доступностью и высокой стоимостью обследования. Перспективным является метод ОФЭКТ с применением лиганда DAT, который связывается с пресинаптическим транспортером дофамина и позволяет выявлять дегенерацию дофаминергических нейронов, однако он пока не доступен в Российской Федерации. Нужно отметить, что даже этот метод не позволяет проводить дифференциальную диагностику БП с МСА и кортико-базальной дегенерацией [108]. К тому же рядом авторов высказываются предположение о том, что методики функциональной нейровизуализации такие как ОФЭКТ, могут недооценивать выраженность дегенеративных изменений на начальных стадиях БП, т.к. в этот период срабатывают компенсаторные механизмы, сопровождающиеся гиперактивностью оставшихся

дофаминергических нейронов [11]. Активно ведется поиск возможностей домоторной диагностики БП с помощью нейровизуализации [45].

Методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) традиционно применялись в клинической практике только с целью выявления органической патологии в рамках дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств. Однако, с увеличением мощности магнитного поля, все больше при изучении БП применяются различные модификации МРТ. В частности с помощью диффузной взвешенной МРТ томографии (4 Тл) были выявлены изменения в структурах коры головного мозга, подкорковых ядрах и черной субстанции при БП [36].

Также рядом авторов с применением этого метода выявлялись структурные изменения коры головного мозга [78], однако до настоящего времени нет четких критериев, и изменений, которые обнаруживались бы во всей популяции, что требует продолжения исследований с применением диффузной взвешенной МРТ [34, 74]. Ведутся исследования по изучению возможностей протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике БП [44].

Несмотря на то, что в ходе нейродегенеративного процесса в черной субстанции накапливается ферритин [46], а также нейроны компактной части содержат нейромеланин [47], которые имеют парамагнитные свойства, четко дифференцировать компактную и ретикулярную часть черной субстанции с помощью методов МРТ диагностики не удается [31, 43]. Это обычно неоднородная гипоинтенсивная структура в режиме T2 [11, 29]. В результате, вследствие сложности выделения границ этих образований, морфометрические исследования черной субстанции, проводимые разными авторами, носят противоречивый характер [66]. Однако уже полученные результаты, несмотря на разброс значений, носят обнадеживающий характер в отношении диагностической ценности нейровизуализации с помощью МРТ в клинической практике [77]. В частности морфологическое подтверждение нашли представления о дегенеративном процессе каудального отдела ствола

головного мозга [70]. Рядом авторов показано уменьшение площади черной субстанции при БП [41].

Активно изучаются и внедряются в клиническую практику ультразвуковые методы диагностики [49]. В частности при ультрасонографии отмечается гиперэхогенность черной субстанции, в том числе и при наследственных формах БП с LRRK2 [48]. Подобные изменения выявлялись и у пожилых людей преклонного возраста с элементами гипокинезии [47]. Ведутся работы по разработке дифференциальной диагностики экстрапирамидных заболеваний с помощью этой технологии [79].

В связи с широкой распространенностью гипосмии при БП (около 90%), активно обсуждается возможность ее выявления с целью ранней диагностики БП [23]. Изучается прогностическая ценность выявления расстройств поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз [44], а также в сочетании с гипосмией [39] для ранней диагностики БП.

Для выявления постуральных нарушений при БП активно внедряются инструментальные методы оценки функции равновесия с помощью стабилометрии [26].

В связи с актуальностью ранней диагностики БП и при этом большой трудоемкостью исследований, требующей забора большого количества образцов биологического материала, таких как кровь, ликвор, ткани, поиск биомаркеров БП стал одной из приоритетных задач в исследовании БП в мире. В частности созданы международные программы и научные группы по изучению биомаркеров БП [72] и маркеров прогрессирования БП РРМІ [42].

Таким образом, на современном этапе развития науки фактически отсутствует единственный доступный маркер, который бы надежно диагностировал БП. В настоящее время, наиболее актуальны усилия по разработке комбинированной диагностики с учетом разноплановых критериев, позволяющих в комплексе повышать точность ранней диагностики БП, что имеет важное значение для дальнейшей терапии заболевания.

1.6. Нервно-психические (эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие) расстройства при болезни Паркенсона

Традиционные представления о болезни Паркансона (БП) как о заболевании преимущественно двигательной сферы, в основе которого лежит изолированное поражение дофаминергической системы, в настоящее время подвергнуты кардинальной коррекции. БП рассматривается как мультисистемное нейродегенеративное заболевание с поражением различных медиаторных систем и широким спектром как двигательных, так и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, вегетативных) нарушений [1, 42, 44, 47, 48].

Значимое негативное влияние на качество жизни пациентов и их близких оказывают нервно-психические (эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие) расстройства. Депрессия, деменция, психотическая симптоматика являются предикторами низкого качества жизни больных независимо от степени тяжести двигательных симптомов заболевания. Однако данные расстройства часто не диагностируются, что лишает пациентов адекватной терапии [44].

Известно, что нервно-психические нарушения сопровождают все стадии БП, их частота в целом возрастает по мере увеличения тяжести и длительности заболевания [2, 47, 48].

В ряде случаев нервно-психические нарушения опережают манифестацию двигательных расстройств на 5–10 и более лет, проявляясь на «додвигательной» стадии заболевания. Депрессия отмечается у 20 % пациентов с БП еще до постановки диагноза. Наличие депрессии у лиц среднего и пожилого возраста рассматривается как фактор, повышающий в 2–3 раза риск развития БП [40].

К возможным додвигательным нервно-психическим симптомам, связь которых с дальнейшим развитием БП уточняется, относят тревогу, дневную сонливость, утомляемость, апатию [47]. Возникновение нервно-психических симптомов на «додвигательной» фазе объясняет популярная концепция Н.

Braak с соавт., согласно которой одной из первых «мишеней» дегенеративного процесса при БП являются ядра нижнего отдела ствола мозга, что проявляется, в частности, депрессией, тревогой, нарушениями сна и бодрствования [7].

Патофизиология большинства нервно-психических симптомов БП многофакторна. Патоморфологической основой появления широкого спектра симптомов является распространение дегенеративного процесса (телец Леви) по мере прогрессирования заболевания на множество структур головного мозга с нарушением их функционального взаимодействия. Значимую роль в патофизиологии ряда нервно-психических симптомов (депрессия, тревога, инсомния, когнитивные расстройства) играет дегенерация ядер ствола мозга с развитием дисфункции нейромедиаторных систем (норадренергическая, серотонинергическая, ацетилхолинергическая, глутаматергическая) и нарушением функционирования стволово-подкорковых и стволово-корковых образований мозга. Преморбидные психологические особенности личности, двигательные и другие недвигательные симптомы БП, нежелательные воздействия противопаркинсонических препаратов могут являться дополнительными факторами, способствующими проявлению тех или иных нервно-психических расстройств [6, 8, 12].

Одним из наиболее частых и клинически значимых нервно-психических нарушений является депрессия [43]. Наличие депрессии является фактором, наиболее тесно сопряженным с низкими показателями качества жизни пациентов. Депрессия встречается у 40–50 % пациентов, что превышает частоту данного расстройства в популяции и при других хронических заболеваниях [43]. Ведущими симптомами депрессии при БП являются ощущение пустоты и безнадежности, снижение реактивности на эмоциональные стимулы, ограничение возможности испытывать радость и получать удовольствие (ангедония). Характерными проявлениями депрессии при БП являются дисфорические симптомы — раздражительность, грусть, пессимизм [43]. У большинства пациентов степень тяжести проявления

депрессии оценивается как мягкая или умеренная. Депрессия тяжелой степени отмечается примерно в 10 % случаев [43]. Частота депрессии при БП не коррелирует с длительностью и тяжестью двигательных симптомов заболевания. Отмечена большая встречаемость депрессии на начальных этапах заболевания и поздних ее стадиях. В ряде случаев проявление симптомов депрессии тесно связано с колебаниями эффективности дофаминергических препаратов в течение суток — возникновение (усугубление) в период «выключения» и уменьшение тяжести (нивелирование) в фазе «включения» [43]. Наличие депрессии (умеренной или тяжелой степени) сочетается с более быстрым прогрессированием двигательных и когнитивных (познавательных) нарушений, появлением психотических симптомов (малых зрительных галлюцинаций, иллюзий) [43]. В качестве ведущих патогенетических факторов депрессии при БП рассматриваются дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая дисфункции в лимбической системе мозга [43].

С симптомами депрессии частично «перекрываются» проявления апатии, которая рассматривается как нарушение мотивации и характеризуется снижением целенаправленного поведения, эмоциональной и когнитивной активности, сужением круга интересов. Апатия наблюдается у 17–42 % пациентов с БП [22]. Прослежена корреляция частоты и тяжести апатии с наличием депрессии, когнитивных нарушений (преимущественно регуляторных лобных расстройств), в меньшей степени — с тяжестью двигательных симптомов заболевания. Согласно данным недавнего популяционного норвежского исследования, апатия отмечалась у 38 % пациентов, при этом в 5 % случаев этот симптом встречался как самостоятельный феномен независимо от наличия депрессии, умеренных или выраженных когнитивных нарушений, приема антидепрессантов и антипсихотических препаратов [20]. В качестве основного патогенетического механизма апатии рассматривается дефицит дофамина с нарушением нигростриарных и стриарно-лимбико-кортикальных взаимодействий.

Помимо дофаминергической дисфункции в развитии апатии вероятно участие дефицита ацетилхолина в мезолимбических и мезокортикальных отделах мозга [14].

Когнитивные нарушения отмечаются на всех стадиях БП. Риск развития деменции при БП в шесть раз превышает вероятность ее появления в популяции. Умеренные когнитивные нарушения отмечаются у 39 % пациентов уже к моменту постановки диагноза [2, 40, 48]. Дисрегуляторные нарушения в виде расстройств памяти и внимания, а также зрительно-пространственная дисфункция характеризуют начальные проявления когнитивных нарушений [18]. К 3–5 годам от начала болезни у 57 % пациентов выявляются умеренные когнитивные нарушения, а у 10 % больных они достигают степени деменции [40]. Результаты проспективного популяционного исследования пациентов, страдающих БП, показали наличие деменции через 17 лет течения заболевания у 78 % больных [48]. Патофизиология когнитивных нарушений комплексна и включает нейромедиаторные нарушения (в первую очередь дефицит дофамина, ацетилхолина) с нарушением функциональных связей между базальными ганглиями и лобными долями мозга, дегенерацию ассоциативных зон коры, гиппокампа, влияние сопутствующих цереброваскулярных или дегенеративных заболеваний.

В качестве ведущего фактора риска развития деменции рассматривается пожилой возраст. Другими факторами, независимо связанными с более высоким риском развития деменции, являются предшествующие умеренные когнитивные нарушения, а также постуральная неустойчивость и нарушения речи [36, 39]. Дофаминергические препараты могут положительно влиять на некоторые аспекты когнитивной деятельности (регуляторные лобные и нейродинамические функции) при мягких или умеренных нарушениях [35]. Однако в случае деменции дофаминергические препараты (главным образом АДА) могут провоцировать появление при БП психотических расстройств.

С помощью нейропсихологических тестов те или иные когнитивные нарушения можно выявить у 95 % больных с болезнью Паркинсона. В первые 5 лет заболевания у подавляющего большинства больных преобладают легкие или умеренные нарушения, которые выявляются лишь при специальном исследовании и не оказывают явного влияния на повседневную жизнь больного. По мере прогрессирования заболевания нейропсихологические нарушения у больных БП имеют тенденцию к нарастанию, но у большинства из них они так и не достигают степени деменции. Лишь у 10–30 % больных прогрессирование когнитивных нарушений приводит к развитию слабоумия — обычно спустя 5 или более лет после появления первых симптомов заболевания [33].

Профиль когнитивных нарушений, выявляемых на ранней стадии БП, весьма характерен и отражает избирательное вовлечение подкорково-лобных систем. Наибольшие отклонения у больных БП выявляются при выполнении тестов на память, внимание, психомоторные, зрительно-пространственные и регуляторные функции, при этом общий уровень интеллекта существенно не страдает [16, 17]. Когнитивные нарушения обычно более выражены при более позднем начале заболевания (после 65 лет) и акинетико-риgidной форме БП и менее четко, чем двигательные расстройства, зависят от длительности заболевания.

Брадифрения. Фоновой характеристикой всех когнитивных процессов у больных БП является их замедленность (брадифрения), выражаяющаяся в увеличении времени выполнения нейропсихологических тестов. При этом снижение скорости когнитивных процессов тем более значимо, чем сложнее для решения оказывается задача. Брадифрению, являющуюся своеобразным аналогом моторной гипокинезии, объясняют ограниченностью «рабочего ресурса» когнитивных систем, прежде всего систем внимания и рабочей (оперативной) памяти. Выраженность брадифрении и выраженность гипокинезии часто не соответствуют друг другу, что указывает на различия в их патогенезе [12]. Для количественной оценки брадифрении обычно

проводят измерение времени реакции на зрительные или слуховые стимулы. У больных с БП выявляется увеличение времени реакции на предъявляемый стимул, которое зависит от ограниченности как двигательных, так и когнитивных возможностей. Однако время выбора реакции у больных БП оказывается таким же, как и у здоровых, что указывает на то, что разные фазы обработки информации и принятия решений страдают в различной степени и процесс инициации реакций, во многом зависящий от состояния внимания, более дефектен, чем процесс выбора реакций, связанный с более высоким уровнем обработки информации [45].

Нарушение памяти характеризуется расстройством запоминания и воспроизведения новой информации. Значительное число больных БП уже на ранней стадии заболевания предъявляют жалобы на снижение памяти. Нейропсихологический анализ показывает, что нарушения памяти при БП имеют специфический, избирательный характер [40, 48]:

- способность к запоминанию и воспроизведению информации, как вербальной, так и зрительной, оказывается сниженной (вероятно, вследствие недостаточности систем систематического поиска информации в памяти), тогда как прочность хранения информации, зависящая от функции височных долей и рано страдающая при болезни Альцгеймера, остается сохранной (об этом свидетельствует возможность распознания запомненного материала, который больной не в состоянии свободно воспроизвести);
- механическая память (воспроизведение не связанных друг с другом слов или положения предметов в пространстве) страдает в меньшей степени, чем способность воспроизводить эмоционально значимые слова или слова, из которых можно выстроить ассоциативный ряд;
- больные часто не в состоянии правильно указать порядок запомненных ими стимулов или воспроизвести последовательность (хронологию) минувших событий, но могут подробно передать их содержание;

- процедурная (имплицитная) память, отражающая приобретение моторного или когнитивного навыка путем повторения и связанная с функцией стриатума, нарушена у больных с БП в большей степени, чем требующая сознательного усилия декларативная (эксплицитная) память, зависящая от функции гиппокампа.

Зрительно-пространственные функции. Весьма характерным когнитивным симптомом БП являются зрительно-пространственные расстройства. Они проявляются как в сфере восприятия, так и при исследовании пространственного праксиса. Нарушения восприятия пространственных отношений проявляются трудностями ориентации по географической карте, затруднениями при идентификации взаимно расположения предметов в мозаике, сопоставлении угла между линиями и др. Нарушение зрительного гноиса отмечается также при узнавании зашумленных или наложенных друг на друга изображений. В двигательной сфере пространственные нарушения выявляются при перерисовывании сложных геометрических и объемных фигур. Весьма чувствительным является тест рисования часов. При этом пациенты испытывают значительные трудности при самостоятельном рисовании, но, как правило, без труда могут расположить стрелки на уже готовом циферблате. Есть указания на то, что выраженность зрительно-пространственных нарушений при БП коррелирует с риском развития психотических осложнений дофаминергической терапии [27, 31].

