

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК:616.31-07;616.858-008.6

На правах рукописи

ЗАРИПОВ

Нурали Абдуракибович

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Диссертация

на соискание ученой степени доктора философии (PhD),
доктора по специальности 6D110111 – Нервные болезни

Научный руководитель

кандидат медицинских наук,

доцент Ганиева М.Т.

Душанбе - 2022

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений.....	4
Введение	6
Общая характеристика работы.....	10
Глава 1. Современные представления о болезни Паркинсона, основные аспекты её диагностики и лечения (обзор литературы).....	15
1.1. Болезнь Паркинсона: современное понятие, особенности ранней диагностики.....	15
1.2. Когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона.....	21
1.3. Инструменты для изучения когнитивных функций при болезни Паркинсона	28
1.4. Диагностика когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона	36
Глава 2. Материал и методы исследования	39
2.1. Материал исследования, группировка, критерии включения и исключения	39
2.2. Методы исследования	40
Глава 3. Полученные в ходе исследования результаты	54
3.1. Демографические и клинические характеристики субъектов	54
3.2. Показатели настроения, сна, утомляемости и качества жизни у наблюдаемых пациентов	63
3.3. Изучение когнитивных функций у пациентов с помощью компьютеризированного тестирования	66
3.4. Результаты теста на время реакции выбора (CRT)	68
3.5. Результаты экспресс-теста на визуальную обработку информации, RVP....	73
3.6. Результаты теста «Кембриджский чулок за одно прикосновение» (OTS)....	78
3.7. Результаты теста на запоминание парных ассоциаций (PAL).....	85
3.8. Результаты теста называния объектов возрастающей сложности (GNT)	90
3.9. Результаты оценки объема зрительно-пространственной памяти (SSP)	91
3.10. Результаты теста на оценку пространственной рабочей памяти, SWM.....	95
3.11. Результаты Кембриджского теста на рискованное поведение (CGT).....	98

3.12. Частота когнитивных нарушений у пациентов с ранней болезнью Паркинсона, диагностированных с помощью компьютерных тестов, и их связь с другими клиническими симптомами	101
3.13. Характеристика результатов теста батареи SANTAB у пациентов, получающих лекарства от болезни Паркинсона	103
3.14. Диагностическая ценность компьютерных тестов SANTAB для выявления когнитивных нарушений у пациентов с ранней болезнью Паркинсона	111
Глава 4. Обсуждение результатов	119
Выводы	141
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	143
Список литературы	144
Публикации по теме диссертации.....	162

Перечень сокращений и условных обозначений

БП-Д	– деменция, связанная с болезнью Паркинсона
КН	– когнитивные нарушения
КН-БП	– когнитивные нарушения, связанные с болезнью Паркинсона
ЛКН	– легкие когнитивные нарушения
ЛКН-БП	– легкие когнитивные нарушения, связанные с болезнью Паркинсона
BNT Boston Naming Test	– Бостонский тест называния
DMS	– Отсроченный подбор фигуры по образцу
ESS	– шкала сонливости Epworth
FAB	– Батарея тестов на лобную дисфункцию
HAD	– Госпитальная шкала тревоги и депрессии
HADD	– подшкала депрессии HAD
HADN	– подшкала тревоги HAD
HY	– модифицированная шкала болезни Паркинсона по Хену и Яру
IPMDS	– Международное общество болезни Паркинсона и расстройств движения
JM	– черное вещество
LDE	– эквивалентная доза леводопы
MMSE (Mini-Mental State Examination)	– краткая шкала оценки психического статуса
MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	– Монреальская шкала оценки когнитивных функций
φPDQ39	– Шкала качества жизни при болезни Паркинсона
PDSS	– шкала оценки качества сна при болезни Паркинсона
RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)	– тест Рея с оценкой запоминания при восприятии на слух
RCFT (Rey-Osterrieth Complex Figure Test)	– тест Рея — Остеррица со сложными фигурами
SCOPA-Cog	– шкала оценки когнитивных функций при БП
SOC (Stockings of Cambridge)	– Тест Кембриджский чулок
SRM	– Узнавание зрительно-пространственных стимулов
Stroop Test (Stroop effect)	– тест Струпа или эффект Струпа (тест цвета и слов)

- TMT (Trail Making Test) – тест построения маршрута
- TOL (Tower of London Test) – тест Лондонской башни
- UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)
- WCST (Wisconsin Card Sorting Test) – висконсинский тест сортировки карточек

Введение

Актуальность темы исследования. По данным ряда исследований, у пациентов с БП (болезнь Паркинсона) признаки деменции в 10% случаев появляются спустя 3 года от начала заболевания, в 20% случаев – спустя 5 лет, а через 20 лет признаки деменции встречаются у 80% пациентов [Аралбаева А.Д., и др., 2019; Muslimovic D., et al., 2009]. Тем не менее, в последние десятилетия когнитивные нарушения при БП вызывают растущий интерес, не в последнюю очередь из-за возможного развития деменции [Ананьева Л.Ю., и др., 2018; Williams-Gray C.H., et al., 2009; Olde Dubbelink K.T., 2013].

По мнению I.P. Miah (2012) и K. Dujardin (2010), у пациентов с впервые диагностированной БП наблюдались нарушения внимания, скорости и решения задач по изучению психомоторных реакций [Brown G., et al., 2012; Dujardin K., et al., 2013]. В целом, у 25% пациентов с впервые диагностированной БП без деменции при исследовании выявляются нарушения исполнительных, пространственно визуальных / структурных функций и памяти. При этом они, в основном остаются необъяснимыми [Аралбаева А.Д., и др., 2019; Арефьева А.П., и др., 2019].

В ряде клинических когортных исследований [Aarsland D., et al., 2010; Greenbaum L., et al., 2013] было установлено, что когнитивные функции у пациентов с БП ухудшаются с прогрессированием заболевания, но при этом нет единого мнения об их связи с другими клиническими симптомами [Чернякевич П.Д., и др., 2018; Sawada Y., et al., 2012]. Взаимосвязь между когнитивными функциями и утомляемостью, сонливостью, расстройствами настроения и качеством ночного сна по-разному интерпретируется различными авторами, как сосуществующие или взаимодействующие симптомы БП, основанные на общем или другом патофизиологическом механизме [Деккушева Д.Н., 2019; Есимбекова А., и др., 2020].

В целом, при рассмотрении вопроса о том, когда начинать лечение у пациентов с ранней БП, врачи должны оценивать не только моторные, но и когнитивные симптомы, поскольку допаминергические препараты улучшают как

моторный статус, так и умственную гибкость, объем внимания и рабочую память [Nagy H., et al., 2012; Hindle J.V., 2013]. Поскольку депрессия, тревога [Lindqvist D., et al., 2012], бессонница, синдром беспокойных ног, парадоксальное расстройство поведения во сне [McCarter S.J., et al., 2012; Postuma R.V., et al., 2012; Postuma R.V., et al., 2013] и специфическая утомляемость при БП [Herlofson K., et al., 2012] отрицательно влияют как на результаты когнитивного теста, так и на общее функциональное состояние [Rosenthal E., et al., 2010], при выборе терапевтической стратегии следует оценить возможность дополнительного допаминергического и недопаминергического лечения этих симптомов, а затем разработать индивидуальный план когнитивной реабилитации.

Прогрессирование нарушений исполнительной функции, зрительной пространственной ориентации и памяти, особенно семантических и преходящих, нарушает индивидуальную автономию [Rosenthal E., et al., 2010], а деменция, связанная с БП, является независимым негативным фактором в ожидаемой продолжительности жизни и в качестве жизни [Muslimovic D., et al., 2005; Hely M.A., et al., 2008; Muslimovic D., et al., 2009; Rosenthal E., et al., 2010; Aarsland D., et al., 2010]. Хотя некоторые авторы отмечают, что умеренные изменения когнитивных функций не увеличивают бремя болезни [Benito-Leon J., et al., 2011; Sanchez-Ferro A., et al., 2013], сторонники противоположной точки зрения утверждают, что инструменты оценки качества жизни недостаточно чувствительны к появлению легких когнитивных нарушений [Rosenthal E., et al., 2010]. Оценивая результаты недавних клинических испытаний [Miah I.P., et al., 2012; Herlofson K., et al., 2012; Lindqvist D., et al., 2012; Dujardin K., et al., 2013], становится ясно, что качество жизни пациентов с ранней БП в наибольшей степени зависит от немоторных симптомов, поэтому своевременное и адекватное лечение позволит улучшить качество и продолжительность жизни пациентов [Ставровская А.В., и др., 2018; Leroi I., et al., 2012].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Анализ литературных источников показывает, что, во всем мире заболеваемость БП

увеличивается, равно как и увеличение продолжительности жизни и появление новых диагностических инструментов.

Традиционно диагноз БП был сфокусирован на двигательных нарушениях, а значение других клинических симптомов недооценивалось.

Только в последние десятилетия в мире стали появляться работы по исследованию когнитивных функций у пациентов с БП, но в Республике Таджикистан подобные исследования не проводились. Проспективные исследования, оценивающие начало и развитие когнитивных нарушений на ранней стадии БП, немногочисленны, а их результаты противоречивы. До сих пор ведутся дискуссии о том, какие когнитивные расстройства являются характерными для премоторной стадии или даже доклинической стадии БП, а также какие методы скрининга и диагностики были бы наиболее подходящими для обнаружения ранних изменений в когнитивных функциях. В связи с этим мы решили исследовать когнитивные функции у пациентов с ранними формами БП и сравнить их с таковыми результатами среди пациентов без БП.

Внимание к когнитивным нарушениям при БП увеличивается с каждым днем также потому, что все больше рефрактерных или осложняющих явлений (галлюцинации и зрительные иллюзии, онемение, постуральная нестабильность) связаны с вниманием, скоростью реакции, рабочей памятью. Поэтому мы решили исследовать связь между когнитивными функциями у пациентов с ранними формами БП и клиническими и демографическими факторами.

Мнения различных авторов о влиянии когнитивных нарушений на качество жизни пациентов с ранней БП противоречивы, поэтому мы решили исследовать связь между этими симптомами и специфической для БП шкалой оценки качества жизни.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии им. профессора М.Г. Гулямова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Генетические аспекты в развитии инсульта и наследственных заболеваний нервной системы» (срок выполнения 2016

– 2020 г., ГР №0116ТJ00591), а также в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

Общая характеристика работы

Цель исследования. Улучшить методы диагностики когнитивных нарушений на ранних стадиях болезни Паркинсона на основе комплексного исследования и определить взаимосвязь когнитивных показателей с биомаркерами и клиническими некогнитивными симптомами заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить состояние концентрации внимания, памяти, зрительных пространственных и исполнительных функций у пациентов с ранними формами БП и сравнить их с контрольными данными.

2. Определить связь между состоянием когнитивных функций и тяжестью БП по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS).

3. Оценить взаимосвязь между когнитивными функциями и качеством сна, утомляемостью, показателями качества жизни и демографическими факторами у пациентов с ранними формами БП.

4. Проанализировать диагностическую ценность когнитивных функций на ранних стадиях развития.

5. Оценить взаимосвязь между когнитивной функцией у пациентов с ранними формами БП и использованием лекарственных средств в терапии БП.

Объект исследования. Объектом исследования служили 157 пациентов с БП, находящихся под наблюдением и лечением в период 2017-2021 годы в неврологическом отделении ГУ «Национальный медицинский центр Шифобахш» г. Душанбе, являющимся базой кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени профессора М.Г. Гулямова ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Предмет исследования. Предметом исследования была оценка состояние концентрации внимания, памяти, зрительных пространственных и исполнительных функций у пациентов с ранними формами БП, определение связи между состоянием когнитивных функций и тяжестью БП, уточнение диагностической

возможностей когнитивных функций на ранних стадиях развития обсуждаемой патологии.

Научная новизна исследования

Настоящее исследование соответствует современным тенденциям в клинических исследованиях болезни Паркинсона и на основе инновационного подхода к проблеме ранней диагностики БП, была разработана модель, позволяющая более точно дифференцировать пациентов с ранней стадией БП и пациентов без БП путем оценки результатов компьютеризированных тестов, отражающих внимание, рабочую память, поведенческую стратегию, показатели сна по шкале оценки качества сна при БП.

Впервые у отечественной когорты пациентов с ранними формами болезни Паркинсона изучено состояние концентрации внимания, памяти, зрительных пространственных и исполнительных функций.

С использованием унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) доказана прямая корреляционная связь состояния и тяжесть когнитивных функций от стадии и степени тяжести болезни Паркинсона.

Установлено, что у пациентов с ранними формами болезни Паркинсона отмечается взаимосвязь между когнитивными функциями и качеством сна, утомляемостью, показателями качества жизни и демографическими факторами.

Выявлено разностороннее положительное и отрицательное влияние получаемой консервативной терапии при ранней формы болезни Паркинсона на когнитивные функции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Когнитивная функция у пациентов с болезнью Паркинсона нарушается на ранней моторной стадии. У данных пациентов отмечается преобладание нарушений со стороны внимания, рабочей памяти и скорости психомоторных реакций.

2. Раннее ухудшение внимания, рабочей памяти и управляющих функций у пациентов с болезнью Паркинсона без проводимого лечения коррелирует с тяжестью заболевания по шкале UPDRS.

3. Клинические факторы, влияющие на когнитивную функцию у пациентов с ранней болезнью Паркинсона и без БП, различаются.

4. Когнитивные нарушения при ранней болезни Паркинсона оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов.

5. Когнитивная дисфункция у пациентов с ранней болезнью Паркинсона наиболее точно диагностируется по SSP, SRM, OTS, отражающих внимание, исполнительную функцию, рабочую память.

6. Лекарственные препараты, используемые в лечении болезни Паркинсона, имеют разное влияние на когнитивные функции.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Значимость исследования в теории заключается в том, что впервые среди отечественной когорты пациентов с учетом когнитивных функций, параметров качества жизни и демографическими факторами предложена модель, позволяющая более точно дифференцировать пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона и могут быть использованы в качестве платформы для дальнейших научных исследований. Результаты этой работы важны для клинической практики, поскольку они привлекают внимание специалистов и общественности к тому факту, что у пациентов с ранней БП нарушаются когнитивные функции, что отрицательно отражается на качестве их жизни. Выявление когнитивных нарушений в начале моторной стадии БП поможет практикующему врачу лучше понять весь спектр возможных клинических симптомов заболевания и, таким образом, будет способствовать оптимизации тестирования и лечения таких пациентов. На основании полученных результатов были сформулированы рекомендации по изучению когнитивных функций у пациентов с БП с помощью компьютеризированных тестов. После изучения взаимосвязи между когнитивной функцией и клиническими некогнитивными симптомами была предложена модель ранней диагностики болезни Паркинсона с оценкой когнитивной функции и качества сна. После изучения взаимосвязи между когнитивной функцией и применяемыми в терапии БП лекарственными средствами были сформулированы рекомендации по мониторингу эффективности лечения пациентов.

Разработанный алгоритм диагностики ранней БП внедрен в клиническую практику неврологических отделений Национального медицинского центра Республики Таджикистан - «Шифобахш». Материалы диссертации используются на лекциях и практических занятиях кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени профессора М.Г. Гулямова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов полученных при выполнении настоящего исследования, основные положения выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обеспечены правильной формулировкой стратегии исследования, адекватным определением цели и задач работы, достаточного клинического материала, применением современных инструментальных и социологических методов дополнительного исследования, статистической обработкой полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Цель, задачи и тематика исследования, а также примененные в ходе работы клинико-инструментальные и социологические методы диагностики и лечения соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 6D110100 – Медицина (Неврология).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Диссертантом определены основные идеи исследования. Автор самостоятельно проанализировал современную литературу по изучаемой проблеме, архивный материал клиники, лично участвовал в проспективном комплексном обследовании и лечении пациентов с болезнью Паркинсона. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных. Также диссертантом были написаны все главы диссертации, опубликованы научные статьи в рецензируемых научных изданиях и тезисы в регионарных и международных научных форумах.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: региональной конференции и I Съезде неврологов РТ с международным участием (2018); научно – практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ

«ТГМУ имени Абуали ибни Сино», посвященной 30-летию Государственной независимости РТ и Годам развития села, туризма и народных ремесел (2021); научно – практической конференция (69-ая годовичная) ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости РТ «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» (2021); XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Актуальные вопросы современных научных исследований» с международным участием (2022).

На основании полученных результатов были сформулированы рекомендации по изучению когнитивных функций у пациентов с БП с помощью компьютеризированных тестов. После изучения взаимосвязи между когнитивной функцией и клиническими некогнитивными симптомами была предложена модель ранней диагностики болезни Паркинсона с оценкой когнитивной функции и качества сна. После изучения взаимосвязи между когнитивной функцией и применяемыми в терапии БП лекарственными средствами были сформулированы рекомендации по мониторингу эффективности лечения пациентов.

Диссертационная работа обсуждена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, протокол №6 от 14.10.2022г).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации. Получено удостоверение на рационализаторское предложение № 3432/R411 от 04.02.2021г.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы посвященной материалу и методам исследований, главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 11 рисунками. Указатель литературы включает 187 источников, в том числе 99 на русском и 88 на иностранных языках.

Глава 1. Современные представления о болезни Паркинсона, основные аспекты её диагностики и лечения (обзор литературы)

1.1. Болезнь Паркинсона: современное понятие, особенности ранней диагностики

Болезнь Паркинсона - это дегенеративное заболевание, при котором повреждены различные структуры нервной системы: не только нигростриатальный дофаминергические, но также холинергические, серотонинергические, а также вегетативные нейроны и их взаимосвязи. Болезнь Паркинсона (БП) чаще диагностируется у людей старше 65 лет и реже встречается среди людей в возрасте до 40 лет (ювенильная БП).

Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению БП. Согласно прогнозируемому исследованию Э.Р. Дорси, к 2030 году число людей с БП увеличится более чем вдвое - до 8,7 миллионов человек старше 50 лет в пяти самых крупных европейских странах (4,1 миллиона в 2005 году) и до 9,3 миллиона человек в десяти крупнейших странах мира (в 2005 году были больны 4,6 миллиона) [68].

Примерно в 90% случаев БП является спорадической [69]. Было показано, что риск развития БП увеличивается под влиянием некоторых факторов окружающей среды: травмы головы; влияние пестицидов и гербицидов (чаще это относится к сельскому населению), окиси углерода, солей тяжелых металлов (особенно марганец, ртуть), экзогенных токсинов. Селективная гибель нейронов черной субстанции вызвана влиянием 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), который широко используется при разработке экспериментальных моделей БП на животных. Недостаточное количество антиоксидантов в пище увеличивает риск развития БП. Признано, что курящие люди либо курившие ранее, реже страдают от БП [148], а также те, кто часто употребляет кофе [165].

Примерно у 10–15% людей с БП имелся как минимум один близкий родственник с данным заболеванием [127, 165].

Было установлено, что гибель нейронов в черном веществе (Substantia nigra) коррелирует с моторными симптомами. Довольно избирательное истощение

дофаминергических нейронов в нигростриарной системе приводит к дефициту дофамина в поперечно-полосатой мускулатуре, что приводит к возникновению классических симптомов БП. В это время наблюдается значительная дегенерация нейронов (70-80%) в дорсально расположенном компактном слое черного вещества (Substantia nigra pars compacta, SNpc), минорных (40-50%) нейронов субстанции nigra pars lateralis (SNpl) и дофаминергической группы А8. В компактном слое черного вещества у человека насчитывается около 450 000 дофаминергических нейронов, число которых обычно, с возрастом сокращается.

На рубеже 20-го и 21-го веков различными учеными изучались причины, по которым моторные симптомы возникали только тогда, когда истощались более половины дофаминергических полосатых нейронов, и какие процессы определяли компенсаторные свойства дофаминергической системы во время премоторной или ранней моторной стадиях БП [1, 120, 145, 159].

В настоящее время проводятся генетические исследования компенсаторных механизмов тирозингидроксилазы (ТН), катехол-оксиметилтрансферазы (СОМТ) и моноаминоксидазы (МАО) А и В с помощью однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [4, 159].

Патологические маркеры болезни Паркинсона. Фридрих Генрих Леви (1912 г.) был первым, кто идентифицировал внутрицитоплазматические вставки белка в нейронах дорсального моторного ядра и безымянного вещества у пациентов с БП [144]. В 1921 году Константин Третьяков выделил те же включения в нейронах компактного слоя ЧВ (Черное вещество) и назвал их в честь Леви [184]. Позднее такие же белковые комплексы были обнаружены в аксонах поврежденных нейронов, называемыми невритами Леви. Тельца Леви состоят из зернистого ядра, состоящего из белков, модифицированных нитритом, фосфорилированием и убиквитином, и нитчатого гало, наиболее важными компонентами которого являются нейрофиламенты и α -синуклеин [83]. Классические патоморфологические особенности БП включают дегенерацию нейронов и появление телец Леви в области черной субстанции. Механизм образования телец Леви, их роль в патогенезе и нейродегенерации БП остается неясным. Некоторые

авторы указывают, что почти у всех пациентов с БП тельца Леви обнаруживаются не только в стволе мозга, но и в неокортексе, и утверждают, что нет четкой грани между деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона. У некоторых пациентов с типичной клиникой БП наблюдается истощение нейронов черной субстанции, но без телец Леви. И наоборот, тельца Леви обнаруживаются, но нет дегенерации черной субстанции и даже клинических признаков БП. Тельца Леви могут присутствовать в мозге пожилых людей при отсутствии каких-либо симптомов БП, а также при болезни Альцгеймера, заболеваниях двигательных нейронов, подостром склерозирующем панэнцефалите, атаксии-телеангиэктазии, болезни Галлервордена-Шпатца (БГШ) и поэтому считаются неспецифичными для конкретного патофизиологического механизма [83].

Теория Х. Браака. Выдвинутая в 2003 году теория Х. Браака и др. [176] изменила восприятие патогенеза БП. Оказалось, что нейропатологически БП начинается не с черной субстанции (*pars compacta*), а с периферических структур вегетативной нервной системы и постепенно распространяется на ЦНС, вызывая распространение патологии Леви в каудоростральном направлении. На сегодняшний день лучшим, хотя и неполным, объяснением немоторных симптомов и их различных проявлений является теория Х. Браака, которая описывает постепенное появление телец Леви в различных частях ЦНС в каудоростральном направлении. Самые ранние тельца Леви были идентифицированы при биопсии толстой кишки. Braak и соавторы (2003) выделили несколько стадий развития патологического процесса при БП. Так, для первой стадии заболевания характерным является возникновение дегенеративных изменений в обонятельной луковице и переднем обонятельном ядре, в результате чего возникают нарушения со стороны обоняния. На второй стадии заболевания отмечается поражение ядер мозгового ствола, ответственные за контроль аффективных, вегетативных функций, а также под их влиянием регулируются процессы сна и бодрствования. Затем на третьей стадии заболевания в процесс вовлекается черное вещество, при этом наблюдаются двигательные проявления заболевания. Дальнейшее прогрессирование заболевания к четвертой стадии приводит к поражению

лимбических структур и коры больших полушарий головного мозга, в результате чего возникают когнитивные дисфункции, а также нарушения со стороны поведенческих и психических компонентов. Согласно данной теории БП является не только общим дегенеративным заболеванием ЦНС, но и вегетативной болезнью ЧВ [173]. Таким образом, с накоплением новых данных клинических наблюдений и расширением восприятия патогенеза в XXI веке БП воспринимается не только как расстройство двигательных функций, но и как клинически гетерогенное заболевание, проявляющееся комплексом различных синдромов повреждения нервной системы [2, 17, 34].

Теория трансинаптической передачи Альфа-синуклеина. Альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви и нейритов, а мутации в гене этого белка играют большую роль в механизме развития семейной и спорадической БП [78]. Пространственная форма структуры альфа-синуклеина, состоящего из 140 аминокислот, обнаруживается в синапсах здоровых людей, но его функция не четко определена. Вполне вероятно, что этот белок участвует в стимулировании высвобождения дофамина и везикулярной транспортной системы. При определенных условиях альфа-синуклеин может превращаться в β -форму, которая полимеризуется с образованием токсичных олигомеров и амилоидных бляшек. Новая информация о свойствах этого белка была получена в результате патологических исследований последнего десятилетия: в тканях трансплантата пациентов, перенесших мезэнцефалическую трансплантацию эмбриональных клеток, были обнаружены тельца Леви [174]. При БП альфа-синуклеин был обнаружен в определенных областях (*nigra pars compacta*, *locus coeruleus* и др.), но заболевание может перейти в деменцию с тельцами Леви. До настоящего времени нет доказательств того, может ли заболевание передаваться от больного с БП здоровому человеку, но на основе собранных данных рекомендуется проводить гистологические и патологические исследования α -синуклеина в соответствии с мерами безопасности второго уровня [9, 154].

Ранняя диагностика болезни Паркинсона. В настоящее время клинический диагноз БП, по-прежнему, основан на жалобах больного, данных анамнеза и клинических исследований [127, 178].

Одними из наиболее часто используемых критериев диагностики болезни Паркинсона являются клинические диагностические критерии банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (диагностическая чувствительность достигает 90% случаев, подтвержденных при вскрытии). По данным критериям диагностика БП проводится в три этапа [106]: диагностика синдрома паркинсонизма, критерии исключения болезни Паркинсона и критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона.

В 1999 году была предложена диагностическая классификация БП, согласно которой клинически диагностируется возможная и вероятная БП. Диагноз БП подтверждается только после получения результатов гистопатологического исследования [30, 178]. Диагноз вероятной БП устанавливается при наличии 3-х из 4-х характерных симптомов (тремор покоя, брадикинезия, ригидность, асимметричное начало), длительность которых составляет не менее 3 лет, а применяемые допаминергические препараты в лечении БП будут иметь определенный положительный эффект. Диагноз возможной БП устанавливается при выявлении 2 из 4 характерных симптомов, длительность которых составляет менее 3 лет, а пациент, возможно, еще не принимал лекарственные препараты для лечения заболевания. Согласно этой классификации, если лечение соответствующими дозами допаминергических препаратов неэффективно, следует искать другой диагноз. Подтвержденный диагноз БП устанавливается, когда клинические критерии вероятного диагноза БП подтверждаются результатами neuropathological исследования.

Тем не менее, со стремительным научным прогрессом, одним из наиболее важных направлений в современных диагностических исследованиях является ранняя диагностика БП до появления двигательных симптомов, которая открыла бы новые возможности для нейропротекции, а также позволила бы гораздо раньше

предпринять меры стабилизации патологического процесса и начать оптимальное лечение [28, 29, 33].

Ранние симптомы болезни Паркинсона. В свое время D. Parkinson и J.M. Charcot [156] описали классические двигательные симптомы, которые медленно прогрессируют в течение заболевания. К таковым симптомам относятся: 1) тремор (75-90% пациентов) во время покоя и / или действия с низкой частотой колебаний 4-6 Гц дистальных отделов конечности, реже головы, нижней челюсти, языка, туловища; 2) ригидность скелетной мускулатуры (89-99% пациентов) вследствие равномерного повышения агониста, антагониста и синергетического мышечного тонуса (субъективно описывается как подергивание); поскольку пассивные движения продолжают, сопротивление обычно увеличивается; 3) брадикинезия (медленные движения) и гипокинезия (плохие движения) - 77-98% пациентов; 4) асимметричное начало двигательных симптомов (72-75% пациентов); 5) постуральная (вертикальная) неустойчивость является наиболее распространенным симптомом прогрессирующей БП (по данным M. H. Noehn и M. D. Yahr, развивается у 37% пациентов в течение 5 лет после начала заболевания). К ранним моторным симптомам БП [178], которые могут не соответствовать критериям клинического диагноза банка мозга Великобритании, но демонстрируют прогрессирующий дефицит дофамина в nigrostriарной системе, относятся: одностороннее снижение синцинезиса (бессознательное движение мышц), небольшие движения одной рукой, брадикинезия, замедление движения, тремор покоя [11, 14, 37].

Спектр немоторных симптомов БП очень широк: вегетативная дисфункция (гиперактивный мочевой пузырь, запор, сексуальная дисфункция, ортостатическая гипотензия, себорея, гипогидроз, гиперсаливация), сенсорные нарушения (боль, парестезия, анестезия, гипосмия, нарушения зрения), психоневрологические симптомы (эмоциональный дисбаланс, депрессия, когнитивные нарушения, апатия, беспокойство, утомляемость, психические расстройства и нарушения сна) [39, 41, 44, 45].

В последние годы особое внимание уделялось важности ранних немоторных симптомов БП [51, 52, 151, 173]. Обонятельные расстройства встречаются более чем у 80% людей с ранней БП (также могут встречаться у трети пожилых людей, не страдающих БП); парадоксальное расстройство сна (ПРС) [49, 151] встречается у 50% пациентов с ранней БП и по крайней мере в половине случаев возникает раньше, чем моторные симптомы; вегетативные симптомы, особенно запоры, встречаются у 40-90% пациентов с ранней БП (но встречаются и у 30% людей из общей популяции); вегетативная вариабельность сердечного ритма встречается реже (распространенность неясна); депрессия (30-40% людей с ранней БП, и 30% от общей численности населения того же возраста); нарушения зрения; когнитивные нарушения (стадия исследования, 20-30% пациентов с de novo БП) [55, 68, 173].

Понятие о премоторной стадии болезни Паркинсона. Односторонний тремор или брадикинезия, незначительные изменения походки, поведенческие и, возможно, когнитивные нарушения могут быть обнаружены как минимум на 5 лет раньше появления клинических проявлений БП []. По мнению А. Siderowf и А.Е. Lang появление этих симптомов наблюдается при переходе со 2-ой на 3-ю стадию по Н. Braak [173]. Согласно данной теории, в премоторной стадии БП, когда еще не наблюдаются изменения в нервной системе кишечника, в двигательном ядре n.vagus, обонятельном слое (стадия 1) и в мозжечке и продолговатом мозге (стадия 2), а также еще отсутствуют моторные симптомы (поскольку структуры среднего мозга еще не повреждены), уже могут быть обнаружены различные немоторные симптомы. Установлено, что обонятельные расстройства, парадоксальные расстройства поведения во сне, запоры, расстройства желудка, никтурия, эректильная дисфункция возникают за 10-20 месяцев до появления двигательных симптомов и за 5-10 лет до появления других нарушений сна и депрессии.

1.2. Когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона

В последние десятилетия считалось, что когнитивные нарушения при БП появляются на более поздних стадиях заболевания. Однако, теория Х. Браака, современные визуализационные методы исследования, новые

нейрофизиологические и биохимические методы диагностики открыли ранний патологический процесс, лежащий в основе двигательной формы БП. Наблюдаемые расстройства внимания, скорости реакции, решения задач и памяти, которые можно обнаружить на ранних стадиях БП, могут быть причиной субъективных или объективных сложностей при диагностике БП почти у 25% людей.

Концепция легких когнитивных нарушений. Термин «легкие когнитивные нарушения» (ЛКН) был введен в конце 1980-х годов. В целом, ЛКН определяют степень когнитивных нарушений, которые не являются нормальными для соответствующего возраста. Хотя ЛКН не всегда прогрессируют до деменции, авторы исследования ранних ЛКН, подчеркивая ухудшение памяти при наличии нарушений общих когнитивных способностей и повседневной деятельности, рассматривали ЛКН как продромальную стадию болезни Альцгеймера (БА) [149]. Результаты исследования показали, что амнестический тип ЛКН в одном или нескольких доменах часто прогрессирует до БА, тогда как при другом типе (особенно не амнестическом) более вероятно развитие лобно-височной деменции, сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви или депрессии [132].

Таким образом, ЛКН является гетерогенным клиническим синдромом, который может быть вызван различными причинами. Своевременное обнаружение ЛКН позволяет определить риск развития деменции у человека и вовремя начать лечение, позволяющее остановить или замедлить ухудшение когнитивных функций. Распространенность ЛКН среди пожилых людей старше 70 лет составляет примерно 14–18% [152].

Легкие когнитивные нарушения, характерные для болезни Паркинсона (ЛКН-БП). Повышенное внимание к осложнениям немоторной стадии БП, а также деменции, связанной с БП, с их частотой до 80% на поздних стадиях заболевания, привело к проведению ряда исследований специфических ЛКН [132]. ЛКН-БП является промежуточной стадией между нормальным состоянием познания и деменцией при БП.

ЛКН на ранних стадиях БП иногда могут быть обнаружены даже при первичном осмотре [125, 166, 182]. По данным когортного наблюдения, ЛКН-БП встречаются у 20–35% пациентов с БП. В популяционном исследовании CamPaIGN в Кембридже, Великобритания, КН при БП без деменции были обнаружены у 57 из 159 (36%) пациентов с БП. Деменция была обнаружена у 13 из 159 (8%) пациентов этой группы [179].

В Нидерландах при исследовании 115 пациентов с первичным диагнозом БП и 70 здоровых людей [111, 118] когнитивные нарушения без деменции были обнаружены у 24% пациентов и только у 4% контрольной группы.

Таким образом, результаты исследований по оценке распространенности ЛКН-БП, весьма различны. Вероятной причиной этих различий является использование разных определений ЛКН-БП. По данным IPMDS средняя распространенность ЛКН-БП составляет 26,7% (18,9–38,2%). С.С. Janvin et al. (2006) сообщили, что через 4 года наблюдения деменция развилась у 18 (62%) из 29 пациентов с диагнозом ЛКН-БП, а когнитивные нарушения в начале исследования имелись только у 6 (20%) из 30 пациентов [179].

Клинические особенности ЛКН-БП. Пациенты с БП без деменции имеют различные когнитивные нарушения, варьирующие по тяжести и клиническим симптомам, с нарушением памяти или без него. Пациенты с БП без деменции испытывают различные нарушения когнитивной области: нарушение внимания, исполнительных функций, скорости психомоторных реакций, зрительно-пространственной способности, речи, памяти.

В норме общие когнитивные способности зависят прежде всего от процесса фильтрации внешних и внутренних раздражителей, называемых вниманием.

Внимание - это сложный нейрокогнитивный процесс, который физиологически состоит из нескольких компонентов.

Синдром дефицита внимания при БП считается отдельным фактором риска развития деменции [179]. Большинство исследований по изучению внимания при БП ограничиваются отдельными компонентами этого сложного явления (концентрация, поддержание, разделение или их добровольный контроль) [129,

146], некоторые исследования более подробны [182], но методология не является единой - используются как тесты на бумаге, так и компьютеризированные тесты, и их комбинации. Увеличение времени реакции у пациентов с прогрессирующей БП коррелирует с ухудшением контроля двигательной функции и более частыми эпизодами падения и онемения [103, 105]. Влияние дофаминергических препаратов на внимание также недостаточно изучено, а результаты исследований противоречивы [180]. Одни авторы отмечают, что данные препараты улучшают процесс принятия решений (лобную функцию), но ухудшают зрительную память (височную функцию) [125], в то время как другие ученые утверждают, что влияние на скорость реакции зависит от предшествующей сенсibilизации дофаминового рецептора, то есть стабильные ранние дозы апоморфина не изменяют скорости реакции, а леводопа увеличивает ее; у нелеченных пациентов апоморфин снижает частоту ответа, предположительно из-за системного седативного эффекта, а леводопа не оказывает существенного эффекта [94, 138].

По мнению большинства авторов, наиболее распространенным типом когнитивной дисфункции на ранней моторной стадии БП является исполнительная дисфункция, тесно связанная с нарушением внимания и рабочей памяти [103, 129, 135, 140, 141, 146].

Исполнительные функции - способность планировать, организовывать, инициировать и регулировать целенаправленное поведение - регулируются фронтально-статическим механизмом, состоящим из областей префронтальной коры и соответствующих ядер основания. Тяжелая исполнительная дисфункция считается наиболее важным симптомом при подкорковой деменции [132]. Для пациентов с БП без деменции трудно выполнять задачи, требующие сортировки, планирования, продолжения последовательных действий, реагирования на новые стимулы и адаптации к сложным критериям временной последовательности. По данным С. Williams-Grey, D. Aarsland и др. (2009), исполнительная дисфункция обнаруживается примерно у 30% пациентов с БП [160, 169, 179]

Зрительно-пространственные и перцептивные способности также могут быть нарушены, хотя данные клинических испытаний противоречивы [132, 160,

169, 181]. Нарушения зрительно-пространственной ориентации могут наблюдаться до появления двигательных симптомов. Пациентам трудно размещать объекты в одну линию, упорядочивать детали на чертеже и во время других строительных работ. В более сложных случаях пациенты не могут различать знакомые и незнакомые лица.

По мнению ряда авторов, нет никаких оснований полагать, что зрительно-пространственная ориентация и конструкционные способности могут быть нарушены на премоторной или доклинической стадии [160, 169]. В то же время по данным голландских исследователей, тесты на пространственную ориентацию и на рабочую память отражают самые ранние когнитивные нарушения, которые можно считать одними из наиболее точных показателей прогнозирования деменции (ОШ 6,8; $p = 0,001$) [163]. Данные выводы также поддерживаются и другими авторами [133, 135]. В экспериментальных моделях БП на животных самым ранним когнитивным нарушением, развившемся раньше, чем моторные симптомы, являлось ухудшение зрительно-пространственной ориентации и связанной с ней поведенческой стратегии [113].

Функция речи, по мнению большинства авторов, остается относительно хорошей при БП без деменции. Однако, информативность спонтанного содержания речи, восприятие сложных предложений, беглости речи могут снижаться [132, 140, 181]. Согласно результатам исследования, опубликованным в Соединенных Штатах в конце 2006 года, у пациентов с БП на ранних стадиях были установлены нарушения различных когнитивных функций, при этом отмечалось преобладание нарушений памяти, называния объектов, зрительного моторного контроля и сложных процессов внимания / исполнительной функции, а зрительно-пространственная ориентация, простое внимание и беглость речи оставались неизменными [164].

При ЛКН-БП **эпизодическая память** также может быть нарушена при отсутствии деменции. Глобальное ухудшение памяти не считается характерным для ЛКН-БП [132]. Нарушение памяти проявляется в нарушении запоминания и воспроизведения информации, пациентам с БП помогают подсказки к решению

задач семантического распознавания [132]. В литературе различаются мнения о кратковременной памяти у пациентов с ранней БП. Сторонники дофаминергического лобностриатического патогенеза ранних когнитивных нарушений утверждают, что эпизодические расстройства памяти, наиболее характерные для кортикальных дегенераций, таких как болезнь Альцгеймера, незначительны при БП или ограничены стадией деменции, но в последние годы ряд авторов [110, 164, 187] указывает на то, что холинергическая дегенерация характерна для начальной моторной стадии БП, что напрямую связано с появлением ранних расстройств походки (укорочение шага), а также последующих аксиальных симптомов и развитием зрительных галлюцинаций [131]. По мнению этих авторов, эпизодической памяти уделяется слишком мало внимания в исследованиях ранней БП.