Эмоциональная сфера. Эмоциональная сфера, как уже указывалось выше, закономерно страдает при БП, что часто опережает формирование двигательных расстройств. Наиболее часто (примерно в 40–60 % случаев) у больных отмечаются нарушения настроения в виде малой или большой депрессии или отдельных депрессивных симптомов [24, 44]. Депрессия при БП развивается достоверно чаще, чем в популяции, и чаще, чем при других хронических инвалидизирующих двигательных нарушениях (геми- и параплегия). Эмоциональные нарушения при болезни Паркинсона редко

достигают степени большой депрессии. Как правило, они расцениваются как дистимия. В структуре эмоциональных расстройств при болезни Паркинсона наиболее часто встречаются пониженное настроение и когнитивные симптомы депрессии, такие как повышенная утомляемость, замедленность реакций и мышления. Из соматических симптомов часто отмечается нарушение сна и, напротив, редко - потеря аппетита. Крайне редко имеют место чувство вины и суицидальные мысли. Последние признаки, как правило, отмечаются при большой депрессии. По данным большинства исследователей, выраженность депрессии при БП не соответствует тяжести двигательных нарушений в целом, в то же время наличие и тяжесть депрессии зависят от возрастных особенностей БП [21, 23].

Причиной нейропсихологических нарушений у больных с БП может быть поражение нескольких подкорково-лобных систем [21, 28, 31]. Как и двигательные нарушения, когнитивные расстройства могут быть связаны с дегенерацией нигростриарных нейронов и уменьшением содержания дофамина в стриатуме, что приводит к дисфункции проходящих через него параллельных кортико-стриато-паллидо-таламо-фронтальных кругов, которые обеспечивают активацию необходимых в данной ситуации корковых программ. В пользу этого предположения свидетельствует частое обнаружение у больных с выраженным когнитивными нарушениями снижение захвата $[18\text{F}]$ -флуородопы в хвостатом ядре, через которое замыкаются все три круга, регулирующие различные аспекты нейропсихологических функций. Как показывают гистохимические исследования, при БП наряду со скорлупой, через которую замыкается моторный круг, выраженное уменьшение содержания дофамина обнаруживается в дорсомедиальной части головки хвостатого ядра, через которую замыкается дорсолатеральный префронтальный круг, играющий важную роль в обеспечении когнитивных функций [4, 9, 11, 15]. Как и двигательные расстройства, когнитивные нарушения могут быть связаны с изменением активности нейронов внутреннего сегмента бледного шара и

ретикулярной части черной субстанции. Показано, что при выполнении тестов на планирование, оперативную память и зрительно-пространственные функции, зависящие от функционирования префронтальных отделов, у больных БП в отличие от контрольной группы, с помощью позитронно-эмиссионной томографии выявляется не повышение (как в норме), а снижение активности внутреннего сегмента правого бледного шара [25].

На роль дофаминергических механизмов в патогенезе когнитивных нарушений при БП указывает положительный эффект дофаминергических средств (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов) на некоторые нейродинамические и регуляторные функции, а также ухудшение результатов выполнения нейропсихологических тестов на фоне прекращения действия очередной дозы леводопы (у больных с флюктуациями) [39, 43, 48]. Таким образом, восполнение дефицита дофамина в стриатуме или активация дофаминовых рецепторов восстанавливает функционирование фронтостриарных кругов, регулирующих когнитивные функции, и может приводить к улучшению выполнения некоторых нейропсихологических тестов, связанных с дисфункцией лобных долей [12].

Экспериментальные данные показывают, что недостаточность холинергической системы, которая при БП обусловлена дегенерацией базального ядра Мейнерта, и недостаточность норадренергической системы, вызванная поражением нейронов голубого пятна, приводят к снижению внимания, замедлению когнитивных процессов и относительно избирательному нарушению выполнения тестов, оценивающих функцию лобных долей, а их коррекция может улучшать когнитивные функции [12, 13].

Считается, что возраст начала болезни Паркинсона и скорость ее прогрессирования — более важные факторы риска деменции, чем продолжительность заболевания. Установлено, что риск развития деменции резко возрастает при начале заболевания после 70 лет. Различные по выраженности когнитивные нарушения встречаются почти у 70 % больных

старше 80 лет, но всего лишь у 12 % больных в возрасте 50–59 лет. Кроме того, вероятность развития деменции выше при быстром прогрессировании двигательных нарушений (особенно гипокинезии и постуральной неустойчивости), сопутствующей депрессии, эпизодах спутанности сознания и психотических нарушений, вызванных приемом леводопы, низком образовательном и социально-экономическом уровне, более тяжелых регуляторных когнитивных расстройствах в первые годы болезни, при наличии близких родственников, страдающих деменцией [44, 48]. Деменция чаще встречается у больных с акинетико-риgidной формой БП, сопровождающейся выраженной гипомимией [39].

Диагностика когнитивных нарушений и, в частности, деменции при БП характеризуется рядом особенностей. Первым этапом диагностического поиска при подозрении на деменцию является объективизация когнитивных расстройств. С этой целью используются нейропсихологические методы исследования. Общее состояние когнитивных функций обычно оценивается по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination — MMSE). Следует отметить, что чувствительность данной методики не является абсолютной, поскольку эта методика слабо чувствительна к диагностике так называемых симптомов любой дисфункции. При деменции легкой степени выраженности суммарный балл может оставаться в пределах нормальных значений. Поэтому проведение только краткой шкалы оценки психического статуса, рекомендуемой для диагностики когнитивных расстройств, не всегда позволяет оценить степень выраженности у пациентов с БП [19]. Для проведения более точной оценки степени и характера когнитивных нарушений при БП требуется использование как минимум еще двух нейропсихологических методик («Батарея исследования любой дисфункции» и тест рисования часов). Исследование таких регуляторных функций, как способность к обобщению, беглость речи, программирование двигательных актов и произвольное внимание с помощью подхода так называемой батареи исследования любой

дисфункции является обязательным у пациентов с БП [12, 13]. Тест рисования часов позволяет оценить организацию произвольной деятельности и пространственные функции [48].

Для объективизации эмоциональных и поведенческих нарушений используют специальные психометрические шкалы, которые представляют собой опросники для пациента: гериатрическая шкала депрессии, опросник Бека, шкала депрессии Гамильтона.

Важное диагностическое значение для прижизненной диагностики БП и сопутствующих когнитивных расстройств имеет нейровизуализация [3, 9, 11, 15]. Показано, что на начальных стадиях нейродегенеративных процессов метаболические и структурные атрофические изменения могут быть выражены в минимальной степени [5, 10, 25], что объясняется известным фактом о длительной, не менее 5–10 лет, удовлетворительной компенсации недостаточности дофаминергической нигростриатной системы, которая предшествует дебюту клинических симптомов БП [5, 37, 41]. Следует полагать, что современные методы нейровизуализации не только позволяют прижизненно диагностировать структурные изменения головного мозга по данным МРТ, но и дают возможность доклинической оценки с помощью МР-спектроскопии таких функциональных параметров деятельности центральной нервной системы, как метамеры и перфузия ткани в любой области головного мозга [10].

Электрофизиологические методы исследования играют вспомогательную роль в диагностике когнитивных нарушений у больных БП. Наиболее информативным из этих методов является исследование вызванных потенциалов [34, 38]. Наличие когнитивных нарушений сопровождается увеличением латентного периода компонента P300 [38, 46], что в сопоставлении с результатами нейропсихологического исследования свидетельствует об изменениях корково-подкорковых взаимоотношений, являющихся электрофизиологическим подтверждением наличия у пациента нарушений когнитивных функций [34, 40].

Таким образом, применяя только комплексный подход в диагностике когнитивных нарушений, удается достаточно точно диагностировать их уже на начальных стадиях развития. Точная и своевременная диагностика когнитивных нарушений является важной и актуальной проблемой на развернутых стадиях БП как с медицинской, так и с этической и экономической точек зрения.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ

Болезнь Паркинсона является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, частота встречаемости которого, по данным разных авторов, колеблется от 65,6 до 187 (в среднем 100) случаев на 100000 населения. Заболеваемость БП нарастает с увеличением возраста и достигает наибольшей величины в 70-79 лет [12, 56]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие нарушений высших психических функций при БП [21, 34, 45]. Широкое внедрение в клиническую практику дофаминергических препаратов позволило значительно уменьшить выраженность двигательных нарушений, улучшить качество жизни пациентов и увеличить ее продолжительность. В связи с этим когнитивные нарушения (КН) нередко выходят на передний план в клинической картине заболевания, становятся главной причиной дезадаптации больных. Согласно популяционным исследованиям, деменция отмечается у 20-40% пациентов с БП [25]. В лонгитудинальных исследованиях распространенность деменции достигает, по некоторым данным, 80% [102].

В последние годы все больше работ посвящается изучению недементных КН, частота встречаемости которых при БП еще выше, чем частота деменции [13]. Обсуждается, всегда ли недементные КН прогрессируют до деменции или они носят стационарный характер [12, 26]. К настоящему времени существует мало исследований, посвященных детальному анализу нейропсихологических нарушений при БП в динамике. Данные о качественном и количественном снижении когнитивных функций позволяют косвенно судить о распространенности нейродегенеративного процесса. В настоящее время также не решен вопрос о том, какие факторы в большей степени предрасполагают прогрессированию КН при БП. Большинство исследователей сходятся во мнении, что возраст и тяжелые двигательные расстройства - наиболее значимые факторы риска развития деменции [11, 22, 36]. Обсуждается роль других факторов, среди которых

выделяют длительность болезни, акинетико-риgidную форму заболевания, низкий уровень образования, мужской пол, наличие депрессии, галлюцинаций, а также наличие когнитивных симптомов любой дисфункции инактивность, нарушение планирования и трудности переключения при изменении когнитивных задач [15, 26, 39]. Кроме того, ряд авторов в качестве предикторов развития деменции выделяют нарушения слухо-речевой памяти и зрительно-пространственные расстройства [52, 69]

Выявление предикторов прогрессирования когнитивных расстройств позволит проводить более активную профилактическую терапию в группах пациентов с высоким риском деменции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика материала

Работа выполнена на базе кафедры неврологии Ташкентского Педиатрического Медицинского Института (зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Маджидова Ё.Н.), ЦКБ ГЖК города Ташкента, 5-ГКБ, г.Ташкента. За период 2016-2018 гг. нами обследовано 49 пациентов с БП, находившихся на стационарном лечении в неврологической клинике и/или наблюдавшихся амбулаторно. Средний возраст обследуемых больных составил ($65,5 \pm 0,5$ года).

Группу сравнения составили 40 больных с ДЭ 2-3 стадии. Согласно распределению по полу среди 40 обследованных установлено преобладание мужчин над женщинами (22 (55%) против 18 (45%)). Возрастная градация обследованных больных составила – $48,2 \pm 0,3$ лет, а вариационный ряд варьировал от 40 до 55 лет. Больные разделены на группы по стадиям ДЭ в соответствии с классификацией Научного центра неврологии РАМН (1985). Клиническая симптоматика у 13 (32,5%) больных соответствовала ДЭ II стадии, у 27 (67,5%) больных – ДЭ III стадии.

Для адекватной оценки нарушений функций когнитивной сферы в исследования были включены 30 практически здоровых людей (средний возраст $52,2 \pm 0,9$ года) не предъявлявших жалобы на состояние здоровья.

Диагноз всем больным выставлялся в соответствии с критериями диагностики болезни Паркинсона Банка Головного Мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Tees, 1988).

Обследованные больные были разделены на 2 группы: 1 группа – больные с акинетико-риgidной формой паркинсонизма (АРФ) - 27 пациентов, 2 группа – больные с дрожательно-риgidной формой (ДРФ) паркинсонизма- 22 больных (рис.1).

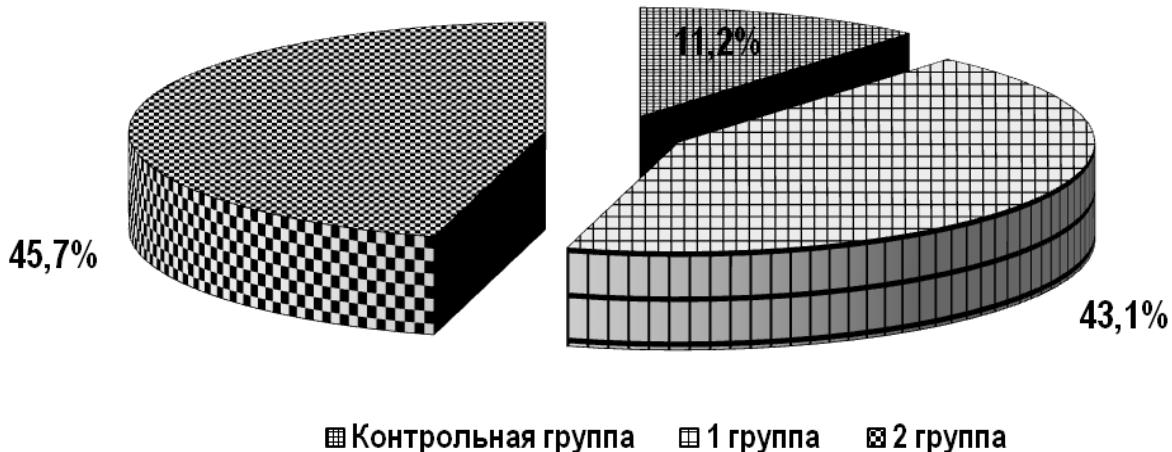


Рис. 2.1. Распределение обследованных больных по группам.

Среди обследованных у 5 больных выявлена дрожательная форма паркинсонизма, однако ввиду статистически малого числа исследуемых, нами не учитывались параметры данных больных. Больные были рандомизированы по возрасту и полу, длительности, тяжести, стадии и форме заболевания.

Группы не различались между собой в возрастном аспекте. Так, средний возраст пациентов первой группы составил $62,5 \pm 0,5$ лет, а второй - $63,3 \pm 0,6$ лет.

Распределение больных по возрасту показало, что в обеих группах преобладали лица от 60 до 59 лет, 50,4% пациентов 1 группы и 43,4% - второй.

Количество пациентов от 40 до 49 лет преобладало в 1 группе (45,2%), а 2 группе выявлено 3 (2,5%) пациента.

Распределение лиц до 40 лет показало, что в 1 группе был выявлен 1 (3,4%) пациент, а во 2 группе не было пациентов до 40 лет.

Анализ показал, что в возрастном аспекте от 60 до 69 лет преобладали лица во 2 группе и составили 41,8% пациентов, в 1 группе мы выявили 4,5% пациентов (рис. 2.2).

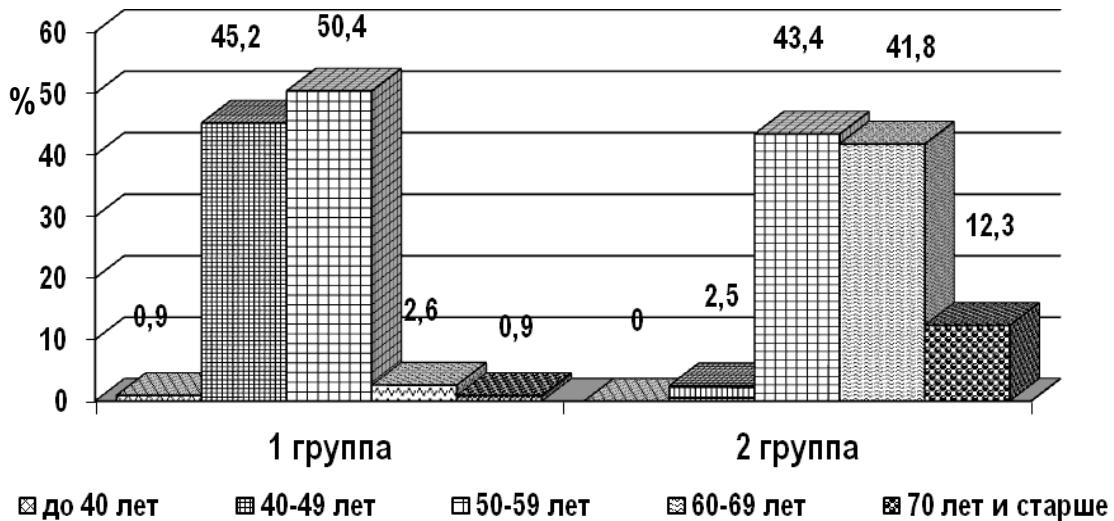


Рис. 2.2. Распределение обследованных больных по возрасту.

Распределение больных по полу показало, что в 1 группе мужчин было 35%, а женщин - 65%. Во 2 группе количество мужчин составило 30%, а женщин – 64%. Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечено достоверное преобладание количества женщин (рис. 2.3).

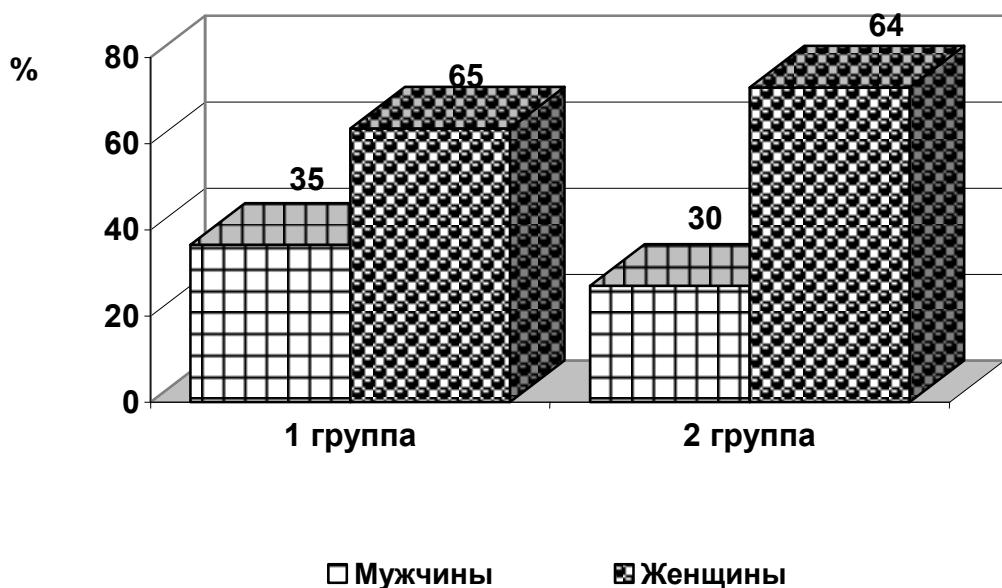


Рис. 2.3. Распределение обследованных больных по полу.

Для оценки стадии заболевания по шкале Хен-Яр (M.Hoehn & M.Yahr, 1967) пациенты с БП были подразделены на следующие группы

1 группу составили пациенты с начальными стадиями заболевания: 16 человек с 1 ст., вторую группу составили 18 человек со 2 ст., в третью группу вошли 15 пациентов с развернутой 3 ст. БП.

Применяемые противопаркинсонические препараты и их дозы при включении в исследование и через год указаны в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

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/бенседазид)	66%	360±50	74%	435±105
Наком	71%	130±55	78%	145±65
Амантадин	35%	250±95	38%	260±140
Синдропол	8%	6,2±2,0	10%	8,2±2,0
Циклодол	6%	4,0±2,0	6%	3,5±1,8

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

2.2. Методы исследования

Неврологический осмотр пациентов с БП включал как оценку неврологических нарушений, вызываемых этими заболеваниями, так и симптомы, связанные с вегетативными и когнитивными расстройствами (Михайленко А.А, 2001, Скоромец А.А., 1978, 2002).

Клинический осмотр включал в себя оценку характерных для болезни Паркинсона симптомов: брадикинезии, ригидности, tremора покоя и постуральных нарушений (Макаров А.Ю, 1998, Яхно Н.Н, 2001). Обращалось внимание на асимметричность проявлений, характер прогрессирования заболевания, эффективность леводопасодержащих препаратов. Обнаружение возможных этиологических факторов вторичного паркинсонизма (прием нейролептиков, достоверно перенесенный энцефалит, острые нарушения мозгового кровообращения, повторные или тяжелые черепно-мозговые травмы); грубых постуральных расстройств, грубой прогрессирующей вегетативной недостаточности, грубой деменции (на ранних стадиях заболевания); мозжечковой и/или пирамидной симптоматики, надъядерного паралича взора, окулогирных кризов (на всех стадиях заболевания) ставили под сомнение диагноз болезни Паркинсона и в исследование не включались.

Оценка степени тяжести БП по Hoehn&Yahr (1967) с `модификациями Lindvall (1989) и Tetrud&Langston (1989) и УШОБП (Fahr et al, 1987).

Стадии болезни паркинсона (Hoehn&Yahr (1967) с модификациями Lindvall (1989) и Tetrud&Langston (1989))

0 стадия - нет признаков заболевания.

1.0 стадия - только односторонние проявления.

1.5 стадия - односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры.

2.0 стадия - двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия.

2.5 стадия - легкие двухсторонние проявления, пациент самостоятельно преодолевает вызванную ретропульсию

3.0 стадия - умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления.

Небольшая постуральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи.

4.0 стадия - тяжелая обездвиженность; однако еще может ходить или стоять без поддержки.

5.0 стадия - без посторонней помощи прикован к креслу или кровати.

Степень тяжести: унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Fahn S., Elton R. et al., 1987).

Двигательные расстройства (в том числе выраженность гипокинезии, ригидности и трепет покоя): раздел III шкалы UPDRS.

УНИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (Fahr с соавт., 1987)

Речь									
Слюноотделение									
Глотание									
Почерк									
Резание продуктов и обращение с посудой									
Одевание									
Гигиена									
Движения в постели									
Падение (не имеющее отношения к "застыванию")									
Застывание при ходьбе									
Ходьба									
Тремор									
Нарушения чувствительности, связанные с паркинсонизмом									
ИССЛЕДОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ									
Речь									
Выражение лица									
Тремор в состоянии покоя									
Ш		ЛР		ПР		ЛН		ПН	
Тремор рук при их движении (постуральный)									
ЛР			ПР						
Ригидность (оценивается по пассивным движениям в крупных суставах при									

ненапряженной сидячей позе)											
Ш		ЛР		ПР		ЛН		ПН			
Пальцевые пробы (пациент касается большого пальца указательным, максимально быстро, без остановок, с наибольшей амплитудой, каждой рукой отдельно)											
ЛР			ПР								
Движения кистей рук (пациент сжимает и разжимает руки в ладонях в быстрой последовательности с возможно большей амплитудой, каждой рукой отдельно)											
ЛР			ПР								
Быстрое последовательное чередование движений рук (пронацио-супинационные движения рук, вертикальные или горизонтальные с максимально большой амплитудой, обе руки отдельно)											
ЛР			ПР								
Подвижность ног (пациент стучит пяткой по полу в быстрой последовательности, поднимая всю ногу на 7-8 сантиметров)											
ЛН			ПН								
Вставание со стула (пациент пытается подняться с деревянного или металлического стула с прямой спинкой с руками, сложенными на груди)											
Осанка											
Походка											
Стабильность позы (реакция на внезапное перемещение, связанное с дерганьем сзади за плечо, в то время как больной держит глаза открытыми и ноги немного разведенными. Об этом действии больной предупрежден.)											
Брадикинезия и гипокинезия тела (сочетание замедления, нерешительности, уменьшение размаха рук, малой амплитуды и общей «бедности» движений)											
Ш		Л		ЛР		ПР		ЛН		ПН	

2.3. Психологические и нейропсихологические исследования

Состояние когнитивной сферы изучалось с помощью нейропсихологического исследования по методике А.Р.Лурия (совместно с к.п.н.Ж.М.Глозман, к.м.н.С.М.Гоголевой, к.м.н.В.В.Захаровым), используемой для качественной характеристики высших психических функций и изучения отдельных когнитивных сфер (праксис, гнозис, память, речь, интеллект, умственная работоспособность) и краткого теста оценки психической сферы - MiniMental State Examination (MMSE), позволяющего количественно оценить общий когнитивных дефицит. Диагностика сосудистой деменции проводилась в соответствии с критериями МКБ-10. Сосудистая деменция по своему характеру соответствовала смешанной (кортикалной и субкортикалной) форме.

Для исследования психического состояния, в основном, эмоциональной сферы, помимо клинической оценки (в соответствии с критериями МКБ-10) использовались психоdiagностические методики и клинические шкалы. Для оценки выраженности депрессии применялись опросник Бека (ОБ), шкала депрессии Гамильтона (ШДГ).

Психологические и нейропсихологические исследования проведены всем (49 больного) обследованным больным дважды: до и после лечения.

Тест MMSE

Краткое обследование когнитивной функции (Mini-Mental State Examination).

Исследования проводились врачом и медицинской сестрой в отдельном помещении в доверительной и спокойной обстановке. Оценку ответов производили по следующим критериям: общее количество баллов 30. Критерии оценки MMSE: 30 – максимальная оценка, 27–25 – умеренные когнитивные расстройства, 24 и менее баллов – выраженные когнитивные расстройства (деменция) (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Краткое исследование когнитивной функции (Mini-Mental State Examination). Когнитивная сфера

Когнитивная сфера	Max балл
1	2
Попросите пациента полностью назвать год, время года, дату, день недели, месяц. Максимальный балл (5)дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл	5
Задайте пациенту вопрос: «Где мы находимся?». Пациент должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл	5
Дайте пациенту инструкцию: «Повторите и постараитесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься Вами максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова пациентом оценивается в один балл для каждого из слов	3
Попросите пациента последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата 65). Каждая ошибка снижает на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, попросите его произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл	5
Попросите пациента вспомнить слова, которые заучивали в пункте 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл	3
Покажите пациенту два простых предмета, например ручка, часы, и попросите назвать их	2
Попросите пациента повторить предложение: «Ни каких если, и или но»	1

Дайте пациенту лист бумаги и попросите его последовательно выполнить Ваши команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	3
Попросите пациента выполнить написанную на листе инструкцию: «Закройте глаза»	1
Попросите пациента самостоятельно написать любое предложение (оно должно содержать в себе подлежащее и сказуемое)	1
Дайте пациенту лист бумаги и попросите скопировать его этот рисунок. Вы оцениваете задание как выполненное, если в рисунке пациента отображены все 10 углов, 2 из которых пересекаются	1

Внимание и память изучали с помощью **методики А.Р. Лурия** (1975) запоминания 10 слов. Методика позволяет исследовать процессы памяти: запоминание, сохранение и воспроизведение информации. Данный тест не только оценивает внимание и память, но и является методом оценки состояния слуховой памяти на слова, а также утомляемости, активности внимания, запоминания, сохранения, воспроизведения, произвольного внимания. Больному зачитывают 10 слов, не связанных между собой, и предлагают их повторить через 20—30 мин. Лица с незначительными отклонениями памяти обычно запоминают все слова через 4—5 повторений. В процессе исследования отмечаются правильные и ошибочные ответы, а также время. Здоровые обычно запоминают 5—6 слов после первого же зачтывания. Через 1 час испытуемому предлагали вспомнить прочитанные слова.

Проведение методики нуждается в соответствующей обстановке. В комнате не должно быть посторонних разговоров. Испытуемому предлагают запомнить 10 слов. Они должны отвечать некоторым условиям:

1) однообразие: все слова - имена существительные в ед. числе, им. падеже, состоящие из одинакового количества слогов (одно- или двусложные);

2) слова по возможности должны быть не связаны между собой (нельзя предлагать для запоминания слова: стол -стул; огонь - вода и т. п.).

Испытуемому зачитывают инструкцию (а). После чего зачитывают ряд слов. По окончанию зачтывания фиксируют запомненные испытуемым слова в протоколе. После чего зачитывают инструкцию (б). После фиксации данных в протоколе опыт повторяется без инструкций. Материал предъявляется несколько раз до полного запоминания либо 5-6 раз. Перед следующими прочтениями материала экспериментатор просто говорит: «Еще раз».

Таким образом, на каждом этапе исследования заполняется протокол. Под каждым воспроизведенным словом в строчке, которая соответствует номеру попытки, ставится крестик. Если испытуемый называет «лишнее» слово, оно фиксируется соответствующей графе. После окончания повторения слов, экспериментатор говорит испытуемому: «Через час Вы эти же слова назовете мне еще раз». Спустя час испытуемый по просьбе исследователя, воспроизводит без предварительного зачитывания запомнившиеся слова, которые фиксируются в протоколе кружочками.

Протокол исследования

Испытуемый

Время опыта

V									

Словесный отчет испытуемого _____

Наблюдения экспериментатора: _____

Экспериментатор _____

— Инструкция (а): «Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я окончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке».

— Инструкция (б): «Сейчас я снова прочту Вам те же слова, и Вы опять должны повторять их, и те, которые Вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. Порядок слов не важен».

Обработка результатов:

1. Посчитать общее количество правильно воспроизведенных слов при каждом повторении, и записать в графе протокола V.
2. Построить по этим данным график заучивания. На оси абсцисс откладываются порядковые номера повторений, а на оси ординат – значения V.
3. Подсчитать частоту воспроизведения каждого слова за все количество повторений и вычислить для них коэффициент запоминания по формуле (точность вычислений равна 1%):

$$K_i = \frac{P_i}{n} * 100\% \quad \text{где}$$

K_i — коэффициент запоминания i -го слова,

P_i — его абсолютная частота;

n — количество повторений.

4. Построить график частоты запоминания каждого слова. На оси абсцисс откладываются порядковые номера слов, на оси ординат – значения K

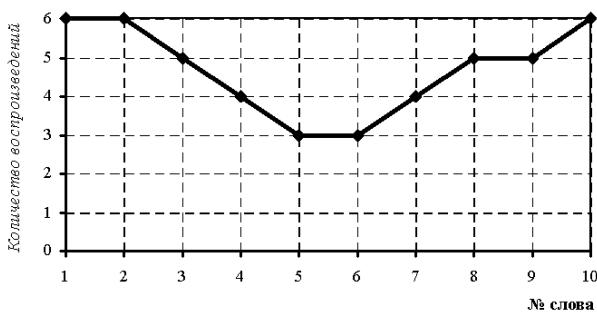


График частоты запоминания слов

5. Составить сводные таблицы по показателям V и K для группы испытуемых; вычислить средние показатели и нанести эти данные на индивидуальные графики данного испытуемого. Сопоставить индивидуальные данные со средними значениями по группе.