Моторные и немоторные симптомы БП могут привести к когнитивным нарушениям и усложнить диагностику. У пациентов, которые испытывают двигательные расстройства, когнитивные способности (особенно исполнительные функции) на разных фазах могут отличаться. В таком случае трудно выполнить тесты на время или которые требуют больших двигательных усилий. Немоторные симптомы (депрессия, беспокойство, апатия, нарушения сна) встречаются у всех пациентов с БП, включая ЛКН-БП и БП-Д. Немоторные симптомы могут представлять трудности или исказить исследование когнитивной функции. Таким образом, моторные и немоторные клинические симптомы БП следует оценивать до начала исследования когнитивной функции.

Латерализация моторных симптомов и когнитивных функций. Влияние латерализации моторных симптомов на когнитивный статус представляет большой интерес, поскольку оно может отражать асимметричный дегенеративный процесс. Вполне вероятно, что преобладающее нарушение одного полушария должно значительно ухудшать когнитивные функции, организованные правым полушарием, чем левым полушарием. Хорошо известно, что у пациентов с БП имеются нарушения когнитивных функций, но их связь с моторной асимметрией все еще малоизучена [111, 161]. Одни авторы предполагают, что когнитивный

статус не зависит от преобладающей стороны симптомов [112]; другие обнаружили, что пациенты с преобладающими двигательными симптомами справа (то есть с нарушением левого полушария) хуже выполняли речевые задания, а пациенты с преобладающими симптомами слева (с нарушением правого полушария) плохо выполняли действия, требующие зрительно-пространственной ориентации. Правосторонний тремор не связан с когнитивными нарушениями, но пациенты с преобладающей левосторонней брадикинезией и ригидностью чаще испытывают когнитивные нарушения. В большинстве исследований пациенты принимали лекарственные препараты, поэтому связь моторного статуса с когнитивной функцией могла быть некорректно исследована [170]. Исследователи часто сообщают, что пациенты, дифференцированные по преобладающему симптому, по-разному выполняют нейропсихологические задачи [112]: пациенты с левосторонними симптомами плохо выполняют задачи на ориентацию, воображение и зрительно-пространственную память, а пациенты с правосторонними симптомами хуже выполняют задачи на вербальную память. Результаты исследования пациентов, употребляющих наркотические средства, показали как ухудшение, так и улучшение когнитивного статуса, при этом последний был обусловлен дофаминергической гиперстимуляцией в менее поврежденном полушарии [172].

Когнитивные функции изучаются с использованием комплексных оценочных шкал и различных нейропсихологических тестов, которые избирательно оценивают внимание, исполнительные, зрительно-пространственные, речевые функции, память, скорость психомоторных реакций и процессы, которые их интегрируют. Для диагностики когнитивных нарушений важно оценить состояние каждого домена.

Лечение ЛКН-БП. В настоящее время встречаются единичные публикации о научных клинических испытаниях по лечению ЛКН-БП, и нет никаких рекомендаций по данному лечению. Изучено применение ингибиторов холинэстеразы и мемантина для лечения БП-Д, но не ЛКН-БП. На основании наблюдательных исследований установлено, что дофаминергические препараты

(леводопа, агонисты дофамина) оказывают дифференцированное влияние на когнитивную функцию: у некоторых пациентов улучшается их исполнительная функция, у других наблюдается ухудшение или отсутствие эффекта [125, 180, 182].

Лечение сопутствующих заболеваний (депрессия, беспокойство, апатия, нарушения сна) имеет большое значение для улучшения когнитивной функции пациентов с ЛКН-БП. Рекомендуется избегать применения лекарственных средств, не показанных для лечения БП, и которые могут вызвать когнитивные нарушения или спутанность сознания (ингибиторы центрального действия при болях, мочеиспускании или нарушениях сна). Согласно литературным данным, методы когнитивной реабилитации помогают улучшить функции планирования и поведенческих стратегий, внимания, зрительно-пространственной ориентации, речи и памяти, но исследования по их стандартизации и оценке все еще продолжаются [106].

Таким образом, приблизительно у 25% пациентов с БП могут развиваться КН-БП ниже уровня деменции с преобладанием однодоменных нарушений не амнестического типа. Новые визуальные, биохимические, генетические и клинические исследования показывают, что ранний когнитивный профиль пациентов с БП является неоднородным, сочетая неамнестические (лобностриатальные) и амнестические (кортикальные височные) типы расстройств, которые постепенно прогрессируют до деменции и ухудшают качество жизни, усугубляя и сопутствующие заболевания.

Дальнейшие исследования ЛКН-БП, их клинических типов, нейробиологической природы, факторов риска должны сформировать стратегию лечения и профилактики ЛКН-БП. В настоящее время одной из наиболее важных проблем является стандартизация диагностических инструментов и критериев ЛКН-БП.

1.3. Инструменты для изучения когнитивных функций при болезни Паркинсона

В 2007 году рабочей группой Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движения (IPMDS) были сформулированы критерии

диагностики деменции, связанной с БП [173]. В настоящее время наиболее актуальными являются вопросы о том, как определить ЛКН и контролировать их динамику, каковы пороговые значения для их перехода в деменцию и наоборот. Также необходимо создание единой стандартизированной методологии диагностики и мониторинга для обоснования поиска лекарств с нейропротекторными свойствами. Рабочей группой IPMDS в 2010 году было установлено, что наиболее часто используемыми в литературе терминами, относящихся к изучению когнитивных функций при БП, являются: болезнь Паркинсона без деменции (БП-БД), болезнь Паркинсона с деменцией (БП-Д); когнитивные нарушения при БП (БП-КН), легкие когнитивные нарушения при БП (ЛКН-БП).

С ростом числа патофизиологических и клинических исследований БП-КН, потребность в стандартизированных критериях неизбежно назрела. Критерии ЛКН-БП стали современной альтернативой критериям, представленным в руководстве DSM-IV, но дальнейшие процедуры проверки и улучшения все еще продолжаются.

1.3.1. Оценка когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием опросников и шкал

В 2009 году был опубликован метаанализ исследований, связанных с диагностикой деменции при БП по оптимальности и диагностической точности шкал для оценки когнитивного статуса у пациентов с БП [142]. Рабочей группой IPMDS была изучена вся информация в базе данных PubMed с января 1985 года по март 2008 года. Было найдено 423 исследования, из которых только 33 соответствовали качественным требованиям для дальнейшего анализа. При этом было выбрано 8 наиболее подходящих шкал для клинических и исследовательских исследований MD-KS (MDRS, MMSE, CAMCOG, FAB, SCOPA-COG, PANDA, PD-CRS ММП). В качестве альтернативы в 2010 году исследовательской группой Всемирной федерации неврологов БП были представлены результаты изучения базы данных PubMed с 1950 года по 2009 год. Было найдено 353 соответствующих статьи, в результате чего были рекомендованы 5 шкал для исследования БП-Д и

ЛКН-БП: MMSE, Монреальская шкала когнитивной оценки, MoCA, MMR , SCOPA-COG и PANDA [100]. Эти руководящие принципы позволяют использовать другие тесты.

Рабочей группой Европейской федерации неврологических ассоциаций БП в 2012 году для исследования КН-БП был предложен измененный вариант Аденбрукского когнитивного теста (ACE-R). Это одна из самых популярных шкал скрининга на деменцию, разработанная в больнице Кембриджского университета в Аденбруке. Данная шкала наиболее подходит для использования в специализированных центрах и помогает выявить людей с ЛКН и деменцией. Продолжающиеся проспективные крупномасштабные исследования (GERAD [110], CAMPAIGN [179, 122], ICICLE-PD [135]), повторное применение одних и тех же инструментов в динамике лучше всего раскрывает их диагностические возможности, а новые знания о патофизиологии БП-КН, стимулируют поиск инновационных инструментов.

1.3.2. Исследование когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием специализированных тестов

Отдельная и особенно важная область исследований - выявление когнитивных нарушений на ранних стадиях БП (доклинических, возможно, премоторных) - все еще широко обсуждается и испытывает недостаток в чувствительных инструментах. Кроме того, шкалы или вопросники предназначены главным образом для первичного (для ответа на вопрос о наличии когнитивных нарушений и определения степени нарушения) или вторичного отбора (для ответа на вопрос, являются ли КН характерными для БП). В исследованиях БП-КН используется широкий спектр тестов, но нет стандартизированных наборов тестов, специально разработанных для БП, все они носят рекомендательный характер и определяются самим исследователем на основании клинической практики и имеющихся знаний о когнитивном статусе при БП. Таким образом, на ранних стадиях БП рекомендуется проводить большинство тестов на состояние когнитивных функций, импульсного контроля, обучения, памяти, двигательного торможения и зрительно-пространственной ориентации [142]. Для оценки

исполнительной функции при БП обычно рекомендуются следующие тесты: 1) Висконсинский тест сортировки карточек (ВТСК) или тест Лондонской башни - оба оценивают внимание, рабочую память, планирование, формирование концепции, способность следовать правилам, механизмы когнитивного торможения и обратной связи; 2) тесты на переключение задач, которые оценивают когнитивную гибкость, торможение реакции, внимание, устойчивость к помехам и способность поддерживать запланированный набор; 3) тест литеральных и категориальных ассоциаций Струпа позволяет оценить внимание, подавление ответа и истощение; 4) преднамеренное смещение набора позволяет оценить внимание, более высокие уровни когнитивной гибкости, способность блокировать посторонние стимулы и способность обеспечивать обратную связь.

Тесты азартных игр, догадок или принятия решений используются для описания импульсного контроля, который описывает самоконтроль (подавление реакции) и функцию обратной связи. Цифровые тесты и тесты пространственной рабочей памяти чаще всего используются для оценки рабочей памяти.

Для изучения функции семантической и речевой беглости рекомендуются следующие шкальные тесты на называние: Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT), тест по присвоению имен по рейтингу, тест контролируемой устной ассоциации слов (COWAT) при присвоении имен словам, начинающимся с определенной буквы (F, A, S) или описывающих определенную категорию (животные, цвета, фрукты).

Одной из самых популярных моделей для оценки внимания и рабочей памяти является тест реакции выбора, который может иметь различные стимулы, обычно визуальные (лица, объекты, геометрические формы, которые различаются по цвету, направлению, важности) или слуху. и решения реализуются путем выполнения действия выбора (обычно нажатием кнопки / разных кнопок). Оценивается скорость реакции от появления стимула до реализации выбора и качество решения (количество правильных тестов) и количество ошибок (ошибочные решения и технические ошибки в тесте). Эти тесты также не специфичны для конкретного заболевания и являются инструментом для изучения

времени ответа по выбору. Тест варианта числа или буквы комбинации А или В (Trail Making Test Part A / B) также используется для изучения частоты психомоторных реакций у пациентов с ранней БП.

Большинство авторов дополняют ряд комплексных когнитивных исследований у пациентов с ранней БП тестами на эпизодическую память, отражающими временную холинергическую функцию, такими как Запоминание парных ассоциаций (PAL) или Краткий тест на зрительно-пространственную память (Brief Visuospatial Memory Test – R, BVMT-R), а также тесты или шкалы оценки памяти Векслера с отдельными подтестами.

Авторы, которые изучают взаимосвязь между когнитивными функциями и лекарственными средствами, используемыми в лечении БП, указывают на то, что улучшение ресурсов дофамина наиболее четко отражено в Висконсинском тесте сортировки карт, тесте Лондонской башни, переключении задач, последовательности номеров и тестах пространственной рабочей памяти. Дофаминергическая терапия обычно не заменяет результаты тестов, которые требуют внимания к настройке, модификации задачи, обучению абстрактным формам, пространственной зрительной памяти, обучающим ассоциациям и тестам вербальной памяти. Обсуждаемые тесты обычно основывались на методологии «бумага и карандаш». До сих пор большинство авторов все еще используют последовательность букв и цифр, письменное или словесное кодирование или другие изменения, запоминание последовательности чисел и тесты комбинирования чисел, но, в свою очередь, многие исследователи сообщают, что обычные нейропсихологические тесты «бумага и карандаш» по одному недостаточно чувствительны и недостаточно детализированы, чтобы должным образом отражать внимание и объем оперативной памяти, и занимают много времени, утомляя испытуемого и исследователя, что затрудняет их использование в клинической практике, особенно в их наборах. Кроме того, всегда остается вероятность того, что субъективность исследователя может повлиять как на качество тестирования, так и на интерпретацию результатов. Поэтому с целью стандартизации методологии исследования когнитивных функций, оптимизации

представления и сохранения результатов с 1970-х годов ведется разработка компьютеризированных систем оценки когнитивных функций. Самым важным стимулом для этих поисков было изучение когнитивных способностей детей и диагностика ЛКС у пожилых, но постепенно спектр показаний расширился и охватил все возрастные группы, различные неврологические и психиатрические заболевания. К преимуществам компьютеризированных систем можно отнести: возможность выявления ЛКН или ЛКН-подобных изменений на ранней стадии заболевания, одновременно изучать различные когнитивные функции, точно измерять скорость реакции и задачи, избегать эффекта «потолок и пол», экономить время возможного нежелательного участия в повторных исследованиях. Большинство компьютерных тестов являются невербальными (поэтому независимыми от родного языка, перевод не требуется), культурно нейтральными и имеют минимальные различия в международных исследованиях. K.Wild и соавторы (2008) всестороннего обзора компьютеризированных систем исследования когнитивных функций указывают, что существует по меньшей мере 18 различных автоматизированных систем тестирования: AMAN (*Automated Neuropsychological Assessment Metrics*), CANS-MCI (*The Computer-Administered Neuropsychological Screen for Mild Cognitive Impairment*), CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), основные показатели ЦНС (*CNS vital signs*), батарея компьютеризированных нейропсихологических тестов CNBT (*Computerised Neuropsychological Test Battery*), компьютеризированная система оценки влияния препаратов на когнитивные функции COGDRAS (*Cognitive Drug Research Computerised Assessment System*), батарея тестов когнитивного состояния CogState, индекс устойчивости когнитивных функций CSI (*Cognitive Stability Index*), батарея для исследования ЛКН (*MCI Screen*), автоматизированный нейропсихологический тест АСТ (*Automated Cognitive Test*), система Cognometer, компьютеризированное нейрокогнитивное сканирование (*Computerised Neurocognitive Scan*), системы Examen, Cognitive Par, Ordinateur (ECO), *Integneuro*, *Microcog*, *Mindstreams* (Neurotrax), Шкала деменции Хасегава HDS (*Hasegawa Dementia Scale*), нейропсихологическая оценочная система NES (*Neurobehavioural*

Evaluation System). Согласно K.Wild и соавторам (2008), системы CANTAB и CANS-MCI обладают лучшими дискриминационными свойствами изучения ЛКН, только последняя, состоящая из 8 тестов, была разработана для диагностики ЛКН, а CANTAB представляет собой комплексную систему когнитивной оценки, подходящую для различных клинических показаний.

Система CANTAB была совместно разработана профессором Барбарой Саакян и профессором Тревором Роббинсом с коллегами в Кембриджском университете в 1980-х годах. В настоящее время она используется более чем в 1000 научных центрах по всему миру. Нормативная база данных CANTAB Research Suite содержит данные здоровых людей в возрасте от 4 до 90 лет, охватывающих четыре различных оценочных диапазона IQ [107]. Хотя первоначально она была разработана для диагностики когнитивных нарушений и деменции у пожилых людей, в течение последних 30 лет её успешно используют для изучения когнитивного профиля при различных неврологических и психических заболеваниях: болезни Альцгеймера и других деменций, УКС, рассеянного склероза, БП, синдрома Туретта, мигрени, депрессии, шизофрении, биполярного аффективного расстройства, зависимости, аутизма, различных нарушений внимания и поведенческих расстройств у детей, последствий артериальной гипертензии и черепно-мозговых травм, мышечной дистрофии Дюшенна, а также для исследования влияния лекарственных средств. Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB — Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) (Cambridge cognition, 2013) представляет собой набор из 22 различных нейропсихологических тестов по оценке отдельных когнитивных функций [107]:

1. Скрининг-тесты: большой / маленький круг (Big/little circle, BLC) – позволяет оценить возможности понимания, обучения и переключения; Проба на зрительно-моторную координацию (Motor screening task, MOT) - скрининг трудностей зрительного, двигательного и понятийного характера.
2. Тесты на зрительную память: отсроченный подбор фигуры по образцу (Delayed Matching to Sample, DMS), запоминание парных ассоциаций (Paired Associates

learning, PAL), узнавание зрительных паттернов (PRM) - оценка распознавательной зрительной памяти; узнавание зрительно-пространственных стимулов (SRM) - оценка зрительно-пространственной памяти.

3. Контролируемые функции: задача переключения внимания (AST), сортировка стимулов по разным основаниям (IED), Кембриджский чулок за одно прикосновение (OTS), объем зрительно-пространственной памяти (SSP), Кембриджский чулок (SOC), пространственная рабочая память (SWM).

4. Тесты на время внимания и реакции: время реакции выбора (CRT), поиск зрительного стимула по образцу (MTS), быстрая обработка зрительной информации (RVP), время отклика (время реакции (RTI), простое время реакции (SRT).

5. Семантическая / словесная память: тест называния объектов (GNT), вербальная память - узнавание (VRM) .

6. Принятие решений и контроль реагирования: задача «иди/не иди» с аффективным компонентом (AGN), Кембриджский тест на рискованное поведение (CGT), задача сбора информации (IST), задание «стоп-сигнал» (SST).

7. Тест социального познания: задача распознавания эмоций (ERT).

8. Прочее: визуальные аналоговые весы (VAS).

Исследования когнитивной функции у пациентов с БП с использованием тестов CANTAB были начаты авторами системы почти 20 лет назад, но они были сосредоточены главным образом на дифференциальной диагностике деменции и болезни Альцгеймера, развившейся во время прогрессирующей БП, и на мониторинге эффектов от приема лекарств. С.Н. Williams-Gray и соавторы в исследовании CAMPAIGN [7] использовали тесты CANTAB в сочетании с MMSE и Национальным тестом на чтение для взрослых (NART), тест на беглость слова. Команда CAMPAIGN дополнительно выбрала три теста CANTAB: распознавание формы (PRM), зрительно-пространственную память (SRM) и модифицированный тест London Tower (OTS). В результате ЛКС был выявлен у 36% пациентов с дебютной БП.

В 2012 году группа CANTAB [107] предложила 8-тестовую батарею для

оценки когнитивных функций у людей с двигательными расстройствами (CANTAB Movement Battery), из которых максимум было рекомендовано 6 тестов: RTI, PRM, OTS, SWM, CGT и PAL. Эти тесты, по мнению авторов, лучше всего помогают оценить когнитивные функции при БП. В нашей работе, основываясь на наших знаниях о патогенезе БП и клиническом опыте, нами были выбраны 9 системных тестов CANTAB, из которых мы создали специализированную батарею тестов: RTI, RMP, SSP, OTS, CGT, SWM, GNT, PAL, SRM. Методология этих тестов подробно описана во 2 главе.

1.4. Диагностика когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона

Отсутствие единых диагностических критериев для БП-КН является одной из наиболее чувствительных проблем исследования когнитивных функций при БП. В 2003 году был опубликован IV выпуск Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM IV), подготовленный Американской психиатрической ассоциацией. В исследовании CAMPAIGN T. Foltynie (2009) установил пороговое значение согласно MMSE в 24 балла. При этом 24 балла и ниже соответствуют деменции при БП, а 25 баллов и выше - лобно-стенатический, височный или амнестический, смешанный КС [179]. Однако все большее количество авторов начали сомневаться в специфике 24-балльного порога MMSE при БП-Д. В 2007 году рабочая группа Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движения (IPMDS) во главе с М. Эмре сформулировала диагностические критерии для БП-Д, которые были откорректированы в 2011 году. Рекомендации определяют два основных критерия БП-Д: 1) диагноз БП, основанный на критериях Банка мозга Великобритании, и 2) незаметное начало и медленное развитие синдрома деменции на фоне установленного диагноза БП, подтвержденного анамнезом, клиническими и когнитивными данными, определенными как нарушение более чем одной когнитивной функции, что нарушает повседневную деятельность (независимо от влияния моторных и вегетативных симптомов) и отражает ухудшение когнитивной функции по сравнению с преморбидными уровнями.

Для скринингового теста, где диагноз БП основан на критериях банка головного мозга Великобритании, БП развилась до начала деменции, тяжелого когнитивного нарушения, мешающего повседневной деятельности и не сопровождающегося сопутствующими когнитивными обстоятельствами, рекомендуется оценка MMSE 25 баллов, а более низкий балл считается чувствительным к БП-Д. Для определения исполнительной дисфункции рекомендуются Висконсинский тест сортировки карточек, тест беглости речи (семантический, фонологический), тест Струпа (внимание к цвету и словам), тест времени реакции выбора (Odd-Man-out, ОМО RT). Рабочую память рекомендуется оценивать с использованием теста на запоминание числовых последовательностей и пространственного внимания; эпизодическую память - путем прямого и отложенного повторения и использования теста на прослушивание речи; зрительно-пространственную ориентацию – тестом на рисование часов, распознавание лиц, фрагментированных букв, тестом линии Бентона. Процесс проверки данных критериев продолжается, а дискриминационные характеристики уточняются.

Тем не менее, в настоящее время нет единого мнения о пороговых значениях, кроме тех, которые изложены в рекомендациях IPMDS. По возможности рекомендуется сравнивать результаты исследования с преморбидными показателями: отрицательная динамика является показателем индивидуального расстройства.

Новые критерии ЛКН-БП стали современной альтернативой DSM IV, которая не позволяла определять легкие когнитивные нарушения. В классификации DSM V, разработанной Американской психиатрической ассоциацией, приводятся различия между легкими нейрокогнитивными расстройствами, соответствующим понятию легкие когнитивные нарушения, и основными нейрокогнитивными расстройствами, которые заменили термин «деменция» и «амнезия», используемые в DSM IV. Еще одна поправка DSM V связана с темой нашей работы: выделяются диагностические категории вероятных и возможных нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, в целом, новые критерии ЛКН-БП и БП-Д являются ценным инструментом для исследовательской и практической работы невролога, особенно специалиста по болезни Паркинсона, двигательным расстройствам и расстройствам памяти. Эта методология носит рекомендательный характер, предложена на основе обзора литературы и консенсуса экспертов, но, как подчеркивают сами авторы, для проверки критериев и дальнейшего их рассмотрения необходимы дополнительные исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования, группировка, критерии включения и исключения

Исследование проводилось в неврологическом отделении ГУ «Национальный медицинский центр Шифобахш» г. Душанбе, являющемся клинической базой кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени профессора М.Г. Гулямова ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». В исследование были включены 115 пациентов с ранними стадиями БП (основная группа) и 42 человека, отобранных соответственно по возрасту, полу и длительности образования, у которых не было БП или других дегенеративных заболеваний ЦНС и недегенеративного синдрома Паркинсона, но которые соответствовали с 3 по 6 пунктам критериев включения (контрольная группа).

Критерии включения:

1. клинически вероятный диагноз БП;
2. уровень тяжести БП $\leq 2,5$ степени по шкале Хен-Яру;
3. нормальное состояние сознания (15 баллов по шкале комы Глазго);
4. результат краткого обследования психического состояния (MMSE) составляет 28-30 баллов;
5. добровольное согласие пациента на участие в обследовании;
6. адекватные зрение и слух у исследуемого для выполнения тестов;
7. доза лекарств, используемых при лечении БП, остается стабильной в течение более 12 недель;

Критерий исключения:

1. несоблюдение хотя бы одного критерия включения;
2. деменция;
3. другие неврологические патологии, которые могут вызывать когнитивные расстройства: другие заболевания ЦНС (опухоли, инсульты, демиелинизирующие заболевания, эпилепсия, инфекции, травмы, нарушения развития);
4. клинически установленные тяжелые депрессивные, психические расстройства,

- другие первичные психические заболевания (например, шизофрения, биполярное аффективное расстройство);
5. другие патологии, которые могут вызвать когнитивные расстройства: злоупотребление или зависимость от алкоголя, наркотиков, медикаментов; почечная или печеночная недостаточность, отравление пестицидами или тяжелыми металлами;
 6. использование препаратов, которые могут влиять на когнитивные функции и параметры сна (нейролептики, ингибиторы холинэстеразы, мемантин, ноотропы, модафинил, сильные депрессанты ЦНС);
 7. возраст ниже 30 и свыше 70 лет.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общие клинические и неврологические обследования

Все исследуемые были опрошены с использованием специальной анкеты, куда вносились демографические данные (возраст, пол, образование), данные о продолжительности БП, наличии других болезней, факторы риска, вредные привычки, используемые лекарства, наличие болезни Паркинсона и деменции среди близких родственников, субъективные жалобы на ухудшение памяти (запоминание, внимание) и утомляемость. Всем пациентам проводился общий клинический и неврологический осмотр, гематологический и биохимический анализ крови, для исключения сопутствующих заболеваний, приводящих к когнитивным нарушениям, утомляемости и / или сонливости. Пациентов с БП консультировали с психиатром на наличие аффективных, перцептивных расстройств, наличие зависимостей или других психических патологий. В исследование были включены пациенты, не принимавшие специфические лекарственные препараты для лечения БП, или доза которых не изменялась в течение как минимум 12 недель; в последнем случае лечение было начато по усмотрению лечащего врача в соответствии с обычной клинической практикой.

Исследователь не оказывал влияния на тактику лечения пациента во время исследования. Женщины детородного возраста проходили тестирование на беременность. Средняя продолжительность тестирования одного человека составляет около 120 минут.

2.2.2. Оценка клинических симптомов болезни Паркинсона по стандартизированным шкалам

При обследовании пациентов нами использовались специальные опросники и шкалы:

- опросник качества жизни при БП (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39, PDQ-39);
- шкала оценки сна при БП (PDSS);
- шкала дневной сонливости Эпворта (ESS);
- госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS);
- шкала утомляемости при болезни Паркинсона (PFS);
- шкала повседневной активности Шваба и Ингланда (S-E ADL).

Стадия БП определялась в соответствии с модифицированной шкалой Хена и Яра, а степень тяжести БП оценивалась с помощью унифицированной шкалы оценки БП (UPDRS). Подробное описание этих двух шкал приведено в первой главе. Все субъекты были опрошены на предмет запоров, никтурии, обонятельных и вкусовых расстройств, нарушений сна, сопутствующих заболеваний и лекарственных препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона. Для оценки эффекта дофаминергического лечения рассчитывался эквивалент дозы леводопы (LDE):

$$\text{ЛДЭ (мг)} = \text{стандартная доза леводопы} \times 1 + \text{пролонгированная доза леводопы} \times 0,75 + \text{доза прамипексола} \times 67 + \text{доза ропинирола} \times 16,67 + \text{доза перголида} \times 100 + \text{доза каберголина} \times 50 + \text{доза леводопы / энтакапона} \times 1,25 + \text{доза разагилина} \times 100 + \text{доза амантадина} \times 1$$

Средняя продолжительность клинического испытания с участием одного человека составляла приблизительно 120 минут.

2.2.3. Исследование когнитивных функций с помощью SANTAB

Когнитивные функции оценивались с помощью набора компьютеризированных нейропсихологических тестов SANTAB eclipse 3.0.0 (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Тестирование проводилось в комнате, изолированной от посторонних помех, длилось 120-150 мин. Исследование проводилось в первой половине дня с 9:00 до 13:00 с перерывами на 5-10 минут через каждые 30 минут. В приложении используется ноутбук или планшет с сенсорным экраном и двухкнопочный пульт дистанционного управления. Объект сидел перед экраном компьютера, чтобы удобно было касаться экрана или нажимать кнопки на пульте дистанционного управления во время выполнения задач. Исследователь находился рядом и объяснял порядок выполнения тестов.

Батарея тестов когнитивных функций была построена путем выбора 9 из 22 тестов программы SANTAB. Были выбраны тесты, отражающие внимание, рабочую память, обучение, семантическую память, исполнительную функцию и зрительно-пространственную ориентацию. Задачи постепенно усложнялись: каждый тест состоял из нескольких последовательных шагов. Испытания повторялись в одинаковой последовательности на протяжении всего исследования.

Тест «Время выбора реакции (CRT)». С помощью теста на время выбора реакции (CRT) программы SANTAB оценивали внимание у исследуемых лиц. Во время этого теста Субъект использует двухкнопочную клавиатуру. Это тест с двумя вариантами выбора: на экране появляется стрелка, указывающая вправо или влево, и субъект должен нажимать, соответственно, правую или левую кнопку как можно быстрее. Тест состоит из трех этапов: этапа обучения (24 теста) и двух оцениваемых этапов (по 50 тестов каждый). Проверка времени реакции выбора длится 7 минут. При этом оцениваются: среднее время ожидания правильного

выбора (CRTMecolat), общее количество правильных попыток (CRTtocotr) и общее количество неправильных попыток (CRTtointr).

Тест «Быстрая обработка зрительной информации (RVP)». Результаты этого теста отражают зрительное внимание, способность блокировать стимулы, рабочую память. В центре экрана случайным образом отображаются числа от 2 до 9 со скоростью 100 / мин. Тест состоит из двух частей; «разогрев» - тренировочная часть, которая длится 2 минуты и не оценивается, и тестовая часть, которая длится 3 минуты. Испытуемые должны определить заданную (целевую) последовательность цифр (например, 2-4-6, 3-5-7, 4-6-8) и зафиксировать ответы, используя пульт. Заданная последовательность появляется в размере 16 (at the rate of 16) каждые 2 минуты. Тест RVP занимает около 7 минут. Программа представляет результаты на основе 30 переменных, но обычно оцениваются 9 ключевых показателей: общее количество нажатий RVPTohit (*Total hits*) - количество случаев, среди которых целевая последовательность выбрана правильно (в окне ответов 1800 миллисекунд для клинического варианта); этот показатель рассчитывается только от блоков 5, 6 и 7, если не определен конкретный блок; вероятность нажатия RVPPrhit (*Probability of hit, RVPPrhit*) - или (нажатие), (испытуемый ответил правильно), рассчитывается от нажатий/(нажатия+пропуски); этот показатель рассчитывается только от блоков 5, 6 и 7, если не был определен конкретный блок; результат блока RVP A (*Rapid visual processing A' raw score*); результат блока RVP B (*Rapid visual processing B' raw score*); средняя латентность RVPMelat (*Mean latency*) - среднее время, затраченное на ответ и обозначенное в миллисекундах; общее количество правильных отклонений RVPTocor (*Total correct rejections*) - отражает количество стимулов, которые были правильно отклонены, т.е. количество стимулов, которые не являлись частью целевой последовательности и не были приняты к ответу; общее количество ложных тревог RVPTofal (*Total false alarms*) - отражает количество раз, когда испытуемый ответил на целевую последовательность за пределами окна ответа; вероятность ложной тревоги RVPPrfal (*Probability of false alarm*) - или $p(fa)$, (испытуемый ответил несоответственно), равно общему количеству ложных

тревог/(общее количество ложных тревог+общее количество верных отклонений), общее количество пропусков (RVPTomis) - отражает количество случаев, когда испытуемый не смог ответить на целевую последовательность в окне ответа.

Тест «Кембриджский чулок за одно прикосновение (OTS)». Тест OTS помогает оценить способность пространственного планирования и отражает функции фронтальных лобных долей головного мозга - принятие решений и планирование - и рабочую память. Данный тест является более сложной версией предыдущего теста Cambridge Stockings of Cambridge (SOC). Во время теста SOC субъект должен последовательно помещать красные, зеленые и синие шарики в носки разной длины в нижней части экрана, следуя схеме в верхней части экрана, с минимальным количеством ходов (обычно от 1 до 6). Во время теста OTS задачи SOC являются лишь частью процесса обучения, а во время исследования шарики не размещаются, - испытуемый должен выполнить последовательность действий в уме, а затем на экране отметить минимальное количество ходов, необходимое для решения данной задачи. Как правило, дается 20 заданий, время не ограничено. Нами оценивались 4 показателя: среднее количество попыток исправить ответ (OTSMech), среднее время до правильного ответа (OTSMelatco), среднее время до первого выбора, мс (OTSMelatch), среднее количество задач, решенных с первой попытки (OTSProfir) (рис. 2.1).

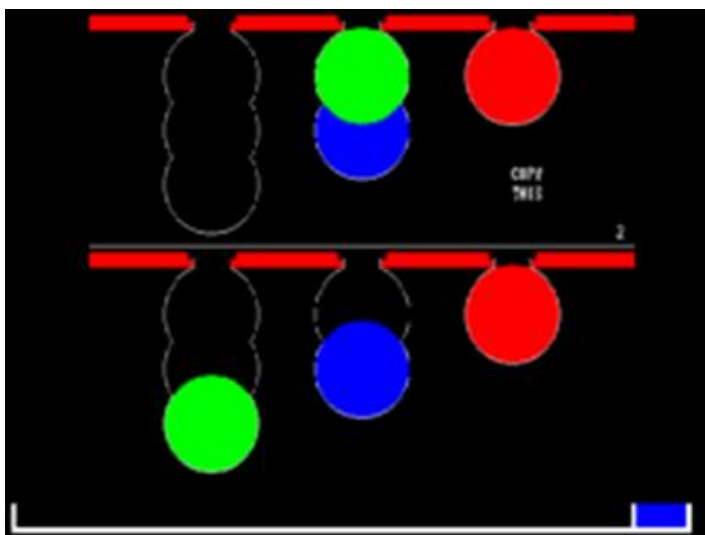


Рисунок 2.1. - Пример теста Кембриджский чулок за одно прикосновение

Тест «Запоминание Парных Ассоциаций (PAL)». Тест PAL оценивает зрительную память и способность усваивать новую информацию. Тест чувствителен к дисфункции средних височных отделов коры головного мозга. Во время теста на экране отображаются шесть (на последнем 7-м этапе восемь) белых прямоугольников, расположенных по кругу, которые случайным образом открываются и закрываются каждые 3 с. На первом этапе в одной рамке изображена абстрактная цветная фигура; на каждом последующем шаге количество блоков, изображающих различные цветные геометрические фигуры, последовательно увеличивается. Исследователь инструктирует испытуемого о необходимости запомнить местоположение каждой фигуры. Когда программа открывает все поля, отображаемые на экране, цветные фигуры появляются одна за другой в середине экрана, и испытуемый должен коснуться поля, в котором была скрыта конкретная фигура, и перейти к следующему этапу теста после правильного указания местоположения фигур. Если испытуемый делает ошибку, программа случайным образом открывает ячейки, чтобы напомнить о локализации рисунков. Весь тест длится 10 минут. На каждом этапе испытуемый имеет 10 попыток для правильного выполнения задания, но если он допустит ошибку все 10 раз, тест заканчивается. Оценивается 21 показатель, но наиболее важными являются 7: Первая попытка измерения памяти (*First trial memory, PALfitrme*) - количество паттернов, правильно расположенных после первой же попытки, которые суммируются на всех завершенных этапах; средние ошибки ведущие к успеху (*Mean errors to success, PALMeer*) - этот параметр суммирует, для всех этапов, среднее количество ошибок, сделанных до того, как этап был успешно завершен (рассчитывается суммированием общего количества ошибок для всех выполненных этапов, а результат делится на количество успешно завершенных этапов); среднее количество успешных попыток (*Mean trials to success, PALMetr*) - общее количество требуемых попыток (максимальный результат = 10 попыткам в этапе), необходимых для того, чтобы расположить правильно все паттерны на всех этапах, и рассчитывается делением результата на количество успешно завершенных попыток; количество успешно завершенных этапов (*Stages completed, PALStage*);

количество этапов, завершенных с первой попытки (*Stages completed on first trial, PALStfir*); общее количество ошибок (*Total errors adjusted, PALToerad*); общее количество попыток (*Total trials adjusted, PALTotrad*) (рисунок 2.2).

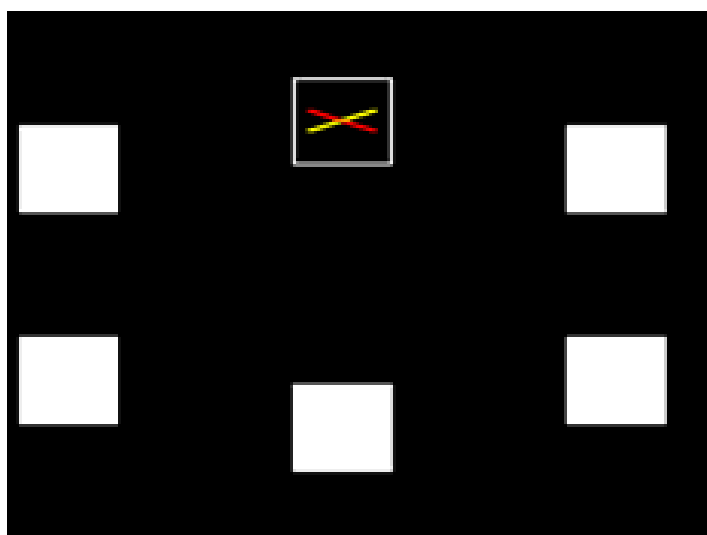


Рисунок 2.2. - Пример теста PAL

Оценочный тест «Тест называния объектов возрастающей сложности (GNT)». Этот тест, разработанный в 1980 году профессором Элизабет Уоррингтон и Доктором Пэтом МакКенна, позволяет оценить семантическую память, распознавание и наименование зрительных стимулов и поиск слов. Тест состоит из определенного количества черно-белых рисунков, расположенных в порядке возрастающей сложности. Этот тест оценивает способности испытуемого к наименованию объектов, и в то же время он структурирован по сложности, что позволяет учитывать индивидуальные различия испытуемых. Это значит, что тест позволяет выявить даже незначительные трудности, связанные с подбором слов, в том числе и у испытуемых, имеющих большой словарный запас. Существует также бумажный эквивалент теста. На экране отображаются подряд 30 объектов, знакомых людям разных культур и национальностей, расположенных в порядке возрастания сложности. Испытуемый должен назвать предмет, изображенный на рисунке (рисунок 2.3).