6. Наряду с этим, можно вычислить процент потери информации через час после запоминания:

$$X = 100 - \frac{V_{\text{долговрем.}} \cdot 100}{V_6}, \text{ где}$$

$V_{\text{долговрем.}}$ — объем долговременной памяти (через один час)

V_6 — количество воспроизведенных слов в 6-й серии

Проанализировать формы полученных графиков, привлекая материал словесного отчета и наблюдений за ходом работы. По форме кривой можно сделать выводы относительно особенностей запоминания.

Так, у здоровых людей с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивается, ослабленные пациенты воспроизводят меньше количество, могут демонстрировать застревание на «лишних» словах. Большое количество «лишних» слов свидетельствует о расторможенности или расстройствах сознания. При обследовании взрослых к третьему повторению испытуемый с нормальной памятью обычно воспроизводит, правильно до 9 или 10 слов.

Кривая запоминания может указывать на ослабление внимания, и/либо выраженную утомленность. Повышенная утомляемость регистрируется в том случае, если испытуемый (взрослый или ребенок) сразу воспроизвёл 8-9 слов,

а затем, с каждым разом все меньше и меньше (кривая на графике не возрастает, а снижается). Кроме того, если испытуемый воспроизводит все меньше и меньше слов, это может свидетельствовать о забывчивости и рассеянности. Зигзагообразный характер кривой свидетельствует о неустойчивости внимания. Кривая, имеющая форму «плато», свидетельствует об эмоциональной вялости ребенка, отсутствии у него заинтересованности.

Следует обратить внимание на наличие «краевого эффекта». Число слов, удержанных и воспроизведенных в первой серии, показывает объем слуховой кратковременной памяти. Нормой считается объем, равный 7 ± 2 слов (единицы информации). Число слов, удержанных и воспроизведенных один час спустя, показывает объем слуховой долговременной памяти.

Методика позволяет судить о:

- 1) динамике процесса заучивания путем выведения кривой запоминания,
- 2) кратковременной памяти (количество воспроизведенных слов после первого предъявления),
- 3) долговременной памяти (количество слов, воспроизведенных спустя 1 час),
- 4) продуктивности запоминания (общее количество слов, воспроизведенных в 6 повторениях).

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. После соотнесения этого списка параметров с клиническими описаниями депрессии, содержащимися в соответствующей литературе, был разработан опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти

утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии.

В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом.

В первоначальном варианте методика заполнялась при участии квалифицированного эксперта (психиатра, клинического психолога или социолога), который зачитывал вслух каждый пункт из категории, а после просил пациента выбрать утверждение, наиболее соответствующее его состоянию на текущий момент. Пациенту выдавалась копия опросника, по которому он мог следить за читаемыми экспертом пунктами. На основании ответа пациента исследователь отмечал соответствующий пункт на бланке. В дополнение к результатам тестирования исследователь учитывал анамнестические данные, показатели интеллектуального развития и прочие интересующие параметры.

Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния.

Инструкция: «В этом опроснике содержатся группы утверждений. Внимательно прочитайте каждую группу утверждений. Затем определите в каждой группе одно утверждение, которое лучше всего соответствует тому, как Вы себя чувствовали НА ЭТОЙ НЕДЕЛЕ И СЕГОДНЯ. Поставьте галочку около выбранного утверждения. Если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то поставьте галочки около каждого из них. Прежде, чем сделать свой выбор, убедитесь, что Вы прочли Все утверждения в каждой группе»

- 0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.
- 1 Я расстроен.
- 2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.
- 3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.

2.

- 0 Я не тревожусь о своем будущем.
- 1 Я чувствую, что озадачен будущим.
- 2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.
- 3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.

3.

- 0 Я не чувствую себя неудачником.
- 1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.
- 2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.
- 3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.

4.

- 0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
- 1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
- 2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.
- 3 Я полностью не удовлетворен жизнью. и мне все надоело.

5.

- 0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.
- 1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.
- 2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.
- 3 Я постоянно испытываю чувство вины.

6.

- 0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.
- 1 Я чувствую, что могу быть наказан.
- 2 Я ожидаю, что могу быть наказан.
- 3 Я чувствую себя уже наказанным.

7.

- 0 Я не разочаровался в себе.
- 1 Я разочаровался в себе.
- 2 Я себе противен.
- 3 Я себя ненавижу.

8.

- 0 Я знаю, что я не хуже других.
- 1 Я критикую себя за ошибки и слабости.
- 2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.
- 3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9.

- 0 Я никогда не думал покончить с собой.
- 1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.
- 2 Я хотел бы покончить с собой.
- 3 Я бы убил себя, если бы представился случай.

10.

- 0 Я плачу не больше, чем обычно.
- 1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.
- 2 Теперь я все время плачу.
- 3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11.

- 0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.
- 1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.
- 2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.
- 3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12.

- 0 Я не утратил интереса к другим людям.
- 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.
- 2 Я почти потерял интерес к другим людям.
- 3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13.

- 0 Я откладывают принятие решения иногда, как и раньше.
- 1 Я чаще, чем раньше, откладывают принятие решения.
- 2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.
- 3 Я больше не могу принимать решения.

14.

- 0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.
- 1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.
- 2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.
- 3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15.

- 0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.
- 1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.
- 2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.
- 3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16.

- 0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.
- 1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.
- 2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.
- 3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17.

- 0 Я устаю не больше, чем обычно.
- 1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.
- 2 Я устаю почти от всего, что я делаю.
- 3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18.

- 0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.

- 1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.
- 2 Мой аппетит теперь значительно хуже.
- 3 У меня вообще нет аппетита.

19.

- 0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.
- 1 За последнее время я потерял более 2 кг.
- 2 Я потерял более 5 кг.
- 3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).

ДА_____ НЕТ_____

20.

- 0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.
- 1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.
- 2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.
- 3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

21.

- 0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.
- 1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.
- 2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.
- 3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям.

Общий балл

- 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов
- 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)
- 16-19 – умеренная депрессия

- 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)
- 30-63 – тяжелая депрессия

Субшкалы

- Пункты 1-13 – когнитивно-аффективная субшкала (С-А)
- Пункты 14-21 – субшкала соматических проявлений депрессии (С-Р)

Шкала Гамильтона для оценки депрессий

Время обследования – 20-30 мин.

Время оценки определяется как «сейчас» или «в течение последней недели». Значение баллов для девяти пунктов – от 0 до 4. Шесть пунктов, в которых переменные не могут быть выражены количественно, оцениваются качественно – от 0 до 2.

Последние 4 пункта не измерят выраженность депрессии, но отражают ее тип или редкие симптомы.

Сумма баллов в результате оценки лиц, не страдающих депрессией, равна нулю. Максимально возможный общий балл составляет 52 и отражает крайнюю степень тяжести депрессивного синдрома.

Точность измерения зависит от квалификации и опыта исследователя и аккуратной регистрации используемой информации. Не следует оказывать давление на пациента, ему необходимо предоставить достаточно времени для подробного ответа на вопрос. При этом не следует позволять ему отклоняться от темы вопроса. Число прямых вопросов должно быть сведено к минимуму. Вопросы следует задавать различными способами, комбинируя варианты с утвердительными или отрицательными ответами.

Желательно получить информацию от родственников пациента, его друзей, медперсонала и др., если есть сомнения в корректности ответов пациента.

Повторные измерения следует проводить независимо друг от друга. Исследователь при этом не должен видеть результаты предыдущих измерений, поэтому должен заполнять только чистый регистрационный

бланк. По мере возможности следует избегать вопросов, связанных с изменением состояния пациента со времени последнего исследования.

Для оценки следует выбирать вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента.

Для пункта 7 (работа и другая активность) исследователь может получить информацию от родственников или медицинского персонала.

Пункт 16 (потеря в весе) требует ответа по типу «да» или «нет», т.е. или по пункту 16 А или 16 Б. Предпочтительной во время терапии является объективная оценка (16 Б). Оценка по анамнестическим данным применяется только как начальная, перед проведением терапии.

Пункт 18 (суточные колебания): при отсутствии суточных колебаний ставится оценка «0» по пункту 18 А, а пункт 18 Б остается пустым; при наличии суточных колебаний по пункту 18 А отмечается время суток, когда симптом выражен в наиболее тяжелой степени, а степень или выраженность колебаний отмечается в пункте 18 Б.

1. ПОНИЖЕННОЕ НАСТРОЕНИЕ (переживания печали, безнадежности, собственной беспомощности и малоценностии)

Больной выражает только эти чувства как в спонтанных высказываниях, так и невербально.	4
Аффективные переживания определяются по неверbalным признакам (мимика, поза, невербальные характеристики голоса, плач или готовность к плачу и т.д.).	3
Спонтанно сообщает о своих переживаниях верbalным образом (рассказывает о них).	2
Сообщает о своих переживаниях только при расспросе.	1
Отсутствует.	0

2. ЧУВСТВО ВИНЫ

Вербальные галлюцинации обвиняющего и осуждающего характера и/или зрительные галлюцинации угрожающего характера.	4
--	---

Настоящее болезненное состояние расценивает как наказание; бредовые идеи виновности.	3
Чувство и идеи собственной вины или мучительные размышления о прошлых ошибках (грехах), мысли о наказании за эти поступки.	2
Идеи самоуничтожения, самоупреки; считает, что подвел других; испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей.	1
Отсутствует.	0

3. СУИЦИДАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла).	4
Суицидальные высказывания (мысли) или жесты.	3
Желание смерти или какие-либо мысли о возможности собственной смерти (идеи о нежелании жить)	2
Чувство, что жить не стоит; высказывает мысли о бессмыслиности или малоценностии жизни.	1
Отсутствуют	0

4. РАННЯЯ БЕССОННИЦА (ТРУДНОСТИ ПРИ ЗАСЫПАНИИ)

Ежедневные жалобы на трудности при засыпании.	2
Жалобы на эпизодические затруднения при засыпании; чтобы уснуть, требуется более получаса.	1
Отсутствуют затруднения при засыпании	0

5. СРЕДНЯЯ БЕССОННИЦА

Многократные пробуждения в течение всей ночи (любой подъем с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла).	2
Жалуется на беспокойный сон (возбуждение и беспокойство) в течение всей ночи.	1
Отсутствует.	0

6. ПОЗДНЯЯ БЕССОННИЦА (РАННИЕ ПРОБУЖДЕНИЯ)

При пробуждении заснуть повторно не удается (окончательное раннее пробуждение).	2
Просыпается рано, но снова засыпает.	1
Отсутствует.	0

7. РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ (РАБОТА И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ)

Отказ от работы. Неработоспособен по причине настоящего заболевания. В период пребывания в стационаре пункт оценивается в 4 балла, если больной никакой активности, кроме обычных действий по обслуживанию самого себя не обнаруживает или испытывает трудности даже в этом (не справляется с рутинной бытовой деятельностью без посторонней помощи).	4
Существенное понижение активности и продуктивности. Уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности. В стационаре пункт оценивается в 3 балла, если больной занят какой-либо деятельностью (помощью медицинскому персоналу, хобби и др.), кроме обычных действий по обслуживанию самого себя, не менее 3 часов в день.	3
Утрата интереса к деятельности. Потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям, определяемая прямо по жалобам больного или косвенно по степени проявляемого им безразличия к окружающему, нерешительности и колебаниям (ощущение, что он должен заставлять себя работать или заниматься чем либо; чувство потребности в дополнительном усилии проявить активность).	2
Мысли и ощущение несостоятельности, чувство усталости и слабости, связанное с деятельностью (работой или хобби).	1
Трудностей не испытывает	0

8. ЗАТОРМОЖЕННОСТЬ

(замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение двигательной активности)

Полный ступор	4
Выраженные затруднения при проведении опроса	3
Заметная (явная) заторможенность в беседе.	3
Легкая (незначительная) заторможенность в беседе.	1
Темп мышления и речи без изменений	0

9. АЖИТАЦИЯ (ВОЗБУЖДЕНИЕ)

Постоянно перебирает руками, заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы.	4
Подвижность и неусидчивость	3
Беспокойные движения руками, теребление волос («игра руками, волосами») и пр.	2
Беспокойство.	1
Отсутствует.	0

10. ТРЕВОГА ПСИХИЧЕСКАЯ

Спонтанно излагает свои тревожные опасения. Страх выражаемый без расспроса.	4
Тревога, отражающаяся в выражении лица и речи.	3
Беспокойство по незначительным поводам.	2
Субъективное напряжение и раздражительность.	1
Отсутствует.	0

11 ТРЕВОГА СОМАТИЧЕСКАЯ (физиологические признаки тревоги: гастроинтестинальные - сухость во рту, боли в желудке, метеоризм, диарея, диспепсия, спазмы, отрыжка; сердечно-сосудистые – сердцебиение, головные боли; дыхательные - гипервентиляция, задержки дыхания, одышка; частое мочеиспускание, повышенное потоотделение)

Очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности (крайне сильная).	4
Тяжелая (сильная)	3
Средняя	2

Слабая	1
Отсутствует	0

12 ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ (СИМПТОМЫ)

Прием пищи только с упорным принуждением. Нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению.	2
Утрата аппетита. Жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения; испытывает ощущение тяжести в желудке (животе).	1
Отсутствуют	0

13. ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома оценивается в 2 балла.	2
Ощущение тяжести в конечностях или спине; боли в спине или голове; мышечные боли. Ощущение усталости, упадка сил или утраты энергии.	1
Отсутствуют.	0

14. РАССТРОЙСТВА СЕКСУАЛЬНОЙ СФЕРЫ (ГЕНИТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ) (утрата либидо, менструальные нарушения)

Отчетливая выраженность снижения полового влечения (менструальных нарушений)	2
Легкая степень снижения полового влечения. Слабая выраженность нарушений.	1
Отсутствуют	0

15. ИПОХОНДРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (ИПОХОНДРИЯ)

Бредовые ипохондрические идеи (ипохондрический бред).	4
Частые жалобы, просьбы о помощи.	3
Особая (чрезмерная) озабоченность своим здоровьем.	2

Повышенный интерес к собственному телу (поглощенность собой - собственным телом).	1
Отсутствуют.	0

16. ПОТЕРЯ ВЕСА

(оценивается либо пункт А, либо Б)

16 А. Оценка производится по анамнестическим данным	
Значительная потеря в весе, которая не поддается оценке.	3
Явная (со слов пациента) потеря в весе. Потеря составила 3 или более кг.	2
Вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием. Потеря веса составила от 1 до 2,5 кг.	1
Потери веса не наблюдалось.	0
16 Б. Оценка производится еженедельно в соответствии с показаниями взвешиваний	
Не поддается оценке.	3
Потеря веса составляет более 1 кг в неделю.	2
Потеря веса составляет более 0,5 кг в неделю.	1
Потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю.	0

17. ОТНОШЕНИЕ К СВОЕМУ ЗАБОЛЕВАНИЮ (КРИТИЧНОСТЬ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ)

Полное отсутствие осознания болезни. Больным себя не считает.	2
Осознание болезненности состояния; признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией, потребностью в отдыхе и т.д.	1
Считает себя больным депрессией. Осознание, что болен депрессией или каким-либо заболеванием.	0

18. СУТОЧНЫЕ КОЛЕБАНИЯ СОСТОЯНИЯ

18 А. Уточните, когда наблюдаются ухудшение состояния - утром или вечером	
Ухудшение вечером.	2

Ухудшение утром.	1
Состояние не меняется (отсутствие суточных колебаний)	0
18. Б. Если суточные колебания состояния имеются, то оцените их выраженность	
Выраженные.	2
Слабые.	1
Состояние не меняется (суточные колебания отсутствуют).	0

19. ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ И ДЕРЕАЛИЗАЦИЯ

(например, чувство нереальности мира, нигилистические идеи)

Полностью охватывают сознание больного (непереносимая).	4
Сильно выражены.	3
Умеренно выражены.	2
Слабо выражены.	1
Отсутствуют.	0

20. БРЕДОВЫЕ РАССТРОЙСТВА (ПАРАНОИДНЫЕ СИМПТОМЫ)

Бредовые идеи отношения и преследования.	3
Идеи отношения.	2
Подозрительность.	1
Отсутствуют.	0

21. ОБСЕССИВНЫЕ И КОМПУЛЬСИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Сильно выражены (тяжелые)	2
Слабо выражены (легкие)	1
Отсутствуют.	0

При интерпретации данных необходимо помнить, что пункты с 18-го по 21-й не отражают степень выраженности собственно депрессивной симптоматики. Сумма баллов по первым 17 пунктам шкалы Гамильтона, применительно к МКБ-10, соответствует (Г.П. Пантелейева, 1998):

- 7–16 баллов - легкому депрессивному эпизоду;

- 7–27 баллов - умеренному депрессивному эпизоду;
- выше 27 баллов - тяжелому депрессивному эпизоду.

2.3. Магнитно-резонансно-томографические исследования

Магнитно-резонансно-томографические исследования проводились в условиях рентгенологического отделения с напряженностью магнитного поля 0,35 Тесла в коронарной и трансверзальной проекциях с использованием общей гибкой радиочастотной катушки для тела в нейтральном положении больного на спине. Стандартный протокол Т1-взвешенного МРТ-исследования в режиме спин-эхо в коронарной проекции включал время-эхо – 13 сек, время повтора 37 мсек, угол отклонения спинов – 45 градусов, поле обзора 180x180, размер матрицы 256x256, количество срезов – 12, толщина среза – 5 мм. Т2-взвешенные спин-эхо исследования в аксиальной проекции включали время-эхо – 13 сек, время повтора 37 мсек, угол отклонения спинов – 45 градусов, поле обзора 180x180, размер матрицы 256x256, количество срезов – 12, толщина среза – 5 мм.

Анализ желудочковой системы проводился на аксиальных срезах, где измерялось А – максимальное расстояние между передними рогами по латеральному краю (MFHD); В – минимальный размер боковых желудочков (MWLV); С – максимальный размер 3-го желудочка (MV3); D – внутренний размер черепа на уровне края передних рогов бокового желудочка (IsdLFh); Е – внутренний размер черепа на уровне хвостатого ядра (IsdhCn); F – максимальный внутренний размер черепа (MISd); G – наружный размер черепа на уровне края передних рогов (OsdFh); Н – максимальный наружный размер черепа (MOSd); I – минимальный размер боковых желудочков (на уровне cella media) (MWLVc); К – ширина 4-го желудочка (наибольший поперечный размер) (MV4).

Для введения поправки на общий размер головы данные оценивались в виде соотношений: соотношение Эванса ($ER=A/Fx100\%$); индекс лобного рога ($FHI=G/A$); желудочковый индекс ($VI=B/A$).

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные данные статистически обрабатывались на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P<0,05$. С учетом указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ II

Для решения поставленных задач нами было обследовано 89 пациентов от 40 до 69 лет, из них 49 с БП и 40 с ДЭ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей. Сбор материала проводился на базе кафедры неврологии Ташкентского Педиатрического Медицинского Института (зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Маджидова Ё.Н.), ЦКБ ГЖК города Ташкента. За период 2016-2018 гг. Всем проведено целенаправленное клинико-неврологическое, нейропсихологическое и инструментальное обследование.

Диагноз всем больным выставлялся в соответствии с критериями диагностики болезни Паркинсона, Банка Головного Мозга, Общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Tees, 1988).

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Особенности когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Выраженность клинических проявлений двигательных нарушений, таких как гипокинезия, мышечная ригидность, трепор покоя нарастала по мере прогрессирования БП (табл. 3.1).

Как видно из таблицы у пациентов с 1 и 2 ст. БП регистрировались менее выраженные показатели моторных нарушений по шкале UPDRS. Так достоверно высокие данные были получены у больных с 3 ст. БП. Тремор покоя регистрировался в 2,4 раза реже у пациентов с 1 ст. БП и в 1,6 раз у пациентов со 2 ст. БП по сравнению с пациентами с 3-5 ст. БП. Нарастание выраженности ригидности мышц отмечено в зависимости от степени БП, так при 1 ст она почти в 2 раза была меньше, по сравнению с 3-5 ст. БП. Наличие гипокинезии наиболее чаще отмечалось при 3-5 ст. БП.

Таблица 3.1

Моторные нарушения по шкале UPDRS пациентов с БП

Оценка, баллы	1 ст. БП (n=16)	2 ст. БП (n=18)	3-5 ст. БП (n=15)
UPDRS	28,3±0,9***	41,3±1,4***	59,3±3,1
III. UPDRS	16,8±0,5***	26,4±1,0***	40,4±2,3
Тремор покоя	1,9±0,2***	2,8±0,3**	4,6±0,6
Ригидность	3,1±0,2***	6,3±0,4***	9,2±0,8
Гипокинезия	10,1±0,4***	14,7±0,7***	21,4±1,4

Статистически значимо с *-p<0,05 **-p<0,01 ***-p<0,001

Таким образом, частота встречаемости моторных нарушений при БП напрямую коррелировало от степени БП.

Анализ возникновения немоторных нарушений показал, что запоры появлялись за $16,4 \pm 3,9$ лет, расстройства сна – за $16,3 \pm 8,4$ лет, расстройство обоняния – за $10,1 \pm 2,5$ лет, эректильная дисфункция – за $7,5 \pm 3,5$ лет, расстройства мочеиспускания – за $3,4 \pm 2,5$ лет до дебюта двигательных нарушений БП. Гиперсаливация отмечалась позже, через $1,6 \pm 1,2$ года.

Полученные результаты подтверждают теорию стадийности патогенеза БП (Braak H. et al., 2003) о более раннем (до черной субстанции), вовлечении в патологический процесс структур ствола головного мозга и обонятельного анализатора. Появление отдельных немоторных расстройств раньше двигательных нарушений отмечалось и другими авторами (Berendse H.W. et al., 2002; Ponsen M.M. et al., 2004; Chaudhuri K.R., 2008). Выявление этих признаков (запоры, расстройства сна, нарушение обоняния, эректильная дисфункция и расстройства мочеиспускания) значимо в рамках ранней диагностики БП, в сочетании факторами риска повышает вероятность диагноза БП и, как минимум, требует дополнительных более тонких инструментальных исследований.

Сердечно-сосудистые нарушения наблюдались у $1/3$ пациентов основной группы, и в $2/3$ случаев группы сравнения с большей выраженностью расстройств ($p < 0,001$).

Выявляемость сердечно-сосудистых нарушений имела тенденцию к прогрессированию в зависимости от стадии заболевания, так у пациентов с 1 ст. эти нарушения составили 33,3%, со 2 ст. – 38,1%, тогда как с 3 ст. – 76,9% (рис. 3.6).

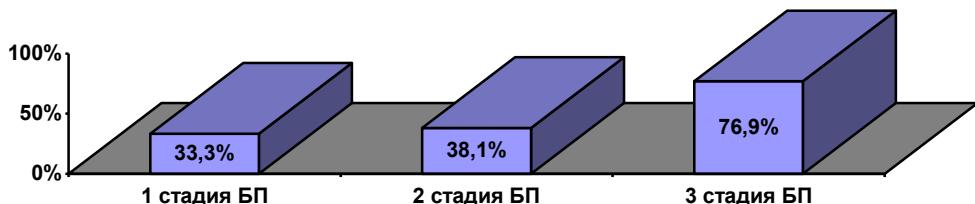


Рис. 3.6. Частота встречаемости сердечно-сосудистых нарушений в зависимости от стадии БП

Средние значения АД и ЧСС в обеих группах не отличались от нормы. Нормальное АД наблюдалось в основной группе в 77,8% (1 ст.) и 83,3% (2 ст.) случаев. Изолированный подъем САД или ДАД наблюдался только в основной группе в 8,3% (1 ст.) и 3,3% (2 ст.) случаев. У четверти пациентов основной группы отмечалась тахикардия покоя. Нарушение вариабельности сердечного ритма в основной группе встречалось реже, в 14,3% (1 ст.) и 20,0% (2 ст.), чем в группе сравнения (70,0%, $p<0,001$). Снижение АД после еды в основной группе встречалось в 25,0% (1 ст.) и 22,9% (2 ст.) случаев. Таким образом, падение АД после еды и тахикардия покоя были наиболее ранними признаками вегетативной недостаточности.

Желудочно-кишечные нарушения в основной группе наблюдались в 85,1% (1 ст.) и 82,5% (2 ст.) случаев, а группе сравнения - у всех пациентов. Чаще встречались запоры (59,6% (1 ст.); 70,0% (2 ст.)) и аноректальная дисфункция (38,3% (1 ст.); 65,0% (2 ст.)). В группе сравнения частота и выраженность этих нарушений была больше ($p<0,05$).

Гиперсаливация дебютировала чуть позже двигательных расстройств ($1,6\pm1,2$ года) и коррелировала с гипокинезией ($r=0,40$, $p<0,05$) и дисфагией ($r=0,32$, $p<0,01$), что не позволяет оценивать этот симптом в качестве раннего признака БП.

Клинические эквиваленты гастропареза в виде тяжести в животе, были у 47,8% (1 ст.) и 55,0% (2 ст.) пациентов основной группы.

Расстройства мочеиспускания в основной группе наблюдались в 48,9% (1 ст.) и 62,5% (2 ст.) случаев в виде учащенного мочеиспускания (43,5% (1 ст.) и 55,0% (2 ст.)). Никтурия отмечалась в 34,8% (1 ст.) и 42,5% (2 ст.) случаев.

Снижение половой активности наблюдалось у 66,7% (1 ст.) и 72,4% (2 ст.) основной группы и 88,9% пациентов группы сравнения. Эректильная дисфункция у мужчин основной группы выявлялась в 64,7% (1 ст.) и 75,0% (2 ст.), в группе сравнения – в 80,0% случаев. Половая жизнь отсутствовала у

52,9% (1 ст.) и 50,0% (2 ст.) женщин основной группы, снижение любрикации и аноргазмию отмечали 62,5% (1 ст.) и 75,9% (2 ст.).

Гипергидроз в основной группе встречался в 66,7% (1 ст.) и 55,6% (2 ст.), в группе сравнения - в 40,0% случаев.

Сухость и истончение кожи в основной группе отмечались в 26,3% (1 ст.) и 29,4% (2 ст.) случаев. В группе сравнения встречались чаще - 62,5%. Себорейный дерматит в основной группе выявлялся в 5,3% (1 ст.) и 23,5% (2 ст.), часто ограничивался областью лица и волосистой частью головы. В группе сравнения себорейный дерматит был в 42,9% и чаще был диффузным.

Клиническая оценка психического состояния по шкале Бека позволила разделить больных БП на две группы - у большей части больных определялись ипохондрические расстройства (18 пациентов - 60%) и депрессия (у 10 пациентов - 33,3%). Вместе с тем исследование больных с помощью ОБ выявило депрессивные расстройства у 26 пациентов (84%), в том числе и в структуре ипохондрического синдрома - у 5 пациентов (16,6%) обнаружена легкая, у 5 (16,6%) - умеренная, у 9 пациентов (30%) выраженная, а у 6 больных (20%) депрессия квалифицировалась как чрезвычайно выраженная (рис. 3.7).

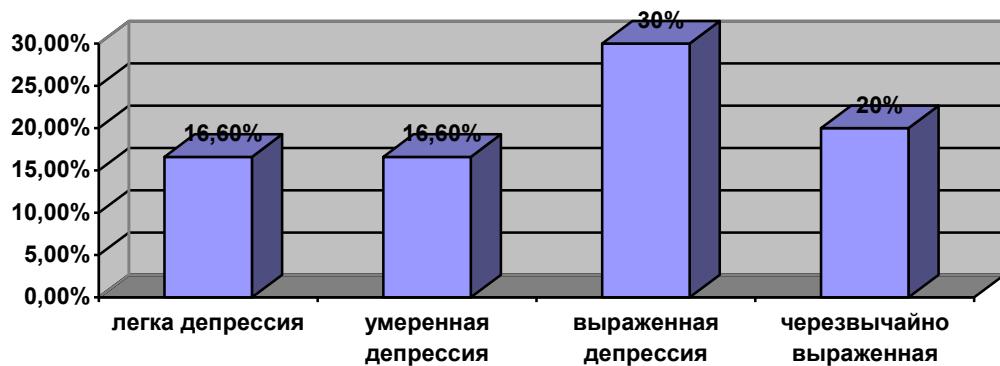


Рис. 3.7. Показатели выраженности депрессии у пациентов с БП

Оценка по ШДГ показала, что у 16 пациентов (53,3%) показатель превышал 16 баллов. Средний балл депрессии по шкале Гамильтона в этой группе больных составлял $15,2 \pm 2,7$, также демонстрируя высокий уровень депрессии.

Не обнаружено достоверных различий в выраженности депрессии, а также тревожных и ипохондрических расстройств в зависимости от стадии заболевания и от отдельных клинических проявлений паркinsonического синдрома. Больные БП не различались достоверно по выраженности аффективных расстройств и в зависимости от наличия и степени морфологических (нейровизуализационных) изменений.

Была установлена значимая положительная корреляционная связь ($r=0,34$, $p<0,05$) между выраженностью депрессии по ШДГ и нарушениями речи (диспросодия, брадилалия).

Когнитивные функции пациентов с БП (табл. 3.6) характеризовались легкими когнитивными нарушениями нейродинамического и нейрорегуляторного характера в виде снижения уровня внимания в сочетании с уменьшением отсроченного воспроизведения информации, что соответствует данным литературы (Литвиненко И.В. и др., 2007, Дамулин И.В., 2009).

У пациентов с начальными проявлениями БП наблюдалось значимое увеличение времени, требуемого для переключения и распределения внимания.

В контрольной группе показатели умственного состояния по шкале MMSE выявило сумму баллов равной $29,5\pm0,1$, что приближалось к показателям нормы (30 баллов). У всех больных пациентов с БП сумма баллов равнялась $23,6\pm0,1$ ($P<0,001$). При сопоставлении результатов исследования у пациентов с 1 ст. БП сумма баллов по шкале MMSE равнялась $24,8\pm0,53$ ($P<0,001$), у больных 2 ст. БП сумма баллов составила $23,4\pm0,09$ ($P<0,001$), тогда как у больных с 3 ст. БП сумма баллов составляла $22,4\pm0,1$, что свидетельствовало об когнитивных расстройствах которые увеличивались в зависимости от прогрессирования заболевания.