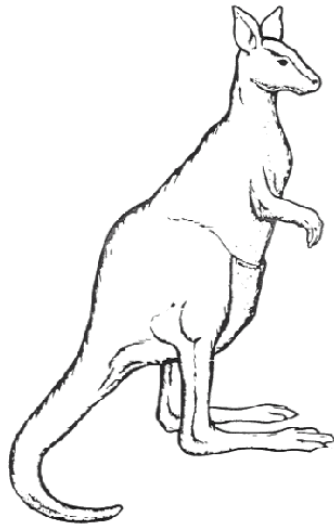


Рисунок 2.3. - Пример теста GNT

Время тестирования не ограничено, в среднем около 10 мин. Невозможно вернуться к неназванному объекту. Оценивались следующие показатели: общая правильность (*Total correct, GNTToco*) - количество объектов, которые испытуемый идентифицировал правильно; процент правильности (*Percent correct, GNTPerco*) - процент объектов, которые испытуемый идентифицировал правильно, общие ошибки (*Total errors, GNTToer*) - количество объектов, которые испытуемый идентифицировал неправильно.

Тест «Объем зрительно-пространственной памяти (SSP)». Этот тест позволяет оценить объем рабочей памяти, внимания и определить, сколько объектов человек может оперировать в уме одновременно. Это компьютеризированный визуальный пространственный эквивалент теста числовой последовательности (*Digit Span*). На экране появляются несколько белых прямоугольников. Прямоугольники меняют цвет, один за другим, в различной последовательности. Когда все отображаемые поля снова станут белыми, испытуемый должен коснуться их в том же порядке, в котором они изменили цвет. Количество прямоугольников в последовательности возрастает с 2 в начале теста, до 9 в конце теста. На каждом уровне есть три возможные последовательности, но как только испытуемый закончит одну последовательность уровня, он немедленно переходит на следующий уровень; нет необходимости проводить все три

последовательности на каждом уровне. Если все три последовательности на любом из уровней закончены неправильно, тест прервется. Порядок изменения цветов и сами цвета меняются от последовательности к последовательности с минимальными повторениями (рисунок 2.4).

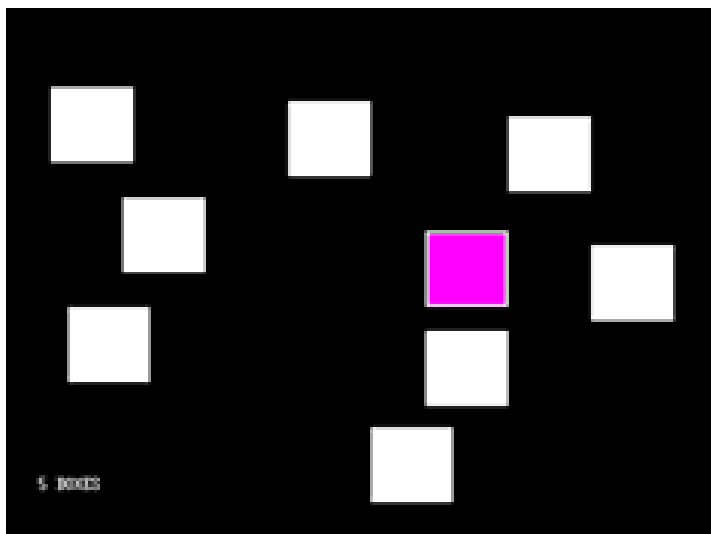


Рисунок 2.4. - Пример теста «Объем зрительно-пространственной памяти (SSP)»

Тест длится около 5 минут. Оценивались следующие показатели: длина измерения (*Span length, SSPSpan*) - самая длинная последовательность, успешно вызванная испытуемым; общее количество ошибок (*Total errors, SSPToerr*) - количество раз, которое испытуемый выбирал неправильные боксы; общее количество ошибок использования (*Total usage errors, SSPTouser*) - количество раз, которое испытуемый выбирал боксы не в той последовательности; пространственные ошибки охвата за попытку (*SSPMistatt*); количество попыток (*SSPNuatt*).

Тест «Узнавание зрительно-пространственных стимулов (SRM)». Этот тест с двумя вариантами выбора позволяет оценить зрительно-пространственную память. За этапом обучения следуют 4 этапа исследования, во время которых чередуются фазы презентации и узнавания. Во время фазы презентации в разных местах на черном экране появляются один за другим 5 пустых белых квадратов. В фазе узнавания квадрат появляется снова в тех же самых пяти местах, как и в фазе

презентации, но в обратном порядке. Каждое появление квадрата сопровождается появлением квадрата-дистрактора в месте, которое не использовалось в фазе презентации. Испытуемый должен нажать на квадрат в том месте, в котором он уже появлялся до этого, при этом игнорируя квадрат-дистрактор. Это один блок. Тест длится около 5 минут. Наиболее важными показателями являются: средняя правильная латентность SRMmecal (*Mean correct latency*) - среднее время (мс), затраченное на правильный ответ; количество правильных ответов SRMconum (*Number correct*) и доля правильных ответов в процентах SRMperco (*Percent correct*).

Тест пространственной рабочей памяти (SWM). Этот тест оценивает возможность испытуемого удерживать в памяти и использовать в работе информацию пространственного характера. Во время теста на экране отображаются цветные прямоугольники (боксы), число которых на следующих этапах последовательно увеличивается от трех до девяти, а цвет и пространственное расположение боксов также изменяются. Испытуемый должен найти один синий «жетон» в каждом количестве боксов, и заполнить жетонами пустую колонку в правой части экрана. Как только ящик опустеет, на той же стадии больше не будет квадратов, поэтому испытуемому нужно запомнить эти ящики и продолжить поиск других (рисунок 2.5).

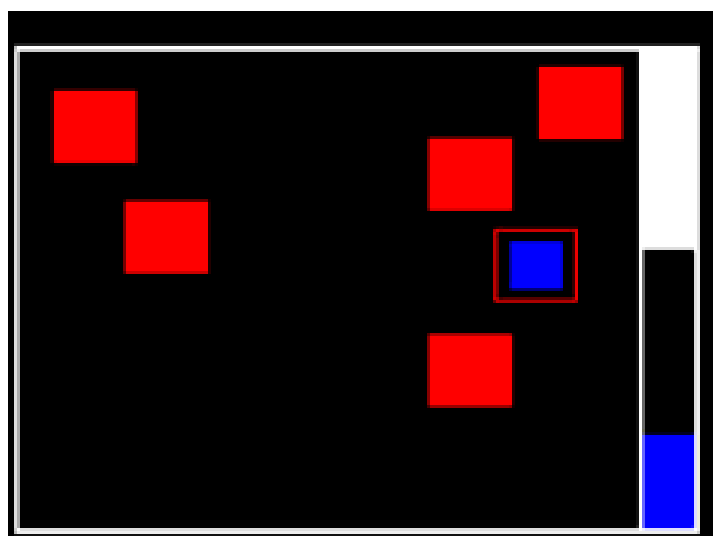


Рисунок 2.5. - Пример пространственного теста рабочей памяти

Этапы тестирования различной степени тяжести отражаются в 25 показателях: ошибки между нажатиями SWMbeer (*Between errors*) - количество повторных нажатий испытуемым на бокс, в котором уже был найден жетон; количество ошибок на разных этапах тестирования (4 этапа, SWMbeer4; 6 этапов, SWMbeer6; 8 этапов, SWMbeer8); ошибки внутри поиска SWMwer (*Within errors*) - количество ошибок, сделанное внутри поиска, т.е. то количество раз, которое испытуемый нажимал на бокс, который уже был заведомо пустым, в одном и том же поиске; количество ошибок внутри на разных этапах теста (SWMwer4, SWMwer6, SWMwer8); двойные ошибки SWMdoer (*Double errors*) - случаи, где испытуемый совершает ошибку, которая попадает под обе категории – ошибки между и ошибки внутри; количество двойных ошибок на разных этапах тестирования (4 этапа, SWMdoer4; 6 этапов, SWMdoer6; 8 этапов, SWMdoer8); среднее время первого ответа (мс) (*Mean time to first response*) и на разных этапах тестирования - 4 ящика (SWMmtfi4), 6 ящиков (SWMmtfi6), 8 ящиков (SWMmtfi8); среднее время для последнего ответа (мс) SWMmlra (*Mean time to last response*) на разных этапах; среднее время подготовки к поиску жетона (мс) SWMmtok (*Mean token-search preparation time*), на разных этапах; стратегия тестирования SWMstrat (*Strategy*) - количество раз, какое испытуемый начинает новый поиск с различными боксами только в 6- и 8-боксовых задачах; высокое число означает плохое использование этой стратегии, а низкое число соответствует эффективности ее использования; минимальное число стратегии – 1 для каждого этапа (т.е. 8), а максимальное – 1 за каждый поиск (т.е. 56); общее количество ошибок за весь тест SWMtoer (*Total errors*) и общее количество ошибок на разных этапах теста.

Кембриджский тест на рискованное поведение (CGT). Этот тест отражает навыки планирования и принятия решений, оценку рисков и склонность к риску, импульсивность и самоконтроль. В каждой попытке, перед испытуемым в верхней части экрана появляется ряд из десяти квадратов двух цветов - красного и синего. В нижней части экрана появляются два прямоугольника, в одном из которых написано «Красный» («Red»), во втором - «Синий» («Blue»). Испытуемый должен

предположить, под квадратами какого цвета спрятан желтый жетон - под синими или под красными (рисунок 2.6).

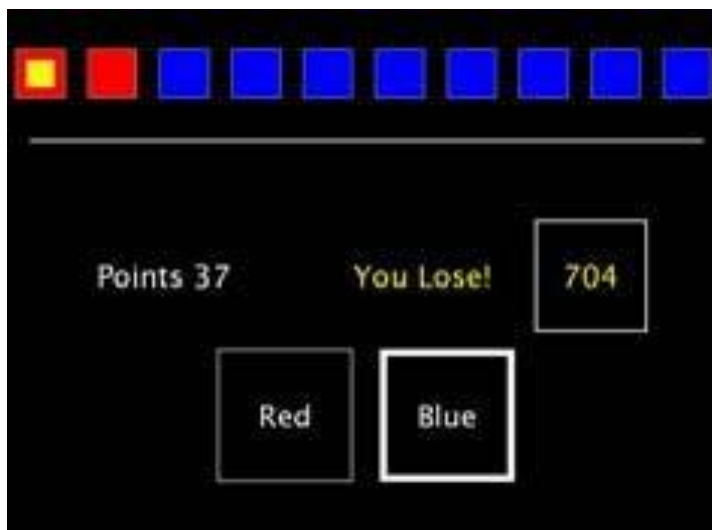


Рисунок 2.6. - Пример Кембриджского теста на рискованное поведение (CGT)

В начале этапа у испытуемого имеется 100 баллов; правильное угадывание увеличивает сумму, неугадывание уменьшает. В начале теста исследователь объясняет цель - набрать как можно больше очков. Тест CGT длится около 30 минут. Показатели теста CGT: отсроченная аверсия *CGTdelav (Delay aversion)* - испытуемые, которые не могут или не хотят ждать, будут ставить большее количество очков в том случае, когда возможные ставки представляются в убывающем порядке, чем тогда, когда ставки представляются в возрастающем порядке. Этот параметр отражает эту тенденцию и рассчитывается вычитанием параметра степени риска, рассчитанного для игровых попыток с возрастающими ставками, из параметра Степени Риска, рассчитанного для игровых попыток с убывающими ставками.

Время, затраченное на размышление, *CGTdelti, мс (Deliberation time)* - от момента презентации цветных боксов до момента, когда испытуемый выберет цвет, на который он хочет сделать ставку; общая пропорция ставки *CGTovprb (Overall proportion bet)* - отражает среднее соотношение текущих общих очков (используется номинальный процент между 5% и 95%), которые испытуемый выбрал, чтобы рискнуть в каждой игровой тестовой попытке, включая попытки, в

которых он ставил на менее выгодный результат, и попытки, в которых оба результата были одинаково возможны; качество принятия решения CGTqdemа (*Quality of decision making*) - этот параметр является соотношением тех попыток, в которых испытуемый выбрал для игры цвет, который ему больше нравится; регулирование рискованности решения CGTriadj (*Risk adjustment*) - отражает тенденцию ставить более высокое количество очков в попытках, в которых значительное большинство квадратов являются квадратами выбранного цвета, чем в тех попытках, когда незначительное большинство квадратов являются квадратами выбранного цвета; степень риска CGTritak (*Risk taking*) - показывает среднее соотношение текущего общего количества очков, которые испытуемый выбирает, чтобы рискнуть ими в игровых тестовых попытках, в которых он выбрал более вероятный итог, т.е. в тех попытках, в которых у него больше шанса победить, чем проиграть.

2.2.6. Статистические методы

Для анализа данных использовался статистический пакет IBM SPSS 20.0 (версия для Windows) и компьютерная программа Microsoft Excel. Для качественных переменных приведены абсолютные значения и процент. Количественные переменные выражаются как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (SD). Для оценки нормальности распределения данных использовались тесты Колмогорова-Смирнова ($n \geq 50$) и Шапиро-Уилка ($n \leq 50$). Хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера использовались для сравнения качественных показателей. При нормальном распределении выборок использовался t-критерий Стьюдента для сравнения двух независимых групп по количественной переменной, а в других случаях использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Непараметрический критерий Крускала-Уоллиса использовался для сравнения более двух групп ранговых переменных.

Анализ связей исследовали с использованием корреляционных методов Пирсона (для нормально распределенных данных) или Спирмена (для

непараметрических переменных). Значения коэффициента корреляции (r): $\geq 0,7$ - связь очень сильная; $\geq 0,5$ - сильная связь; $\geq 0,3$ – умеренная связь; $\geq 0,1$ - слабая связь.

Для изучения взаимосвязи между стадией БП, моторным и общим функциональным состоянием пациентов, утомляемостью, расстройствами настроения и сна, показателями качества жизни и результатами теста САНТАВ, были построены ступенчато-линейные регрессионные модели.

Для определения показателей, которые лучше всего отражают когнитивную дисфункцию на ранних стадиях БП, были построены простые и множественные модели логистической регрессии.

Уровень статистической значимости результатов принимался при $p < 0,05$.

Глава 3. Полученные в ходе исследования результаты

Описание результатов, полученных с использованием методов математической статистики, дает наиболее важные данные, отражающие основные тенденции, так как общее количество таблиц очень велико.

3.1. Демографические и клинические характеристики субъектов

В исследование были включены 157 человек (82 (52,2%) женщины и 75 (47,8%) мужчин) в возрасте от 35 до 69 лет, средний возраст составил $53,91 \pm 9,45$ лет.

Срок обучения (общая длительность получения образования и его повышения) у наблюдаемых нами лиц составлял от 7 до 18 лет, в среднем $15,26 \pm 1,96$. У 76,4% пациентов имелось высшее образование. При этом, между мужчинами и женщинами не наблюдались существенные различия по уровню образования (ANOVA $F=0,286$, $p=0,624$). **Основная группа пациентов** с ранними формами БП состояла из 115 человек, которые не отличались от контрольной группы по возрасту, полу и образованию. **Контрольную группу** составили 42 человека без болезни Паркинсона и другой тяжелой соматической патологии. По распределению сопутствующей патологии - 70 пациентов с БП (60,9%) не сообщали о какой-либо значимой сопутствующей патологии, у 25 пациентов (21,7%) имелась артериальная гипертензия, у 14 (12,2%) - легкая и успешно лечимая депрессия, у 6 (5,2%) - сахарный диабет, у 3 (2,6%) - артроз, гиперплазия предстательной железы, подагра. В контрольной группе у 30 (71,4%) пациентов не отмечалось наличие какой-либо значимой сопутствующей патологии, у 8 (19,1%) имелась артериальная гипертензия, у 5 (11,9%) – артроз, у 2 (4,8%) - сахарный диабет, у 1 (2,4%) - гиперплазия предстательной железы. У 11 (9,6%) пациентов с БП и у 2 (4,8%) пациентов из контрольной группы имелся хотя бы один близкий родственник с БП, а у 6 (5,2%) пациентов с БП и у 3 (7,1%) пациентов без БП - один близкий родственник с деменцией.

Демографические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Основные демографические характеристики наблюдаемых пациентов

Показатель	Больные БП (n=115)	Контрольная группа (n =42)	Значение p
Возраст, лет	54,57±9,97	52,09±7,63	0,102*
Пол, N (%)			0,465
муж	55 (47,8%)	20 (47,6%)	
жен	60 (52,2%)	22 (52,4%)	
Продолжительность обучения, лет	15,26±2,01	15,26±1,82	0,998*
Образование			0,756
неполное среднее	2 (1,7%)	-	
среднее	4 (3,5%)	3 (7%)	
неполное высшее	20 (17,4%)	9 (21,5%)	
высшее	89 (77,4%)	30 (71,5%)	
MMSE, баллы	29,89±0,30	30,00±0,00	0,000*
Шкала Шваба и Ингланда, баллы	98,91±2,87	100,00±0,00	0,000*
Трудоустройство:			0,437
работает	80 (69,6%)	36 (85,7%)	
не работает	7 (6%)	-	
пенсионер	28 (24,4%)	6 (14,3%)	
Субъективные жалобы на память, баллы	5,37±3,81	2,63±1,25	0,000*
Жалобы на память	49 (42,6%)	12 (28,6%)	0,000
Утомляемость	96 (83,5%)	8 (19,0%)	0,000
Отсутствие чувства отдыха после сна	24 (20,9%)	4 (9,5%)	0,000
Деменции среди ближайших родственников	6 (5,2%)	3 (7,1%)	0,045
БП среди ближайших родственников	11 (9,6%)	2 (4,8%)	0,007
Никтурия	72 (62,6%)	2 (4,8%)	0,000

Продолжение таблицы 3.1.

Боли	34 (29,6%)	10 (23,8%)	0,000
Нарушение обоняния	101 (87,8%)	2 (4,8%)	0,000

Примечание: БП - болезнь Паркинсона, p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по U-критерию Манна-Уитни)

Средний возраст пациентов с БП составил $54,57 \pm 9,97$ года (в диапазоне от 35 до 69), 53% пациентов были моложе 58 лет. В основной группе было 55 мужчин (47,8%) и 60 женщин (52,2%). Мужчины с БП были немного моложе женщин ($52,07 \pm 10,14$ и $56,87 \pm 9,33$, $p = 0,009$ соответственно), но достоверно не различались по продолжительности обучения.

Показатель MMSE для обеих групп соответствовал статусу без деменции (29–30 баллов), а наблюдаемая при этом разница между группами не была статистически и клинически значимой.

Более половины пациентов с БП работали, но в контрольной группе работало больше людей. Ни у одного пациента до участия в исследовании не было инвалидности.

Все пациенты были опрошены на предмет субъективных жалоб на память, утомляемость, отсутствие восстановления после сна. Мы попросили оценить интенсивность жалоб на расстройство памяти по 10-балльной шкале, где 0 - жалоб нет, 10 - жалобы максимально возможной интенсивности. Пациенты основной группы чаще жаловались на расстройство памяти (42,6%), чем контрольной (28,6%), и субъективно считали, что проблемы с памятью были более серьезными ($5,37 \pm 3,81$ балла и $2,63 \pm 1,25$ балла соответственно, $p = 0,000$). Об утомляемости сообщили 96 (83,5%) пациентов с БП и только 8 (19,0%) пациентов контрольной группы. В 24 (20,9%) случаях пациенты с БП и в 4 (9,5%) случаях из контрольной группы указали, что они не чувствовали себя отдохнувшими после сна. Таким образом, пациенты с БП чаще жаловались на память, утомляемость и отсутствие восстановления после сна.

Медиана продолжительности БП от субъективно оцененных проявлений симптомов составила $12,64 \pm 8,08$ месяцев (от 3 до 36 месяцев), а медиана периода

от постановки диагноза БП составила $2,42 \pm 3,39$ месяцев (от 1 недели до 18 месяцев). У 71 (61,7%) пациента степень заболевания по шкале Хен-Яра была равна 1, у 13 (11,3%) – 1,5, а у 31 (27%) – 2,0. Чтобы выяснить характеристику когнитивных нарушений на самой ранней моторной стадии БП, группу пациентов с БП разделили *на две подгруппы* в соответствии с латерализацией двигательных симптомов: пациенты со стадией 1,0 БП по шкале Хен-Яра (n = 71; 61,7%) были отнесены к *подгруппе с односторонними двигательными проявлениями БП (I основная группа, I ОГ)*, а пациенты с более тяжелой формой БП (1,5–2,0 по шкале Хен-Яра) были отнесены к *подгруппе с ранними генерализованными проявлениями (II основная группа, II ОГ)* (n = 44; 38,3%).

При оценке тяжести БП по шкале UPDRS количество баллов варьировало от 4 до 39 (в среднем $15,98 \pm 9,82$ баллов). Подробные результаты оценки тяжести пациентов с БП приведены на рисунке 3.1, а основные показатели тяжести заболевания представлены в таблице 3.2.

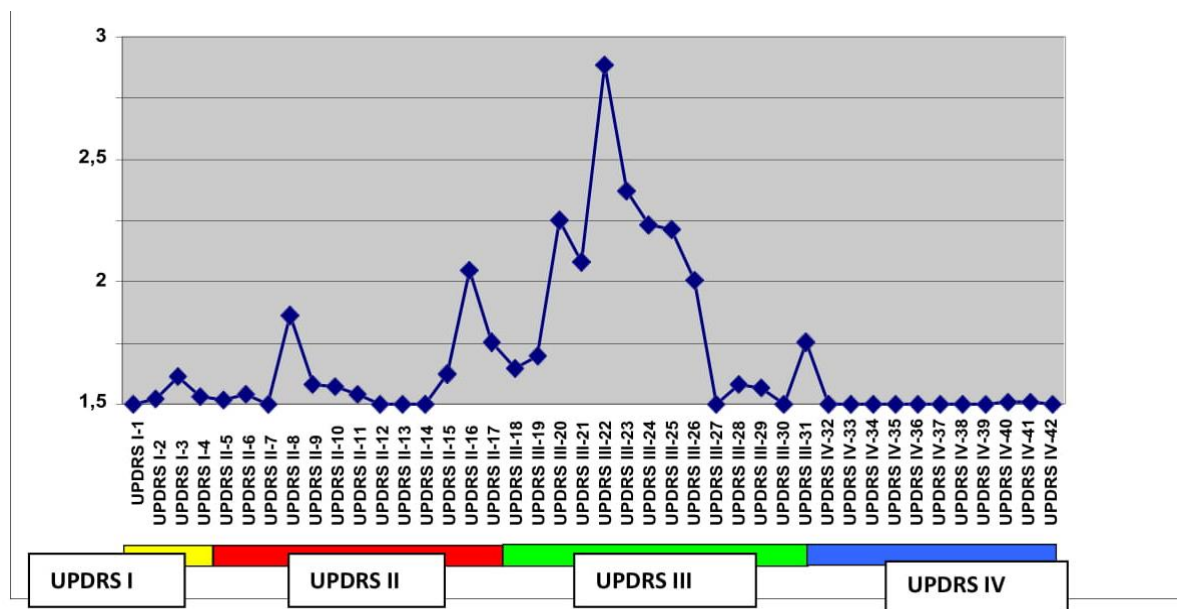


Рисунок 3.1. - Результаты оценки функционального статуса у пациентов с БП по шкале UPDRS, баллы

Примечание: БП - болезнь Паркинсона, UPDRS – унифицированная шкала оценки БП, UPDRS I – часть I (мышление, поведение, настроение), UPDRS II - часть II (повседневная деятельность), UPDRS III – часть III (исследование двигательных функций), UPDRS IV - часть IV (осложнения лечения, за последнюю неделю)

Таблица 3.2. - Результаты оценки функционального состояния пациентов по шкале UPDRS

Оценка UPDRS, баллы	М	Me	SD	Min	Max
Общий рейтинг UPDRS, (максимум 206 баллов)	15,98	12,00	9,82	4	39
UPDRS часть I (мышление, поведение, настроение), максимум 16 баллов	0,33	0,27	0,62	0	2
UPDRS часть II (повседневная деятельность), максимум 52 балла	3,07	2,71	2,10	0	11
UPDRS часть III (исследование двигательных функций), максимум 108 баллов	12,55	9,00	8,28	4	32
UPDRS часть IV (осложнения лечения), максимум 30 баллов	0,03	0,03	0,18	0	1
Брадикинезия (UPDRS 23, 24, 25, 26, 31), максимум 36 баллов	6,14	4,33	5,01	1	19
Осевые симптомы по подшкалам моторных функций (UPDRS 27,29,30), максимум 12 баллов	0,13	0,13	0,34	0	1
Осевые симптомы по подшкалам ежедневной активности (UPDRS 5,7,14), максимум 12 баллов	0,03	0,03	0,26	0	2
Ригидность (UPDRS 22), максимум 16 баллов	2,77	2,00	2,08	0	7
Тремор в покое (UPDRS 20), максимум 16 баллов	1,50	1,45	0,99	0	4
Продолжительность БП с момента появления симптомов, в месяцах	12,64	10,62	8,09	3	36
Время с момента постановки диагноза, мес	2,43	1,26	3,40	0,25	18

Примечание (здесь и далее в таблицах): БП – болезнь Паркинсона, UPDRS – единая шкала оценки БП, М – среднее значение, Me – медиана, SD – стандартное отклонение, min – минимум, max – максимум

Общая оценка в части I шкалы UPDRS, отражающей мышление, поведение и настроение, у большинства пациентов (n = 86; 74,8%) составила 0, у 20 (17,4%) пациентов - 1 балл, и только у 9 (7,8%) пациентов - 2 балла. Ни в одном случае у пациентов не обнаружены интеллектуальные нарушения (UPDRS I-1 был равен 0), у 5 (4,3%) пациентов отмечались эпизоды ярких, живописных сновидений (UPDRS I-2), 26 (22,6%) сообщили о более частых эпизодах грусти и вины, у 7 (6,1%) пациентов отмечалась повышенная пассивность. Оценка повседневной

деятельности была низкой (UPDRS II - $3,07 \pm 2,10$ балла). Пациенты чаще всего отмечали наличие тремора ($n = 98$; 85,2%), изменение почерка ($N = 72$; 62,6%) и сенсорный дискомфорт ($n = 58$; 50,4%). Значительно реже пациенты с БП сообщали о нарушении ходьбы ($n = 29$; 25,2%), сокращении приема пищи ($n = 18$; 15,7%), сложности при одевании одежды ($n = 16$; 13,9%) и в гигиене ($n = 9$; 7,8%). Только 9 (7,8%) пациентов сообщили о повышенной саливации, а 2 (1,7%) жаловались на нарушение речи. Ни один из пациентов не сообщал о расстройствах глотания, затруднениях при поворачивании в постели, падениях и ригидности. У всех пациентов с БП наблюдались брадикинезия и гипокинезия при проведении пробы с постукиванием пальцами (UPDRS 23). При кистевом тесте (UPDRS 24) брадикинезия и гипокинезия наблюдались у 83 (72,2%) пациентов, при пробе на противоположные движения кистей рук (пронация – супинация) (UPDRS 25) – у 75 (65,2%), при постукивании пяткой по полу (UPDRS 26) – у 66 (57,4%) пациентов. Следующим наиболее распространенным симптомом была ригидность (UPDRS 22), которая была обнаружена у 110 (95,7%) пациентов, и тремор: в покое (UPDRS 20) у 99 (86,1%) пациентов, во время движения рук (UPDRS 21) – у 91 (79,1%) пациента. Брадикинезия и гипокинезия всего тела наблюдались у 64 (55,7%) пациентов; измененная осанка – у 18 (15,7%), нарушения походки – у 15 (13%) пациентов. У всех обследуемых вставание со стула со скрещенными руками было беспрепятственным. Таким образом, в целом моторные расстройства у пациентов не были тяжелыми. Ни у одного из пациентов не отмечались эпизоды дискинезии, только у 2 (1,7%) пациентов отмечалась тошнота и повышенная сонливость, обусловленные приемом лекарственных средств. Клинические проявления БП были следующими: у 62 пациентов (53,9%) преобладал тремор, у 49 (42,6%) имелась ригидность, а у 4 пациентов (3,4%) все двигательные симптомы (тремор, ригидность, брадикинезия). Из рисунка 3.1 видно преобладающее влияние на общую оценку моторной функции (UPDRS III).

Для анализа результатов мы использовали составные оценки тяжести двигательных симптомов (представлены в таблице 3.2): мы оценили тяжесть брадикинезии (сумма баллов на вопросы 23, 24, 25, 26, 31 UPDRS), осевых

симптомов по подшкалам моторных функций (сумма баллов на вопросы 27, 29, 30 UPDRS), осевых симптомов по подшкалам повседневной деятельности (сумма баллов на вопросы 5, 7, 14 шкалы UPDRS), тяжесть тремора в покое (UPDRS 20), ригидности (UPDRS 22). К общей сумме добавляли дополнительные баллы при оценке сенсорных жалоб, связанных с БП по подшкале 17 UPDRS: расстройство обоняния и вкуса (UPDRS 17 + 2, максимальное значение 6 баллов), средний балл у пациентов основной и контрольной группы составил $2,25 \pm 1,95$ и $0,70 \pm 0,37$ балла, соответственно ($p=0,004$). Обонятельные нарушения чаще наблюдались у пациентов с БП, чем у пациентов без неё (101 (87,8%) и 2 (4,8%), соответственно, $p=0,000$), а на расстройства вкуса жаловались примерно одинаково ($p=0,089$). Также у пациентов с БП значительно чаще, чем у пациентов без БП, отмечались жалобы на запоры (98 (85,2%) и 5 (11,9%) соответственно, $p=0,000$), никтурию (72 (62,6%) и 2 (4,8%) соответственно, $p = 0,000$), боль (34 (29,6%) и 10 (23,8%) соответственно, $p = 0,000$). Было установлено наличие прямой корреляционной связи между общим баллом по шкале UPDRS и стадией БП по Хен-Яру ($r=0,425$, $p=0,001$).

Демографические и клинические характеристики обеих основных групп (I ОГ и II ОГ) представлены в таблице 3.3. Обе основные группы не отличались между собой по возрасту и показателям MMSE, но отличались по продолжительности обучения и по полу. В I ОГ было 43 женщины (60,6%) и 28 мужчин (39,4%), а во II ОГ было 27 мужчин (17,4%) и 17 женщин (38,6%).

Продолжительность обучения была несколько выше у пациентов с односторонними проявлениями БП, чем с генерализованными ($15,75 \pm 1,41$ и $14,48 \pm 2,56$ года, соответственно, $p=0,004$) (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. – Демографические и клинические характеристики пациентов I ОГ (n=71) и II ОГ (n =44)

Показатель	Группа	M	SD	p	Показатели	Группа	M	SD	p
Возраст, лет	I ОГ	55,37	9,46	0,281	UPDRS II-16	I ОГ	0,96	0,60	0,005
	II ОГ	53,30	10,75			II ОГ	1,32	0,67	
Образование, годы	I ОГ	15,75	1,41	0,004	UPDRS II-17	I ОГ	0,39	0,49	0,002
	II ОГ	14,48	2,56			II ОГ	0,68	0,47	

Продолжение таблицы 3.3.

Длительность БП с момента появления симптомов, мес	I ОГ	9,89	6,14	0,000	UPDRS III часть (моторика)	I ОГ	8,42	5,55	0,000
	II ОГ	17,09	8,90			II ОГ	19,20	7,62	
Время после установки диагноза, мес	I ОГ	1,95	3,17	0,062	UPDRS III-18	I ОГ	0,08	0,28	0,000
	II ОГ	3,21	3,65			II ОГ	0,64	0,57	
Брадикинезия (UPDRS 23,24,25,26,31), баллы	I ОГ	4,00	3,70	0,000	UPDRS III-19	I ОГ	0,18	0,39	0,000
	II ОГ	9,59	4,97			II ОГ	0,73	0,45	
Осевые моторные симптомы (UPDRS 27,29,30), баллы	I ОГ	0,00	0,00	0,000	UPDRS III-20	I ОГ	1,35	0,74	0,062
	II ОГ	0,34	0,48			II ОГ	1,75	1,26	
Осевые симптомы - повседневная деятельность (UPDRS 5,7,14), баллы	I ОГ	0,00	0,00	0,160	UPDRS III-21	I ОГ	1,00	0,81	0,024
	II ОГ	0,09	0,42			II ОГ	1,43	1,07	
Продолжительность ночного сна, в часах	I ОГ	7,01	0,85	0,030	UPDRS III-22	I ОГ	1,73	1,15	0,000
	II ОГ	6,52	1,31			II ОГ	4,43	2,18	
Продолжительность дневного сна, в часах	I ОГ	0,02	0,09	0,000	UPDRS III-23	I ОГ	1,34	0,88	0,000
	II ОГ	0,31	0,45			II ОГ	2,39	1,30	
Продолжительность парасомнии, лет	I ОГ	3,91	1,02	0,503	UPDRS III-24	I ОГ	1,01	1,18	0,000
	II ОГ	5,17	4,25			II ОГ	2,18	1,37	
Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда	I ОГ	99,86	0,83	0,000	UPDRS III-25	I ОГ	0,83	1,12	0,000
	II ОГ	97,39	4,10			II ОГ	2,39	1,38	
Общая оценка UPDRS, баллы	I ОГ	10,99	6,71	0,000	UPDRS III-26	I ОГ	0,52	0,81	0,000
	II ОГ	24,05	8,64			II ОГ	1,80	1,09	
UPDRS I часть (мышление, поведение, настроение)	I ОГ	0,24	0,62	0,044	UPDRS III-27	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,48	0,59			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS I-1	I ОГ	0,00	0,00	0,024	UPDRS III-28	I ОГ	0,07	0,26	0,004
	II ОГ	0,00	0,00			II ОГ	0,30	0,46	
UPDRS I-2	I ОГ	0,07	0,26	0,024	UPDRS III-29	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,00	0,00			II ОГ	0,34	0,48	
UPDRS I-3	I ОГ	0,10	0,30	0,000	UPDRS III-30	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,43	0,50			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS I-4	I ОГ	0,07	0,26	0,590	UPDRS III-31	I ОГ	0,30	0,46	0,000
	II ОГ	0,05	0,21			II ОГ	0,84	0,68	
UPDRS II часть (повседневная деятельность)	I ОГ	2,30	1,75	0,000	UPDRS IV часть (осложнения лечения)	I ОГ	0,03	0,17	0,627
	II ОГ	4,32	2,03			II ОГ	0,05	0,21	
UPDRS II-5	I ОГ	0,00	0,00	0,160	UPDRS IV-32	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,09	0,42			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-6	I ОГ	0,03	0,17	0,031	UPDRS IV-33	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,16	0,37			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-7	I ОГ	0,00	0,00	0,000	UPDRS IV-34	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,00	0,00			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-8	I ОГ	0,58	0,62	0,001	UPDRS IV-35	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,98	0,59			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-9	I ОГ	0,10	0,30	0,048	UPDRS IV-36	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,25	0,44			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-10	I ОГ	0,10	0,30	0,140	UPDRS IV-37	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,20	0,41			II ОГ	0,00	0,00	

Продолжение таблицы 3.3.

UPDRS II-11	I ОГ	0,03	0,17	0,031	UPDRS IV-38	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,16	0,37			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-12	I ОГ	0,00	0,00	0,000	UPDRS IV-39	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,00	0,00			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-13	I ОГ	0,00	0,00	0,000	UPDRS IV-40	I ОГ	0,00	0,00	0,160
	II ОГ	0,00	0,00			II ОГ	0,05	0,21	
UPDRS II-14	I ОГ	0,00	0,00	0,000	UPDRS IV-41	I ОГ	0,03	0,17	0,159
	II ОГ	0,00	0,00			II ОГ	0,00	0,00	
UPDRS II-15	I ОГ	0,11	0,32	0,000	UPDRS IV-42	I ОГ	0,00	0,00	0,000
	II ОГ	0,48	0,51			II ОГ	0,00	0,00	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между обеими основными группами

У пациентов I ОГ реже наблюдалось наличие сопутствующих заболеваний, чем во II ОГ (33,8% и 48,7%, соответственно), но чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии (21,1% и 9,1% соответственно). Пациенты II ОГ чаще жаловались на никтурию (35 (79,5%)), утомляемость (40 (90,9%)). Тремор у пациентов I и II ОГ наблюдался в 44 (62%) и 18 (40,9%) случаях, соответственно, ригидность – в 27 (38%) и 22 (50%), у 4 (9,1%) пациентов II ОГ отмечен смешанный тип двигательных симптомов. Функциональный статус по шкале UPDRS был более тяжелым у пациентов II ОГ, чем в I ОГ (общий балл $24,05 \pm 8,64$ и $10,99 \pm 6,71$ соответственно, $p = 0,000$), а также у пациентов II ОГ наблюдались более тяжелые брадикинезии и аксиальные симптомы. Оценки интеллекта и настроения, повседневной деятельности и моторных функций также существенно различались. Оценки осложнений лечения были очень низкими в обеих группах и существенно не отличались друг от друга. Во всех областях общие баллы у пациентов с БП были значительно выше, за исключением оценки речи, одевания и тремора покоя.

В 67 (58,3%) случаях пациенты не принимали никаких лекарств для лечения БП. Менее половины пациентов ($n = 48$ (41,7%)) уже начали лечение. В исследование были включены только те пациенты, у которых дозировка лекарственных препаратов не изменялась в течение последних 12 недель. Из 48 (41,7%) пациентов с БП, начавших лечение, 24 (20,9%) принимали прамипексол, 21 (18,3%) - ропинирол, 15 (13%) - амантадин, 12 (10,4%) - разагилин, 5 (4,3%) - леводопа. Средняя эквивалентная доза леводопы была низкой: $145,18 \pm 161,44$

мг/сут, в диапазоне от 17,69 до 666,72 мг/сут [268]. Подробное описание терапии пациентов и анализ связи между лечением и результатами оценки когнитивной функции будут представлены в соответствующем разделе.

3.2. Показатели настроения, сна, утомляемости и качества жизни у наблюдаемых пациентов

Наиболее важные показатели настроения, сонливости и утомляемости представлены в таблице 3.4. Показатели депрессии и тревожности (общая HAD, HADD, HADA) у пациентов с БП были значительно хуже, чем в контрольной группе, но ни один из них не достиг клинически значимого порогового значения для показателей депрессии или тревожности $HAD > 11$, и даже пограничного уровня HAD - 7-11 баллов.