Показатели когнитивной функции среди обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1 ст. БП (n=16)	2 ст. БП (n=18)	3 ст. БП (n=15)
Общий балл MMSE (норма - 30)	29,5±0,1	24,8±0,53*	23,6±0,09***	22,4±0,1***
Тест на 10 слов				
Кратковременная память	7,7±0,1	7,1±0,12**^	6,9±0,18	6,5±0,2***
Долговременная память	8,9±0,1	8,1±0,13**^	7,9±0,13**^	7,3±0,1***
Продуктивность запоминания	87,3±0,3	84,6±0,13*^	74,6±0,13*^	46,0±0,13***

Примечание: * - достоверно относительно данных контрольной группы ($*P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$); ^ - достоверные различия между данными основной и группой сравнения ($^P<0,05$; $^P<0,01$; $^{^P<0,001}$)

Дальнейшее нейропсихологическое исследование включало исследование активности внимания и памяти с помощью пробы «Запоминание 10 слов» по методике А. Р. Лурия. Как известно, методика позволяет исследовать процессы памяти, а именно запоминание, сохранение и воспроизведение информации. Данный тест не только оценивает внимание и память, но и является методом оценки состояния слуховой памяти на слова, а также утомляемости, активности внимания, запоминания, сохранения, воспроизведения, произвольного внимания.

Как видно из представленных данных, в контрольной группе кратковременная память равнялась в среднем $7,7\pm0,1$ слов, долговременная – $8,9\pm0,1$, а продуктивность запоминания составила $87,3\pm0,3$.

Как известно, у здоровых людей с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивается, называние «лишних» словах не наблюдается. При обследовании контрольной группы к третьему повторению испытуемый обычно воспроизводил правильно в среднем до 9 слов. У всех обследованных больных с БП выявлены отклонения. Так, кратковременная память равнялась $6,5 \pm 0,21$, долговременная – $7,3 \pm 0,1$, а продуктивность запоминания составляла $46,0 \pm 0,13$, что достоверно отличалось от контрольной группы ($P < 0,001$). То есть, все пациенты называли меньшее число слов, как при первом, так и при повторном воспроизведении. Соответственно была снижена продуктивность запоминания. Различия при сравнении с контрольной группой составили 16,6% для кратковременной памяти и 17,9% для долговременной памяти.

При анализе различий, в группах обследованных выявлены следующие различия. Так, у больных с 1 ст. БП кратковременная память равнялась $7,1 \pm 0,12$, долговременная – $8,1 \pm 0,13$, а продуктивность запоминания составляла $84,6 \pm 0,11$. У больных со 2 ст. БП эти показатели составили соответственно $6,9 \pm 0,18$, $7,9 \pm 0,13$ и $74,6 \pm 0,13$, что достоверно отличалось от контрольных значений ($P < 0,001$).

У больных с 3-5 ст. БП показатели данной шкалы были наиболее выражение и составили $6,5 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,1$ и $46,0 \pm 0,13$ соответственно. Эти показатели носили достоверный характер по сравнению с контрольными данными и данными пациентов с 1 ст. БП ($P < 0,01$).

Так различия в отклонения с контролем со 2 ст. БП составили 24,6% для кратковременной памяти, 23,5% для кратковременной и 46,4% для продуктивности запоминания. В группе пациентов с 1 ст. БП отклонения составили соответственно 7,8%, 11,2% и 37,4%. В группе больных с 3-5 ст. БП отклонения составили соответственно 37,8%, 51,2% и 67,4%.

Как видно из представленных данных, нарушения параметров обеих составляющих памяти и продуктивности запоминания были более выражены у пациентов с 3 ст. БП.

Появление нарушений памяти, интеллекта, речи, усугубление дисфункции глубинных отделов мозга по данным нейропсихологического исследования сопровождаются достоверным ($p<0,05$) повышением показателей MMSE, что может отражать трудности в общей оценке ситуации, в дифференциации существенных и мало значимых ее элементов.

У 7 пациентов (23%) с БП диагностирована деменция. Сравнение выраженности аффективных расстройств в зависимости от наличия или отсутствия деменции не показало достоверных различий по выраженности депрессии, хотя тенденция к повышению депрессии по всем клиническим шкалам при наличии деменции была очевидна.

В то же время у больных с деменцией отмечается достоверное ($p<0,05$) повышение профиля MMSE на 7-й ($84,3\pm9,8$ при БП с деменцией и $62,9\pm10,2$ при БП без деменции) и 8-й ($69,7\pm5,5$ при БП с деменцией и $58,3\pm9,7$ при БП без деменции) шкалах, отражающее рост тревожности, трудностей в контактах и оценке ситуации. Нарастание этих расстройств параллельно с развитием деменции позволяет рассматривать их как изменения личности в рамках психоорганического синдрома.

БП связана с нейродегенеративными нарушениями центральной нервной системы и вызывает изменения отдельных структур головного мозга: атрофию черной субстанции, бледного шара и хвостатого ядра.

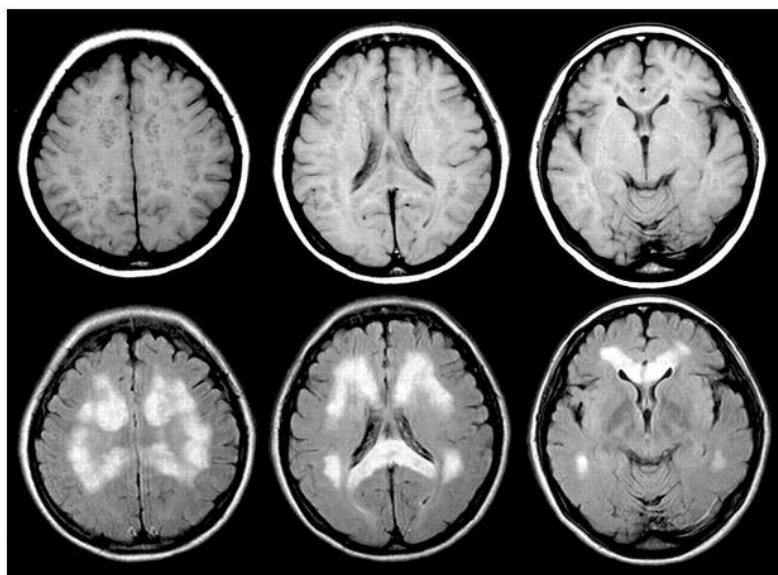


Рис. 3.**. МРТ: Больной А., 52 года. Признаки атрофии. Диагноз : болезнь Паркинсона

Таким образом, выраженность когнитивных расстройств при БП не связана с тяжестью двигательных расстройств и морфологическими изменениями головного мозга. Прогрессирование когнитивных расстройств при БП сопровождается повышением показателей MMSE, отражающих тревожность и трудности коммуникации с окружающими, неадекватную оценку ситуации с избыточным вниманием к малозначимым ее элементам и недостаточной способностью "схватывать" общий смысл. При этом нарастание когнитивных нарушений при БП позволяет связывать их с текущим дегенеративным процессом и говорить о ее вторичности.

3.2. Особенности когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии

Аффективные нарушения, проявляющиеся различными вариантами депрессивного синдрома, могут считаться характерными для больных с ДЭ, поскольку клинически они выявлялись у большинства обследованных пациентов (у 25 пациентов из 40 – 62,5%).

По степени тяжести эти расстройства могли быть квалифицированы (в соответствии с МКБ-10) преимущественно как легкие или умеренные депрессивные эпизоды у 24 больных (60%) и как тяжелые - у 16 больных (40%) (рис. 3.1).

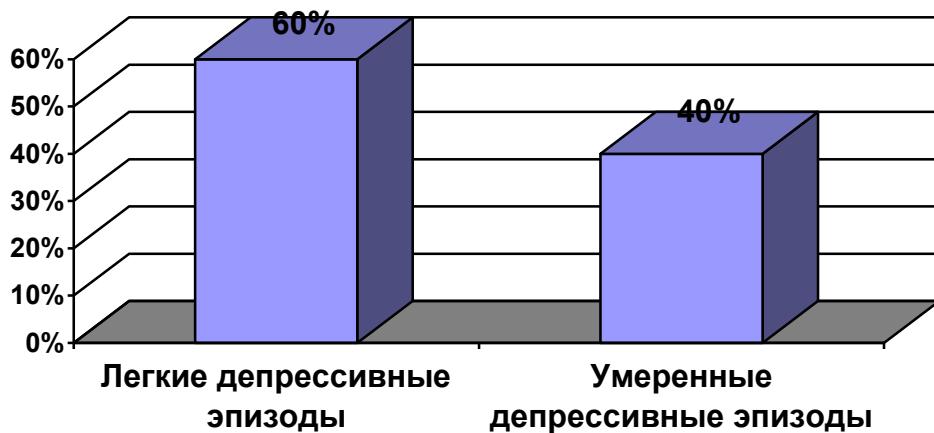


Рис. 3.1. распределение пациентов в зависимости от степени тяжести депрессивных эпизодов (n=40)

Вне зависимости от тяжести эпизода больные отмечали сниженное настроение, сужение круга интересов или ощущение полной их утраты, снижение самооценки, уверенности в себе, работоспособности, пессимистическое представление о перспективе. Нередко наблюдались соматические симптомы депрессии: снижение или потеря аппетита, расстройства сна.

Фиксация на своем соматическом состоянии, неприятных физических ощущениях, которые не могли быть объяснены соматическим состоянием, занимали значительное место в структуре депрессивного синдрома у 9 больных (22,5%). Эти ощущения были постоянны, полиморфны, эмоционально насыщены, сопровождались переоценкой тяжести своего физического состояния, что давало основание рассматривать подобные состояния как ипохондрическую депрессию. Даже в тех случаях, когда соматоформные (ипохондрические) расстройства выходили на первый план и определяли клиническую картину психического состояния (15 больных – 37,5%), депрессивные явления включались в структуру ипохондрического синдрома.

Исследование эмоционального состояния с помощью клинических шкал депрессии показало, что депрессивный аффект весьма распространен в

группе больных с ДЭ: у 35 пациентов из 40 (87,5%) отмечалась та или иная степень депрессии по ОБ, в том числе у 12 больных (30,0%) - легкая, у 9 (22,5%) -умеренная, у 14 (35,0%) – выраженная (рис. 3.2).

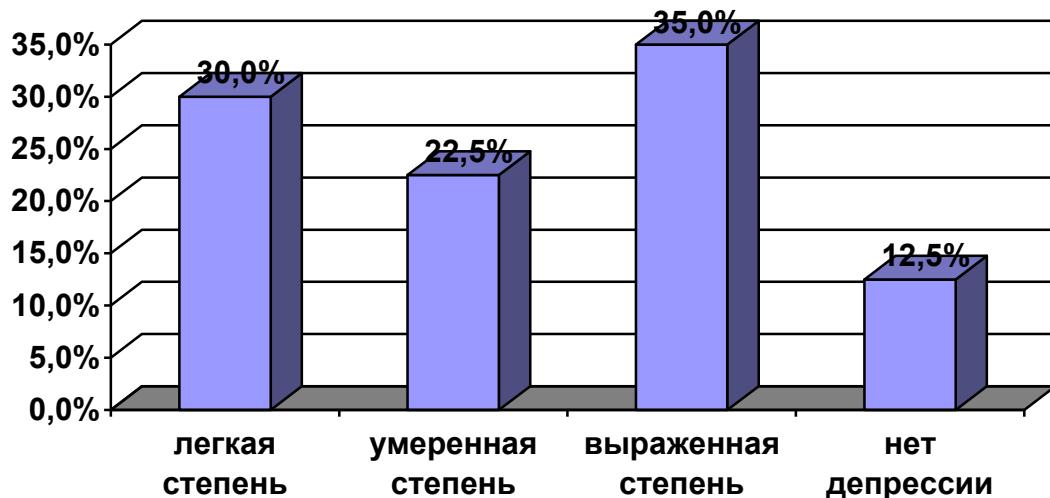


Рис. 3.2. Выраженность депрессии у пациентов с ДЭ

Средний балл депрессии по ОБ в группе пациентов с ДЭ, варьировал от 4 до 29, составляя $17,1 \pm 2,6$, что соответствует по Беку умеренной депрессии.

Результаты по ШДГ варьировали от 2 до 22 баллов, составляя в среднем по группе $12,8 \pm 2,2$. Оценка по ШДГ позволяла говорить о выраженной депрессии у 8 (26,7%) пациентов (показатель ШДГ более 16 баллов), у 16 больных определялись умеренная и легкая депрессия (8-16 баллов), у 8 больных этот показатель не превышал 8 баллов (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Балльные показатели шкалы Бека и ШДГ у пациентов с ДЭ

Шкалы	При ДЭ	КГ (n=30)
Бека	$17,1 \pm 2,6^*$	$4,5 \pm 0,3$
ШДГ	$12,8 \pm 2,2^*$	$7,6 \pm 0,4$

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (КГ);
 $P < 0,01$

Прогрессирование ДЭ сопровождалось выраженным углублением депрессии, что отражалось, в частности, в достоверном ($p<0,05$) повышении показателя ОБ и уровня профиля MMSE на 2-й шкале от I к III стадии заболевания (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Средние показатели умственного состояния обследованных больных с ДЭ по шкале MMSE ($M\pm m$)

Показатель	КГ	ДЭ 2 стадии	ДЭ 3 стадии
Общий балл MMSE (норма - 30)	29,5±0,1	24,8±0,1*	23,4±0,09*^

Примечание: * - достоверно относительно данных контрольной группы ($*P<0,01$); ^ - достоверные различия к первой стадии ДЭ ($^P<0,05$)

Возрастание балла ОБ позволяет говорить не только об углублении депрессии при прогрессировании ДЭ, но и о сохранении способности больных оценивать свои депрессивные переживания несмотря на нарастание когнитивных расстройств. Следует отметить более высокий показатель ОБ в группе ДЭ I стадии по сравнению с группой с ДЭ II стадии, что, вероятно, при минимальной степени неврологических, нейровизуализационных и когнитивных нарушений следует расценивать как реакцию на болезнь у недавно заболевших пациентов (табл. 3.3).

Таблица 3.2

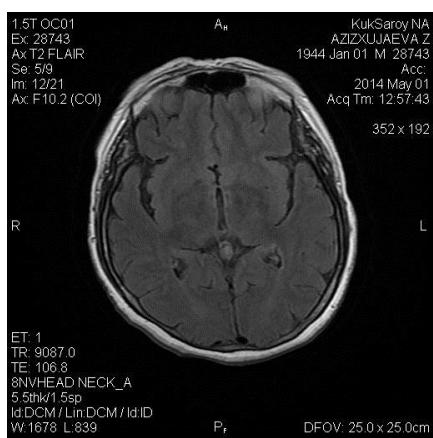
Средние показатели обследованных больных с ДЭ по шкале Бека ($M\pm m$)

Показатель	КГ	ДЭ 2 стадии	ДЭ 3 стадии
Общий балл	4,5±0,3	14,6±0,2*	20,5±0,4*^
Пункты 1-13 – когнитивно-аффективная субшкала (С-А)	1,2±0,1	12,4±0,1*	18,6±0,3*^
Пункты 14-21 – субшкала соматических проявлений депрессии (С-Р)	5,2±0,2	16,8±0,4*	22,3±0,3*^

Примечание: * - достоверно относительно данных контрольной группы ($*P<0,01$); \wedge - достоверные различия к первой стадии ДЭ ($\wedge P<0,05$)

По мере прогрессирования ДЭ изменялась не только глубина депрессии, но и ее клиническая структура. На II стадии ДЭ депрессивные расстройства становились ведущими, хотя имели место и ипохондрические явления, а на III стадии депрессивная симптоматика полностью определяла картину аффективных расстройств.