Таблица 3.4. - Сравнение показателей настроения, сонливости и утомляемости между группами (n=157)

Показатель	Больные с БП (n=115)	Контрольная группа (n =42)	p	I ОГ (n =71)	II ОГ (n =44)	p
Общая оценка HAD, баллы	13,00±7,78	4,90±2,58	0,000	11,75±7,55	15,05±7,80	0,026
HADA, баллы	6,52±4,26	2,45±1,45	0,000	6,04±3,93	7,30±4,69	0,126
HADD, баллы	6,40±4,03	2,45±1,59	0,000	5,70±3,91	7,52±4,02	0,018
Продолж-сть ночного сна, ч	6,82±1,07	6,94±0,43	0,000	6,85±1,06	6,80±1,10	0,810
Продолж-сть дневного сна, ч	0,13±0,31	0,00±0,00	0,000	0,14±0,32	0,12±0,30	0,557
ESS, баллы	5,97±4,48	2,71±2,34	0,000	5,66±4,39	6,48±4,65	0,346
PFS, баллы	43,00±17,27	22,35±6,54	0,000	38,80±16,2	49,80±16,9	0,001

Примечания (здесь и в последующих таблицах): HAD - госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADD – оценка уровня депрессии, HADA - оценка уровня тревоги, ESS - оценка по шкале сонливости Epworth, PFS - оценка по шкале утомляемости, p – статистическая значимость различия показателей между группами

У пациентов с парадоксальным сном в анамнезе оценки HAD и HADD были значительно выше, чем у пациентов без такового: HAD - 15,53±6,65 и 12,20±7,98 балла, соответственно (p=0,048), HADD - 7,86±3,83 и 5,93±4,01 балла, соответственно (p = 0,027). У пациентов с генерализованными двигательными проявлениями (II ОГ) общие показатели HAD и депрессии были значительно выше,

чем в группе пациентов с односторонними двигательными проявлениями (I ОГ), а показатель депрессии достиг клинического порогового значения ($7,52 \pm 4,02$), но показатель тревожности отличался незначительно. У пациентов с БП продолжительность ночного и дневного сна была немного меньше. При этом, по данному показателю не наблюдались статистически значимые различия между подгруппами пациентов с односторонними и генерализованными двигательными проявлениями.

Показатели сонливости и утомляемости были выше у пациентов с БП, чем в контрольной группе. Субъективно оцениваемая утомляемость была более выраженной у пациентов II ОГ, а сонливость по шкале Эпворта не отличалась от I ОГ пациентов. Ни сонливость по группе, ни утомляемость не были ниже уровня патологического отключения (общий балл ESS >10) и в среднем составил PFS $\geq 3,3$ баллов. Таким образом, мы можем констатировать, что утомляемость по шкале PFS у пациентов с БП была более тяжелой, чем в контрольной группе, при этом средняя оценка PFS в основной группе пациентов с БП не достигла порога патологической утомляемости. Сонливость по шкале ESS была несколько более тяжелой у пациентов с БП, чем в контрольной группе, но не претерпела значительных изменений при раннем прогрессировании заболевания и не достигла патологического порога. Ни один из пациентов не сообщил о приеме лекарств от утомляемости или сонливости.

Качество сна было значительно ниже у пациентов основной группы, чем в контрольной группе (общий балл по шкале PDSS, $107,48 \pm 27,04$ и $139,07 \pm 8,22$ соответственно; $p = 0,000$). Оценки всех доменов PDSS значительно отличались между основной и контрольной группами.

Сравнивая результаты исследования качества сна у пациентов с односторонними и генерализованными двигательными проявлениями БП (I и II ОГ), мы обнаружили значительную разницу между общим баллом PDSS ($114,73 \pm 21,53$ и $95,80 \pm 30,96$ соответственно; $p = 0,000$), а также различиями в беспокойстве, моторных симптомах. Баллы по шкале оценки были ниже (качество сна хуже) во II основной группе пациентов с генерализованными двигательными

проявлениями БП. Оценки общего качества сна, бессонницы не отличались между группами пациентов с односторонними и генерализованными двигательными проявлениями БП. Мы пришли к выводу, что качество сна у пациентов с БП ухудшается и, по мере развития болезни, усугубляется растущим бременем моторных симптомов и сонливости.

Качество жизни у пациентов с ранней БП было значительно хуже, чем в контрольной группе: по общему баллу PDQ-39 ($39,82 \pm 25,49$ и $16,52 \pm 8,68$ соответственно; $p=0,000$), а также по оценкам в доменах повседневной деятельности, эмоционального благополучия, стигмы, коммуникации и физического дискомфорта. По оценкам в доменах социального благополучия и когнитивного статуса не наблюдались значимые различия между данными группами. При сравнении показателей качества жизни между пациентами I и II ОГ было установлено, что по мере прогрессирования заболевания отмечалось ухудшение общего балла PDQ-39 и оценок во всех доменах, кроме физического дискомфорта ($p=0,060$). Изменения когнитивного статуса по шкале PDQ-39 у пациентов II ОГ были более выраженными, чем в I ОГ ($5,20 \pm 2,34$ и $2,48 \pm 2,64$ соответственно; $p=0,000$). Таким образом, у пациентов II ОГ отмечается значительное снижение социального и эмоционального благополучия, коммуникационного статуса, а также более высокая стигма, чем у пациентов с односторонними проявлениями БП (таблица 3.5.).

Таблица 3.5. - Результаты оценки качества жизни пациентов по шкале PDQ-39

PDQ-39, баллы	Группа	N	M	SD	SE	p
Общий балл PDQ-39	Основная	115	39,82	25,49	2,37	0,000
	Контрольная	42	16,52	8,68	1,34	
	I ОГ	71	32,06	25,92	3,08	0,000
	II ОГ	44	52,36	19,21	2,90	
Домен мобильности (1-10)	Основная	115	9,75	7,82	0,72	0,000
	Контрольная	42	1,90	1,96	0,30	
	I ОГ	71	8,42	8,32	0,99	0,019
	II ОГ	44	11,91	6,45	0,97	

Продолжение таблицы 3.5.

Домен повседневной деятельности (11-17)	Основная	115	6,95	5,42	0,50	0,000
	Контрольная	42	1,90	1,96	0,30	
	I ОГ	71	5,48	5,99	0,71	0,000
	II ОГ	44	9,34	3,18	0,48	
Домен эмоционального благополучия (17-22)	Основная	115	7,27	5,03	0,46	0,000
	Контрольная	42	4,07	3,32	0,51	
	I ОГ	71	6,46	5,05	0,60	0,027
	II ОГ	44	8,59	4,79	0,72	
Домен стигмы (23-26)	Основная	115	5,26	4,03	0,37	0,000
	Контрольная	42	2,19	2,27	0,35	
	I ОГ	71	3,99	3,94	0,47	0,000
	II ОГ	44	7,32	3,28	0,49	
Домен социального благополучия (27-29)	Основная	115	1,77	2,47	0,23	0,379
	Контрольная	42	1,45	1,82	0,28	
	I ОГ	71	0,83	1,77	0,21	0,000
	II ОГ	44	3,30	2,71	0,41	
Домен когнитивного статуса (30-33)	Основная	115	3,52	2,84	0,26	0,075
	Контрольная	42	2,78	2,01	0,31	
	I ОГ	71	2,48	2,64	0,31	0,000
	II ОГ	44	5,20	2,34	0,35	
Домен коммуникации (34-36)	Основная	115	1,99	2,24	0,20	0,000
	Контрольная	42	0,69	0,99	0,15	
	I ОГ	71	1,04	1,69	0,20	0,000
	II ОГ	44	3,52	2,20	0,33	
Домен физического дискомфорта (37-39)	Основная	115	3,66	2,54	0,23	0,000
	Контрольная	42	0,78	1,04	0,16	
	I ОГ	71	3,31	2,41	0,29	0,060
	II ОГ	44	4,23	2,68	0,40	

Примечание (здесь и в последующих таблицах): PDQ 39 - шкала оценки качества жизни при болезни Паркинсона

3.3. Изучение когнитивных функций у пациентов с помощью компьютеризированного тестирования

Результаты компьютеризированного тестирования когнитивных функций были представлены программой CANTAB, с указанием абсолютных чисел, их процентов и средних значений для нескольких переменных. Затем данные были перенесены в статистические пакеты и проанализированы. Подводя итоги, мы разработали производные, которые не были представлены в CANTAB (SSPNuatt, SSPMistatt). Мы сравнили результаты тестов батареи CANTAB между группой пациентов с ранней БП без деменции и контрольной группой.

Чтобы исследовать влияние демографических факторов на когнитивные

функции, мы рассчитали корреляцию количественных переменных с результатами когнитивных тестов и сравнили средние результаты теста с качественными переменными. Чтобы исследовать взаимосвязь между когнитивными функциями и тяжестью БП по шкале UPDRS, моторным статусом UPDRS III, утомляемостью, сонливостью, нарушениями сна, мы построили модель линейной регрессии для каждой переменной когнитивного теста. В этой модели мы рассматривали результаты теста как зависимые переменные, а возраст, продолжительность обучения, показатели депрессии и тревоги по шкале HAD, утомляемости по шкале PFS, качества сна по шкале PDSS, сонливости по шкале ESS, стадии и тяжести БП по шкале UPDRS, моторного статуса UPDRS III выступали в качестве независимых переменных. Такие переменные, как возраст и продолжительность обучения были включены для избежания их потенциального воздействия и для более объективной оценки взаимосвязи между показателями тестирования когнитивных функций и клиническими симптомами.

Мы сравнили также результаты между группами пациентов с односторонними и генерализованными проявлениями БП (I и II основными группами). Чтобы избежать влияния возраста, продолжительности обучения, сонливости, утомляемости, мы выбрали их в качестве контрольных переменных и рассчитали коэффициенты частичной корреляции между результатами теста SANTAB, оценкой тяжести БП (продолжительность БП с момента появления симптомов, продолжительность БП с момента установления диагноза, функциональное состояние по шкале UPDRS) и результатами оценки качества жизни по шкале PDQ-39. Чтобы оценить влияние лечения на когнитивную функцию у пациентов с БП, мы рассчитали коэффициенты корреляции результатов теста с ЛДЭ, ропиниролом, прамипексолом, разагилином, дозами амантадина и сравнили средние результаты ранжирования переменных между пациентами, принимавших дофаминергические и недофаминергические препараты, и не принимавших данные препараты.

Чтобы оценить влияние когнитивных функций на качество жизни на ранних стадиях развития, мы построили модели линейной регрессии, где зависимой

переменной являлась оценка качества жизни по шкале PDQ39, а независимыми переменными являлись показатели шкал UPDRS, HAD, PDSS, ESS, PFS. Метод постепенного включения использовался до тех пор, пока в модели не оставались только значимые переменные (со значением, не превышающим 0,05).

Чтобы определить индексы когнитивной функции, которые наиболее точно позволяют дифференцировать пациентов с ранней БП, мы выполнили бинарный логистический регрессионный анализ и построили кривую ROC. Используя ту же методологию, мы определили, какие показатели когнитивного теста лучше всего помогают дифференцировать пациентов с односторонним и генерализованным формами БП, и оценили их специфичность и чувствительность. Пороги были получены путем максимизации индекса Юдена, который рассчитывался по формуле: индекс Юдена = чувствительность + специфичность-1.

Для оценки точности классификации мы создали модель бинарной логистической регрессии, в которой использовались как минимум два различных фактора: когнитивная функция, некогнитивный клинический симптом и / или биомаркер, которые не коррелировали друг с другом. Мы использовали только те индикаторы, чья площадь под кривой превышала 0,7 при анализе ROC. Используя метод *Jack-knife* для каждой модели, мы оценили их чувствительность, специфичность и соответствующий им индекс Юдена.

3.4. Результаты теста на время реакции выбора (CRT)

Результаты теста CRT у пациентов с ранними формами БП и в контрольной группе представлены в таблице 3.6. Значения всех исследуемых показателей статистически значимо оказались хуже в группе больных с БП.

Таблица 3.6. - Результаты теста CRT у пациентов с ранними формами БП и в контрольной группе

Показатель	Группа	Минимум	Медиана	Максимум	Среднее значение	Станд. откл.	p
CRTMecolat	КГ (n=42)	254,70	321,88	497,88	340,66	68,32	0,001
	БП (n=115)	333,40	379,40	873,34	409,37	134,64	
CRTtocotr	КГ (n=42)	99,00	100,00	100,00	99,61	0,49	0,001
	БП (n=115)	98,00	99,00	100,00	99,29	0,71	
CRTtointr	КГ (n=42)	0,00	0,00	1,00	0,38	0,49	0,005
	БП (n=115)	0,00	1,00	2,00	0,63	0,70	

Примечание: CRT – время реакции выбора, CRTMecolat - среднее время ответа на стимул, мс, CRTtocotr - количество правильных тестов, CRTtointr - общее количество всех ошибок

Средняя продолжительность ответа на раздражители оказалась статистически значимо больше в группе пациентов с БП, чем в контрольной группе ($409,37 \pm 134,64$ мс и $340,66 \pm 68,32$ мс, соответственно, $p = 0,001$). Мы обнаружили наличие слабой корреляционной связи между средней продолжительностью ответа на раздражители и субъективными жалобами ($r = -0,215$, $p = 0,015$), жалобами на снижение памяти ($r = -0,193$, $p = 0,037$) и показателями MMSE ($r = -0,202$, $p = 0,021$). Средняя продолжительность реакции на раздражители была больше у пациентов с симптомами БП на преобладающей стороне тела ($441,16 \pm 145,98$ мс и $378,13 \pm 115,39$ мс соответственно), корреляционная связь обратная умеренная ($r = -0,235$, $p = 0,007$), при этом отмечалось наличие прямой корреляционной связи с оценкой подшкалы UPLVS III ($r = 0,205$, $p = 0,011$). Показатели CRTMecolat не зависели от преобладающего типа двигательных симптомов. Результаты исследования показали, что время реакции выбора ответа не может быть однозначно приравнено к скорости моторных ответов так как это числовое значение психомоторного ответа, которое отражает способность сосредоточиться и поддерживать внимание.

CRTMecolat достоверно коррелировал с показателями PFS ($r = 0,277$, $p = 0,000$), PDSS ($r = 0,210$, $p = 0,002$) и PDSS ($r = -0,221$, $p = 0,025$). Средняя продолжительность реакции на стимул не коррелировала с показателями ESS, HAD

в целом и по шкалам депрессии и тревоги в отдельности.

Чтобы избежать возможного влияния допаминергических препаратов на частоту ответа, мы проанализировали среднюю продолжительность ответа на стимул у нелеченных пациентов и обнаружили, что она значительно отличается от контрольной группы ($454,28 \pm 133,56$ мс и $340,66 \pm 68,32$ мс соответственно, $p = 0,000$) и обратно коррелирует с длительностью БП (время от появления симптомов, $r = -0,302$, $p = 0,001$) и стадией БП по Хен-Яру ($R = -0,290$, $p = 0,009$). Пациенты с БП провели меньше правильных испытаний и сделали больше ошибок, чем люди в контрольной группе.

Чтобы определить, как параметры теста CRT связаны с зависимостью группы пациентов с БП, мы провели дисперсионный анализ. Все результаты оказались статистически значимыми. Наиболее сильная связь в группе пациентов с БП отмечалась с результатами средней продолжительности ответа, при этом другие показатели были слабее, но в целом она оказалась не сильно выраженной ($CRT_{Mecolat} \text{ Eta} = 0,246$).

Мы обнаружили слабую обратную корреляцию между средним временем отклика на стимул и общим числом всех (выборочных и технических) ошибок ($r = -0,226$, $p < 0,05$), но корреляция между средним временем отклика на стимул и количеством правильных ответов была незначительной.

Результаты всех тестов коррелировали с показателями оценки утомляемости при БП по шкале PFS-16. Поэтому, чтобы выявить когнитивные нарушения на ранней стадии БП, независимо от демографических особенностей, сонливости и усталости, мы выполнили односторонние попарные сравнения всех тестовых показателей у пациентов с БП путем стратификации показателей оценки усталости по шкале PFS, сонливости по шкале ESS, возраста и продолжительности обучения. Таким образом, мы сравнили результаты CRT в трех группах (в контрольной группе, в группах пациентов с односторонними и генерализованными двигательными проявлениями), избегая возможного влияния усталости, сонливости, возраста и продолжительности обучения (уровень значимости стратификации $p < 0,01$).

На самой ранней стадии БП результаты всех индикаторов теста времени ответа значительно отличались от контрольных значений: мы обнаружили, что средняя продолжительность ответа на стимул была больше в группе пациентов с БП с меньшим количеством правильных ответов.

Мы обнаружили, что среднее время отклика CRT имело тенденцию к увеличению по мере прогрессирования стадии БП, но различие не достигало уровня значимости, как мы наблюдали ранее при сравнении между подгруппами пациентов с односторонними и генерализованными двигательными проявлениями БП. Количество правильных выполненных тестов было ниже у пациентов с 1,0 и 1,5 стадией БП и лучше у пациентов со стадией 2,0, а распределение ошибок было обратным: пациенты со стадией 1,5 БП чаще всего допускали ошибки, в то время как пациенты со стадией 2,0 имели наименьшее количество ошибок; хотя разница между ошибками была значительной, мы не можем полагаться на результаты, потому что стандартное отклонение ошибок пациентов со стадией 2,0 было выше среднего.

Чтобы определить влияние прогрессирования заболевания на бдительность, интенсивность внимания и частоту психомоторного ответа, мы выполнили регрессионный анализ результатов тестов CRT, где в качестве зависимой переменной был выбран индекс CRT, а в качестве независимых переменных - показатели UPDRS и стадия БП по Хен-Яру. Зависимость общего количества правильных ответов и количества ошибок от степени тяжести БП была умеренной и значительной (коэффициенты регрессии $R = -0,320$ и $0,333$, соответственно), а среднее время ответа на стимул существенно не зависело от степени тяжести БП. Коэффициент детерминации R^2 , определяющий влияние стадии БП на эти показатели, составлял $0,102$ при прогнозировании общего числа ошибок и $0,111$ при прогнозировании количества правильных ответов, то есть только $10,2\%$ ошибок и 11% отклонений значений правильных ответов будут соответствовать 95% вероятности. Суммируя результаты этого анализа, мы можем констатировать, что скорость реакции психомоторного отбора снижается на начальной моторной стадии БП, но тяжесть заболевания, выраженная в шкале UPDRS, и дальнейшее

развитие раннего заболевания до генерализации моторных симптомов не являются определяющим фактором. Качество внимания и реализация реакции выбора умеренно связаны со стадией БП, но направление этих отношений заставляет нас искать другие факторы, связанные со стадией БП.

Чтобы проанализировать взаимосвязь между показателями ЭЛТ и переменными в других тестах, мы рассчитали коэффициенты частичной корреляции с контрольными переменными, выбранными для продолжительности обучения, общего показателя усталости в соответствии с PFS и общего показателя сонливости в соответствии с ESS.

Было установлено, что CRTMecolat сильно коррелирует с результатами теста OTS, оценивающего поведение и память: более длительное среднее время ожидания было связано с меньшим количеством задач, решенных с первой попытки ($r = -0,538$, $p = 0,000$) и более высоким средним числом успешных попыток ($r = 0,522$, $p = 0,000$). CRTMecolat также коррелировал с количеством ошибок в тесте на оценку пространственной рабочей памяти SWM ($r = 0,409$, $p = 0,000$) и количеством правильных ответов в тесте на узнавание зрительно-пространственных стимулов SRM ($r = -0,349$, $p = 0,000$), а также с показателями теста на быструю обработку зрительной информации. RVP - время задержки RVP ($r = 0,387$, $p = 0,000$) и вероятность ложной тревоги RVPPrfal ($r = 0,391$, $p = 0,000$). Показатели CRTtocotr значительно коррелировали только с количеством правильно названных объектов в тесте GNT ($r = 0,268$, $p = 0,004$) и со средними показателями теста SWM до последнего выбора на 6-м шаге ($r = 0,202$, $p = 0,030$). Изучив взаимосвязь между показателями теста CRT и теста SSP, мы обнаружили наличие слабой обратной корреляционной связи между показателями CRTMecolat и SSPSpan ($r = -0,183$, $p = 0,050$). Анализ этой взаимосвязи подтверждает, что бдительность и концентрация внимания являются независимыми процессами, а комбинация тестов, отражающих их, является рациональной и не дублирует результаты друг друга.

3.5. Результаты экспресс-теста на визуальную обработку информации, RVP

Тест RVP требовал особого внимания. В основной группе были протестированы все пациенты, хотя ни один из них не указал все 27 последовательности, продемонстрированных во время выполнения задания, и никто правильно не исключил все 270 ошибочных последовательностей.

Между пациентами обеих групп не наблюдались существенные различия по результатам теста RVP в блоках А и В, но детальный обобщенный анализ результатов выявил некоторые различия. У пациентов основной группы показатель средней латентности оказался выше, чем в контрольной группе: $493,57 \pm 191,64$ мс (при диапазоне от 388,23 мс до 1024,00 мс) и $393,32 \pm 79,50$ мс (при диапазоне от 303,20 мс до 592,22 мс), соответственно, $p = 0,000$. Пациенты с БП меньше распознавали правильные последовательности, чем в контрольной группе. Количество правильных ответов также было меньше в группе пациентов с БП. Вероятность ложной тревоги у пациентов с БП и их общее количество было выше, чем в контрольной группе, разница между средними значениями была значимой, но стандартное отклонение превышало среднее значение, в связи с чем мы не можем полагаться на полученный результат. Пациенты с БП отклонили меньшее количество ложных последовательностей и пропустили больше последовательностей на обоих этапах теста, чем пациенты в контрольной группе (таблица 3.7.).

Таблица 3.7. - Результаты теста RVP у пациентов с ранней стадией БП и контрольной группы

Показатель	Группа	N	M	SD	p
RVP, блок А	БП	115	0,85	0,17	0,456
	Контрольная группа	42	0,88	0,25	
RVP, блок В	БП	115	0,82	0,28	0,482
	Контрольная группа	42	0,86	0,31	
Средняя латентность, мс	БП	115	493,57	191,64	0,000
	Контрольная группа	42	393,32	79,50	

Продолжение таблицы 3.7.

Вероятность ложной тревоги	БП	115	0,01	0,03	0,002
	Контрольная группа	42	0,00	0,00	
Вероятность правильного ответа	БП	115	0,52	0,27	0,000
	Контрольная группа	42	0,79	0,20	
Общее количество правильного отклонения	БП	115	242,17	15,24	0,000
	Контрольная группа	42	258,29	12,38	
Количество ложных тревог	БП	115	2,83	7,05	0,015
	Контрольная группа	42	1,05	1,90	
Кол-во правильно распознанных последовательностей	БП	115	14,13	7,18	0,000
	Контрольная группа	42	20,90	5,55	
Общее количество пропусков	БП	115	12,85	7,15	0,000
	Контрольная группа	42	5,90	5,50	

Примечание: p - уровень статистической значимости при сравнении между группами

Изучив взаимосвязь между результатами RVP и демографическими показателями, мы обнаружили наличие умеренной связи между показателями и возрастом пациента и продолжительностью его обучения. Более длительная средняя латентность RVP была связана с более старшим возрастом (RVP_{melat} и коэффициентом корреляции возраста $r = 0,352$, $p = 0,000$), а количество правильных ответов RVP прямо коррелировало с продолжительностью обучения (RVP_{tcor} и коэффициент корреляции продолжительности обучения $r = 0,236$, $p = 0,009$), но мы не обнаружили существенной корреляции между другими показателями RVP и этими демографическими факторами.

Результаты RVP различались для обоих полов у пациентов с БП и в контрольной группе. Мужчины с БП имели значительно более правильное отклонение последовательностей, чем женщины (RVP_{tcor} , $246,22 \pm 14,43$ и $238,47 \pm 15,12$, соответственно, $p = 0,006$). Количество правильно распознаваемых последовательностей в RVP у мужчин в группе БП было выше, чем у женщин ($15,23 \pm 7,07$ и $13,12 \pm 7,19$ соответственно, $p = 0,114$), а количество пропущенных последовательностей было ниже ($11,76 \pm 7,06$ и $13,85 \pm 7,13$ соответственно, $p =$

0,118), но последние различия не были статистически значимыми. Аналогичные тенденции наблюдались в контрольной группе, но гендерные различия в результатах RVP также не достигли уровня значимости $<0,5$: RVPtocosr для мужчин и женщин $260,35 \pm 11,61$ и $256,41 \pm 13,02$ соответственно ($p = 0,309$), RVPtohit $21,90 \pm 5,04$ и $20,00 \pm 5,94$ ($p = 0,273$), RVPtomis $4,80 \pm 4,74$ и $6,90 \pm 6,03$ ($p = 0,214$).

Показатели RVPtohit отрицательно коррелировали с частотой субъективных жалоб на усталость (коэффициент *Spirman* = $-0,208$, $p = 0,026$), но мы не обнаружили взаимосвязи между ними и другими показателями RVP. Не было различий в баллах RVPMelat между субъектами, которые сообщали об отсутствии восстановления после сна, и теми, кто не сообщал о таких жалобах, но различалось между пациентами с и без расстройства памяти RVPMelat: пациентам, которые жаловались на ухудшение памяти ($N = 49$; $42,6\%$) для ответа на стимул потребовалось больше времени ($536,81 \pm 209,20$ мс), чем для тех, кто не жаловался на ухудшение памяти ($N = 66$; $57,4\%$; $461,46 \pm 172,17$ мс, $p = 0,036$).

Мы обнаружили, что все показатели быстрой обработки визуальной информации в значительной степени были связаны с показателями депрессии HADD: у пациентов с более высокими показателями депрессии были более длительные средние задержки RVP, более низкая вероятность правильного ответа, более высокое число ложных тревог и более высокое число пропущенных последовательностей. Общий более высокий балл по шкале HAD был связан с более длительным временем задержки и большим количеством ложных срабатываний. Пациенты, которые оценили свою усталость с более высоким баллом по шкале PFS, имели более длительную среднюю задержку, но другие показатели RVP не имели значимой корреляции. Связь показателей RVPMelat с сонливостью была слабой, но значимой и логичной: пациенты с большей сонливостью имели более длительное время ожидания.

Мы не обнаружили наличие сильной связи между результатами RVP и качеством сна по шкале PDSS, но наблюдали некоторые существенные корреляции: более длительный латентный период RVPMelat был связан с худшим качеством сна (то есть с более низким баллом PDSS), выраженностью

двигательных симптомов, связанных со сном, беспокойством и отсутствием восстановления после сна. Более низкая вероятность правильного ответа на RVP и большее количество пропущенных последовательностей коррелировали с более тяжелой бессонницей и беспокойством, а вероятность ложной тревоги была связана с отсутствием восстановления сна.

Оценив корреляции между показателями быстрой обработки визуальной информации и показателями, характеризующими БП, мы обнаружили, что ни один из показателей существенно не коррелирует с длительностью БП с момента появления субъективных симптомов и диагностики, а также не отличается статистически значимо между стадиями БП. Ни один из показателей RVP не коррелировал с оценкой повседневной активности по шкале Шваба и Ингланда. Большинство показателей RVP (RVPMelat, RVPtocor, RVPtohit, RVPprhit, RVPtomis) обратно коррелировали с общей оценкой UPDRS, а также с показателями подшкал повседневной активности (UPDRS II) и двигательных функций (UPDRS III). Это говорит о том, что снижение качества обработки зрительной информации связано с общей тяжестью БП и ухудшается по мере прогрессирования заболевания. Общее количество ложных сигналов RVPtofal и время коррекции ответа RVPMelat коррелировали с подшкалой когнитивных функций и настроения (UPDRS I). У пациентов с преобладающим тремором или брадикинезом и ригидностью результаты RVP существенно не отличались. Только общее количество ложных срабатываний при RVPtofal было связано с преобладанием моторных симптомов на доминантной стороне.

У всех пациентов с односторонним проявлением БП, независимо от утомляемости, сонливости, длительности обучения и возраста, средняя латентность RVP, отражающая состояние зрительного стимула (RVPMelat), была больше, чем в контрольной группе. У этих пациентов был более высокий показатель RVPMelat, более низкое число правильных ответов на RVPtohit и более низкая вероятность правильного выбора RVPprhit, и более высокое число пропущенных последовательностей в RVPt, чем у пациентов контрольной группы. В частности, варьировалось количество ложных срабатываний RVPtofal. Пациенты

с генерализованным двигательными проявлениями БП более сложные задачи уровня В выполняли хуже, чем пациенты с односторонними двигательными проявлениями БП.

Полученные результаты показывают, что уже на ранней двигательной стадии БП нарушается оперативная обработка визуальной информации, выделение значимых раздражителей, отбор и блокировка незначительных раздражителей. По мере прогрессирования заболевания психомоторные реакции замедляются и снижается концентрация внимания - при более сложных задачах пациенты с генерализованным двигательными проявлениями БП теряют свое внимание быстрее, чем пациенты с односторонними двигательными проявлениями БП.

Мы обнаружили значительную связь между показателями RVPMelat и стадией PL, но коэффициент детерминации является низким ($R^2 = 0,068$), в связи с этим скорость обработки визуального стимула зависит от прогрессирования БП, но стадия БП вызывает распространение небольшой доли (6,8%) значений RVPMelat 95% ДИ. По мере генерализации заболевания количество ошибок увеличивается, а количество правильных ответов уменьшается, но только развитие болезни не может объяснить распространение этих показателей. Связь между стадией БП и ложными срабатываниями не была значимой.

Основываясь на полученных результатах, состояние реакции на зрительные стимулы и блокировки незначительных стимулов, внимания и бдительность при БП связаны с генерализацией симптомов БП которые ухудшаются по мере прогрессирования заболевания. Частота психомоторных реакций слабо, но в значительной степени зависит от прогрессирования заболевания. Качественное расстройство с дефицитом внимания не может быть объяснено исключительно прогрессированием некогнитивных симптомов БП, поэтому у нас имеются основания полагать, что это независимый ранний клинический симптом БП.

При анализе взаимосвязи результатов RVP с другими переменными теста *SANTAB* было определено наличие корреляционной связи между некоторыми показателями (Таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Анализ корреляционной связи у пациентов с ранней БП между показателями RVP и другими переменными когнитивного теста

Показатель		CRT Mecolat	OTS Mech	OTS Melatco	OTS Melatch	OTS profir	SSP Span	SRM Numco	GNT Numco
RVPMelat	r	0,419	0,143	0,505	0,385	-0,103	0,052	0,021	- 0,321
	p	0,000	0,132	0,000	0,000	0,282	0,588	0,824	0,000
RVPprfal	r	0,396	0,069	0,210	0,283	-0,137	-0,025	-0,093	- 0,231
	p	0,000	0,468	0,027	0,002	0,151	0,793	0,328	0,013
RVPprhit	r	-0,028	-0,227	-0,473	-0,433	0,202	0,233	0,419	0,309
	p	0,768	0,016	0,000	0,000	0,033	0,014	0,000	0,001
RVPtomis	r	0,025	0,225	0,475	0,434	-0,200	-0,227	0,416	-0,306
	p	0,793	0,017	0,000	0,000	0,035	0,016	0,000	0,001

3.6. Результаты теста “Кембриджский чулок за одно прикосновение» (OTS)

Все результаты теста OTS между пациентами обеих групп значительно различались. Пациентам с БП потребовалось значительно больше времени: среднее время для коррекции ответа, OTSMelatco, и среднее время задержки до первого выбора, OTSMelatch, оказалось больше. Среднее значение OTSMelatco у пациентов основной группы превышало максимальное значение среди наблюдаемых в контрольной группе.

Показатели OTSprofir также различались в обеих группах: в контрольной группе отмечены более высокие средние и пиковые значения OTSprofir. У 8 (7%) пациентов основной группы показатели OTSprofir оказались ниже, чем в контрольной группе по решению задач 9-12, выполненных с первой попытки. В 13 (31%) случаях пациенты контрольной группы прошли тест OTS без ошибок (таблица 3.9.).

Таблица 3.9. - Показатели теста OTS у пациентов с ранней БП и контрольной группы (95% ДИ)

Показатель	Группа	N	Мин	Медиана	Макс	M	SD	p
OTS Mech	БП	115	1,05	1,25	1,95	1,29	0,20	0,000
	К	42	1,00	1,05	1,50	1,14	0,16	
OTS Melatco	БП	115	6484,30	19520,70	89320,55	23568,90	18787,04	0,000
	К	42	3669,40	7045,00	18380,70	8926,48	5018,38	
OTS Melatch	БП	115	3587,75	13840,50	51210,25	16636,57	12886,75	0,000
	К	42	3379,80	6858,00	16000,50	7837,09	3525,80	
OTS profir	БП	115	9,00	16,00	19,00	15,86	2,31	0,000
	К	42	13,00	18,00	20,00	17,64	2,47	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, были выявлены статистически значимые различия между группами по всем 4 показателям шкалы OTS ($p < 0,001$).

Все показатели теста OTS у пациентов с БП и контрольной группы достоверно, хотя и слабо, коррелировали с возрастом и продолжительностью обучения: более старший возраст был связан с меньшим количеством задач, выполненных с первой попытки, большим общим числом попыток, более длительным временем до первого и последнего выбора и более продолжительным обучением. OTS задержки были короче, а количество испытаний и этап, достигнутый в первом испытании, не отличались. Не было никакой разницы в баллах OTS для левшей и правшей. Качественные характеристики стратегии принятия решений у пациентов с БП (OTSMech, OTSProfir) коррелировали с показателями MMSE, субъективными жалобами, памятью и усталостью, и мы не обнаружили такой тенденции в контрольной группе. Анализ распределения значений теста OTSprofir у пациентов обоих полов с БП обнаружил, что число выполненных заданий варьировалось от 11 до 19 для мужчин и от 9 до 19 для женщин. Из 8 пациентов, которые выполнили 9-12 из 20 возможных заданий (9-12 значения вне нижнего предела 95% ДИ в контрольной группе), были 6 (75%) женщин и 2 (25%) мужчин. Изучив результаты группы БП без этих исключений,

мы обнаружили, что уровень значимости разницы среднего значения OTSprofir между полами становится $> 0,05$.

Изучая взаимосвязь между результатами теста на принятие решений, планирование и клиническими некогнитивными симптомами, мы наблюдали значительную корреляцию всех результатов с общим баллом HAD и показателями подшкалы депрессии HADD, а временные характеристики решения задачи также коррелировали с показателями подшкалы тревоги HADN. Мы не обнаружили такой закономерности в контрольной группе, поэтому склонны связывать результаты функций планирования и принятия решений у пациентов с БП с депрессией, характерной для БП.

В исследовании связи с показателями сна ни один из показателей OTS у пациентов с БП не коррелировал с общей оценкой качества сна PDSS и областей ESS, но показатели OTSMech как в группе пациентов с БП, так и в контрольной группе, были связаны с суммой общих показателей качества PDSS и областей сонливости. У всех пациентов меньшее количество задач, решаемых с первой попытки, коррелировало с худшим общим показателем качества домена, а более низкий показатель OTSprofir у пациентов с БП также коррелировал с более высокой степенью бессонницы. Не было выявлено наличие корреляционной связи между показателями скорости принятия решений и планирования для OTSMelatco и OTSMelatch и оценкой моторных симптомов PDSS. Все баллы OTS в контрольной группе наблюдаемых лиц коррелировали с оценками сонливости по шкале PDSS, а показатели OTSprofir и OTSMelatch также коррелировали с оценкой сонливости по шкале ESS. Все показатели OTS у пациентов с БП значимо коррелировали с показателями PFS: у пациентов с субъективно более тяжелой усталостью результаты выполнялись хуже и медленнее. Мы не обнаружили такой закономерности в контрольной группе пациентов. Эти результаты снова предполагают, что усталость у пациентов с БП является независимым, связанным с заболеванием фактором качества планирования и принятия решений.

Таким образом, суммируя анализ взаимосвязи между результатами OTS, можно констатировать, что в группе пациентов с БП показатели лобных

исполнительных функций были больше связаны с депрессией и утомляемостью, а в контрольной группе – с сонливостью.

Связь результатов теста OTS с другими показателями теста CANTAB.

Оценивая взаимосвязь между показателями OTS и характеристиками БП, мы обнаружили, что время OTS при первом выборе и время для коррекции ответа умеренно коррелировали с продолжительностью заболевания, начиная от момента появления субъективных симптомов, а среднее число испытаний коррелировало с продолжительностью БП с момента постановки диагноза. При этом они не отличались статистически значимо между различными стадиями БП. Только показатели, описывающие скорость принятия решений и темп планирования OTSMelatco и OTSMelatch, коррелировали с функциональным состоянием в соответствии с UPDRS, подшкалой повседневной активности (UPDRS II) и состоянием двигательных функций (UPDRS III). Показатели качества принятия решений не коррелировали с функциональным статусом пациентов. Более длительное время от постановки диагноза БП коррелировало с более высоким средним числом испытаний до правильного ответа. Только время принятия решения OTSMelatch коррелировало с оценкой подшкалы настроения и мышления (UPDRS I), а другие показатели не были существенно связаны с этой подшкалой. Ни один из показателей существенно не коррелировал с оценкой повседневной активности Шваба и Ингланда.

У пациентов с моторными симптомами, преобладающими на доминирующей стороне тела, баллы OTS не отличались от других. Более медленная скорость принятия решений и скорость мышления коррелировали с более сложной оценкой аксиальных симптомов в соответствии с UPDRS III. Пациентам с более тяжелой брадикинезией потребовалось больше времени для выполнения задачи, пока не был сделан правильный выбор.

Мы заметили связь с другими немоторными симптомами: было выполнено больше тестов до правильного выбора и меньше задач было правильно решено теми, кто субъективно труднее оценивал никтурию, спал меньше ночью и имел тенденцию засыпать в течение дня. Мы не обнаружили связи между результатами

OTS и сенсорными симптомами.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что скорость мышления и скорость самоопределения коррелируют с тяжестью БП в соответствии с UPDRS, но качество решений и планирования и объем оперативной памяти на ранней стадии БП не имеют прямой связи с оценкой тяжести заболевания при оценке UPDRS. Качественные показатели исполнительной функции достоверно не связаны с преобладающим типом двигательных симптомов или клинической неоднородностью. Качество планирования и стратегии при БП больше связано с усталостью, депрессией и качеством сна.