Сопоставление данных нейровизуализации и наличия и выраженности аффективных расстройств показало, что существует определенная связь между морфологическими изменениями головного мозга и нарушениями аффекта. Так, нарастание обширности ишемических очагов, преимущественно субкортикальных, сочеталось с формированием синдрома депрессии. Тяжесть депрессивных расстройств достоверно ($p<0,05$) нарастала при локализации ишемических очагов в области лобных отделов, таламуса и базальных ганглиев (бледного шара) (рис. 3.3).



А. Расширение сильвиевой щели; Б. Расширение желудочковой системы.

Больная Азизхужаева З., 1944 г/р.
Дисциркуляторная энцефалопатия, 2 ст. на фоне церебрального склероза и гипертонической болезни, умеренные когнитивные нарушения

Больная Норкобилова Н., 1952 г/р.
Дисциркуляторная энцефалопатия, 2 ст. на фоне церебрального склероза, умеренные когнитивные нарушения

При сравнении больных с тяжелой и менее значительной депрессией обнаружено, что в первой группе достоверно чаще (от 90% до 46%, $p<0,05$) имеются нарушения гноэза, а общий когнитивный дефицит у этих больных выражен больше (от $23,3\pm3,2$ до $25,2\pm2,0$, $p<0,05$).

Сравнение выраженности аффективных расстройств у больных с деменцией (10 больных) и без деменции выявило большую тяжесть депрессивных нарушений при наличии деменции.

Таким образом, при прогрессировании ДЭ нарастание неврологической симптоматики сочетается с углублением когнитивных нарушений, аффективных (депрессивных) расстройств. Формирование депрессии соотносится с более обширным очаговым поражением головного мозга и более значительными когнитивными расстройствами; выраженность депрессии связана с определенной локализацией очагов (бледный шар, таламус, лобные отделы). Нарастание когнитивных нарушений также связано с морфологическими изменениями головного мозга, как очаговыми (хвостатое ядро, таламус), так и диффузными (лейкоареоз).

3.3. Сравнительная характеристика когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и болезнью Паркенсона

Когнитивные нарушения при ДЭ и БП были наиболее значимы в сферах памяти и праксиса, а степень общего когнитивного дефицита в обеих группах сравнима (MMSE $26,0\pm0,9$ при ДЭ и $28,0\pm1,3$ при БП) (рис. 3.8).

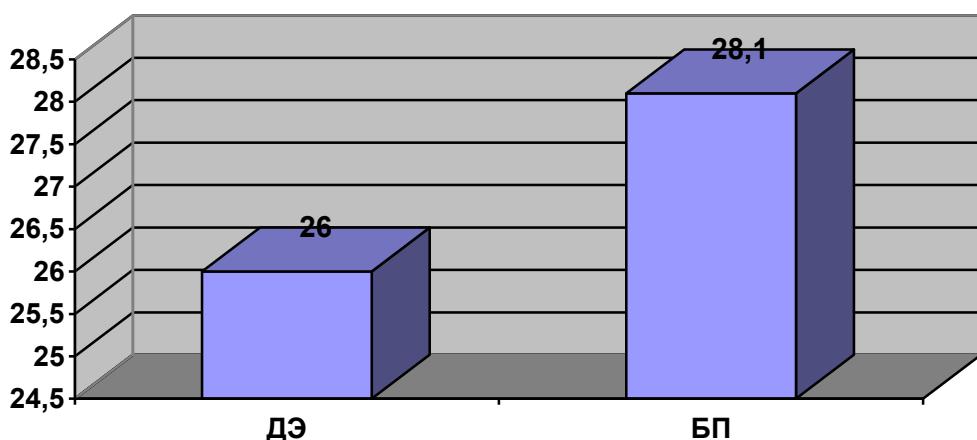


Рис. 3.8. Сравнительная бальная оценка по шкале MMSE при ДЭ и БП

В обеих группах можно говорить о доминировании ипохондрических расстройств, несколько различающихся выраженностью депрессивного фона, более яркого при БП, что подтверждают различия по ОБ ($15,8 \pm 6,3$ при ДЭ и $19,9 \pm 10,5$ при БП), ШДГ ($12,3 \pm 4,5$ при ДЭ и $14,4 \pm 6,9$ при БП) (рис. 3.9).

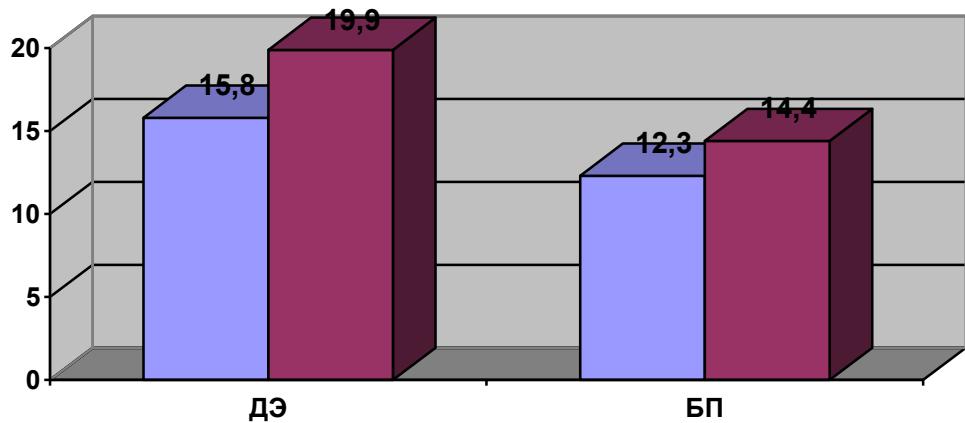


Рис. 3.8. Сравнительная бальная оценка по шкале ОБ и ШДГ при ДЭ и БП

При ДЭ на ранних стадиях заболевания депрессия выражена мягко, а ее симптомы, наблюдающиеся в рамках более характерного для этих стадий ДЭ ипохондрического синдрома, могут быть расценены как реакция на возникновение болезни, о чем свидетельствует более высокий показатель ОБ на II стадии ДЭ по сравнению с ДЭ III стадии ($16,6 \pm 6,0$ и $12,3 \pm 4,5$). С усугублением когнитивных расстройств нарастили и депрессивные нарушения, которые наиболее ярко были представлены при возникновении деменции и обширном очаговом поражении головного мозга.

В то же время при БП характерные для этого заболевания депрессивные расстройства не зависели ни от стадии заболевания, ни от степени когнитивного дефекта. Возникновение деменции при БП сочеталось с изменениями личности, проявляющимися нарастанием тревожности и коммуникативными затруднениями.

Установлено нарастание когнитивных нарушений по мере прогрессирования ДЭ, по мере увеличения продолжительности болезни при БП и - в обеих группах - с усугублением когнитивных расстройств.

3.4. Эффективность оптимизации терапии когнитивных нарушений больных с паркинсонизмом

Для лечения наблюдавшихся больных, наряду с противопаркинсоническими препаратами, использовались лекарственные средства, обладающие нейропротективным и нейротрофическим действием, а также обладающие антиоксидантными свойствами (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Распределение больных в зависимости от характера проводимой терапии

	Клинические формы заболевания				
	АРФ		ДРФ		Всего
	М	Ж	М	Ж	
Противопаркин-сонические препараты	4	9	3	5	21
Комбинированная терапия	5	9	4	8	28
ВСЕГО	9	18	7	13	49
	27		22		

Изучение эффективности их применения у больных с БП и СП, включало курсовую терапию Мемантином по схеме: 1 неделя - 5 мг 2 раза в день, 2 неделя - 10 мг 2 раза в день, 3 неделя - 15 мг 2 раза в день, 4 неделя - 20 мг 2 раза в день в течении 2 месяца.

Мексидол назначался в виде внутримышечных инъекций 5% раствора по 2,0 мл, ежедневно, в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму препарата по 0,1 г 3 раза в день в течение 3 месяцев. Курс лечения повторялся каждые 6 месяцев на протяжении 1 года.

Группу сравнения составили 23 больных БП соответствующего возраста ($61,8 \pm 9,4$ года), среди которых оказалось 7 мужчин и 14 женщин, которые получали только противопаркинсонические препараты.

Основные группы и группа сравнения сопоставимы по возрастному и гендерному составу, и сходной тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии.

Клиническое обследование, оценка выраженности неврологического дефицита, характер течения заболевания, психометрическое тестирование проводились до начала лечения, через 12 месяцев наблюдения.

В результате проведенной терапии оказалось, что выраженность неврологического дефицита у больных с БП, незначительно нарастала - прирост по шкале UPDRS 1 к 12 месяцу составил 7,8% (отличия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем, $p < 0,05$). По шкале UPDRS 11 к 12 месяцам значения увеличивались, соответственно, на 4,6% , прирост по шкале UPDRS 11/111 к 12 месяцу составил 7,4%, отличия также не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем.

Во 2-ой группе также имела место тенденция к некоторому нарастанию неврологического дефицита - по шкале UPDRS 1 к 12 месяцу оно составило 4,7%, характера), значения по шкале UPDRS 11 увеличивались на 12 месяцы наблюдения на 5,7%, а по шкале UPDRS 11/111 прирост к 12 месяцу составил 6,1%, а.

Таким образом, имели место достоверные отличия между группами, в которых проводилась активная метаболическая терапия и в группе сравнения, в которой прирост составил, соответственно, по шкале UPDRS 1 к 12 месяцу 8,9% ($p < 0,05$) и 9,8% - к 24 месяцу ($p < 0,05$). Нарастание значений по шкале UPDRS 11 составило, соответственно 7,9 (отличия недостоверны) и 8,6% ($p < 0,05$). Суммарные показатели по UPDRS 11/111 к указанному периоду увеличились, соответственно, на 8,8% ($p < 0,05$) и 9,4% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что систематически проводимая метаболическая терапия приводит к уменьшению темпов прогрессирования

заболевания у пациентов с БП, причем, отличия нарастают по мере увеличения срока лечения. Для всех групп больных характерной оказалась тенденция к замедлению прогрессирования акинетических расстройств на фоне метаболической терапии по сравнению с группой сравнения.

В процессе наблюдения у больных двух основных групп имели место стабильные значения показателей по шкале MMSE, причем у трети пациентов с БП основной группы отмечался прирост значений на $1,5 \pm 0,4$ балла в среднем ($p < 0,05$), что оказалось характерным для больных со значениями по указанной шкале, превышающими 24 балла. То есть, менее выраженные когнитивные нарушения оказались связанными с большей эффективностью проводимой терапии (табл. 3.8).

Таблица 5.5
Динамика показателей умственного состояния по шкале MMSE у больных с
БП в процессе лечения

		Основная группа (n=18)	Группа сравнения (n=11)
MMSE	До лечения	$20,4 \pm 0,5$	$21,0 \pm 0,9$
	После лечения	$23,8 \pm 0,5^*$ (16,7%)	$22,4 \pm 0,9$ (6,3%)

Примечание: * - достоверно относительно данных до лечения (* - $P < 0,05$)

Указанная зависимость позволяет предположить, что применение систематической нейрометаболической терапии у больных с БП у ряда пациентов позволяет замедлить когнитивное снижение. При этом больший эффект следует ожидать при максимально раннем начале лечения, до формирования выраженных когнитивных нарушений. Относительно менее выраженным оказался эффект от применения метаболических препаратов у пациентов с БП 3 ст, у которых отсутствовали существенные изменения показателей MMSE в процессе терапии (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Показатели когнитивной функции в динамике лечения

Показатель	КГ	Основная группа					
		1 ст. БП		2 ст. БП		3 ст. БП	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий балл MMSE (норма - 30)	29,5±0	24,8±0,53*	27,8±0,41^	23,6±0,09*	25,6±0,21*^	22,4±0,1*	23,2±0,1*
Тест Лурия (запоминание 10 слов)							
Кратковременная память	7,7±0,1	7,1±0,12*	7,6±0,16^	6,9±0,18*	7,2±0,21*^	6,5±0,2*	6,7±0,18*^
Долговременная память	8,9±0,1	8,1±0,13*	8,6±0,13^	7,9±0,13*	8,2±0,18*^	7,3±0,1*	7,5±0,13*
Продуктивность запоминания	87,3±0,3	84,6±0,13*^	84,6±0,13*^	74,6±0,13*	78,3±0,21*^	46,0±0,13*	47,5±0,13*

Примечание: - достоверность данных по отношению к контрольным данным ($P<0,05$);

Представляется важным, что в группе пациентов с БП, получавших стандартную противопаркинсоническую терапию, на протяжении периода наблюдения нежелательные побочные эффекты возникли в 7 случаях (14,3%); наиболее часто встречались желудочно-кишечные и дискинетические расстройства. Частота нежелательных побочных эффектов, присущих применению противопаркинсонических препаратов, оказалась несколько меньшей у больных с БП ($n=5$; 11,6%), однако, различия не носили достоверного характера. Ни у одного из наблюдавшихся больных в процессе

лечения не возникло побочных явлений, потенциально связанных с метаболической терапией, повлекших за собой необходимость госпитализации, дополнительных обследований или медикаментозной коррекции осложнений.

На основании результатов сравнительного изучения эффективности различных терапевтических режимов у пациентов с БП было установлено, что активная систематическая метаболическая терапия у пациентов с БП позволяет уменьшить выраженность когнитивных нарушений.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ

Прогрессировала БП сопровождается усугублением когнитивных нарушений, но не сопровождается нарастанием депрессивных расстройств. Не отмечается также параллелизма между аффективными расстройствами и двигательными проявлениями паркинсонического синдрома. В структуре общего когнитивного дефекта при БП наиболее значимы нарушения нейродинамики, памяти и праксиса.

При БП отмечается сочетанное нарастание когнитивных нарушений, алекситимии и изменений личности в рамках психоорганического синдрома, при этом изменения личности выражаются повышением тревожности и коммуникативными затруднениями.

При всех изученных формах заболеваний головного мозга (ДЭ и БП) неврологические, когнитивные и аффективные нарушения различным образом сочетаются, что делает необходимым комплексный подход к их оценке и терапии.

Систематическое курсовое применение препаратов нейрометаболического действия (мемантин, мексидол) у больных с БП позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания, способствует уменьшению выраженности экстрапирамидных, когнитивных и других неврологических расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование проводилось для того, чтобы определить структуру, частоту встречаемости и тяжесть когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. С этой целью проводилась клиническая оценка пациентов с болезнью Паркинсона, проводились современные методы оценки когнитивных расстройств с использованием шкал с последующей статистической обработкой полученных данных.

Диагноз болезнь Паркинсона выставлялся в соответствии с критериями диагностики болезни Паркинсона Банка Головного Мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees, 1988).

За период 2015-2018 гг. нами обследовано 49 пациентов с БП, находившихся на стационарном лечении в неврологической клинике и/или наблюдавшихся амбулаторно. Средний возраст обследуемых больных составил ($65,5 \pm 0,5$ года).

Группу сравнения составили 40 больных с ДЭ 2-3 стадии. Согласно распределению по полу среди 40 обследованных установлено преобладание мужчин над женщинами (22 (55%) против 18 (45%)). Возрастная градация обследованных больных составила – $48,2 \pm 0,3$ лет, а вариационный ряд варьировал от 40 до 55 лет. Больные разделены на группы по стадиям ДЭ в соответствии с классификацией Научного центра неврологии РАМН (1985). Клиническая симптоматика у 13 (32,5%) больных соответствовала ДЭ II стадии, у 27 (67,5%) больных – ДЭ III стадии.