Чтобы определить, может ли быть выявлена значительная исполнительная дисфункция на самой ранней моторной стадии БП, мы сравнили результаты в контрольной группе, группе пациентов с односторонними двигательными проявлениями БП и генерализованными двигательными проявлениями БП, сравнив выборки по показателям PFS, ESS, возрасту и образованию. Все результаты тестов OTS в группе пациентов с односторонними двигательными проявлениями БП значительно отличались от контрольной группы: пациенты имели более длительное время для принятия решения до первого выбора и завершения задачи, выполнили меньше задач с первой попытки и имели большее количество попыток. При сравнении между группами пациентов с односторонними двигательными проявлениями БП и с генерализованными двигательными проявлениями БП мы обнаружили, что скорость мышления и скорость выполнения умственных задач значительно увеличились по мере прогрессирования заболевания, а количество правильных и неправильных решений не изменилось. На основании этих результатов мы пришли к заключению, что едва различимые, но существенные нарушения лобных функций – принятие решений и планирование – характерны для ранней стадии БП. При генерализации моторных симптомов психомоторные реакции замедляются, но качество решений у пациентов с односторонними и генерализованными проявлениями БП существенно не отличается.

Было установлено, что темпы мышления и решения задач по результатам OTS нарушаются на ранних стадиях односторонней БП и ухудшаются по мере

прогрессирования заболевания. Однако на ранних стадиях развития болезни прогрессирование не является единственным фактором, влияющим на качество и скорость мышления и принятия решений – эти когнитивные функции связаны с депрессией и усталостью, присущей БП. Качественные и количественные показатели разработки стратегии и принятия решений в обеих группах отрицательно коррелируют с более старшим возрастом и положительно связаны с большей продолжительностью обучения.

Связь результатов теста OTS с другими индикаторами теста CANTAB представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10. – Корреляция результатов теста OTS у больных с ранней болезнью Паркинсона с другими переменными когнитивного теста

Показатель		OTS Mech	OTS Melatco	OTS Melatch	OTS profir
Кол-во успешно решенных задач с первой попытки PALfirme	r	-0,078	-0,367	-0,439	0,129
	p	0,412	0,000	0,000	0,176
Среднее количество ошибок, ведущих к успеху PALMeer	r	-0,007	0,478	0,580	-0,002
	p	0,940	0,000	0,000	0,980
Среднее количество успешных попыток PALMetr	r	0,073	0,630	0,645	-0,041
	p	0,442	0,000	0,000	0,668
Количество успешно завершенных этапов PALstage	r	-0,128	-0,733	-0,759	0,046
	p	0,179	0,000	0,000	0,632
Завершенные с первой попытки этапы PALstfir	r	0,008	-0,297	-0,369	0,072
	p	0,934	0,001	0,000	0,452
Всего исправлено ошибок PALtoerad	r	0,066	0,719	0,780	0,003
	p	0,488	0,000	0,000	0,975
Общее кол-во откоррект-х попыток PALtotrad	r	0,067	0,700	0,729	-0,013
	p	0,484	0,000	0,000	0,889

Количество правильных ответов GNTtoco	r	-0,164	-0,373	-0,219	0,058
	p	0,083	0,000	0,020	0,546
Общее количество ошибок SSPtoer	r	0,269	0,436	0,345	-0,266
	p	0,004	0,000	0,000	0,005
Самая длинная правильно указанная последовательность SSPSpan	r	-0,080	-0,417	-0,495	0,109
	p	0,395	0,000	0,000	0,247

Примечание: OTSMech – среднее число попыток для коррекции, OTSMelatco - среднее время до правильного ответа, OTSMelatch - среднее время до первого выбора, OTSprofir - среднее количество задач, решенных с первой попытки

Мы обнаружили, что наиболее сильная корреляция ($r > 0,7$) наблюдалась между показателями OTSMecolat и OTSMelatch и общим количеством ошибок и попыток в тесте на запоминание парных ассоциаций (PAL): более длительное время решения задач OTS коррелирует с худшими показателями оценки эпизодической памяти и способности к восприятию новой информации.

Обобщая полученные данные, результаты теста OTS, отражающие функции лобностриатальной системы у больных с БП, в основном зависят от уровня способности пациента связывать, кодировать и сохранять эпизодическую информацию. Все показатели теста OTS коррелировали с количеством технических ошибок в тесте на объем зрительно-пространственной памяти (SSP) и общим количеством ошибок в тесте на оценку пространственной рабочей памяти (SWM). Время принятия решения OTS и время выполнения задачи также коррелировали с показателями семантической памяти (GNTtoco), при этом данная связь была не сильной.

Таким образом, параметры объема и концентрации внимания соотносятся с результатами исследований процессов мышления и принятия решений, а тесты, которые их отражают, дополняют изучение когнитивных функций и оценивают различные когнитивные показатели.

3.7. Результаты теста на запоминание парных ассоциаций (PAL)

Дисперсия большинства результатов теста PAL между группами пациентов с БП и контрольной группой не была однородной, поэтому сравнения проводились с использованием теста Манна-Уитни. Наиболее важным тестовым индикатором эпизодической памяти в тесте PAL считается количество успешно завершённых этапов (PALstage). По данному показателю не наблюдались значительные отличия между группами ($p=0,850$). По другим показателям теста PAL наблюдались значимые различия между группами. Так, пациенты контрольной группы в первом испытании справились с более сложными задачами, а пациентам с БП понадобилось для этого больше попыток с совершением большего числа ошибок. Эти показатели лучше отражают согласованность визуально-пространственного внимания. Согласно регрессионному анализу, при изучении зависимости эпизодической памяти и результатов длительности обучения от БП было установлено наличие наиболее тесной связи следующих показателей: количество задач, выполненных в первом испытании, достигнутая стадия в первом испытании и общее количество тестов: сила связи этих индикаторов средняя, коэффициент достоверности составляет менее 0,3; другие показатели имели менее значимую связь. Стадия PAL, согласно имеющимся данным, не зависит от стадии БП – связь очень слабая $r = 0,167$. Таким образом, результаты показателей длительности обучения и эпизодической памяти, оцененные с помощью теста PAL, были умеренно связаны с ранней БП (таблица 3.11).

Таблица 3.11. – Результаты теста на запоминание парных ассоциаций

Показатели	Пациенты с ранней БП (n=115)				Контрольная группа (n=42)				
	М	SD	Мин	Макс	М	SD	Мин	Макс	p
PALfirme	15,81	3,85	8,00	24,00	20,38	3,29	13,00	26,00	0,000
PALMeer	3,26	2,16	0,75	12,17	1,37	1,60	0,00	5,86	0,000
PALMetr	2,16	0,76	1,25	5,00	1,48	0,43	1,00	2,57	0,000
PALstage	7,66	0,71	6,00	8,00	7,90	0,30	7,00	8,00	0,850

Продолжение таблицы 3.11.

PALstfir	4,99	1,02	3,00	7,00	6,12	0,97	4,00	8,00	0,000
PALtoerad	34,17	33,50	6,00	143,00	10,43	11,19	2,00	41,00	0,000
PALtotrad	17,58	6,72	10,00	40,00	11,60	2,85	8,00	18,00	0,000

Примечание: p - уровень статистической значимости различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Большинство результатов PAL в группе БП умеренно коррелировали с возрастом, за исключением показателя первой стадии PALStfir. Мы не обнаружили корреляции между результатами PAL и продолжительностью обучения ни в группе пациентов с БП, ни в контрольной группе. Изучая различия между полами, мы обнаружили единственную значимую разницу: мужчины в группе БП прошли больше стадий испытания с первой попытки, чем женщины ($16,56 \pm 3,71$, $15,12 \pm 3,89$, $p = 0,044$, соответственно). В контрольной группе результаты PAL не различались между мужчинами и женщинами. Мы не нашли связи с сопутствующей патологией и профессиональной занятостью ни в одной из групп. Все параметры PAL в группе с БП коррелировали с уровнем депрессии по HADD и сонливости по ESS, а также с меньшим числом стадий, достигнутых в первом тесте, и количеством правильно выполненных первых тестов, коррелированных с более высокой оценкой утомляемости в соответствии с PFS (однако эти показатели также коррелировали с усталостью в контрольной группе). В контрольной группе мы не обнаружили корреляции между результатами PAL и депрессией, и только количество задач, выполненных с первой попытки, и количество этапов, выполненных с первой попытки, коррелировало с сонливостью.

Поскольку оценки депрессии и сонливости значительно различались между группой БП и контрольной группой, мы должны учитывать влияние этих немоторных симптомов на частоту эпизодической памяти при оценке результатов теста PAL.

Мы не обнаружили сильной связи между результатами PAL и качеством сна, оцененным по PDSS, но мы наблюдали существенные различия: стадия PAL у пациентов с БП не коррелировала ни с общими, ни с индивидуальными

показателями домена, а в контрольной группе стадия PAL была в значительной степени связана с общим качеством сна и показателем степени бессонницы, т.е. нижнюю стадию достигали те пациенты, у которых общая оценка качества сна, его начало и непрерывность была хуже. Также, при оценке качества сна в тесте PDSS в первом испытании у пациентов с БП отмечалось меньшее количество завершенных стадий ($r = 0,234$, $p = 0,012$). Общее количество ошибок и попыток у пациентов с БП коррелировало с оценкой домена восприятия PDSS (психоз) - $r = -0,265$, $p = 0,014$; $r = -0,263$, $p = 0,014$, соответственно.

Таким образом, суммируя данные, представленные в этом разделе, параметры эпизодической памяти и показатель длительности образования у пациентов с БП, оцениваемые по тесту PAL, в большей степени напрямую зависели от возраста пациента, депрессии и сонливости, а в контрольной группе больше зависели от качества сна. Результаты теста PAL у пациентов обеих групп также зависели от утомляемости.

Связь результатов PAL с тяжестью БП. Изучая взаимосвязь между результатами теста PAL и критериями тяжести БП и разнообразием клинических симптомов, мы не обнаружили сильной связи между оценкой эпизодической памяти, длительностью обучения и степенью тяжести БП. Стадия PAL не коррелировала ни с тяжестью заболевания в соответствии с UPDRS, ни с оценками отдельных подшкал, ни с продолжительностью заболевания с момента появления симптомов. Оценки UPDRS и подшкалы III UPDRS продемонстрировали, что общая частота ошибок увеличивается с нарастанием моторных нарушений у пациентов и усугублением общего функционального состояния. Стадии PAL, достигнутые в первом исследовании, умеренно коррелировали с выраженностью тремора ($r = -0,306$, $p = 0,001$) и UPLVS II ($r = 0,360$, $p = 0,000$), при этом другие ассоциации были слабее. Ни один из показателей PAL не коррелировал с брадикинезом и осевыми симптомами по моторным подшкалам. Таким образом, суммируя данные корреляционного анализа, мы можем сделать вывод, что ключевые показатели теста не коррелировали с тяжестью БП, измеренной по шкале UPDRS, а показатели PAL, демонстрирующие интерпретацию визуального

стимула и поведенческую стратегию, были связаны с тяжестью заболевания и выраженностью моторных нарушений.

Результаты теста PAL в подгруппе пациентов с ОПБП. Анализ результатов в группе пациентов с односторонними проявлениями БП (ОПБП) выявил существенные различия в оценках теста PAL по сравнению с контрольной группой пациентов: различия в количестве задач, выполненных в первой попытке, общее и среднее количество ошибок до успеха. При сравнении групп пациентов с односторонними и генерализованными проявлениями БП, мы не обнаружили существенных различий. Таким образом, сравнение результатов PAL между подгруппами предоставило доказательства того, что частота эпизодической памяти была хуже у пациентов основной группы, чем в контрольной группе на самой ранней моторной стадии БП, но не отражала генерализацию заболевания, а общее ухудшение эпизодической памяти не ухудшало качества рабочей памяти.

После регрессионного анализа корреляции параметров теста PAL с БП, оцененного в соответствии с UPDRS и стадией БП, у нас есть основания утверждать, что результаты теста PAL не связаны со стадией БП, поскольку коэффициент регрессии R и коэффициент определения близки к 0 или уровень значимости превышает $> 0,05$. Таким образом, на ранней стадии БП тяжесть заболевания в соответствии с UPDRS, и стадия БП не связаны с эпизодической памятью и частотой обучения, как оценивается с помощью теста PAL: она не коррелирует с памятью и скоростью обучения и не обуславливает их.

Сравнение результатов PAL с другими тестами CANTAB. Сравнивая результаты тестов CANTAB, мы вычислили коэффициенты частичной корреляции, выбрав образование, возраст, утомляемость и сонливость в качестве контрольных переменных. Мы обнаружили сильную ($r > 0,7$) корреляцию показателей эпизодической памяти и образования у пациентов с БП с показателями теста OTS, которые были описаны выше. Коэффициенты корреляции результатов теста PAL на внимание и семантическую память представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12. - Показатели корреляционного анализа результатов PAL у пациентов с ранней БП с показателями тестов, оценивающих внимание и семантическую память, с контрольными переменными после выбора образования, PFS, ESS

Показатель		CRT Mecolat	RVP Mecolat	RVP prfal	RVP prhit	RVP tohit	RVP tomis	SSP toer	SSP Span	GNT toco
PALfirme	r	0,124	-0,172	-0,225	0,469	0,468	-0,468	-0,229	0,263	0,096
	p	0,192	0,070	0,017	0,000	0,000	0,000	0,015	0,005	0,312
PALMeer	r	-0,001	0,112	0,241	-0,360	-0,359	0,360	0,193	-0,186	-0,297
	p	0,995	0,238	0,011	0,000	0,000	0,000	0,041	0,050	0,001
PALMetr	r	0,015	0,219	0,242	-0,377	-0,376	0,379	0,250	-0,119	-0,356
	p	0,874	0,020	0,010	0,000	0,000	0,000	0,008	0,211	0,000
PALstage	r	-0,238	-0,331	-0,368	0,244	0,241	-0,243	-0,329	0,250	0,321
	p	0,011	0,000	0,000	0,010	0,010	0,010	0,000	0,008	0,001
PALstfir	r	-0,144	-0,289	-0,370	0,246	0,245	-0,249	-0,288	0,118	0,221
	p	0,131	0,002	0,000	0,009	0,009	0,008	0,002	0,214	0,019
PALtoerad	r	0,189	0,317	0,397	-0,340	-0,338	0,340	0,332	-0,211	-0,343
	p	0,045	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,026	0,000
PALtotrad	r	0,083	0,293	0,317	-0,372	-0,370	0,373	0,287	-0,137	-0,339
	p	0,386	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,002	0,151	0,000

Примечание: PFS - шкала утомляемости тяжести PL, ESS - шкала сонливости Epworth, PAL - тест обучения парной ассоциации, CRT - тест выбора времени ответа, RVP - тест быстрой обработки визуальной информации, GNT - тест постепенного присвоения имен, SSP - тест пространственного фокуса, PALfirme - количество задач PAL, выполненных правильно в первой попытке, PALMetr - среднее количество попыток PAL до успеха, PALstage - этапы, выполненные в PAL, PALstfir - этапы, выполненные в первой попытке PAL, PAL Meer - среднее количество ошибок перед PAL, PALtoerad - PAL все ошибки, PALtotrad - PAL все тесты.

Установлено, что все показатели PAL, кроме PALfirme, коррелируют с результатами оценки семантической памяти. Этапы и количество задач в тесте PAL также коррелировали с результатами пространственного распознавания (SRM) и исследования пространственной рабочей памяти (SWM).

Обобщая данные, полученные в ходе анализа, результаты эпизодической памяти у пациентов с ранней БП в основном связаны с результатами других тестов, отражающих функции лобных долей - качественные аспекты внимания, а также качество способности связывать, кодировать и сохранять эпизодическую

информацию.

3.8. Результаты теста называния объектов возрастающей сложности (GNT)

Результаты тестирования GNT оказались хуже в группе пациентов с ранними формами БП и значительно отличались от результатов контрольной группы. Мы обнаружили, что женщины с БП и в контрольной группе правильно называли больше объектов, чем мужчины, но это различие не было статистически значимым. Результаты теста GNT представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13. - Результаты теста GNT у пациентов обеих групп

Показатель	Больные с БП (n =115)	Контрольная группа (n =42)	Больные с БП		Контрольная группа	
			Жен (n =60)	Муж (n =55)	Жен (n =22)	Муж (n =20)
GNTPerco	72,75±18,84	92,86±9,53	75,28±18,20	69,99±19,31	93,64±10,59	92,00±8,40
GNTToco	21,83±5,65	27,86±2,86	22,58±5,46	21,00±5,79	28,09±3,18	27,60±2,52
GNTToer	8,17±5,65	2,14±2,86	7,42±5,46	9,00±5,79	1,91±3,18	2,40±2,52
p	0,000		0,134		0,585	

Примечание: GNTPerco – процентное число правильных ответов,%, GNTToco - абсолютное количество правильных ответов, GNTToer - общее количество ошибок, p – уровень статистической значимости

На основании результатов дисперсионного анализа результат GNT в среднем зависел от группы БП (статистическое значение Fisher F = 43.605, p = 0,000).

Результаты GNT у пациентов с БП наиболее сильно положительно коррелировали с продолжительностью исследования, и такая же закономерность была обнаружена в контрольной группе. Оценки семантической памяти пациентов отрицательно коррелировали с выраженностью усталости по шкале PFS, качеством жизни по шкале PDQ39, оценками тревожности и депрессии по шкале HAD, качеством сна в соответствии с PDSS; мы не обнаружили взаимосвязи между результатами GNT в контрольной группе и указанными факторами.

С целью исследования индексов семантической памяти на самой ранней стадии БП, мы отдельно проанализировали результаты GNT среди пациентов первой основной группы с односторонними двигательными проявлениями БП (I ОГ), второй основной группы пациентов с ранними генерализованными

проявлениями (II ОГ) и контрольной группы и сравнили их между собой (таблица 3.14). Пациенты I основной группы, независимо от утомляемости, сонливости, продолжительности исследования и возраста, меньше дали правильных ответов с совершением большего числа ошибок при сравнении с контрольной группой, но при этом данные показатели были лучше, чем среди пациентов II основной группы.

Таблица 3.14. Парное сравнение результатов теста GNT (95% ДИ)

Показатель	I основная группа БП (n =71)	II основная группа БП (n =44)	Контрольная группа (n=42)
GNTPerco	76,57±13,85	66,59±23,79*	75,00±13,67
GNTToco	22,97±4,15	19,98±7,14*	22,50±4,10
GNTToer	7,03±4,15	10,02±7,14*	7,50±4,10

Примечание: GNTPerco – процентное число правильных ответов,%, GNTToco - абсолютное количество правильных ответов, GNTToer - общее количество ошибок, *p<0,05 при сравнении с пациентами I ОГ и КГ

При проведении регрессионного анализа было выявлено наличие обратной корреляционной связи между GNTtoco и степенью БП по Хен-Яру ($R=-0,233$, $p=0,019$), при этом оценка тяжести заболевания не коррелировала с общими результатами GNT (коэффициент детерминации $R^2 = 0,054$). Мы пришли к выводу, что семантическое ухудшение памяти и именованья, основанное на результатах теста GNT, характерно для ранней моторной стадии БП и ухудшается по мере прогрессирования заболевания, но тяжесть самой БП не определяет данное когнитивное нарушение.

3.9. Результаты оценки объема зрительно-пространственной памяти (SSP)

Результаты SSP теста на оценку объема зрительно-пространственной памяти были значительно хуже в группе пациентов с БП. Все испытуемые в контрольной группе правильно повторили последовательность из 5 объектов (прямоугольники), тогда как в группе с БП правильно повторили последовательность только 91 (79,1%) пациент. Только 11 (9,6%) пациентов запомнили последовательность из 7 объектов, которая была правильно повторена 24 (57%) пациентами из контрольной группы. Ни один из пациентов с БП не помнил последовательность длиннее 7, тогда

как в контрольной группе это сделали 17 (40,5%) человек. Максимальное правильное количество повторяющихся членов последовательности, соответствующее степени пространственного внимания, варьировалось от 2 до 7 в группе БП и от 5 до 9 в контрольной группе.

Самая длинная правильно повторенная последовательность была короче в группе пациентов с БП, чем в контрольной группе ($4,41 \pm 1,38$ и $6,88 \pm 1,56$, соответственно, $p < 0,001$). Максимальная длина правильно повторенной последовательности SSP существенно не различалась между мужчинами и женщинами в обеих группах ($p > 0,05$). Общее количество ошибок SSP, рассчитанное программой CANTAB в SSPtoer, а также количество технических ошибок в SSPtouser, было ниже в группе БП, чем в контрольной группе. Мы обнаружили, что пациенты с БП проводили меньше исследований, чем пациенты контрольной группы (SSPNuatt, $7,02 \pm 1,98$ и $9,67 \pm 1,96$ соответственно, $p < 0,001$), а среднее количество ошибок в исследовании не отличалось (SSPMistatt, соответственно, $1,48 \pm 0,33$ и $1,44 \pm 0,36$, $p > 0,05$).

Сравнивая результаты теста SSP у пациентов основной и контрольной группы были обнаружены значительные отличия. Пациенты с БП выполняли задачи SSP медленнее на всех этапах, чем пациенты из контрольной группы. В полях 2, 4 и 6 было значительное различие в показателях среднего времени до первого выбора: на начальных этапах пациентам требовалось больше времени, чтобы сделать первый выбор, чтобы повторить последовательность ($3123,11 \pm 897,97$ и $2551,40 \pm 578,86$, $p = 0,000$). Только на стадии 6 блоков, которая была преодолена только 24 пациентами с БП (20,1%), этот показатель в контрольной группе был немного больше ($p = 0,016$), тогда как на других этапах время до первого выбора не отличалось. Среднее время до последнего выбора было больше на всех этапах в группе пациентов с БП ($p < 0,05$), только на 5- блоковом этапе разница не достигла уровня значимости ($p = 0,789$). Время до последнего выбора последовательно увеличивалось с увеличением числа членов последовательности, пока различие не стало особенно значительным на последних этапах: на этапе с 7 блоками среднее значение для группы БП составляло $14171,21 \pm 9877,53$ мс (в

контрольной группе - $9592,59 \pm 3780,14$ мс, $p = 0,025$), а на стадии 8 блоков $15892,88 \pm 2092,09$ мс и $8396,98 \pm 1769,52$ мс соответственно, $p = 0,000$. Пациенты с БП провели больше испытаний, чем в контрольной группе, на каждой стадии теста SSP ($p < 0,05$), только на стадии с 3 блоками разница не достигла уровня значимости.

Мы исследовали связь между результатами теста SSP и демографическими показателями. Количество ошибок SSP / одна на тест не коррелировало с возрастом, полом, оценками по шкале повседневной активности Шваба и Ингланда, сопутствующей патологией, доминирующей стороной тела, субъективными жалобами, памятью, продолжительностью сна. Показатели SSPSpan коррелировали с длительностью обучения ($r = 0,287$, $p = 0,002$), а SSPMistatt не коррелировал с образованием.

Оценка пространственной степени внимания умеренно коррелировала с занятостью (коэффициент Spirman = $0,419$, $p = 0,000$): работающие люди правильно воспроизвели более длинную последовательность ($4,79 \pm 1,40$, максимальное значение $7,00$; $p = 0,000$), чем неработающие пенсионеры и пенсионеры по старости ($3,57 \pm 0,98$ и $3,54 \pm 0,79$, соответственно, максимальное значение в обеих подгруппах $5,00$; $p = 0,000$), но среднее число ошибок / на тест между этими группами существенно не отличалось. Наиболее важный показатель пространственной направленности SSPSpan по предметам с высшим образованием был выше, чем по предметам со средним специальным или неполным средним образованием ($p = 0,002$).

Показатели SSPSpan слабо коррелировали с общим баллом HAD (коэффициент Spirman = $-0,205$, $p = 0,028$) и баллом HADD (коэффициент Spirman = $-0,195$, $p = 0,037$) и не коррелировал с тревогой HAD. Показатели SSPMistatt не коррелируют ни с HAD, ни с HADD, ни с HADN.

Мы не обнаружили существенной связи между SSPSpan и SSPMistatt с оценкой усталости по PFS. Показатели SSPMistatt слабо коррелировали с субъективными жалобами на усталость (коэффициент Спирмана = $-0,239$, $p = 0,010$), а показатели SSPSpan коррелировали с сонливостью по шкале ESS ($r =$

0,294, $p = 0,001$), при этом показатели SSPMistatt не коррелировали с дневной сонливостью.

Сравнение результатов исследования объема зрительно-пространственной памяти (SSP) между пациентами основной группы

Чтобы исследовать состояние пространственной рабочей памяти у пациентов с самой ранней стадией БП, мы отдельно проанализировали результаты SWM у пациентов с односторонними двигательными проявлениями БП и сравнили их с контрольной группой и с группой пациентов с генерализованными двигательными проявлениями БП с помощью двустороннего Т-критерия, при этом в качестве контрольных переменных выступали возраст, образование, показатели PFS и ESS. Пациенты первой основной группы с односторонними проявлениями БП (I ОГ), независимо от утомляемости, сонливости, продолжительности исследования и возраста, повторяли более короткую последовательность, чем контрольные субъекты ($4,72 \pm 1,50$ и $6,88 \pm 1,56$ соответственно, $p = 0,000$). У пациентов с односторонними проявлениями БП были значительно лучшие результаты, чем у пациентов с генерализованными проявлениями БП ($3,91 \pm 0,96$, $p = 0,001$, соответственно). Пациенты с односторонними проявлениями БП проводили меньше исследований, чем в контрольной группе ($7,06 \pm 1,99$ и $9,67 \pm 1,97$, $p = 0,000$ соответственно), а количество ошибок в исследовании отличалось незначительно между группами. Таким образом, можно сказать, что пространственный объем внимания уменьшается на ранней моторной стадии БП и ухудшается по мере прогрессирования заболевания, а количество ошибок на этой стадии заболевания не выше, чем в контрольной группе.

Корреляция результатов SSP с другими результатами испытаний CANTAB. Изучив взаимосвязь SSPSpan с другими индикаторами оценки фокуса, мы обнаружили значительную корреляцию с качественными показателями обработки визуальных стимулов RVPProhit, RVPT₀, RVPT, но ни SSPSpan, ни SSPMistatt не коррелировали с временем выбора ответа. SSPSpan сильно коррелировал со временем разрешения задачи (OTSMeatch $r = -0,424$, $p = 0,000$; SRMMecolat $r = -0,408$, $p = 0,000$), немного слабее с эпизодической памятью (PAL,

SWM) и оценкой семантической памяти (GNT), но не коррелировал с коэффициентами планирования и импульсивности.

3.10. Результаты теста на оценку пространственной рабочей памяти, SWM

Мы изучили взаимосвязь между наиболее важными показателями теста SWM и демографическими факторами: SWMbeer, SWMdoer, SWMwer, SWMtoer, SWMstrat не коррелировали с полом, сопутствующей патологией, профессиональным образованием. Показатели SWMwer слабо коррелировали с продолжительностью обучения (r Спирмана = 0,191, $p = 0,040$), но другие показатели не коррелировали с ними. Количество ошибок в SWMbeer, SWMdoer, SWMtoer слабо коррелировало с возрастом (соответственно, $r = -0,214$, $p = 0,022$; $r = -0,242$, $p = 0,009$; $r = -0,247$, $p = 0,008$). В группе пациентов показатели оценки пространственной рабочей памяти умеренно коррелировали с трудовой занятостью, наиболее сильным из которых является общее количество всех ошибок (коэффициент множественной регрессии определения $R^2 = 0,155$, $p = 0,000$) и промежуточных ошибок (коэффициент достоверности множественной регрессии $R^2 = 0,141$, $p = 0,000$): занятые лица совершали меньше ошибок, чем пенсионеры (SWMtoer, $35,52 \pm 20,70$ и $57,14 \pm 17,27$, соответственно, $p = 0,000$), а неработающие лица допускали больше внутренних ошибок, чем пенсионеры и работающие лица ($5,71 \pm 0,49$, $5,07 \pm 7,15$, $2,96 \pm 5,37$, соответственно, $p = 0,000$).

Ни один из наиболее важных показателей SWM достоверно не коррелирует с субъективными жалобами на усталость, отсутствием восстановления после сна, продолжительностью ночного сна. Была получена корреляция между субъективными жалобами на расстройство памяти и показателями SWMstrat (коэффициент Спирмана = -0,395, $p = 0,000$), SWMtoer (коэффициент Спирмана = -0,351, $p = 0,000$) и SWMbeer (коэффициент Спирмана = -0,349, $p = 0,000$), а у пациентов контрольной группы отмечалось наличие умеренной связи между субъективными жалобами на расстройство памяти и показателями SWMstrat (коэффициент Спирмана = -0,342, $p = 0,027$), SWMtoer (коэффициент Спирмана = -

0,334, $p = 0,000$) и SWMbeer (коэффициент $Spirman = -0,427$, $p = 0,000$).

Мы не обнаружили сильной связи между результатами SWM и показателями тревожности и депрессии по шкале HAD; была получена корреляция количества промежуточных, внутренних и суммарных ошибок с общей оценкой HAD; только в показателях SWMwer наблюдалась зависимость от оценки HADN.

Пациенты с односторонними проявлениями БП допустили больше ошибок: было значительное различие в общем количестве всех (SWMtoer, SWMtoer6, SWMtoer8), промежуточных ошибок (SWMbeer, SWMbeer6, SWMbeer8). По мере генерализации заболевания различия становились все более выраженными с увеличением сложности задачи - количество 6-уровневых общих, внутренних и промежуточных ошибок различалось между I и II ОГ, но не различалось по общему количеству двойных и внутренних ошибок и стратегии тестирования. Частота инициирования задачи у пациентов I ОГ не отличалась от контрольной группы - это различие наблюдалось только по сравнению со II ОГ (SWMtfi4, SWMtfi6, SWMtfi8), при этом время решения задач (SWMmtok4, SWMmtok6, SWMmtok6, SWMmtok8) (SWMmlar6, SWMmlar8) было более длительным у пациентов с ранними стадиями БП и значительно увеличенным в группе пациентов с генерализованными проявлениями заболевания (II ОГ).

Чтобы исследовать зависимость показателей пространственной рабочей памяти от тяжести ЛП, мы провели регрессионный анализ, где мы выбрали показатели SWM в качестве зависимых переменных, а стадию ЛП и тяжесть заболевания в соответствии с UPLVS в качестве независимых переменных, мы обнаружили слабую корреляцию между критериями тяжести заболевания и показателями теста SWM:

На шаге 6 SWMmtok6 - отношение средней силы (коэффициент множественной регрессии $R = 0,372$, $p = 0,00$, соотношение между общей и промежуточной частотой ошибок и тяжестью БП является значительным, но очень слабым. Можно констатировать, что степень тяжести БП существенно не влияет на количество ошибок в тесте на оценку пространственной рабочей памяти. Такие показатели теста SWM, как SWMstrat, SWMdoer, SWMwer не зависели от тяжести

заболевания.

В таблице 3.15 приведены результаты тестирования пространственной рабочей памяти у пациентов с ранними формами БП и контрольной группы.

Таблица 3.15. - Результаты тестирования пространственной рабочей памяти у пациентов с ранними формами БП и контрольной группы

Показатель	Основная группа (n=115)	Контрольная групп (n=42)	р
SWMbeer	38,78±21,57	25,60±14,25	0,000
SWMbeer4	1,22±1,87	0,95±1,38	0,514
SWMbeer6	10,50±9,54	6,21±5,05	0,036
SWMbeer8	27,06±13,89	18,50±9,05	0,000
SWMdoer	2,12±3,63	1,36±2,69	0,046
SWMdoer4	0,00±0,00	0,14±0,35	0,000
SWMdoer6	0,72±1,96	0,07±0,26	0,102
SWMdoer8	1,40±2,35	1,00±2,36	0,019
SWMmtfi4	2419,78±1239,38	1968,87±765,74	0,007
SWMmtfi6	2998,86±1411,20	2561,66±1015,30	0,071
SWMmtfi8	4238,75±3787,08	3218,56±1820,42	0,018
SWMmrla4	18070,92±10327,78	15072,14±5139,78	0,000
SWMmrla6	32501,67±14689,96	23723,11±7082,94	0,000
SWMmrla8	53519,75±21009,56	40502,54±12393,84	0,000
SWMmtok4	1561,01±1015,84	1187,53±477,76	0,000
SWMmtok6	1620,38±747,81	124592±424,15	0,000
SWMmtok8	1838,48±891,96	1342,25±518,40	0,000
SWMstrat	34,86±7,62	32,52±4,87	0,007
SWMtoer	40,30±22,07	23,19±17,87	0,000
SWMtoer4	1,40±1,92	1,17±1,94	0,110
SWMtoer6	10,83±9,64	4,83±5,49	0,000
SWMtoer8	28,07±14,26	17,19±11,62	0,000
SWMwer	3,64±5,75	2,19±4,05	0,009
SWMwer4	0,18±0,76	0,50±1,13	0,017
SWMwer6	1,05±2,41	0,14±0,52	0,006
SWMwer8	2,41±3,68	1,50±2,84	0,024

Примечание: р – уровень статистической значимости различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, мы можем заключить, что уже на ранней моторной стадии БП рабочая пространственная память и зрительно-пространственная ориентация снижаются и ухудшаются по мере прогрессирования заболевания. Кроме того, из

всех показателей теста SWM с тяжестью БП были связаны более медленное выполнение сложных этапов задания и замедление скорости других психомоторных реакций.

Корреляция результатов SWM с другими индикаторами теста CANTAB.

Корреляция результатов SWM с другими тестами CANTAB представлена в таблице 3.16.

Таблица 3.16. - Корреляция общего количества ошибок в SWM с другими переменными когнитивного теста по силе ассоциации у пациентов с ранней стадией БП

Переменные, связанные с общим количеством ошибок в SWM	Коэффициент корреляции	p
OTS среднее время для правильного ответа	-0,549	0,000
OTS задачи, пройденные с первой попытки	0,552	0,000
CRT время реакции выбора	0,466	0,000
RVP количество правильно распознанных последовательностей	-0,434	0,000
SSP самая длинная последовательность повторяется правильно	-0,425	0,000
OTS среднее время до первого выбора	0,424	0,000
PAL стадия	-0,381	0,000
PAL задачи, пройденные с первой попытки	-0,305	0,000
GNT правильно названные объекты	-0,264	0,002
SRM количество правильных ответов	-0,244	0,003

Примечание: p – уровень статистической значимости корреляционной связи

3.11. Результаты Кембриджского теста на рискованное поведение (CGT)

Сравнивая результаты CGT между пациентами основной и контрольной группы, мы обнаружили значительные различия в показателях времени, затраченного на размышление (CGTdelav), времени чтения (CGTdelti) и контроля рискованного решения (CGTriadj), а по другим показателям не наблюдались статистически значимые различия. Результаты теста CGT представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17. - Результаты теста CGT у пациентов с ранней БП и контрольной группы

Показатель	Основная группа (n=115)		Контрольная группа (n=42)		p
	M	SD	M	SD	
Время, затраченное на размышление, CGTdelav	0,30	0,26	0,46	0,32	0,001
Время чтения, мс, CGTdelti	3256,75	1189,20	2283,40	983,73	0,000
Общая пропорция ставки, CGTovprb	0,53	0,14	0,56	0,14	0,306
Качество принятия решения, CGTqdema	0,91	0,12	0,89	0,16	0,399
Контроль рискованного решения, CGTriadj	0,55	0,60	0,11	0,72	0,000
Степень риска, CGTritak	0,56	0,15	0,53	0,23	0,498

Примечание: p – уровень статистической значимости различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов с ранними формами БП затрачивалось больше времени на выбор цвета, а также отмечалась более длительная задержка в выборе суммы ставки (как на восходящей, так и на нисходящей стадиях сумм). Их отношение оценки риска было хуже (CGTriadj), но уровень склонности к риску (CGTritak) не отличался между пациентами с БП и контрольной группой. Испытуемые в обеих группах показали почти одинаковую долю риска от общего количества доступных баллов (CGTovprb), а также не наблюдалось различий по общему качеству их решений.

Были выявлены некоторые корреляции между показателями CGT и тяжестью БП. Так, показатели индекса качества решения (CGTqdema) коррелировали со всеми оценками UPDRS: умеренно коррелировали с оценками когнитивной и повседневной активности UPDRS и слабо коррелировали с общими оценками UPDRS, UPDRS III, UPDRS IV. Другие показатели не коррелировали с общей

оценкой UPDRS, когнитивной подшкалой и моторным статусом. Время чтения (CGTdelta) и доля суммы ставки (CGTovpr) также коррелировали с оценкой ежедневной активности (UPDRS II). Только фактор качества решения CGTqdeма заметно, но слабо коррелировал с моторным статусом (UPDRS III). Оценка риска CGT и факторы риска не коррелировали с какой-либо оценкой UPDRS, но не зависели от оценки функционального статуса пациента UPDRS.

Чтобы исследовать зависимость поведенческой стратегии и показателей качества решений, связанных с риском, от тяжести БП, мы провели регрессионный анализ, в котором мы выбрали показатели CGT в качестве зависимых переменных, а стадию БП и тяжесть заболевания в соответствии с UPDRS в качестве независимых переменных. Мы обнаружили слабую взаимосвязь между критериями тяжести заболевания и показателями теста CGT: коэффициент качества решения был наиболее тесно связан с тяжестью заболевания (коэффициент множественной регрессии $R = -0,203$). Также наблюдалась слабая корреляция между тяжестью БП и показателями контроля рискованного решения CGTriadj, а фактор оценки риска CGTriadj не достигал уровня значимости.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что степень тяжести БП, оцененная по UPDRS и по шкале Хена-Яра, имеет мало общего с качеством стратегий рискованного поведения и принятия решений на ранних стадиях БП.

Корреляция показателей CGT с другими результатами теста CANTAB. При проведении корреляционного анализа было установлено, что показатели CGT наиболее сильно коррелируют с показателями, отражающими скорость психомоторных реакций SWMmtfi6 ($r = -0,653$, $p = 0,000$), SWMmlar6 ($r = -0,570$, $p = 0,000$), SWMmtok6 ($r = 0,504$, $p = 0,000$), CRTmecolat ($r = -0,405$, $p = 0,000$), в меньшей степени с SSP ($r = -0,352$, $p = 0,000$), характеризующим степень внимания и рабочей памяти, показатели семантической памяти (GNT $r = -0,332$, $p = 0,000$). Таким образом, качественный фактор рискованных решений наиболее тесно коррелировал с временем решения теста SWM на более сложных этапах и со скоростью других психомоторных реакций.

3.12. Частота когнитивных нарушений у пациентов с ранней болезнью Паркинсона, диагностированных с помощью компьютерных тестов, и их связь с другими клиническими симптомами

Наиболее распространенными относительными различиями в оценках SANTAB, указывающими на ухудшение показателей когнитивных тестов у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, были: более короткая повторяющаяся последовательность (38,3%), более низкая эпизодическая память / способность к обучению (27,8%) и количество правильно идентифицированных субъектов (26,9%), больше ошибок в рабочей памяти (26,1%), нарушение обработки зрительной информации (26,1%), более медленная разработка поведенческого плана (22,6%) и более длительное восприятие задач (14,7%) меньшее количество правильно решенных задач (13,4%). Стандартизированные значения фактора риска CGTqdem_a для всех пациентов находились в диапазоне [-1; 1].

Суммируя результаты отдельных тестов, мы чаще всего обнаруживали нарушения стабильности внимания и рабочей памяти (38,3%), семантической функции (27%), избирательности внимания (18,3%) по результатам одного теста. Таким образом, различия между когнитивными функциями у пациентов с ранними формами БП и в контрольной группе были выявлены по всем тестам, только показатели оценки отдельных показателей теста CGT, связанных с импульсным контролем, не отличались.

Мы придерживались правила, согласно которому для описания одного домена необходимы результаты как минимум двух тестов. Чтобы оценить внимание и рабочую область памяти, мы выбрали SSPSpan, SWMtoer, RVPtohit; исполнительные функции для домена - OTSprofir, OTSMech, CGTriadj, SWMmtfib; визуальные пространственные функции для домена - SRMNumco, SRMmecolat, SWMtoer; для показателей эпизодической памяти мы выбрали PALMetr, PALstfir, SWMweer. Поскольку мы оценили речевую область только в одном тесте, мы учли его при прогнозировании вероятности возможного перехода в деменцию,

связанную с БП.

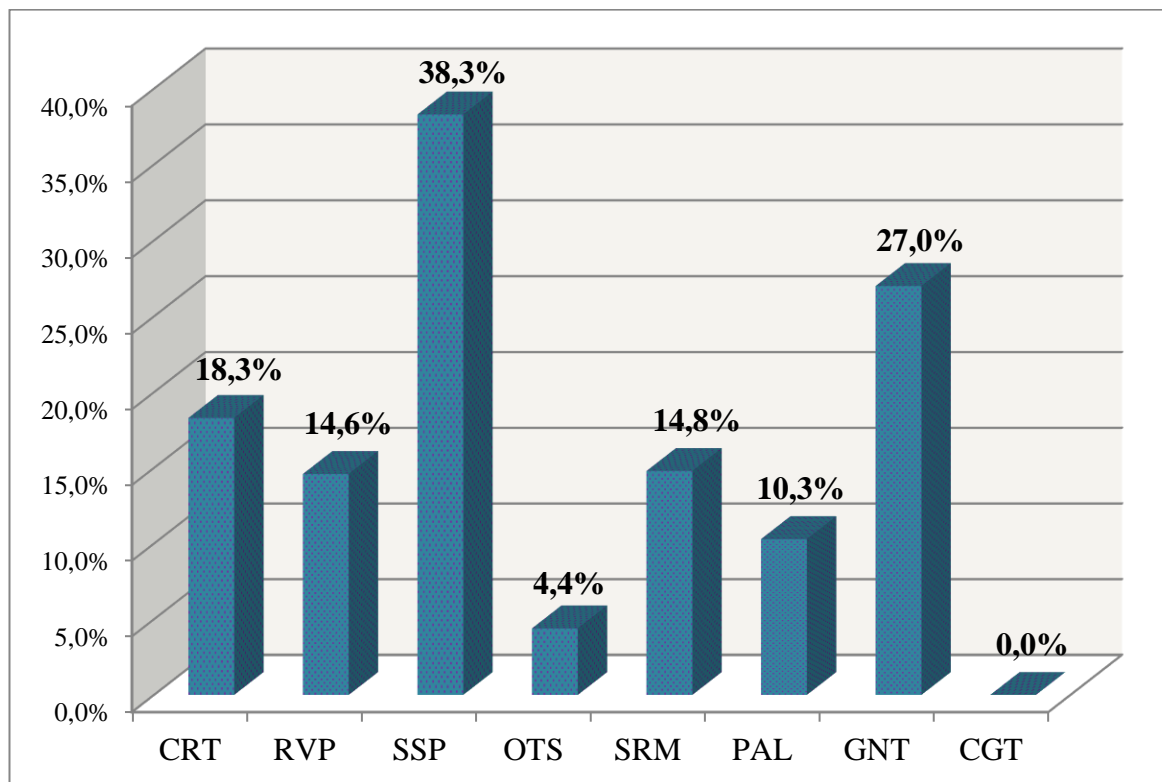


Рисунок 3.2. - Частота ранних когнитивных дисфункций у пациентов с БП, диагностированных с помощью компьютерных тестов

Таким образом, согласно рекомендациям IPMDS [16], 27% пациентов с ранними стадиями БП соответствовали критерию ЛКН для возможного единственного домена; возможные ЛКН чаще всего определялись в области внимания и рабочей памяти, а в области зрительно-пространственных и исполнительных функций возможные ЛКН-БП наблюдались реже. На основании полученных результатов мы пришли к выводу, что расстройство фронто-стриатальных функций - внимание и рабочая память, зрительно-пространственная ориентация и исполнительная функция - преобладает в ранней стадии БП. Более четверти пациентов с ранней стадией БП имеют подозрение на умеренные когнитивные нарушения.

3.13. Характеристика результатов теста батареи SANTAB у пациентов, получающих лекарства от болезни Паркинсона

Взаимосвязь между результатами исследования и препаратами, применяемыми для лечения БП.

1) Избирательное внимание. Пациенты, принимающие дофаминергические препараты, реагировали на стимулы CRT значительно быстрее в тесте на время выбора ответа, чем пациенты, не принимающие дофаминергические препараты ($359,19 \pm 87,76$ мс и $445,33 \pm 150,61$ мс соответственно, $p=0,000$), и с большей вероятностью выбирали правильное направление стрелки ($99,46 \pm 0,68$ и $99,18 \pm 0,72$, $p=0,038$) (таблица 3.18).

Таблица 3.18. - Сравнение результатов теста Santab между пациентами с БП, принимавшими и не принимавшими дофаминергические препараты (ДП)

Прием ДП	N	Тест	M	SD	P	Тест	M	SD	P
да	33	PAL	16,25	4,11	0,310	CRT	359,20	87,77	0,000
нет	67	firmе	15,49	3,65			Mecolat	445,33	
да	33	PAL	2,90	1,67	0,104	CRT	99,46	0,68	0,038
нет	67	Meer	3,52	2,43			tocotr	99,18	
да	33	PAL	2,00	0,49	0,034	RVP	465,70	131,84	0,154
нет	67	Metr	2,28	0,90			Melat	513,53	
да	33	PAL	7,87	0,63	0,020	RVP	0,01	0,01	0,470
нет	67	stage	7,42	0,86			prfal	0,01	
да	33	PAL	4,92	1,03	0,510	RVP	0,57	0,25	0,119
нет	67	stfir	5,04	1,02			prhit	0,49	
да	33	PAL	23,17	13,40	0,001	RVP	246,02	14,78	0,021
нет	67	toerad	42,06	40,74			tocor	239,42	
да	33	PAL	15,96	3,89	0,015	RVP	2,31	2,89	0,452
нет	67	totrad	18,75	8,00			tofal	3,19	
да	33	GNT	21,10	5,46	0,248	RVP	15,35	6,73	0,122
нет	67	tocor	22,34	5,77			tohit	13,25	
да	33	SSP	4,92	1,58	0,001	RVP	11,65	6,73	0,126
нет	67	Span	4,04	1,08			tomis	13,72	
да	33	SSP	10,54	3,54	0,595	OTS	1,20	0,13	0,000
нет	67	toer	10,16	3,88			Mech	1,35	
да	33	SRM	2569,27	1003,89	0,301	OTS	18378,75	10019,70	0,005
нет	67	mecolat	2378,61	944,50			Melatch	27287,23	
да	33	SRM	16,10	1,52	0,009	OTS	13772,65	9109,03	0,030
нет	67	Numco	15,37	1,40			Mecolat	18688,33	
да	33	SWM	29,46	18,94	0,000	OTS	16,85	1,82	0,000
нет	67	beer	45,46	20,98			profir	15,15	

да	33	SWM	2,40	4,61	0,530	CGT	0,33	0,26	0,293
нет	67	doer	1,93	2,76			0,28	0,27	
да	33	SWM	3621,20	970,95	0,087	CGT	3086,85	1045,87	0,196
нет	67	mtfi8	4681,16	4860,57			3378,47	1275,83	
да	33	SWM	27271,19	6093,16	0,000	CGT	0,93	0,09	0,239
нет	67	mlar6	36248,88	17667,7			0,90	0,14	
да	33	SWM	31,79	20,54	0,000	CGT	0,53	0,13	0,975
нет	67	toer	46,40	21,22			0,53	0,15	
да	33	SWM	34,29	3,83	0,448	CGT	0,71	0,64	0,019
нет	67	strat	35,27	9,46			0,43	0,56	
да	33	SWM	4,73	7,63	0,124	CGT	0,57	0,14	0,756
нет	67	weer	2,87	3,77			0,56	0,16	

Время ответа для пациентов, получавших ропинирол, было короче, чем для пациентов, не принимавших ропинирол ($328,03 \pm 15,62$ мс, $p=0,016$), но правильных ответов было меньше ($99,09 \pm 0,76$ и $99,74 \pm 0,72$, $p=0,002$ соответственно). Время ответа для пациентов, принимавших амантадин, было даже короче ($307,15 \pm 38,44$ мс, $p=0,000$) по сравнению с подгруппой дофаминергической монотерапии, а число правильных ответов было оптимальным ($100,00 \pm 0,00$ и $99,21 \pm 0,70$, $p=0,000$) (таблица 3.19).

Таблица 3.19. - Сравнение результатов теста Santab между пациентами с БП, принимающими амантадин, с данными из подгруппы пациентов, принимающих дофаминергические препараты

Амантадин	N	Тест	M	SD	P	Тест	M	SD	P
да	15	CRT	307,15	38,44	0,000	PAL	17,67	3,66	0,108
нет	25	Mecolat	382,85	93,92			15,61	4,20	
да	15	CRT	100,00	0,00	0,000	PAL	2,38	1,58	0,149
нет	25	tocotr	99,21	0,70			3,13	1,69	
да	15	RVP	396,79	22,33	0,001	PAL	1,84	0,39	0,098
нет	25	Melat	497,02	148,57			2,07	0,51	
да	15	RVP	0,01	0,02	0,905	PAL	7,75	0,20	0,201
нет	25	prfal	0,01	0,01			7,52	0,33	
да	15	RVP	0,74	0,24	0,001	PAL	5,20	1,15	0,143
нет	25	prhit	0,49	0,22			4,79	0,96	
да	15	RVP	255,00	16,24	0,003	PAL	19,00	12,62	0,108
нет	25	tocor	241,94	12,27			25,06	13,51	
да	15	RVP	2,60	3,52	0,647	PAL	14,73	3,13	0,108
нет	25	tofal	2,18	2,60			16,52	4,12	

Продолжение таблицы 3.19.

да	15	RVP	19,93	6,39	0,001	SWM	35,60	15,76	0,131
нет	25	tohit	13,27	5,86			beer	26,67	
да	15	RVP	7,07	6,39	0,001	SWM	3076,83	784,90	0,007
нет	25	tomis	13,73	5,86			mtfi8	3868,64	
да	15	OTS	1,24	0,16	0,189	SWM	37,07	17,99	0,234
нет	25	Mech	1,18	0,11			toer	29,39	
да	15	OTS	12249,38	3988,95	0,000	SWM	33,00	2,10	0,048
нет	25	Melatch	21164,83	10718,10			strat	34,88	
да	15	OTS	8837,13	3167,47	0,001	SWM	5,13	9,39	0,808
нет	25	Mecolat	16016,07	10043,43			wer	4,55	
да	15	OTS	16,67	1,80	0,636	CGT	0,44	0,14	0,009
нет	25	profir	16,94	1,85			delti	0,27	
да	15	GNT	21,53	4,34	0,685	CGT	2365,36	423,80	0,000
нет	25	tocor	20,91	5,95			delti	3414,80	
да	15	SSP	5,13	2,00	0,585	CGT	0,88	0,13	0,062
нет	25	Span	4,82	1,38			qdema	0,95	
да	15	SSP	13,07	4,99	0,014	CGT	0,46	0,10	0,006
нет	25	toer	9,39	1,78			ovpr	0,57	
да	15	SRM	2287,77	1028,63	0,193	CGT	1,00	0,78	0,067
нет	25	Mecolat	2697,22	981,45			riadj	0,57	
да	15	SRM	16,80	1,01	0,031	CGT	0,51	0,14	0,067
нет	25	Numco	15,79	1,62			ritak	0,59	

Не было различий в значениях CRT-теста между леводопой и пациентами, получавшими разагилин и не получавшими левагилин.

Средняя продолжительность реакции на стимул, независимо от влияния на моторный статус, тревогу и депрессию, утомляемость и сонливость, умеренно коррелировала с суточной дозой прамипексола ($r=0,492$, $p=0,000$), а количество правильных ответов коррелировало с дозой прамипексола ($r=0,481$, $p=0,001$) и дозой амантадина ($p=0,481$, $p=0,001$). Только частичный коэффициент корреляции показал, что более высокая доза прамипексола была связана с более медленным ответом. Мы не обнаружили существенной связи между средним временем ответа на стимул CRT, правильными ответами или общим числом ошибок с LDE леводопы или разагилином.

Мы пришли к выводу, что амантадин повышает селективность внимания и скорость выбора при ранних формах БП. Прамипексол (в диапазоне выборки нашего исследования) умеренно увеличивает латентность, хотя улучшает качество ответа на стимул, а действие ропинирола является противоположным.

2) Постоянное внимание. Скорость быстрой обработки зрительной информации, оцененная с помощью теста RVP, различалась в разных группах лечения. Сравнение общей когорты дофаминергических пациентов с пациентами, не получавшими лекарственную терапию, выявило несколько лучшие показатели оценки памяти у пациентов, получавших лечение: они правильно отклонили большее число последовательностей ($p=0,021$), но при этом другие показатели существенно не отличались. В группе пациентов, получавших амантадин, наблюдались более лучшие показатели реакции на зрительный стимул ($RVP_{Melat} p=0,001$), общего количества правильных отклонений ($RVP_{tocor} p=0,003$), общего количества пропусков ($RVP_{tomis} p=0,001$). Пациенты, принимающие разагилин, также правильно распознавали больше последовательностей, чем те, которые не принимали его ($RVP_{tohit} p=0,020$), хотя в целевой группе лечения было больше ложных срабатываний ($RVP_{tofal} p = 0,001$), что указывает на более слабый контроль над незначительными стимулами (таблица 3.20).

Таблица 3.20. - Сравнение результатов теста Cantab между пациентами с ранней БП, принимавшими разагилином, и данными из подгруппы пациентов, получающих дофаминергические препараты с контролируемыми факторами для PFS, ESS, HAD, HADN, UPDRS III

Расагилин	N	Тест	M	SD	P	Тест	M	SD	P
да	8	RVP	516,63	146,12	0,675	CRT	412,91	126,85	0,306
нет	25	Melat	490,75	151,77			Mecolat	373,23	
да	8	RVP	0,02	0,01	0,001	CRT	98,75	1,04	0,146
нет	25	prfal	0,00	0,01			tocotr	99,36	
да	8	RVP	0,64	0,15	0,020	GNT	22,38	6,39	0,432
нет	25	prhit	0,44	0,21			tocor	20,44	
да	8	RVP	246,88	12,02	0,196	SSP	4,63	0,52	0,487
нет	25	tocor	240,36	12,16			Span	4,88	
да	8	RVP	4,63	2,62	0,001	SRM	2544,64	849,67	0,621
нет	25	tofal	1,40	2,10			Mecolat	2746,05	
да	8	RVP	17,38	4,07	0,020	SRM	14,63	1,92	0,017
нет	25	tohit	11,96	5,80			Numco	16,16	
да	8	RVP	9,63	4,07	0,020	SWM	28,50	13,13	0,707
нет	25	tomis	15,04	5,80			beer	26,08	

Продолжение таблицы 3.20.

да	8	OTS	1,28	0,05	0,000	SWM	1,13	1,25	0,326
нет	25	Mech	1,15	0,11			2,04	4,02	
да	8	OTS	14873,78	4099,18	0,005	SWM	3262,91	737,49	0,000
нет	25	Melatch	23177,96	11439,19			2992,72	453,85	
да	8	OTS	11555,49	3089,13	0,024	SWM	65537,22	15438,59	0,220
нет	25	Mecolat	17443,45	11088,56			43668,51	7930,63	
да	8	OTS	15,25	0,71	0,000	SWM	2160,98	438,94	0,326
нет	25	profir	17,48	1,78			1298,17	94,14	
да	8	PAL	16,75	3,62	0,384	SWM	1,88	1,55	0,039
нет	25	firtme	15,24	4,37			5,40	7,66	
да	8	PAL	3,79	1,37	0,208	CGT	0,23	0,42	0,736
нет	25	Meer	2,92	1,75			0,29	0,24	
да	8	PAL	2,41	0,29	0,006	CGT	2995,11	991,09	0,213
нет	25	Metr	1,96	0,53			3549,10	1095,50	
да	8	PAL	7,75	0,25	0,201	CGT	0,63	0,08	0,047
нет	25	stage	7,52	0,33			0,55	0,14	
да	8	PALstfir	4,38	0,92	0,166	CGT	0,97	0,04	0,093
нет	25		4,92	0,95			qdema	0,94	
да	8	PAL	30,38	10,93	0,162	CGT	0,94	0,46	0,023
нет	25	toerad	23,36	14,00			0,46	0,50	
да	8	PAL	19,25	2,31	0,432	CGT	0,66	0,07	0,107
нет	25	totrad	15,64	4,21			0,57	0,14	

У пациентов, получавших прамипексол, было более длительным время ответа, чем при монотерапии ропинирол-леводопой ($p=0,024$). Однако введение прамипексола способствовало увеличению количества правильных последовательностей и уменьшению количества ошибок ($p=0,017$), при этом только количество ложных срабатываний было незначительным ($p=0,047$). Более высокая ЛДЭ и более высокая доза ропинирола также прямо коррелировали с более высоким числом ложных срабатываний: связь с LDE была умеренной ($r=0,512$, $p=0,000$), а связь с дозой ропинирола была сильной ($r=0,756$, $p=0,000$). В группе амантадина такой тенденции не было.

Таким образом, общее влияние дофаминергических препаратов на качество обработки зрительной информации является положительным, только по-разному различается степень психомоторного ответа, даже под контролем UPDRS III (исключая влияние на моторный статус), а дофаминергические препараты не оказывают положительного влияния на незначительную блокировку стимула. Амантадин улучшает стабильность внимания и ускоряет психомоторные реакции.

3) Объем внимания. Длительность SSPSpan оказалась большей в группе пациентов с ДП ($4,92 \pm 1,58$ и $4,04 \pm 1,08$, соответственно, $p=0,001$), а по количеству ошибок значимых различий не было. Последовательность SSPSpan у пациентов, принимавших амантадином и разагилин не отличалась от таковой в группе пациентов, принимавших дофаминергические препараты. Длительность SSPSpan обратно коррелировала с LDE ($r=-0,328$, $p=0,025$), большее количество ошибок (SSPtoer) наблюдалось при увеличении дозы прамипексола ($r=0,289$, $p=0,049$), а более высокие показатели SSPMistat для LDE прямо коррелировали с дозами ропинирола и амантадина, и обратно коррелировали с дозами разагилина.

Таким образом, совокупное влияние низких доз дофаминергических препаратов на степень внимания на ранних стадиях БП является положительным, но степень внимания имеет тенденцию к ухудшению с увеличением LDE. Амантадин и разагилин не оказали существенного положительного влияния на результаты теста SSP.

Взаимосвязь между показателями исполнительных функций (планирование и принятие решений) и препаратами, применяемыми в лечении БП. Все показатели OTS оказались значительно лучшими в группе пациентов, получавших дофаминергические препараты. У пациентов, принимавших амантадин, отмечалось значительное уменьшение показателей среднего времени для исправления ответа OTSMelatco для коррекции ответа и среднего времени задержки до первого выбора OTSMelatch, при этом данные показатели умеренно коррелировали с дозой амантадина (OTSMelatco $r=-0,498$, $p=0,000$; OTSMelatch $r=-0,425$, $p=0,003$). Все показатели OTS оказались лучше при использовании разагилина, чем в группе, получавшей дофаминергическую монотерапию. Все результаты теста OTS положительно коррелировали с LDE, хотя увеличение дозы ропинирола было связано с более низким уровнем OTSprofir.

При описании результатов теста CGT в разделе 3.10 мы отметили, что время для обдумывания у пациентов, не принимавших ДП, оказалось дольше, чем в группе пациентов с односторонними проявлениями заболевания, в связи с чем можно предположить, что применение лекарственных препаратов для лечения

пациентов с ранней стадией БП способствует улучшению показателей принятия решений. Изучая данную гипотезу, мы обнаружили, что не было значительных различий в показателях CRTMесolat между пациентами, принимавшими и не принимавшими лечение, при этом у пациентов, принимавших амантадин, наблюдалось значительное сокращение времени для обсуждения, хотя они обычно не были импульсивными (CGTdelav $0,44 \pm 0,14$). Пациенты, получавшие разагилин, имели тенденцию к более высокому риску, но оценка риска была значительно лучше, чем в группе пациентов, принимавших дофаминергическую терапию (CGTriadj $0,94 \pm 0,46$ и $0,46 \pm 0,50$, $p=0,023$). Показатели CGTdelti обратно коррелировали с LDE ($r=-0,338$, $p=0,020$) и дозой амантадина ($r=-0,448$, $p=0,002$). Показатели CGTqdeма обратно коррелировали с дозами LDE ($r=-0,347$, $p=0,017$), амантадина ($r=-0,440$, $p=0,002$) и леводопы ($r=-0,670$, $p=0,000$) и не зависели от дозы агониста дофамина.

Таким образом, мы можем сказать, что дофаминергические препараты улучшают исполнительные функции на ранних стадиях БП: планирование, принятие решений, оценка рисков. У пациентов, включенных в исследование, изменений в тесте CGT, характерных для нарушения контроля импульса, не наблюдалось. Стоит отметить, что LDE у наблюдаемых нами пациентов была низкой, в связи с чем необходимо проведение всестороннего исследования с более широким спектром лекарственных средств, чтобы дополнительно выяснить связи между поведением, связанным с риском, и принимаемыми лекарственными препаратами для лечения БП, поскольку мы обнаружили, что качество принятия решений при рискованном поведении ухудшалось с увеличением LDE.

Взаимосвязь между показателями рабочей и краткосрочной памяти и лекарствами, используемыми для лечения БП. Пациенты, принимавшие лечение, допустили меньше промежуточных ошибок во время SWM-теста рабочей памяти и быстрее выполняли задачу. Количество промежуточных и общих ошибок в SWM прямо коррелировало с LDE ($r=0,462$, $p=0,001$; $r=0,388$, $p=0,007$), а количество внутренних и двойных ошибок коррелировало с дозой прамипексола

($r=0,537$, $p=0,000$; $r=0,553$, $p=0,000$).

Наиболее важные параметры теста PAL для оценки кратковременной памяти оказались несколько лучше при назначении препаратов: достигнуты более высокие показатели PALstage - $7,87\pm 0,68$ и $7,42\pm 0,86$ ($p=0,020$), низкие показатели PALMetr - $2,00\pm 0,49$ и $2,28\pm 0,90$ ($p=0,034$). Не отмечено различий между пациентами, принимавших амантадин, пациентами с дофаминергической монотерапией.

Эпизодическая память была немного лучше у пролеченных пациентов, но четкой связи с LDE не обнаружено. Вполне вероятно, что такие результаты теста PAL были связаны с повышенным вниманием к лекарствам.

Взаимосвязь между показателями зрительно-пространственной ориентации и препаратами, применяемыми для лечения БП. Количество правильных ответов SRM было выше у пациентов, получавших дофаминергическую терапию, чем у пациентов без лечения - $16,10\pm 1,52$ и $15,34\pm 1,40$, соответственно ($p=0,009$). У пациентов, получавших амантадин и разагилин, данные показатели оказались значительно выше, чем в подгруппах с дофаминергической монотерапией, но показатели SRMmesol существенно не отличались. Показатели общего количества правильных ответов умеренно коррелировали с дозой LDE, ропинирола, амантадина. Более короткое время задержки коррелирует с более высокой дозой прамипексола, но более высокая доза леводопы связана с более длительным временем коррекции ответа. Таким образом, показатели зрительно-пространственной ориентации у пациентов, принимавших амантадин и разагилин, были улучшены с помощью дофаминергических препаратов.

Результаты теста называния объектов возрастающей сложности (GNT) не различались между группами. Количество правильных ответов GNT обратно пропорционально коррелировало с дозой прамипексола и непосредственно с леводопой, но без значимой связи с LDE. Основываясь на данных нашего исследования, мы не установили влияние используемых препаратов на показатели семантической памяти.

Подводя итог данному разделу, мы пришли к заключению, что общее влияние препаратов, используемых в лечении ранних форм БП, на результаты когнитивных функций, изученных с помощью компьютерных тестов, неоднородно. Использование дофаминергических препаратов улучшает качество планирования и принятия решений и зрительно-пространственную ориентацию, при этом влияние на рабочую память противоречиво, а на эпизодическую память не ясное. Амантадин улучшает селективность внимания и последовательность и скорость психомоторных реакций (таблицы 3.18; 3.18;).

3.14. Диагностическая ценность компьютерных тестов SANTAB для выявления когнитивных нарушений у пациентов с ранней болезнью Паркинсона

Чтобы определить показатели компьютеризированных тестов оценки когнитивной функции, которые лучше всего описывают когнитивный профиль пациентов с ранними формами ЛП и которые помогают дифференцировать пациентов с БП от пациентов без БП, мы выполнили бинарный логистический регрессионный анализ. Основываясь на значительном соотношении возможностей для выбранных тестовых показателей, мы построили кривую ROC, которая описывает ее способность дифференцировать пациентов с ранними формами БП от пациентов без БП. Используя ту же методологию, мы определили способность показателей когнитивного теста дифференцировать пациентов с односторонними и генерализованными двигательными проявлениями БП. Пороговые значения были получены путем максимизации индекса Юдена, который рассчитывался по формуле: индекс Юдена = чувствительность + специфичность-1. Чтобы исследовать диагностическую ценность и специфичность тестов на когнитивные функции при ранней БП, мы выбрали пациентов с БП в качестве целевой группы, а контрольную группу в качестве отрицательной. На основании данных линейной регрессии и корреляционного анализа мы выбрали переменные, связанные с БП, и нанесли на график кривую ROC для каждой, оценивая площадь под кривой,

направление индикатора, чувствительность и специфичность.

Самая высокая специфичность при сравнении групп пациентов с БП и пациентов без БП была обнаружена в тестах OTS, SSP, GNT, SRM, PAL (площадь под кривой этих тестов превысила 0,8). В группе пациентов с ранней БП при сравнении с пациентами с неранней БП более лучшими оказались показатели OTSMelatco (его площадь под кривой ROC 0,865 (0,803; 0,927) и SSPSpan (самая длинная правильно воспроизведенная последовательность), площадь которой под кривой ROC составила 0,864 (0,804; 0,923), как показано на рисунках 3.3 и 3.4.

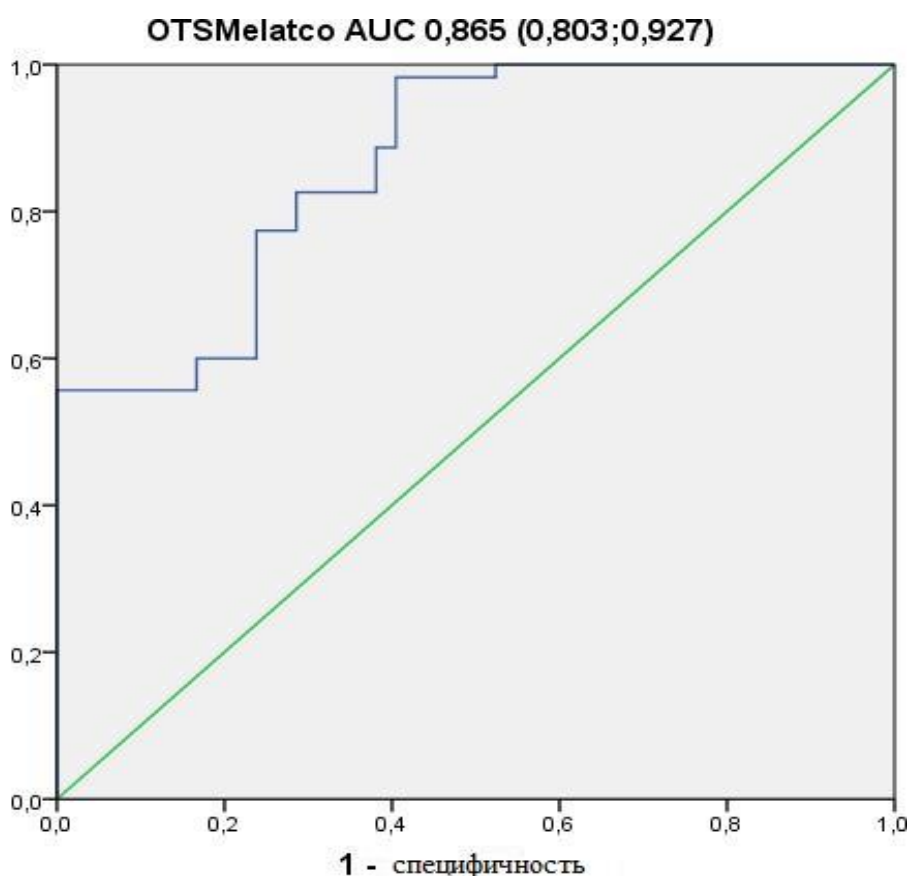


Рисунок 3.3. - Специфичность теста на определение среднего времени для исправления ответа, OTSMelatco

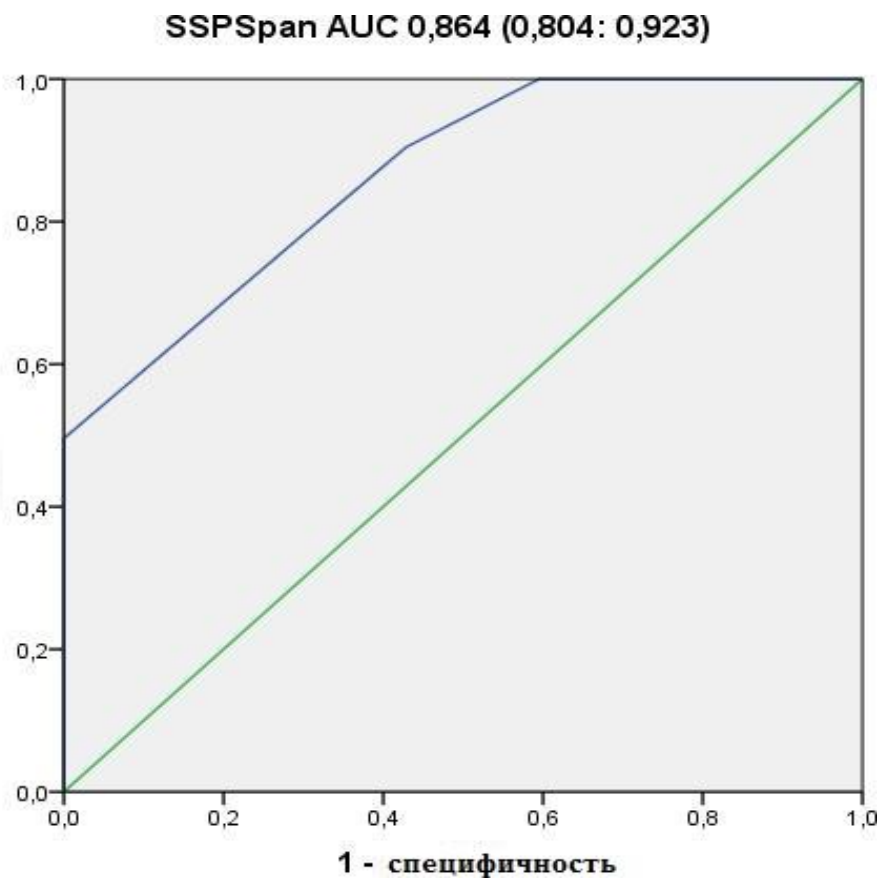


Рисунок 3.4. – Специфичность теста на определение самой длинной правильно установленной последовательности, SSPSpan

Также были обнаружены более лучшие показатели абсолютного числа правильных ответов в тесте GNTtoco, среднего количества успешных попыток в тесте парных ассоциаций (PALMetr), количества успешно решенных задач с первой попытки (PALFirme), среднего времени, затраченного на правильный ответ в тесте на узнавание зрительно-пространственных стимулов (SRMMecolat) и количества правильных ответов (SRMconum).

Когнитивные функции пациентов с ранней БП наиболее значимо отличались от таковых в контрольной группе по самому длинному, правильно повторенному индикатору последовательности теста объема зрительно-пространственной памяти, SSPSpan.

На основании результатов логистической регрессии и анализа ROC, и на основе предыдущих данных из дисперсионного анализа, тесты SSP, OTS, GNT, SRM, PAL хорошо описывают когнитивные функции пациентов с ранней БП и

более точно дифференцируют пациентов с БП и без БП, но могут с большей вероятностью неправильно классифицировать здоровых людей. Чтобы повысить специфичность этих методов диагностики, нам пришлось дополнить модель. Для этого мы поэтапно и вручную выбирали наиболее значимые переменные и построили бинарные модели логистической регрессии, в которых мы рассматривали группу пациентов с БП как независимую переменную (группа 01, где 0 - контроль и 1 - БП), а факторы ковариации - индикаторы теста когнитивной функции и / или другие факторы когнитивной функции: возраст, продолжительность обучения, показатель качества сна по PDSS, показатель сонливости по ESS, показатель усталости по PFS и общий показатель депрессии и тревоги по HAD. Результаты выбора значимых других ковариационных переменных, отражающих клинические некогнитивные симптомы и демографические когнитивные факторы, представлены ниже в таблице и описаны при описании сложной модели.

Модель "Тесты / БП". Чтобы построить набор тестов, важных для диагностики когнитивных нарушений при БП, мы построили бинарные модели логистической регрессии путем поэтапного отбора. Переменные, выбранные по площади под кривой со значительным диагностическим значением ($> 0,7$), стали ковариационными факторами, а прогнозируемым эффектом являлась зависимость от группы БП. Чтобы выяснить, какая комбинация переменных имеет наибольшую точность классификации, т.е. чтобы определить специфичность и чувствительность модели, мы провели анализ ROC-кривых прогнозирующей вероятности модели.

Для окончательного моделирования, основанного на клинических показателях и доступных статистических результатах, мы выбрали переменные PALfirme, SRMconum, OTSMelatch и SSPSpan, но для этой модели оказались незначимой показателю переменной OTSMelatch (критерий Vold $p = 0,055$, отношение шансов равно 1), поэтому мы удалили её. Остались показатели внимания, зрительно-пространственной ориентации, эпизодической памяти и обучения, но исключили индикаторы для прямой оценки исполнительных

функций. Поэтому мы вручную ввели нейрофизиологические показатели поведенческой функции и принятия решений, изначально исключая OTSMelatso (отношение шансов также было равно 1), OTSMech и OTSprofir (низкий коэффициент корреляции, то есть $<0,2$), в связи с чем мы выбрали индекс теста CGT, отражающий контроль рискованного поведения CGTriadj (отношение шансов 3,235; AUC 0,710 (0,611; 0,810)). Мы скорректировали данную модель (модель «Тесты / БП»), в которую включили 4 переменные (PALfirme, SRMconum, CGTriadj и SSPSpan).

Применяемая модель бинарной логистической регрессии хорошо вписывается в данные. При использовании модели для выборочных данных было установлено, что 96,5% пациентов с ранней болезнью Паркинсона и 64,3% без БП были правильно классифицированы. Общая точность классификации 87,9%. Критерий Вольдо показывает, что все регрессоры являются статистически значимыми. Удаление константы не меняет стабильность модели, отсутствует мультиколлинеарность (таблица 3.21.).

Таблица 3.21. - Коэффициенты регрессии прогностической модели Тесты / БП на основе набора компьютеризированных тестов когнитивных функций

Модель «Тесты / БП»	Коэффициент регрессии, В	Стандартная ошибка	Критерий Вольдо	df	p	Отношение шансов Exp (В)	Отношение шансов EXP (В) 95% ДИ	
							Нижний предел	Верхний предел
CGTriadj	1,370	0,397	11,905	1	0,001	3,934	1,807	8,566
SRMconum	-0,686	0,255	7,246	1	0,007	0,504	0,306	0,830
SSPSpan	-0,970	0,251	14,975	1	0,000	0,379	0,232	0,619
PALfirme	-0,204	0,093	4,833	1	0,028	0,815	0,680	0,978

Примечание: БП - болезнь Паркинсона, CGTriadj - коэффициент оценки риска по Кембриджскому тесту на рискованное поведение, SRMConum - количество правильных ответов в тесте на узнавание зрительно-пространственных стимулов, PALfirme - количество успешно решенных задач с первой попытки в тесте на запоминание парных ассоциаций, df - число степеней свободы, критерий p - уровень статистической значимости критерия Voldo

Уравнение, описывающее вероятность БП в разработанной модели

«Тесты/БП», выглядит следующим образом:

$$\text{Ln группы БП / группы контроля} = 1,379 \times \text{CGTriadj} - 0,686 \times \text{SRMconum} - 0,970 \times \text{SSPSpan} - 0,204 \times \text{PALfitrme} + 21,017$$

Более высокие значения переменной CGTriadj увеличивают вероятность того, что у субъекта имеется болезнь Паркинсона. Более высокие значения переменных SRMconum, SSPSpan, PALfitrme увеличивают вероятность того, что у исследуемого нет БП. Однократное увеличение CGTriadj увеличивает вероятность БП в 3,934 раза, уменьшение SSPSpan на единицу увеличивает вероятность БП в 0,379 раза, уменьшение SRM на единицу увеличивает вероятность БП в 0,504 раза, а уменьшение PAL на единицу увеличивает вероятность БП в 0,815 раза.