Для адекватной оценки нарушений функций когнитивной сферы в исследования были включены 30 практически здоровых людей (средний возраст $52,2 \pm 0,9$ года) не предъявлявших жалобы на состояние здоровья.

Прогрессировала БП сопровождается усугублением когнитивных нарушений, но не сопровождается нарастанием депрессивных расстройств и алекситимии. Не отмечается также параллелизма между аффективными расстройствами и двигательными проявлениями паркинсонического

синдрома. В структуре общего когнитивного дефекта при БП наиболее значимы нарушения нейродинамики, памяти и ираксиса.

При БП отмечается сочетанное нарастание когнитивных нарушений, изменений личности в рамках психоорганического синдрома, при этом изменения личности выражаются повышением тревожности и коммуникативными затруднениями.

Выраженность аффективных расстройств при БП не связана с тяжестью двигательных расстройств и морфологическими изменениями головного мозга. Прогрессирование когнитивных расстройств при БП сопровождается повышением показателей MMSE, отражающих тревожность и трудности коммуникации с окружающими, неадекватную оценку ситуации с избыточным вниманием к малозначимым ее элементам и недостаточной способностью "схватывать" общий смысл.

Развитие ДЭ сопровождается прогрессированием когнитивных и аффективных расстройств. В структуре когнитивных расстройств при ДЭ ведущее место занимают нарушения памяти и праксиса. На ранних стадиях ДЭ на фоне депрессивного аффекта отмечаются выраженные ипохондрические явления, которые при прогрессировании заболевания ослабевают или исчезают, в то время как тяжесть депрессивных расстройств нарастает, что сочетается с более обширным очаговым поражением головного мозга. Выраженность депрессии связана с преимущественной локализацией ишемических очагов в области лобных отделов, таламуса и бледного шара.

Прогрессирование ДЭ сопровождается нарастанием Алекситимии, ассоциирующимся со степенью морфологических изменений головного мозга (лейкоареоз, очаги в области таламуса, хвостатого ядра). По мере прогрессирования ДЭ отмечается сочетанное Одновременно нарастает выраженность Алекситимии.

При всех изученных формах заболеваний головного мозга неврологические, когнитивные и аффективные нарушения различным

образом сочетаются, что делает необходимым комплексный подход к их оценке и терапии.

Прогрессировала БП сопровождается усугублением когнитивных нарушений, но не сопровождается нарастанием депрессивных расстройств. Не отмечается также параллелизма между аффективными расстройствами и двигательными проявлениями паркинсонического синдрома. В структуре общего когнитивного дефекта при БП наиболее значимы нарушения нейродинамики, памяти и ираксиса.

При БП отмечается сочетанное нарастание когнитивных нарушений и изменений личности в рамках психоорганического синдрома, при этом изменения личности выражаются повышением тревожности и коммуникативными затруднениями.

При всех изученных формах заболеваний головного мозга (ДЭ и БП) неврологические, когнитивные и аффективные нарушения различным образом сочетаются, что делает необходимым комплексный подход к их оценке и терапии.

Систематическое курсовое применение препаратов нейрометаболического действия (мемантин, мексидол) у больных с БП позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания, способствует уменьшению выраженности экстрапирамидных, когнитивных и других неврологических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Характер и выраженность когнитивных нарушений при БП не имеет тесной связи со стадией и длительностью заболевания, что показывает их автономный от двигательных расстройств патогенез, но зависит от тяжести нейровизуализационных изменений.
2. Появление нарушений памяти, интеллекта, речи, усугубление дисфункции глубинных отделов мозга по данным нейропсихологического исследования сопровождаются достоверным ($p<0,05$) повышением показателей MMSE у пациентов с БП.
3. Нейровизуализационные данные у больных с выраженным когнитивными нарушениями сопровождаются, грубыми атрофиями в сочетании с лейкоаризом и подкорковыми очагами демиелинизации, что подтверждает более тесную взаимосвязь когнитивных нарушений у больных с БП с органическими структурными изменениями головного мозга.
4. На основании результатов сравнительного изучения эффективности различных терапевтических режимов у пациентов с БП было установлено, что активная систематическая нейрометаболическая терапия в сочетании антиоксидантов (Мексидол) и Мемантином, антогонистов глутамата (Алчеба) у пациентов с БП позволяет уменьшить выраженности когнитивных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. При обследовании пациента с БП следует производить оценку не только двигательных, но и когнитивных нарушений. Это позволит избежать ошибок в диагностике, а также сделать прогноз течения заболевания.
2. Для достоверной диагностики прогрессирующей когнитивной недостаточности следует использовать комплекс клинических и инструментальных методов, с включением нейропсихологических шкал.
3. Больным с БП необходимо включать курсовую терапию Мемантином (Алчеба) по схеме: 1 неделя - 5 мг 2 раза в день, 2 неделя - 10 мг 2 раза в день, 3 неделя - 15 мг 2 раза в день, 4 неделя - 20 мг 2 раза в день в течении 2 мес. Мексидол назначался в виде внутримышечных инъекций 5% раствора по 2,0 мл, ежедневно, в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму препарата по 0,1 г 3 раза в день в течение 3 месяцев. Курс лечения повторялся каждые 6 месяцев на протяжении 1 года.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Тезисы:

1. Материалы научно-образовательной конференции интернов, резидентов и молодых врачей по неврологии с международным участием «клиническая неврология и нейрохирургия». Алматы 27.12.2017. «НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ»
2. Научно-практический журнал «Неврология» 4/2018 Ташкент. «ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ».
3. Научно-практический журнал «Неврология» 4/2017 Ташкент. «ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ»

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ:

Мультидисциплинарный научный журнал GLOBUS.Санкт-Петербург 2019. XXXXI Международная научно-практическая конференция «Достижения и проблемы современной науки». 4 апреля 2019г. «ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ». Максудова Х.Н., Захирова Ш.М.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева.

1. Реформирование сферы здравоохранения. Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.

II. ОСНОВНАЯ/ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Г. А. и др. Дифференциальная диагностика нервных болезней / Г.А. Акимов, Б.А. Осетров, А.А. Михайленко и др. - СПб.: Гиппократ, 2010. -608 с.

2. Акимов Ф.А, Заболотных В.А, Лебедев В.П, Заболотных И.И, и др. Транскраниальное электровоздействие в лечении вегетососудистой дистонии // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2001. - Т.91, №7. - С.75-78.

3. Артемьев Д.В, Яхно Н.Н. Этиология и патогенез болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. - 2011. - Болезнь Паркинсона. - С.4-9.

4. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 2010. - 235 с.

5. Голубев В.Л, Алимова Е.А, Шамликашвили Ц.А. и др. Вегетативные нарушения при паркинсонизме // Журн. невропатол. и психиатр. - 2009. - Т.89, № 10.-С. 35-38.

6. Голубев В.Л, Левин Я.И, Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма - М.: МЕДпресс, 2000 - 416 с.

7. Левин О.С, Федорова Н.В, Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. -2003.-№2.-С.54-60.

8. Практическая неврология: Клинические разборы и наблюдения: Сб. ст. / Под ред. Н.Н. Яхно и др. - М.: Медицина, 2001. - 432 с
9. Скоромец А.А. К клинике и лечению паркинсонизма // В кн. Патогенез, клиника и лечение паркинсонизма: тезисы докл. На Пленуме правления Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров (г. Днепропетровск, 10-12 окт. 1978 г.) / Под ред. Г.В. Морозова и др. - М, 1978.-С.157-159.)
10. Федорова Н.В. Лечение болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. - 2001. - Болезнь Паркинсона. - С.24-33.
11. Якимовский А.Ф, Рыбина Л.А, Автономов В.В. Нарушение восприятия пространственно ориентированных зрительных стимулов при паркинсонизме: роль дофаминергической системы // Физиология человека. - 2006.-Т.22, N2.-С.69-72.
12. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - №3-4. - С.92-97.
13. Яхно Н.Н, Нодель М.Р. Современные принципы терапии болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. - 2001. - №10. - С.418-425.
14. Andersen E.B, Boesen F. Sympathetic vasoconstrictor reflexes in Parkinson's disease with autonomic dysfunction // Clin. Auton. Res. - 2010. - Vol.7. - N1. -5-11.
15. Austin M.T, Davis T.L, Robertson D, Charles P.D. Multiple system atrophy: clinical presentation and diagnosis // Tenn. Med. - 2011. - Vol.92. - N2. - P.55-57.
16. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M. et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease // Clin. Neuropharmacol. - 2011. - V.22. - N4. -P.213-215.
17. Berger Y, Blaivas J.G, DeLaRocha E.R, Salinas J.M. Urodynamic findings in Parkinson's disease // J. Urol. - 2007. - Vol. 138. - N4. - P.836-838.
18. Chandiramani V, Palace J, Fowler C How to recognise patients with

parkinsonism who should not have urological surgery // Br. J. Urol. - 2010. - Vol.80.-P.100-104.

19. Chaudhuri K.R, Ellis C, Love-Jones S. Postprandial hypotension and parkinsonian state in Parkinson's disease // Mov. Disord.- 2010. - Vol.12. - N6. - P.877-884.
20. Choi B.O, Bang O.Y, Sohn Y.H, Sunwoo I.N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease // Yonsei. Med. J. - 2004. - Vol.39. - N5. - P.439-445.
21. Denislic M, Meh D. Sympathetic skin response in parkinsonian patients // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. - 2006. - Vol.36. - N4. -P.231-235.
22. Edwards L.L, Quigley E.M, Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology // Neurology. - 2003. - Vol.42.-P.726-732.
23. Esen F, Celebi G, Ertekin C, Colakoglu Z. Electrodermal activity in patients with Parkinson's disease // Clin. Auton. Res. - 2010. - Vol.7. - N1. - P.35-40.
24. Fahn S, Marsden CD, Calne D.B, Goldstein D.S. Recent Developments in Parkinson's Disease. - N.J.: Macmillan Health Care Information, 2007. - P. 153-164.
25. Haapaniemi T.H., Pursiainen V, Korpelainen J.T. et al. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2001. - Vol.70. - N3. - P.305-310.
26. Hasegawa Y, Takahashi A. Progressive autonomic failure with Parkinson's disease // Nippon. Rinsho. - 2003. - V.50. - N4. - P.790-798.
27. Hirashima F, Yokota T, Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease // Acta Neurol. Scand. - 2006. - Vol.93. - P. 127-132.
28. Hoehn M.M, Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality // Neurology. - 1967. - Vol.17. -P.427-442.
29. Holmberg B, Kallio M, Johnels B, Elam M. Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian

syndromes // Mov. Disord. - 2001 - Vol.16. - N2. - P.217-225.

30. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J. et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. - 2000. - Vol.7. - N6. -P.667-672.

31. Kimber J.R, Watson L, Mathias C.J. Distinction of idiopathic Parkinson's disease from multiple-system atrophy by stimulation of growth-hormone release with clonidine //Lancet. 1 - 2010. - Vol.349. - N9069. - P. 1877-1881.

32. Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease // Eur. Neurol. - 2010.-Vol.38. - Suppl. 2.-P.8-12.

33. Krygowska-Wajs A, Grabowska-Maslanka H, Tabor S. et al. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease evaluated by the heart rhythm jvariability test // Folia. Med. Cracov. - 2010. - Vol.38. - N3 (4). - P.47-52.

34. Linden D, Diehl R.R, Berlit P. Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-standing idiopathic Parkinson's disease // Clin. Auton. Res. - 2010. - Vol.7. - N6.-P.311-314.

35. Ludin S.M, Steiger U.H, Ludin H.P. Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson's disease // J. Neurol. - 2007. - Vol.235.-P. 10-15.

36. Magalhaes M, Wenning G.K, Daniel S.E, Quinn N.P. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease: A retrospective comparison // Acta Neurol. Scand. - 1995. - Vol.91. -P.98-102.

37. Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T, Mayer R.F. Sweat function in Parkinson's disease // J. Neurol. - 2008. - Vol.241. - P.573-576.

38. Mesec A, Sega S, Trost M, Pogacnik T. The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease // Acta Neurol. Scand. - 2011. - Vol.100. - P.269-299.

39. Micieli G, Martignoni E, Cavallini A. et al. Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease // Neurology. - 2007. - Vol.37. - P.386-393.

40. Muller T, Kuhn W, Przuntek H. Non-motor symptoms of Parkinson

disease. Significant impact on quality of life - using possible treatments // *Fortschr. Med.* -2010. - Vol.115. - N14. - S.45-48.

41. Murata Y, Harada T, Ishizaki F. et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and vascular parkinsonism // *Acta. Neurol. Scand.* - 2010. - Vol.96. - N6. -P.359-365.
42. Piha S.J, Rinne J.O, Rinne U.K., Seppanen A. Autonomic dysfunction in recent onset and advanced Parkinson's disease // *Clin. Neurol. Neurosurg.* - 2008. - Vol.90.-P.221-226.
43. Quinn N. Parkinson's disease // *J. Neurosurg.* - 2006. - Vol.85. - N3. - P.528-529.
44. Rijk M.C, de Tzourio C, Breteler M.M, Dartigues T.F. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Euro Parkinson Collaborative study // *J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry.* - 2010. - Vol.62 (1). - P. 10-15.
45. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T. et al. Videourodinamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 2001. - Vol.71. - P.600-606.
46. Sandyk R, Awerbuch G.I. Dysautonomia in Parkinson's disease: relationship to motor disability // *Int. J. Neurosci.* - 2003. - Vol.64. - N1-4. - P.23-31.
47. Saul J.P, Berger R.D, Chen M.N, Cohen R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia // *Amer. J. Physiol.* - 2009. -Vol.256.-N1.-H.153-161.
48. Schneider E. Autonomic disturbances in Parkinson's disease and their treatment // *Nervenarzt.* - 2011. - Vol.70. - Suppl. 1. - S.26-34
49. Singer C, Weiner W.J, Sanchez-Ramos J.R. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease // *Eur. Neurol.* - 2003. - Vol.32. - N3. - P. 134-140.
50. Sotolongo J.R. Jr. Voiding dysfunction in Parkinson's disease // *Semin. Neurol.* - 2008.-Vol.8.-P. 166-169.
51. Staskin D.S, Vardi Y, Siroky M.B. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control // *J. Urol.*

- 2008. -Vol.140. -N1. - P.1 17-118.

52. Stocchi F, Badiali D, Vacca L. et al. Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease // Mov. Disord. - 2000. - Vol. 15. - N1. - P.71-76.

53. Takeda S, Yamazaki K, Miyakawa T, Arai H. Parkinson's disease with involvement of the parasympathetic ganglia // Acta. Neuropathol. - 2003. - Vol.86. - N4. - P. 397-398.

54. Taly A.B, Muthane U.B. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease // Acta Neurol. Scand. - 2003. - Vol.85. - P.272-275.

55. Turkka J.T. Correlation of the severity of autonomic dysfunction to cardiovascular reflexes and to plasma noradrenaline levels in Parkinson's disease // Eur. Neurol. - 2007. - Vol.26. - P.203-210.

56. Turkka J.T, Myllyla V.V. Sweating dysfunction in Parkinson's disease // Eur. Neurol. - 2007. - Vol.26. - P.1-7.

57. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease // Eur. Neurol. - 2010. - Vol.38. - Suppl. 2. - P.2-7.