Возможность присвоения модели «Тесты / БП» была проверена путем построения ROC-кривой возможности прогнозирования и оценки характеристик классификации. Эти результаты представлены на рисунке 3.5 и в таблице 3.22.

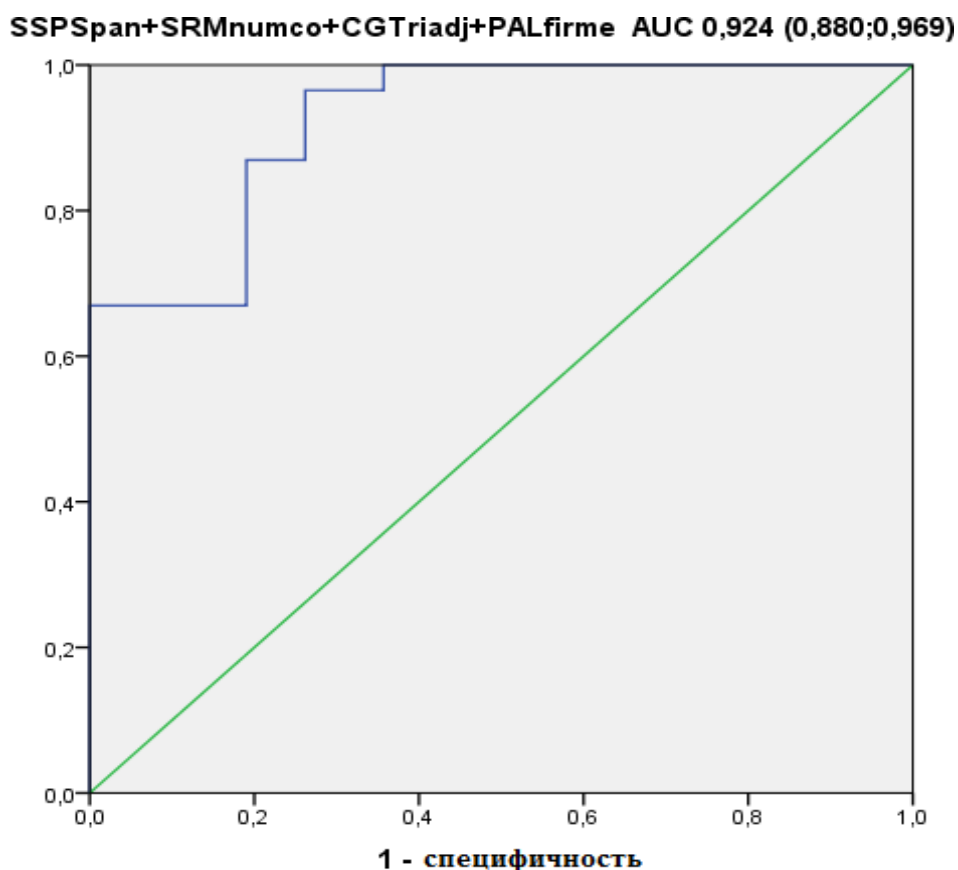


Рисунок 3.5. - Кривая ROC, описывающая разрешающую способность предлагаемой модели «Тесты / БП»

Таблица 3.22. - Классификационные характеристики предлагаемой модели логистической регрессии «Тесты / БП»

AUC (95% ДИ)	Ст. ошибка	P	Чувств- сть	Специф ичность	Точность	Индекс Юдена
0,924 (0,880;0,969)	0,023	0,000	96,5%	64,3%	87,6%	0,608
Примечание: AUC - площадь под кривой ROC						

Как видим, точность и чувствительность классификации разработанной модели хорошие: 87,6% всех субъектов были правильно классифицированы, 96,5% пациентов с БП были отнесены к группе БП. Специфичность выше, чем прогнозировалось отдельными тестами, но все же не высока: только 64,3% субъектов из контрольной группы были правильно отнесены к ней, индекс Юдена составил 0,608. Основываясь на этой модели, мы можем утверждать, что набор компьютеризированных тестов когнитивных функций SSP, SRM, PAL и CGT в нашей выборке позволяет различать пациентов с БП и без БП с точностью 87,6%, когда значения переменных попадают в 95% доверительные интервалы нашего исследования. Разработанная модель, по-видимому, основана на клиническом подходе, поскольку позволяет оценить внимание, пространственную зрительную ориентацию, рабочую память, стратегию принятия решений и поведения, а также обучение, отражая тем самым наиболее характерные показатели когнитивных функций на ранних стадиях БП. Таким образом, мы можем сказать, что набор тестов SSP, SRM, PAL и CGT довольно чувствителен к когнитивным нарушениям, которые возникают при ранних формах БП, но не очень специфичен для БП.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что увеличение показателя HAD, меньшее количество правильных ответов в тесте на узнавание зрительно-пространственных стимулов (SRMconum), более низкое количество успешно завершенных этапов в тесте на запоминание парных ассоциаций (PALstage), более тяжелая стадия БП по Хен-Яру наиболее сильно коррелировали с ранним увеличением показателей PDQ39 (ухудшение качества жизни) у

пациентов с БП. Лечение дофаминергическими препаратами оказывает значительное влияние на показатели сенсорных симптомов (UPDRS 17 + 2) общего количества ошибок в тесте, на оценку пространственной рабочей памяти (SWMstrat), показатели CGTriadj, SSPSpan, CGTovpr, показатели оценки тремора в соответствии с UPDRS 20 и общей оценки качества жизни в соответствии с PDQ39.

Глава 4. Обсуждение результатов

Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению БП. Согласно прогнозируемому исследованию Э.Р. Дорси, к 2030 году число людей с БП увеличится более чем вдвое - до 8,7 миллионов человек старше 50 лет в пяти самых крупных европейских странах (4,1 миллиона в 2005 году) и до 9,3 миллиона человек в десяти крупнейших странах мира (в 2005 году были больны 4,6 миллиона) [68].

На рубеже 20-го и 21-го веков различными учеными изучались причины, по которым моторные симптомы возникают только тогда, когда истощается более половины дофаминергических полосатых нейронов, и какие процессы определяют компенсаторные свойства дофаминергической системы во время премоторной или ранней моторной стадии БП [1, 120, 145, 159]. Тем не менее, со стремительным научным прогрессом, одним из наиболее важных направлений в современных диагностических исследованиях является ранняя диагностика БП до появления двигательных симптомов, которая открыла бы новые возможности для нейропротекции, а также позволила бы гораздо раньше предпринять меры стабилизации патологического процесса и начать оптимальное лечение [28, 29, 33].

В настоящее время клинический диагноз БП, по-прежнему, основан на жалобах больного, данных анамнеза и клинических исследований [127, 178].

В последние десятилетия считалось, что когнитивные нарушения при БП появляются на более поздних стадиях заболевания. Однако, теория Х. Браака, современные визуализационные методы исследования, новые нейрофизиологические и биохимические методы диагностики открыли ранний патологический процесс, лежащий в основе двигательной формы БП. Наблюдаемые расстройства внимания, скорости реакции, решения задач и памяти, которые можно обнаружить на ранних стадиях БП, могут быть причиной субъективных или объективных сложностей при диагностике БП почти у 25% людей.

По мнению большинства авторов, наиболее распространенным типом когнитивной дисфункции на ранней моторной стадии БП является исполнительная

дисфункция, тесно связанная с нарушением внимания и рабочей памяти [103, 129, 135, 140, 141, 146]. Зрительно-пространственные и перцептивные способности также могут быть нарушены, хотя данные клинических испытаний противоречивы [132, 160, 169, 181]. Нарушения зрительно-пространственной ориентации могут наблюдаться до появления двигательных симптомов.

По мнению ряда авторов, нет никаких оснований полагать, что зрительно-пространственная ориентация и конструкционные способности могут быть нарушены на премоторной или доклинической стадии [160, 169]. В то же время по данным голландских исследователей, тесты на пространственную ориентацию и на рабочую память отражают самые ранние когнитивные нарушения, которые можно считать одними из наиболее точных показателей прогнозирования деменции (ОШ 6,8; $p = 0,001$) [163]. Данные выводы также поддерживаются и другими авторами [133, 135]. В экспериментальных моделях БП на животных самым ранним когнитивным нарушением, развившемся раньше, чем моторные симптомы, являлось ухудшение зрительно-пространственной ориентации и связанной с ней поведенческой стратегии [113].

Отдельная и особенно важная область исследований - выявление когнитивных нарушений на ранних стадиях БП (доклинических, возможно, премоторных) - все еще широко обсуждается и испытывает недостаток в чувствительных инструментах. Кроме того, шкалы или вопросники предназначены главным образом для первичного (для ответа на вопрос о наличии когнитивных нарушений и определения степени нарушения) или вторичного отбора (для ответа на вопрос, являются ли КН характерными для БП). В исследованиях БП-КН используется широкий спектр тестов, но нет стандартизированных наборов тестов, специально разработанных для БП, все они носят рекомендательный характер и определяются самим исследователем на основании клинической практики и имеющихся знаний о когнитивном статусе при БП. Таким образом, на ранних стадиях БП рекомендуется проводить большинство тестов на состояние когнитивных функций, импульсного контроля, обучения, памяти, двигательного торможения и зрительно-пространственной ориентации [142].

Для решения поставленных в начале работы задач, мы провели комплексное исследование когнитивных функций у пациентов с ранними стадиями БП с превалированием случаев с односторонними формами заболевания. Мы считаем, что это исследование отражает профиль их когнитивных функций. В исследование были включены только пациенты с диагнозом БП в стадии 1,0-2,0 по Хен-Яру. В большинстве исследований указано, что к ранним формам БП относятся случаи с 1,0-2,5 стадиями заболевания по Хен-Яру, то есть состояние до начала явных проявлений нарушения контроля постуральной функции, но при этом в некоторых исследованиях стадия 3,0 БП также классифицируется как раннее заболевание [116].

Немногие авторы изучают когнитивные расстройства, возникающие при односторонней форме БП. Так как шкала Хен-Яра учитывает только моторные симптомы, которые значительно превосходят сенсорные, сон, настроение, вегетативную дисфункцию и другие немоторные симптомы во время прогрессирования заболевания, возраст является распространенным критерием ранней БП, особенно в когнитивных исследованиях. Средний возраст людей с ранней БП без деменции в нашем исследовании составил $54,57 \pm 9,97$ года, при этом 75,6% были в активном трудоспособном возрасте. В исследованиях ряда авторов возраст пациентов с ранними формами заболевания указывается несколько старше и варьирует от 56 до 68 лет [116, 132, 164], а средний возраст при изучении когнитивных функций составляет около 70 лет и выше. [179]. Большинство авторов отмечают, что пожилой возраст в начале заболевания является независимым фактором риска снижения когнитивных функций у пациентов с БП, поэтому экспериментальные или контрольные исследования в последние годы часто определяют верхний возрастной предел, который обычно составляет 70-75 лет [129], а иногда и нижний предел, когда в исследование не входят лица в возрасте до 30-40 лет. Поэтому при разработке исследования «случай / контроль» мы также сформулировали строгие критерии отбора, так как нашей целью являлось исследование когнитивных нарушений, которые развиваются на самой ранней стадии клинических проявлений заболевания, которая может быть обнаружена с

помощью высокочувствительных компьютерных тестов и впоследствии отслежена. Таким образом, из данного исследования мы исключили лиц в возрасте до 30 лет, а также старше 70 лет.

Функциональное состояние наблюдаемых нами лиц, оцениваемое с помощью унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS), не было тяжелым, средний балл составил $15,98 \pm 9,82$ из 206 возможных. В исследовании CAMPAIGN средний балл по UPDRS у пациентов с ранними формами БП составил 25,9, что согласуется с полученными нами данными в группе пациентов с ранними генерализованными проявлениями БП [179]. В исследовании В. Hanna-Plady et al. [164], опубликованном в США в конце 2006 г., общий средний балл UPDRS составил 30,5, а по данным Н.С.В. Pfeiffer et al. [116] - 36,5 балла. В этих исследованиях более чем у половины пациентов была диагностирована стадия 2,0 и более тяжелая форма БП, в нашем исследовании преобладали пациенты с односторонними проявлениями заболевания.

Важно отметить, что подшкала UPDRS I, которая отражает мышление, поведение и настроение, была оценена у большинства (74,8%) пациентов в 0 баллов, хотя у более трети пациентов при целенаправленном их опросе были установлены нарушения памяти. Мы пришли к заключению, что субъективные жалобы пациентов с ранними формами БП были больше связаны с истинным состоянием когнитивной функции, чем с оценкой подшкалы UPDRS I.

Ухудшение повседневной деятельности у пациентов было обусловлено не только наличием классических моторных проявлений БП (тремор, изменение почерка), но также и сенсорным дискомфортом. Эти особенности в последние годы отмечались различными авторами [111,165], исследовавших пациентов с ранними формами БП. Авторы сообщают, что у данных пациентов наряду с гипосмией или anosмией часто встречаются и изменения вкуса, а наличие запоров наблюдается в 90% случаев. Обнаруженная в нашем исследовании пациентов с БП высокая частота обонятельных нарушений (87,8%) и запоров (85,2%), в целом согласуется с этими данными, но при этом, согласно результатам, жалобы у пациентов с БП и контрольной группы не имели значимых различий.

Моторный статус пациентов в нашем исследовании не был тяжелым и не влиял на правильность решения когнитивных задач, хотя спектр симптомов соответствовал классическому варианту БП: объективно наблюдались брадикинезии и гипокинезии при движениях, вторым по частоте симптомом была ригидность (95,7%), третьим - тремор (86,1%).

При разработке методологии раннего когнитивного скрининга для пациентов с БП мы выбрали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) в качестве скринингового теста, так как мы хотели убедиться в отсутствии деменции у включенных в исследование лиц. Ни у одного из наших пациентов не наблюдались когнитивные нарушения: средний балл по шкале MMSE составлял $29,89 \pm 0,30$, что соответствовало норме. Как уже было описано в обзоре литературы, большинство авторов [109, 123, 132] полагают, что тест MMSE недостаточно чувствителен для выявления ранних когнитивных нарушений, подкорковой и лобной дисфункции, нарушений пространственной ориентации и БП-Д. Однако, согласно предложенным в критериях выявления БП-Д, которые мы описали в разделе литературного обзора, MMSE остается наиболее важным тестом скрининга деменции. Таким образом, мы можем сказать, что мы не включили в исследование пациентов с деменцией. Данные нашего исследования однозначно подтверждают, что шкала MMSE не является достаточно чувствительной для выявления когнитивных нарушений, не связанных с деменцией при БП.

С целью объективного исследования клинических симптомов (утомляемость, сон, качество жизни, сонливость, депрессия и тревожность), мы использовали стандартные шкалы, результаты которых легко сравнить между контрольной группой и больными. Большинство авторов комбинируют как компьютерные, так и неавтоматизированные когнитивные тесты [168, 179].

При изучении результатов исследования когнитивных функций, выделенных в 5 областей, мы должны были принять во внимание, что основные показатели каждого теста напрямую зависят от различных аспектов когнитивной деятельности, таких как тест на внимание, время отклика (RVPMelat, CRTMecolat), избирательность внимания (CRTtocotr, RVPtohit), стабильность (RVPtofal). Тест на

объем зрительно-пространственной памяти (SSP), который описывает количество объектов, которые субъект может одновременно обрабатывать в уме, помогает оценить не только внимание, но и рабочую память, которые, в свою очередь, во многом зависят от состояния дофаминергического и лобностриатального звеньев когнитивного статуса. Ключевые индикаторы некоторых тестов, таких как запоминание парных ассоциаций (PAL) и Кембриджский чулок за одно прикосновение (OTS), могут даже отражать процессы различной биохимической природы и анатомической локализации. Например, при выполнении теста OTS, субъект должен был избрать наиболее подходящую стратегию решения проблем, прежде чем прикоснуться к экрану. Среднее время задержки до первого выбора в тесте OTS (OTSMelatch) отражает продолжительность анализа задачи, скорость принятия решения и среднее время для исправления ответа (OTSMelatco) отражают эффективность поведенческой стратегии (лобностриатальная функция). Количество правильных ответов в тесте на узнавание зрительно-пространственных стимулов (SRMNumco) больше отражает состояние рабочей памяти, а среднее время, затраченное на правильный ответ (SRMMecolat), отражает состояние внимания и зрительно-пространственной ориентации. Таким образом, при обсуждении диагностической ценности тестов мы рассматривали каждый тест в качестве диагностической единицы, а при оценке частоты когнитивных нарушений мы группировали результаты отдельных тестов.

В первой гипотезе мы утверждаем, что **когнитивные функции у людей с болезнью Паркинсона нарушаются на ранней двигательной стадии заболевания.** Мы изучили показатели, отражающие каждую когнитивную область в отдельности.

Внимание. Сравнивая результаты исследования когнитивных функций между группой пациентов с ранними формами БП и контрольной группой, мы обнаружили, что избирательность внимания у пациентов с БП снижается: качественные показатели тестов на время реакции выбора (CRTTocotr, CRTtointr) и время обработки зрительной информации (RVPtohit, RVPtocor) имеют более низкие значения, чем в группе наблюдаемых лиц без БП. В тесте RMP различия

возникли только при углубленном анализе более сложных шагов, но были значительными во всех сферах деятельности. Наши результаты подтверждают данные других авторов [103, 125, 182], которые отмечают, что снижение внимания наблюдается уже на самой ранней стадии БП [103]. Мы обнаружили, что показатели CRTMecolat тесно коррелируют с результатами теста OTS, оценивающего поведенческую стратегию и рабочую память, а также с количеством ошибок в тесте на оценку пространственной рабочей памяти (SWM) и количеством правильных ответов в тесте на оценку пространственной визуальной ориентации (SRM), а также с показателями теста на обработку зрительной информации (RVP). Показатели теста SSP коррелировали со всеми показателями исследования краткосрочной памяти (PAL, SWM), мышления (OTS, SRM) и семантической памяти (GNT). Эти факты свидетельствуют о том, что нарушение концентрации внимания связано с худшим качеством принятия решений и исполнительной функции. Было установлено, что скорость обработки зрительных стимулов у пациентов с ранними формами БП (по тестам RVP, SSP, CRT). Считается, что именно время реакции лучше всего отражает характер внимания у пациентов с БП и часто приравнивается к времени моторной реакции. Согласно результатам нашего исследования, именно объем внимания тесно связан с наличием БП, о чем свидетельствуют показатели самой длинной правильно повторенной последовательности в тесте SSP (SSPSpan). Количество объектов, которые повторяет субъект, также является показателем рабочей памяти. Из всех когнитивных переменных, используемых в нашей работе, этот показатель наиболее тесно коррелировал с БП (коэффициент SSPSpan Eta 0,611), поэтому мы считаем, что нарушение внимания является одним из наиболее важных и ранних когнитивных проявлений БП. По данным голландских ученых, для пациентов с БП характерным является расстройство внимание, которое связано с более высокой вероятностью развития БП-Д (отношение шансов 4.41, $p = 0.006$) [183].

Исполнительная функция. Все результаты исследования функций планирования и принятия решений, оцененные с помощью теста OTS, значительно различались между группами, и ни один пациент не выполнил тест без ошибок.

Меньшее количество решенных с первой попытки задач (OTSProfir) у пациентов с БП указывает на то, что пациенты с меньшей вероятностью разрабатывали стратегию решения задачи заранее, а более высокие показатели теста OTSMech (среднее время задержки до первого выбора) указывает на более ослабленную функцию планирования при сравнении с контрольной группой. Пациенты с БП были более склонны к неудачам и пытались решить задачу без четкого плана. Оба эти показателя дополняют друг друга, но при этом OTSProfir больше указывает на качество времени решения, а OTSMech больше указывает на состояние лобной функции. Пациентам потребовалось больше времени, чтобы проанализировать задачу и разработать план ее решения. Результаты регрессионного анализа показывают, что показатели мышления и принятия решений, оцениваемые по тесту OTS имеют умеренную корреляционную связь с БП. Тест CGT позволил изучить поведенческую стратегию и принятие решений без оценки обучения, так как испытуемые постоянно видели все условия (указанные числа, изменение ставок) на экране, поэтому их не нужно было запоминать и повторять. Тест создает ситуацию, в которой необходимо принимать рискованные решения, поэтому оцениваются импульсивность (CGTdelav), самоконтроль (CGTovpr), оптимальная стратегия оценки риска (CGTriadj), склонность к риску (CGTritak), время принятия решения (CGTdelti) и общее качество решения (CGq). Мы надеялись выявить различия в показателях оценки риска или склонности к риску между группой пациентов с БП и контрольной группой (без БП). Анализ результатов показал, что различия в уровне самоконтроля и склонности к риску между группой пациентов с БП и контрольной группой не имели статистической значимости. При этом у пациентов с БП несколько худшими оказались показатели CGTdelav (время, затраченное на размышление). Коэффициент качества принятия решения значительно не отличался между группами, однако он был более тесно сильно связан с частотой психомоторных реакций, а время на обдумывание было затрачено больше в группе пациентов с БП. Таким образом, мы можем констатировать, что у пациентов с ранними формами БП наблюдаются нарушения со стороны планирования, мышления и скорости принятия решений. Мы не нашли доказательств нарушения

контроля нервных импульсов у пациентов с ранними формами БП. Данные, полученные при исследовании исполнительной функции, совпадают с выводом большинства авторов о том, что ранние формы БП характеризуются наличием синдрома исполнительной дисфункции, который тесно связан с вниманием и нарушением повседневной деятельности. Ранее было установлено, что расстройство функции ЦНС, организации и контроля является краеугольным камнем нарушений когнитивных функций, возникающих при БП. Когортные исследования [111, 118, 149, 160, 169, 179, 184] и исследования "случай-контроль" подтверждают, что на раннем этапе БП затрагиваются различные аспекты исполнительной функции: планирование, торможение, скорость обработки информации, связанная с этим рабочая память и качество внимания, что хорошо отражено в тестах системы CANTAB - TOL более старой версии Лондонской башни [157], более новой версии Калифорнийской башни, в тесте Stockings of Cambridge (SOC) [116], а также в тесте OTS [123], которые использовались в нашем исследовании. Также нами использовался тест CGT, который рядом авторов предлагается для оценки влияния дофаминергических препаратов на уровень контроля [136], но при этом мы не нашли данных по его применению для исследований ранних когнитивных нарушений при БП [107].

Рабочая память и визуально-пространственная ориентация. Результаты теста на оценку рабочей зрительной памяти (SRM) у пациентов с БП отличались от контрольных субъектов: пациентам требовалось больше времени для принятия правильного решения и меньше времени для выполнения задачи. Показатели среднего времени, затраченного на правильный ответ в тесте SRM, тесно коррелировали с БП (коэффициент Eta 0,488), и наиболее полно отражали слабость визуальной пространственной ориентации. Сравнивая результаты теста SRM между группами наблюдаемых лиц с БП и без БП, были выявлены значительные различия по многим показателям, при этом было установлено наличие тесной зависимости общего количества ошибок SWM от наличия БП (коэффициент Eta 0,341). Таким образом, основываясь на полученных нами результатах, мы можем констатировать, что у пациентов с ранними формами БП пространственная

ориентация и рабочая память имеют худшее качество, чем у наблюдаемых лиц без БП. О наличии нарушений памяти также свидетельствуют результаты тестов SSP и OTSProfir, которые были описаны выше. Большинство авторов указывают, что зрительно-пространственные, структурные, прецептивные функции и рабочая память нарушаются на ранней стадии БП [179], хотя ранее они считались показателем деменции. В проведенных недавно исследованиях уделялось особое внимание раннему нарушению рабочей памяти, связанных со зрительной памятью и снижением приоритетов в принятии решений у пациентов с БП [138, 158], что напрямую коррелирует с лобной дисфункцией и, по мнению некоторых авторов, с атрофией гиппокампа (D. Weintraub, 2011) [152]. Для изучения рабочей памяти и визуально-пространственной ориентации авторы используют очень широкий спектр инструментов, который был описан в разделе обзора литературы. При этом часто в научных статьях приводятся обобщенные результаты, а результаты отдельных тестовых показателей даже не сообщаются. Мы не нашли в анализируемой нами литературе комбинированное сочетание тестов SRM и SWM при исследовании пациентов с ранними формами БП. Наш корреляционный анализ тестов показал, что более серьезное расстройство визуально-пространственной ориентации связано с худшим качеством быстрой обработки визуальных стимулов (RVPtohit, RVPtomis, RVPprhit), принятия решений и поведенческих стратегий (OTSprofir, OTSMech, CGTovpr, CGTritpr), задержкой времени отклика выбора (CRTMecolat), но не дублирует результаты тестов Spatial Focus Volume (SSP), Spatial Work Memory (SWM) и Learning (PAL), которые также указывают на объем рабочей памяти. Поэтому мы считаем, что полученные результаты оценки визуальной ориентации и рабочей памяти являются достоверными и значимыми.

По мнению большинства исследователей нейродегенеративной патологии, нарушение рабочей памяти и зрительная пространственная структурная дисфункция на ранних стадиях развития БП в настоящее время больше не вызывают сомнений, а только вызывают споры относительно того, являются ли они самыми ранними когнитивными симптомами. Так, в проведенных в 2013 году исследованиях Li X. et al. [113] в экспериментальных моделях животных на БП,

сообщается, что самым ранним когнитивным нарушением, развивающимся раньше моторных проявлений, является снижение зрительно-пространственной ориентации и связанной с ней поведенческой стратегии. Таким образом, на основании результатов нашей работы и литературных данных мы показали, что ухудшение зрительно-пространственной ориентации и рабочей памяти является характерным для ранней двигательной стадии БП.

Эпизодическая память. Результаты оценки кратковременной памяти, которая, как считается, больше всего страдает во время временной холинергической дегенерации, были изучены с помощью теста на запоминание парных ассоциаций (PAL). Мы обнаружили, что наиболее важным тестовым индикатором эпизодической памяти в тесте PAL считается количество успешно завершённых этапов (PALstage). По данному показателю не наблюдались значительные отличия между наблюдаемыми нами группами ($p = 0,850$). При этом были установлены значительные различия по другим показателям, которые были хуже у пациентов с БП. Так, пациенты контрольной группы в первом испытании справились с более сложными задачами, а пациентам с БП понадобилось для этого больше попыток с совершением большего числа ошибок. Эти показатели лучше отражают согласованность визуально-пространственного внимания. Также, при оценке качества сна в тесте PDSS в первом испытании у пациентов с БП отмечалось меньшее количество завершённых стадий ($r = 0,234$, $p = 0,012$). Общее количество ошибок и попыток у пациентов с БП коррелировало с оценкой домена восприятия PDSS (психоз) - $r = -0,265$, $p = 0,014$; $r = -0,263$, $p = 0,014$, соответственно.

Таким образом, суммируя данные, представленные в этом разделе, параметры эпизодической памяти и показатель длительности образования у пациентов с БП, оцениваемые по тесту PAL, в большей степени напрямую зависели от возраста пациента, депрессии и сонливости, а в контрольной группе больше зависели от качества сна. Результаты теста PAL у пациентов обеих групп также зависели от утомляемости.

Речь. Мы исследовали семантическую память более сложных понятий, используя тест называния объектов возрастающей сложности (GNT). Мы

обнаружили, что результаты теста GNT оказались хуже в группе пациентов с ранними формами БП и значительно отличались от результатов контрольной группы. Основываясь на результатах дисперсионного анализа, оценка GNT была умеренно связана с зависимостью от группы БП и, таким образом, может считаться значимым показателем.

Расстройства семантической памяти были также обнаружены и другими авторами [108, 143, 175].

Таким образом, сравнивая результаты компьютеризированного исследования пациентов с ранней БП и контрольной группы, мы обнаружили наличие когнитивных нарушений у пациентов с БП.

Во второй части нашей работы мы выдвинули гипотезу, что **у пациентов с ранней болезнью Паркинсона преобладают нарушения внимания, рабочей памяти и скорости психомоторных реакций**. Чтобы исследовать гипотезу о том, что дисфункция лобной коры преобладает на начальной клинической стадии заболевания, мы сравнили результаты тестов у пациентов с односторонними и генерализованными проявлениями БП с проведением дисперсионного анализа.

Мы обнаружили, что уже на ранней двигательной стадии БП нарушается оперативная обработка визуальной информации, выделение значительных раздражителей, а также отбор и блокировка незначительных раздражителей. По мере развития БП психомоторные реакции замедляются, а дефицит внимания уменьшается еще больше - при более сложных задачах пациенты с генерализованными проявлениями БП теряют свое внимание быстрее, чем пациенты с односторонними моторными проявлениями. Оценивая результаты, можно констатировать, что характер данных нарушений зависит от генерализации и прогрессирования заболевания. Частота психомоторных реакций зависит от прогрессирования заболевания, но при этом нарушение внимания не может быть обусловлено только прогрессированием не когнитивных симптомов БП, поэтому у нас есть основания отнести его к независимому клиническому симптому ранней БП.

Оценивая различия в показателях тестов OTS и CGT, мы обнаружили, что

ухудшение таких показателей лобных исполнительных функций, как принятие решений и планирование, характерно для ранней стадии БП, и усугубляются по мере прогрессирования заболевания. На ранних стадиях развития болезни прогрессирование не является единственным фактором, влияющим на качество мышления и скорость принятия решений - эти когнитивные функции связаны с депрессией и утомляемостью, характерными для БП. При генерализации моторных симптомов частота психомоторного ответа продолжает снижаться, но при этом показатели качества принятия решений в тесте OTS не различаются между пациентами с односторонними и генерализованными проявлениями БП. Таким образом, влияние генерализации процесса на данные показатели не является статистически значимым.

S.W. Браун отмечал, что у пациентов с ранними формами БП наблюдается нарушение исполнительной функции (2006), а позже автор обнаружил, что время решения задачи особенно удлиняется из-за задач, требующих концентрации внимания (2012) [126]. Этот факт был также замечен нами: показатели OTSMelatch и OTSMelatco оказались выше у пациентов с односторонними проявлениями БП, при этом генерализация заболевания оказала более сильное влияние на время решения задачи.

Исследование рабочей памяти и зрительно-пространственной ориентации у пациентов с ранними односторонними и генерализованными проявлениями БП было основано на сравнении результатов теста SSP и SWM. Мы обнаружили, что зрительно-пространственная ориентация и рабочая память снижаются на ранней моторной стадии БП и ухудшаются по мере прогрессирования заболевания, хотя число ошибок на этом этапе заболевания не выше, чем в контрольной группе, а показатели рабочей памяти не отличаются между группами. Количество правильных ответов в тесте на узнавание зрительно-пространственных стимулов (SRMconum) у пациентов с односторонними проявлениями БП больше зависели от состояния рабочей памяти и оказалось ниже, чем в контрольной группе, но не отличалось от таковых показателей в группе пациентов с ранними генерализованными проявлениями БП. Показатели среднего

времени, затраченного на правильный ответ (SRMMecolat), зависят от состояния зрительно-пространственной ориентации и оказались значительно выше в группе пациентов с генерализованными проявлениями БП. Таким образом, мы можем сказать, что рабочая память и зрительно-пространственная ориентация снижаются уже на ранней моторной стадии БП и ухудшаются по мере прогрессирования заболевания, но это больше связано с дефицитом внимания, поскольку общая стратегия SWM на начальной стадии заболевания не отличается от группы наблюдаемых лиц без БП (контрольная группа). Показатели зрительно-пространственной ориентации ухудшаются во время ранней генерализации патологического процесса, в связи с этим, вероятнее всего, расстройства рабочей памяти возникают раньше. Большинство авторов утверждают, что планирование времени также напрямую зависит от состояния рабочей памяти, и что его ухудшение является одним из ранних проявлений БП [108, 135].

При сравнении результатов изучения **эпизодической памяти** с помощью теста на запоминание парных ассоциаций (PAL) между группами пациентов с односторонними и генерализованными проявлениями БП, мы пришли к выводу, что для ранней стадии БП не является характерным полное нарушение эпизодической памяти - на качество запоминания и учебного процесса сильнее влияют ухудшение внимания и состояние рабочей памяти.

Семантическая память. Пациенты с односторонними проявлениями БП, независимо от состояния утомляемости, сонливости, продолжительности исследования и возраста, меньше дали правильных ответов в тесте PAL и допустили больше ошибок, чем лица из контрольной группы (без БП), но при этом они ошибались меньше, чем пациенты с генерализованными проявлениями БП. При изучении взаимосвязи между показателями семантической памяти и тяжестью заболевания с помощью регрессионного анализа коэффициент детерминации GNT_{toco} (абсолютное количество правильных ответов) составил 0,054. Таким образом, расстройство семантической памяти, согласно результатам теста GNT, характерно для ранней моторной стадии БП и ухудшается по мере прогрессирования заболевания, но тяжесть самой БП не определяет расстройство

данной когнитивной функции. Полученные нами данные подтверждаются и другими авторами [121, 164].

Таким образом, мы обнаружили, что на стадии 1,0 по шкале Хен-Яра у пациентов с БП преобладали нарушения внимания, рабочей памяти и скорости психомоторных реакций. Нарушение исполнительной функции больше связано с планированием времени, ухудшением качества эпизодической памяти - снижением внимания и избирательности. Для самой ранней стадии БП, по нашим данным, не характерны тяжелые нарушения эпизодической памяти. На самой ранней стадии БП мы также определили расстройство семантической памяти, но поскольку мы оценивали речевую способность только с помощью одного теста, потребуется более детальное изучение данной функции.

Частота когнитивных нарушений. Мы обнаружили, что в группе пациентов с ранними формами БП чаще наблюдались расстройства со стороны показателей объема пространственного внимания (38,3%), эффективности рабочей памяти (27,8%), количества названных объектов (26,9%), избирательности внимания (26,1%), чтения (22,6%) и времени выбора ответа (18,3%), скорости и качества зрительно-пространственной ориентации (18,3%), логики принятия решений (18,26%) и времени исполнительной функции (14,7%). Результаты исследований подтвердили данные дисперсионного анализа, которые косвенно показали, что показатели объема и избирательности внимания и рабочей памяти наиболее тесно связаны с БП.

Критерии легких когнитивных нарушений (ЛКН) для возможного единственного домена, сформулированные в рекомендациях рабочей группы Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движения (IPMDS), соответствовали наблюдаемым нами пациентам с ранними формами БП в 27% случаях. По мнению J.G. Goldman и I. Litvan (2011), частота ЛКН-БП, обнаруженная в разных исследованиях, колеблется от 20% до 50% [132]. Таким образом, наш результат, согласно критериям отбора, согласуется с выводами большинства авторов.

Согласно нашим данным, чаще потенциальные ЛКН наблюдаются в области

внимания и рабочей памяти (14%), реже в области зрительно- пространственной функции (7%) и исполнительной функции (6%).

Изучив взаимосвязь между показателями внимания и рабочей памяти и обычными показателями степени тяжести БП (шкала Хен-Яра, оценка функционального состояния, продолжительность заболевания), мы обнаружили наличие значительной связи между ними. Так, показатели объема внимания и рабочей памяти (SSP) достоверно отрицательно коррелировали со стадией БП по Хен-Яру, продолжительностью заболевания от появления симптомов и временем от постановки диагноза БП по общему показателю UPDRS, а также с показателями суточной активности и моторного статуса, но не коррелировали с оценками когнитивных подшкал. Показатели зрительной и пространственной рабочей памяти (SRM, SWM) коррелировали со стадией БП, степенью тяжести нарушений функционального статуса в соответствии с UPDRS, суточной активностью, оценками моторных подшкал и слабо коррелировали с продолжительностью БП от момента появления субъективных симптомов. Только показатели зрительной памяти коррелируют с когнитивной подшкалой. Таким образом, ухудшение зрительно-пространственной памяти является независимым симптомом, характерным для ранней стадии БП, усугубляющимся по мере прогрессирования заболевания.

Только показатели эффективности OTSMelatco и OTSMelatch, которые описывают скорость принятия решений и скорость планирования, коррелировали с функциональным состоянием в соответствии с UPDRS, ежедневной активностью (подшкала UPDRS II) и состоянием моторного статуса (подшкала UPDRS III). Только показатели времени принятия решения (OTSMelatch) коррелировали с оценкой UPDRS I (настроение и интеллект), тогда как другие показатели не коррелировали с данной подшкалой. Показатели качества решения в тесте OTS не коррелировали с функциональным статусом пациента, но показатель качества риска (CGTqdema) коррелировал со всеми оценками UPDRS. Показатели импульсивности и самоконтроля не зависели от тяжести БП. Показатели продолжительности времени от момента постановки диагноза БП прямо

коррелировали с показателями среднего количества попыток до выбора правильного ответа. Таким образом, мы можем сделать вывод, что, хотя качество решений и планирования, не связанных с риском, и уровень краткосрочной памяти при ранней БП не имеют прямой связи с тяжестью заболевания (по шкале UPDRS), скорость мышления и скорость принятия решений, определяющие состояние функции ЦНС, напрямую связаны с тяжестью БП (по шкале UPDRS) и бременем моторных симптомов. Наличие связи между лобными симптомами и тяжестью заболевания было также установлено и другими авторами [108]. При исследовании эпизодической памяти мы обнаружили, что только один специфический для нее показатель PALStage (количество успешно завершенных этапов) умеренно коррелировал с выраженностью тремора (подшкала UPDRS 20) и оценкой суточной активности (UPDRS II).

Изучив связь между показателями теста PAL и различными моторными проявлениями БП, мы обнаружили, что расстройство семантической функции у пациентов с ранней стадией БП является независимым от тяжести заболевания фактором. Эти данные совпадают с результатами G.G.Brown, V.Hanna-Plady [164], D.A. Copland [124] и других ученых. Большинство авторов связывают когнитивную дисфункцию с более частыми вегетативными симптомами, в частности с ортостатической гипотензией [114].

Связь между когнитивными нарушениями и латерализацией моторных симптомов. В нашем исследовании клинические типы БП были следующими: у 62 пациентов (53,9%) преобладал тремор, у 49 (42,6%) ригидность, а у 4 пациентов (3,4%) наблюдалось сочетание симптомов моторных нарушений (тремор, ригидность, брадикинезия). Большинство авторов, изучая влияние латерализации, классифицируют пациентов по преобладанию симптомов справа или слева [170]. В нашей работе мы разделили пациентов в соответствии с латерализацией двигательных симптомов относительно преобладающей стороны тела, основываясь на том факте, что именно локализация корковых функций определяет доминирование какой-либо стороны тела [115].

Мы обнаружили наличие корреляционной связи с различными моторными проявлениями только в трех показателях теста (OTS, SRM, PAL). При этом наиболее значимой была связь с показателями функции планирования и принятия решений. Пациентам с более тяжелой брадикинезией потребовалось больше времени для выбора правильного ответа при решении задачи.

В ходе исследования мы пришли к выводу, что имеется взаимосвязь между показателями времени планирования и скоростью мышления, а также нарушением зрительно-пространственной ориентации, а связь когнитивных показателей с тремором невелика и чаще носит недофаминергический характер, что совпадает с данными литературы. Показатели качества исполнительной функции не коррелировали с выраженностью двигательных симптомов. Ухудшение пространственной ориентации было связано с преобладанием моторных симптомов на недоминантной стороне, а показатели стратегии решения задач коррелировали с выраженностью моторных симптомов на доминантной стороне тела, но при этом мы не обнаружили наличие связи между латерализацией моторных симптомов и когнитивными нарушениями на ранних стадиях БП. Эти данные согласуются с данными, описанными в литературе [106, 172]

Таким образом, изучая гипотезу о взаимосвязи между когнитивной функцией и тяжестью БП, мы пришли к выводу, что раннее ухудшение внимания, рабочей памяти и исполнительной функции у лиц с болезнью Паркинсона без проводимого лечения напрямую зависит со стадии заболевания, тяжести по шкале UPDRS и выраженности моторных симптомов.

Результаты исследования эпизодической памяти, поведенческих стратегий, связанных с риском, и семантической памяти не зависели от тяжести БП. Нарушение исполнительной функции и зрительно-пространственной ориентации на ранних стадиях заболевания в большей степени связано с брадикинезией и ригидностью, чем с тремором.

В нашем исследовании показатели принятия решений и планирования, интенсивности и объема внимания, эпизодической памяти и семантической функции значительно коррелировали с общей оценкой HAD и депрессией (HADD),

а показатели времени решения задач коррелировали с показателями HADN (тревожность). Мы не обнаружили такой закономерности в контрольной группе, поэтому наблюдаемые нарушения функций самоконтроля, внимания и памяти у пациентов с БП мы склонны связывать с наличием депрессии, характерной для данного заболевания.

Таким образом, факторы, влияющие на когнитивные функции, различаются у пациентов с БП и без неё, а общий когнитивный статус зависит от взаимодействия различных клинических и демографических факторов. Результаты нашей работы подтверждают необходимость объективной оценки показателей утомляемости, депрессии, качества сна и сонливости, прежде чем исследовать когнитивные функции у пациентов с ранней БП.

По нашим данным, на качество жизни пациентов с ранней БП без деменции больше всего влияют нарушения семантической памяти, поведенческой стратегии (контроль импульсивности, выбор в рискованных ситуациях и качество принятия логических решений) и зрительно-пространственной ориентации. Эти данные не противоречат взглядам других авторов.

Основываясь на наших результатах, наиболее тесную связь с показателями ухудшения качества жизни у пациентов с ранней БП по шкале PDQ39 имеют такие переменные, как: депрессия (HAD), более слабая зрительно-пространственная ориентация, память, меньшая продолжительность внимания, неадекватная оценка риска и импульсивность, более тяжелая стадия БП по Хен-Яру, тремор и сенсорные симптомы (боль, обонятельные и вкусовые нарушения), а качество жизни оказалось лучше у тех пациентов, которые принимают дофаминергические препараты и имеют более высокий уровень образования. Тот факт, что когнитивные нарушения занимают равное место среди других ранних клинических проявлений БП, напрямую связанных с качеством жизни пациентов, является, на наш взгляд, важным моментом для клиницистов при разработке стратегии диагностики и лечения.

По нашим данным, препараты, используемые в лечении БП, имеют разное влияние на когнитивные функции. В этом исследовании режим лечения

пациентов не изменился, поэтому мы приняли во внимание различия между группами. Средняя эквивалентная доза леводопы (LDE) была небольшой ($145,18 \pm 161,44$ мг/сут), подгруппы были небольшими, что делает результаты более показательными. Их можно уточнить, расширив исследуемую выборку, сравнив более крупные группы монотерапии друг с другом и повторив тесты в динамике. Существуют доказательства того, что использование дофаминергических препаратов на ранних стадиях БП может оказывать как положительное [122, 180], так и отрицательное влияние на когнитивные функции [125].

В нашем исследовании у пациентов с ранней формой БП качество принятия решений на фоне рискованного поведения ухудшалось с увеличением LDE, но более детальное изучение связей между поведением, основанным на риске, и лекарственными препаратами, используемыми в лечении БП, можно было бы провести в более широком исследовании с большим спектром используемых препаратов.

Тесты SANTAB были предложены еще более 20 лет назад для мониторинга эффективности препаратов для лечения БП: после прекращения приема леводопы наблюдалось более медленное время ответа. Мы наблюдали, что амантадин повышает селективность внимания и скорость выбора на ранних стадиях БП.

Мы пришли к заключению, что общее влияние препаратов для лечения БП на показатели когнитивных функций, исследованных с помощью компьютерных тестов, неоднородно. Использование дофаминергических препаратов улучшает качество планирования и принятия решений и зрительно-пространственную ориентацию, при этом их влияние на состояние рабочей памяти противоречиво, а на состояние эпизодической памяти неясно. Амантадин улучшает селективность внимания и последовательность и скорость психомоторных реакций. Мы не установили наличие связи между использованием наркотических средств в лечении БП и изменением семантической памяти. Вполне вероятно, что комплексное широкомасштабное исследование поможет выявить связь между использованием лекарственных средств на ранних стадиях БП и когнитивными функциями.

При исследовании диагностической ценности компьютеризированных тестов, мы обнаружили, что наличие когнитивных дисфункций у пациентов с ранними формами БП наиболее точно обнаруживается с помощью тестов SSP, SRM, OTS, которые характеризуют состояние внимания, рабочей памяти и исполнительной функции. Все тесты, использованные в нашем исследовании, выявили существенные различия, но лучшую дифференциацию между пациентами с ранней БП и без БП удалось провести с помощью тестов SSP, оценивающего пространственное внимание, OTS, отражающего скорость разработки поведенческой стратегии, GNT, оценивающего состояние семантической памяти, PAL и SRM, оценивающих состояние зрительно-пространственной ориентации. Набор тестов CANTAB, разработанный в 2012 году CamCog Corporation для исследования пациентов с БП и моторными нарушениями, включает 4 теста (OTS, PAL, SWM, CGT), которые были использованы в нашем исследовании.

Наилучшая чувствительность (90,4%) и точность (84,1%) наблюдались в тесте SSP на оценку зрительно-пространственной памяти, чувствительность и точность других упомянутых тестов также были хорошими. Однако эти тесты оказались неспецифичными (специфичность SSP составила всего 57,1%, хотя отношение шансов было значимым - 0,154 (0,112; 0,178)). Таким образом, данные тесты хорошо описывают когнитивные функции пациентов с ранними формами БП и позволяют лучше дифференцировать пациентов с БП от лиц без БП, но при этом могут чаще ошибочно классифицировать здорового человека от больного. Новость о том, что эти тесты не являются специфическими для БП, не была неожиданной: они являются чувствительными инструментами для когнитивных нарушений и, следовательно, не специфичными для заболевания.

Чтобы повысить специфичность, мы сгруппировали тесты, а затем дополнили диагностический набор показателями, сильно связанными с заболеванием. Наиболее ценной комбинацией тестов с диагностической точки зрения были SSP, SRM, PAL и CGT (чувствительность - 96,5%, точность - 87,9%).

Полученная модель представляется клинически обоснованной, поскольку она позволяет оценить внимание, зрительно-пространственную ориентацию,

рабочую память, принятие решений и поведенческую стратегию, и поэтому отражает наиболее характерные показатели когнитивной функции у пациентов с ранней БП. Продолжительность этих тестов составляет 30-40 минут, что соответствует общей продолжительности тестирования, предлагаемой IPMDS. Olde Dubbelink K.T. с соавторами, отмечают, что тест SSP хорошо подходит для наблюдения пациентов с ЛКН-БП и позволяет определить переход в деменцию [155].

Таким образом, когнитивные функции достаточно полно можно исследовать с помощью специальных нейропсихологических тестов с использованием стандартизированной компьютерной программы, разработанной в Кембриджском университете (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB eclipse 3.0.0). Поэтому мы надеемся, что работа будет иметь практическое значение и поможет сформировать дальнейшую стратегию исследования когнитивных функций. Возможно, исследования когнитивной функции во время премоторной стадии БП откроют двери для нейропротективного лечения. В то же время, после выявления когнитивных нарушений у пациентов с ранней болезнью Паркинсона, мы рекомендуем рассмотреть вопрос о необходимости проведения дополнительного медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий и терапии когнитивных нарушений с учетом современных алгоритмов и рекомендаций.

Выводы

1. По результатам компьютерных тестов когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона нарушаются на ранней моторной стадии заболевания по сравнению с когнитивными функциями у лиц контрольной группы; нарушения внимания, рабочей памяти и скорости психомоторных реакций преобладают у пациентов с ранней болезнью Паркинсона. Легкие когнитивные нарушения в одной области были обнаружены у 27% пациентов с ранней БП [1-А; 6-А;7-А;8-А;16-А].

2. Выраженность нарушений внимания, рабочей памяти и исполнительной функции у пациентов с ранней болезнью Паркинсона без проводимого лечения напрямую зависит от стадии заболевания, тяжести болезни Паркинсона (по шкале UPDRS) и бремени моторных симптомов. Результаты исследования эпизодической памяти, поведенческих стратегий, связанных с риском, и семантической памяти не коррелируют с тяжестью болезни Паркинсона [2-А; 3-А; 5-А;12-А].

3. Показатели состояния внимания и поведенческих стратегий у пациентов с ранней болезнью Паркинсона без деменции коррелируют с показателями утомляемости, рабочей памяти, возрастом и уровнем образования, а показатели кратковременной памяти коррелируют с возрастом, уровнем депрессии и качеством сна. Когнитивные функции у наблюдаемых лиц из контрольной группы по данным компьютерных тестов, в наибольшей степени зависят от возраста, уровня образования и качества сна [4-А; 6-А;10-А].

4. Когнитивные нарушения при ранней болезни Паркинсона без деменции негативно отражаются на качестве жизни. Нарушения семантической памяти, зрительной и пространственной ориентации, избирательности внимания, последовательности и поведенческих стратегий оказывают наибольшее влияние на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Прогнозируемое качество жизни у пациентов с ранней болезнью Паркинсона зависит от выраженности когнитивных нарушений, депрессии, сенсорных нарушений, тремора и стадии заболевания [4-А;13-А;14-А].

5. Компьютеризированные тесты, используемые в работе, подходят для диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ранней болезнью Паркинсона.

Тесты, отражающие внимание, исполнительную функцию, рабочую, семантическую и эпизодическую память, позволяют наиболее точно дифференцировать раннюю болезнь Паркинсона от других непаркинсонических заболеваний. Диагностическая ценность набора компьютеризированных тестов когнитивных функций для дифференциации пациентов с ранней болезнью Паркинсона повышается при дополнительном их исследовании по шкале оценки качества сна при болезни Паркинсона [6-А;8-А;15-А].

6. Препараты, применяемые для лечения пациентов с ранней болезнью Паркинсона, имеют разное влияние на когнитивные функции. У пациентов, принимающих дофаминергические препараты, наблюдаются более лучшие показатели оценки планирования и принятия решений и зрительно-пространственной ориентации, а у пациентов, принимающих амантадин, наблюдаются лучшие показатели в оценке избирательности, стабильности внимания и скорости психомоторных реакций [3-А; 4-А;9-А;11-А;].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. При ранней диагностике болезни Паркинсона рекомендуется изучить когнитивные функции пациентов, особенно внимание и рабочую память, зрительно-пространственные и исполнительные функции, так как они нарушаются на самой ранней моторной стадии заболевания и являются независимым показателем тяжести болезни Паркинсона.

2. Тест MMSE не отражает ранние когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. Поэтому для ранней диагностики когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендуются тесты SSP, SRM, OTS, GNT, PAL, отражающие внимание, исполнительную функцию, рабочую, семантическую и эпизодическую память.

3. При ранней диагностике болезни Паркинсона рекомендуется исследовать состояние внимания, рабочей и эпизодической памяти и исполнительной функции с помощью тестов SSP, SRM, PAL и CGT, а также оценивать качество сна по шкале PDSS.

4. Перед исследованием когнитивных функций у пациентов с ранней болезнью Паркинсона необходимо объективно оценить последствия утомляемости, депрессии, беспокойства и сонливости.

5. Тесты батареи CANTAB OTS, SRM, CGT, SSP, отражающие принятие решений и планирование, а также поведенческую стратегию, основанную на риске, рабочую память, зрительно-пространственную ориентацию и внимание, подходят для оценки влияния лечения пациентов с болезнью Паркинсона и поэтому могут быть рекомендованы для мониторинга эффективности лечения.

Список литературы

1. Активность нейронов субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона [Текст] / Е.М. Белова [и др.] // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 4. – С. 50-59.
2. Анализ взаимодействия генов нейронального апоптоза в ассоциативной генной сети болезни Паркинсона [Текст] / М.А. Янкина [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 153-160.
3. Анализ причин смерти у больных болезнью Паркинсона [Текст] / Н.А. Амосова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 6. – С. 70-72.
4. Анализ уровня экспрессии генов гистаминергической системы на ранней симптомной стадии болезни Паркинсона [Текст] / Е.И. Семенова [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т.19, №4. – С. 105-106.
5. Ананьева Л.Ю. Немоторные симптомы болезни Паркинсона [Текст] / Л.Ю. Ананьева, Е.Д. Кузьминых, М.М. Ермакова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №6. – С. 11-11.
6. Аралбаева А.Д. Болезнь Паркинсона [Текст] / А.Д. Аралбаева, С.У. Каменова, К.К. Кужыбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – №1. – С.199-201.
7. Арефьева А.П. Речевые нарушения при болезни Паркинсона [Текст] / А.П. Арефьева, Н.А. Скрипкина, Е.Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119, №9. – С. 32-36.
8. Аффективные расстройства в дебюте болезни Паркинсона. Клинический случай [Текст] / М.А. Самушия [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №4. – С. 160-167.
9. Ахмадуллина Д.Р. а-Синуклеин как мишень для нозомодифицирующей терапии при болезни Паркинсона [Текст] / Д.Р. Ахмадуллина // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2020. – №.2. – С.13-21.

10. Бойко А.В. Терапия, изменяющая течение болезни Паркинсона [Текст] / А.В. Бойко // Медицинские новости. – 2019. – №1 (292). – С.41-44.
11. Болезнь Паркинсона: от истории возникновения термина к перспективам прижизненной диагностики [Текст] / М.А. Пальцев [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2018. – Т.49, №2. – С. 3-19.
12. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению [Текст] / О.С. Левин [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – Т.1, №.1(102). – С.45-51.
13. Болезнь Паркинсона: статистика и современный взгляд на этиологию, патогенез и методы лечения [Текст] / Чернякевич П.Д. [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №.2. – С.9-9.
14. Болезнь Паркинсона-нейродегенеративное заболевание [Текст] / Л.И. Иброхимова [и др.] // Инновационные подходы в современной науке. – 2020. – С. 22-25.
15. Быков Ю.Н. Мобильные компьютерные технологии в составе персонифицированной терапии пациентов с болезнью Паркинсона [Текст] / Ю.Н. Быков, Т.Б. Бендер // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т.3, №1. – С.60-65.
16. Васенина Е.Е. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии [Текст] / Е.Е. Васенина, О.С. Левин // Медицинский совет. – 2020. – №.2. – С.49-60.
17. Верюгина Н.И. Нейроэндокринные и метаболические нарушения при болезни Паркинсона [Текст] / Н.И. Верюгина, О.С. Левин, Е.А. Ляшенко // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2020. – Т.120, № 10-2. – С. 67-73.
18. Ветрова С.Ю. Особенности тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона [Текст] у лиц молодого возраста (клинический случай) / С.Ю. Ветрова, Т.И. Дутова // Вселенная мозга. – 2019. – Т.1, № 3. – С. 13-17.
19. Возможная роль генов, связанных с лизосомными болезнями накопления, в патогенезе болезни Паркинсона [Текст] / М.М. Руденок [и др.] //

- Молекулярная биология. – 2019. – Т.53, №1. – С. 28-36.
20. Возможные лабораторные и инструментальные маркеры болезни Паркинсона [Текст] / З.А. Гончарова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т.16, №1. – С.336-341.
 21. Выявление немоторных нарушений на классической модели болезни Паркинсона [Текст] / А.В. Ставровская [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №.S3. – С. 104-106.
 22. Генетическая основа болезни Паркинсона [Текст] // А.А. Таппахов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, №1. – 96-100.
 23. Горбачева М.И. Неинвазивная диагностика болезни Паркинсона с использованием дискриминантного анализа [Текст] / М.И. Горбачева // Юность и Знания-Гарантия Успеха-2018. – 2018. – С. 9-11.
 24. Деккушева Д.Н. Симптомы и факторы риска болезни Паркинсона [Текст] / Д.Н. Деккушева // Национальный форум молодых исследователей. – 2019. – С. 182-185.
 25. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона [Текст] / Г.Н. Ахмадеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т.117, № 1. – С.54-58.
 26. Есимбекова А. Нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона [Текст] / А. Есимбекова, Н. Нагашыбай, Н. Ертаева // Научный форум: медицина, биология и химия. – 2020. – С. 16-21.
 27. Жвалевский О.В. Методы и модели для автоматизированной диагностики болезни Паркинсона [Текст] / О.В. Жвалевский // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2018. – №2. – С. 149-161.
 28. Залялова З.А. Премоторная стадия болезни Паркинсона: от гипотез и теорий к клинической практике [Текст] / З.А. Залялова, Н.И. Багданова // Неврологический Вестник. – 2018. – Т.50, №3. - С. 63-68.
 29. Изучение фундаментальных и прикладных аспектов болезни Паркинсона в рамках международного консорциума GЕoPD [Текст] / А.С. Рождественский [и др.] // Нервные болезни. – 2020. – №.1. – С.10-15.

30. К вопросу патоморфологических особенностей болезни Паркинсона [Текст] / Д.Е. Кузьмичев [и др.] // Актуальные вопросы судебной медицины и права. – 2020. – С. 83-87.
31. Карабань И.Н. Агонисты дофаминовых рецепторов в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона [Текст] / И.Н. Карабань, Н.В. Карасевич //Международный неврологический журнал. – 2017. – №. 5 (91). – С.52-58.
32. Карабань И.Н. Леводопа/карбидопа пролонгированного высвобождения в лечении болезни Паркинсона [Текст] / И.Н. Карабань // Международный неврологический журнал. – 2018. – №.3(97). – С.48-58.
33. Карабань И.Н. Немоторные симптомы в клинической картине болезни Паркинсона [Текст]/ И.Н. Карабань, О.В. Шаленко, С.А. Крижановский // Международный неврологический журнал. – 2017. – №. 1 (87). – С.58-63.
34. Карапетян К.В. Патогенез и факторы риска развития болезни Паркинсона [Текст] / К.В. Карапетян // Медицина Армении. – 2020. – Т.60, №1. – С. 16-32.
35. Католикова Н.В. Клеточная заместительная терапия при болезни Паркинсона– история развития и перспективы использования в клинической практике [Текст]/ Н.В. Католикова, А.Б. Малашичева, Р.Р. Гайнетдинов //Молекулярная биология. – 2020. – Т.54, №6. – С. 939-954.
36. Кидалов М.Б. Методы ранней диагностики болезни Паркинсона [Текст] / М.Б. Кидалов, Е.В. Савченко //Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – №. 1-2. – С. 62-67.
37. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона [Текст]/ В.Н. Сальков [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т.82, №2. – С. 52-56.
38. Клинико-эпидемиологические особенности болезни Паркинсона в Чувашской Республике [Текст]/ И.Н. Башмакова [и др.] // Сборник научных трудов молодых ученых и специалистов. – 2020. – С. 200-203.
39. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: современные возможности терапии [Текст]/ Т. Chystyk // The Journal of Neuroscience. – 2019. – Т.7, №2. – С. 54-56.

40. Комплаенс при болезни Паркинсона с позиции биосоциальной концепции [Текст]/ В.А. Богачева [и др.] // Неврологический вестник. – 2019. – Т.51, №1. – С.20-24.
41. Кучерова О.Г. К вопросу об этиологии, диагностики, современного лечения болезни Паркинсона [Текст] / О.Г. Кучерова // Вселенная мозга. – 2020. – Т.2, №.2. – С. 24-26.
42. Левин О.С. Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии [Текст] / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, О.В. Яковлева // Медицинский совет. – 2020. – №. 19. – С.31-40.
43. Ляшенко Е.А. Влияние эмоционально-личностных нарушений на качество жизни при болезни Паркинсона [Текст] / Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. – 2017. – №.1(70). – С.43-47.
44. Ляшенко Е.А. Нарушение социального взаимодействия при болезни Паркинсона [Текст] / Е.А. Ляшенко // Личность и общество. – 2020. – №. 1. – С. 8-13.
45. Ляшенко Е.А. Нарушение социальных когнитивных функций при болезни Паркинсона [Текст] / Е.А. Ляшенко, О.В. Яковлева // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т.119, №9. – С. 37-43.
46. Микробиота и болезнь Паркинсона [Текст] (обзор) / Р.Р. Тютин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – №1. – С. 10-14.
47. Милюхина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона [Текст] / И.В. Милюхина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11, №2. – С.93-99.
48. Музалева И.О. Особенности фармакотерапии болезни Паркинсона [Текст] / И.О. Музалева // Молодежная наука и современность. – 2020. – С. 761-763.
49. Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона [Текст] / М.Р. Нодель [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, № 4. – С.23-29.
50. Невлютова Е.В. Роль генетических факторов в развитии болезни Паркинсона

- [Текст] / Е.В. Невлютова, А.В. Трофимов, В.А. Трофимов // XLVII Огарёвские чтения. – 2019. – С. 134-139.
51. Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона на немоторной стадии [Текст] / А.А. Рагимова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №. 4. – С. 45-56.
52. Немоторные проявления Болезни Паркинсона как ранние признаки заболевания [Текст] / С.Г. Акпаров [и др.] // Вестник современных исследований. – 2019. – № 2.7. – С. 8-20.
53. Новикова Л.Б. Распространенность болезни Паркинсона в республике Башкортостан [Текст] / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова // Практическая медицина. – 2017. – Т.2, №1(102). – С.71-75.
54. Новый подход к лечению нарушений ходьбы при болезни Паркинсона [Текст] / С.Б. Исмаилова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т.119, №10. – С. 46-50.
55. Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения [Текст] / М.Р. Нодель // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – №.3. – С. 205-211.
56. Нодель М.Р. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии [Текст] / М.Р. Нодель, К.В. Шевцова // Неврологический журнал. – 2017. – Т.22, №2. – С.56-63.
57. Нодель М.Р. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона [Текст] / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т.12, № 5. – С. 46-52.
58. Нодель М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике [Текст] / М.Р. Нодель, Г.В. Ковров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, №4. – С.88-94.
59. Нодель М.Р. Расстройство поведения в фазе быстрого сна и снохождение у пациента с начальной болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором [Текст] / М.Р. Нодель, С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т.117, №12. – С. 88-94.

60. Нодель М.Р. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и никтурия при болезни Паркинсона [Текст] / М.Р. Нодель, Ю.В. Украинцева, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т.117, №9. – С. 15-20.
61. Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона [Текст] / М.Р. Нодель // Неврологический журнал. – 2018. – Т.23, № 4. – С.176-183.
62. Обзор терапевтического потенциала *Mucuna pruriens* L. при болезни Паркинсона [Текст] / А.С. Панова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – №8. – С.78-83.
63. Одилов Х.К. Распространенность болезни Паркинсона [Текст] / Х.К. Одилов, М.А. Мирпайзиева, Н.К. Джураева // European research: innovation in science, education and technology. – 2018. – С. 106-108.
64. Особенности церебрального метаболизма глюкозы у больных с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона [Текст] / Ю.Г. Хоменко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 5. – С. 46-51.
65. Патофизиология болезни Паркинсона и эффективность ее лечения [Текст] / Р. Джалалов [и др.] // Re-health journal. – 2020. – №. 2-3 (6). – С.50-56.
66. Пилипович А.А. Ранние стадии болезни Паркинсона: особенности диагностики и терапии [Текст] / А.А. Пилипович // Медицинский совет. – 2019. – №.18. – С.56-64.
67. Плаксина М.Н. Нарушения сна и влияние сопутствующих факторов при болезни Паркинсона [Текст] / М.Н. Плаксина, М.А. Пивоварова, Г.И. Гарипова // Актуальные вопросы современных исследований. – 2020. – С. 182-186.
68. Повереннова И.Е. Диагностика немоторных нарушений при болезни Паркинсона [Текст] / И.Е. Повереннова, В.А. Калинин, С.А. Шпилева // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3 (111). – С.93-97.
69. Подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона [Текст] / Е.А. Катунина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т.119, №6. – С. 119-127.

70. Поливода М.В. Разагилин: ингибитор МАО-В второго поколения для лечения болезни Паркинсона [Текст] / М.В. Поливода // Международный неврологический журнал. – 2020. – Т.16, №7. – С.
71. Потрясова А.Н. Комплексная оценка постуральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона [Текст] / А.Н. Потрясова, Б.Х. Базиян, С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2018. – №.2. – С. 12-16.
72. Применение ингибиторов холинэстеразы у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями (клинико-нейрофизиологическое исследование) [Текст] / С.А. Крижановский [и др.] // Український неврологічний журнал. – 2017. – №.4. – С. 19-24.
73. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии развернутой стадии болезни Паркинсона [Текст] / А.В. Рудакова, О.С. Левин // Нервные болезни. – 2017. – №. 2. – С.30-34.
74. Рыбкина В.Л. Факторы риска развития болезни Паркинсона [Текст]/ В.Л. Рыбкина, Т.В. Азизова // Неврологический журнал. – 2017. – Т.22, №6. – С.287-294.
75. Сафонова Н.Ю. Генетические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона [Текст] / Н.Ю. Сафонова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2019. – № 4-1. – С. 86-87.
76. Сафонова Н.Ю. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона [Текст] / Н.Ю. Сафонова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – №. S3. – С. 130-131.
77. Сенкевич К.А. Генетические предикторы когнитивного дефицита при болезни Паркинсона [Текст] / К.А. Сенкевич, И.В. Милюхина, С.Н. Пчелина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т.118, №8. – С. 109-117.
78. Соболев В.Б. Иммуногистохимическое выявление а-синуклеина в слюнной железе как биомаркер болезни Паркинсона [Текст] / В.Б. Соболев, Р.М. Худоерков //Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2017. – №2. – С. 16-23.
79. Современные подходы к лечению болезни паркинсона [Текст] / Статинова

- Е.А. [и др.] // Университетская клиника. – 2017. – Т.12, №1. – С. 94-101.
80. Субъективные и объективные варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона [Текст] / О.В. Яковлева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т.119, № 9. – С. 44-50.
81. Таппахов А. А., Говорова Т. Г., Попова Т. Е. Взаимосвязь болезни Паркинсона и эссенциального тремора: обзор литературы и клинический случай [Текст] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – №. 2 (11). – С.44-49.
82. Творческие способности у пациентов с болезнью Паркинсона [Текст] / Е.А. Катунина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т.119, №11. – С. 128-132.
83. Тельца Леви при болезни Паркинсона (гистологическое, иммуногистохимическое и интерферометрическое исследование) [Текст] / Д.Н. Воронков [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т.80, №4. – С. 9-13.
84. Темп прогрессирования болезни Паркинсона при раннем и отсроченном назначении препаратов леводопы [Текст] / А.В. Росинская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т.118, №6. – С. 77-81.
85. Титова Н.В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга [Текст] / Н.В. Титова, К.Р. Чаудури // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т.11, № 4. – С.5-18.
86. Труфанов Е.А. 200 лет болезни Паркинсона [Текст] / Е.А. Труфанов // Восточноевропейский журнал болезни Паркинсона и экстрапирамидных заболеваний. – 2017. – Т.3, №2. – С. 3-23.
87. Утегенова А.Б. К вопросу о диагностике и лечении болезни Паркинсона. [Текст] / А.Б. Утегенова, А.П. Утепкалиева, Г.Б. Кабдрахманова // West Kazakhstan Medical Journal. – 2019. – №. 4 (61). – С. 219-228.
88. Федотова Е.Ю. Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению [Текст] / Е.Ю. Федотова, Е.О. Иванова // Лечащий врач. – 2017. – №5. – С. 33-33.
89. Хачатрян А.И. Болезнь Паркинсона [Текст] / А.И. Хачатрян, А.А. Даниелян,

- Е.Б. Тютюнникова // Инновационные технологии в науке и образовании. – 2017. – №.1-1. – С.47-49.
90. Хегай О.В. Вегетативные проявления болезни Паркинсона [Текст] / О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Неврологические чтения в Перми. – 2017. – С. 153-159.
91. Хегай О.В. Сравнительная характеристика немоторных проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин [Текст] / О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Медицинский альманах. – 2018. – №.5(56). – С.120-122.
92. Хубетова И. В. Эпидемиология болезни Паркинсона на юге Украины [Текст] //Международный неврологический журнал. – 2020. – Т.16, №5. – С.24-28.
93. Чигалейчик Л.А. Новые возможности немедикаментозных методов терапии болезни Паркинсона [Текст] / Л.А. Чигалейчик, Т.В. Львова //Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2019. – №.1. – С.11-14.
94. Шпилова Н.Н. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию [Текст] / Н.Н. Шпилова, Н.В. Титова, Е.А. Катунина // РМЖ. – 2018. – Т.26, №4-2. – С. 85-90.
95. Шпилева С.А. Генетическая диагностика болезни Паркинсона [Текст] / С.А.Шпилева // Аспирантские чтения-2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации. – 2020. – С. 148-149.
96. Шутеева Т.В. Немоторные проявления болезни Паркинсона и способы их коррекции [Текст] / Т.В. Шутеева //Региональный вестник. – 2020. – №.16. – С.12-14.
97. Экзогенные факторы риска возникновения болезни Паркинсона [Текст] / О.И. Куликова [и др.] // Экология человека. – 2019. – №.1. – С.34-39.
98. Экономическая эффективность доклинической диагностики болезни Паркинсона: марковская модель [Текст] / С. Вартанов [и др.] // Научный журнал " Известия Дальневосточного федерального университета. Экономика и управление". – 2020. – №.4. – С. 129-148.

99. Яковлева О.В. Социальные когнитивные функции при болезни Паркинсона [Текст] / О.В. Яковлева, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Естественные науки и медицина: теория и практика. – 2019. – С. 46-53.
100. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease [Text] / K. Chou [et al.] // Mov Disord. – 2010. – V.25, N15. – P.2501-2507.
101. Almeida Q.J. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment [Text] / Q.J. Almeida, C.A. Lebold // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2010. - N81. – P. 513-518.
102. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia [Text] / E. Rosenthal [et al.] // Mov Disord. – 2010. - N25. – P. 1170- 1176.
103. Attentional networks in Parkinson's disease [Text] / C. Cristinzio [et al.] // Behav Neurol. – 2013. - N27. – P.495-500.
104. Attentional set- shifting deficit in Parkinson's disease is associated with prefrontal dysfunction: an FDG- PET study [Text] / Y. Sawada [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – V.7, N6. - e38498.
105. Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease [Text] / J.M. Shine // Parkinsonism Relat Disord. – 2013. – V.19, N3. – P.388-390.
106. Bugalho P. Predictors of cognitive decline in the early stages of Parkinson's disease: a brief cognitive assessment longitudinal study [Text] / P. Bugalho, M. Viana-Baptista // Parkinsons Dis 2013; 2013: 912037.
107. Cambridge Cognition, <http://www.camcog.com/bibliographyresultsadvanced.asp> (reviewed 2019 12 31).
108. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia [Text] / A. McKinlay [et al.] // J Int Neuropsychol Soc. – 2010. - N16. – P.268–277.
109. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease [Text] / J.C. Dalrymple-Alford [et al.] // Mov Disord. – 2011. – V.26, N4. – P.629-636.
110. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease

- [Text] / L. Rochester [et al.] // *Brain*. – 2012. – V.135, N9. – P.2779-2788.
111. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study [Text] / D. Muslimovic [et al.] // *J Int Neuropsychol Soc*. – 2009. - N15. – P.426-437.
112. Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review [Text] / N. Verreyt [et al.] // *NeuropsycholRev*. – 2011. - N21. – P.405-424.
113. Cognitive dysfunction precedes the onset of motor symptoms in the MitoPark mouse model of Parkinson's disease [Text] / X. Li [et al.] // *PLOS One*. – 2013. – V.8, N8. - e71341.
114. Cognitive functioning in psychiatric disorders following deep brain stimulation / I.O. Bergfeld [et al.] [Text] // *Brain Stimul*. – 2013. – V.6, N4. – P. 532-537.
115. Cognitive functions in Parkinson's disease: Relation to disease severity and hallucination [Text] / T. Wakamori [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord*. - 2014 Jan 13. pii: S1353-8020(14)00004-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.002.
116. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients [Text] / H.C. Pfeiffer [et al.] // *Acta Neurol Scand*. - 2013, DOI:10.1111/ane.12189.
117. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden [Text] / I. Leroi [et al.] // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2012. - N25. – P.208-214.
118. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease [Text] / D. Muslimovic [et al.] // *Neurology*. – 2005. - N65. – P.1239-1245.
119. Cognitive slowing in Parkinson's disease is related to frontostriatal dopaminergic dysfunction [Text] / P. Jokinen [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2013. – V.329, N1-2. – P. 23-28.
120. Compensatory regulation of dopamine after ablation of the tyrosine hydroxylase gene in the nigrostriatal projection [Text] / H. Tokuoka [et al.] // *J Biol Chem*. – 2011. - N286. – P.43549-43558.
121. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease [Text] / J. Goldman [et al.] // *Mov Disord*. – 2013. – V.28, N14. – P.1972-1979.

122. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes [Text] / N. Seto-Salvia [et al.] // Arch Neurol. – 2011. – V.68, N3. – P. 359-364.
123. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines [Text] / I. Litvan [et al.] // Mov Disord. – 2012. – V.27, N3. – P.349-356.
124. Dopaminergic neuromodulation of semantic processing: a 4-T fMRI study with levodopa [Text]/ D. Copland [et al.] // Cerebral Cortex. – 2009. – V.19, N11. – P.2651–2658.
125. Early-stage cognitive impairment in Parkinson's disease and the influence of dopamine replacement therapy [Text] / I.P. Miah [et al.] // Eur J Neurol. – 2012. - N19. – P.510-516.
126. Effects of task structure on category priming in patients with Parkinson's disease and in healthy individuals [Text] / G. Brown [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. – 2012. – V.24, N3. – P.356–369.
127. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [Text] / A. Berardelli [et al.] // Eur J Neurol. – 2013. – V.20, N1. – P.16-34.
128. Executive function assessment in young hospitalized schizophrenic patients with the “CANTAB Schizophrenia Battery” (Russian sample) [Text] / G. Rupchev [et al.] // European Psychiatry. - 2017. - Vol.41. - P.278.
129. Executive impairment in Parkinson's disease: response automaticity and task switching [Text] / I.G. Kameron [et al.] // Neuropsychologia. – 2010. - N48. – P.1948-1957.
130. Fatigue in early Parkinson's disease. Minor inconvenience or major distress? [Text] / K. Herlofson [et al.] // Eur J Neurol. – 2012. - N19. – P.963-968.
131. Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? [Text] / S. Lord [et al.] // J Neurol. – 2011. - N258. – P.566-572.
132. Goldman J.G. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease [Text] / J.G. Goldman, I. Litvan // Minerva Med. – 2011. – V.102, N6. – P.441-459.
133. Grey matter correlations of cognitive impairment in early Parkinson disease: the

- incidence of cognitive impairment in cohorts with longitudinal evaluation – Parkinson disease (ICICLE–PD) study [Text] / G. Duncan [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. - N84. – P.2.
134. Hindle J.V. The practical management of cognitive impairment and psychosis in the older Parkinson's disease patient [Text] / J.V. Hindle // J Neural Transm. – 2013. - N120. – P.649-653.
135. ICICLE- PD Study Group. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: The ICICLE-PD Study [Text] / A.J. Yarnall [et al.] // Neurology. – 2014. – V.82, N4. – P.308-316.
136. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study [Text] / V. Voon [et al.] // Ann Neurol. – 2011. – V.69, N6. – P.986-996.
137. Ismatullina V. The relationship between nonverbal intelligence and spatial working memory in the adolescence [Text]/ V. Ismatullina, I. Zakharov, S. Malykh // International Journal of Psychophysiology. - 2018. - Vol.131. - P.83-84.
138. Jones C.R. Contributions of the basal ganglia to temporal processing: evidence from Parkinson's disease [Text] / C.R. Jones, M. Jahanshahi // Timing Time Percept. – 2013. - N1. – P.1–41.
139. Kehagia A.A. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis [Text] / A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins // Neurodegenerative Diseases. – 2013. – V.11, N2. – P.79-92.
140. Kehagia A.A. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease [Text] / A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins // Lancet Neurol. – 2010. - N9. – P.1200-1213.
141. Kehagia A.A. Revisiting the effects of Parkinson's disease and frontal lobe lesions on task switching: The role of rule reconfiguration [Text] / A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins // J Neuropsychol. - 2012; Dec 20. doi: 10.1111/jnp.12004.
142. Kulisevsky J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment [Text] / J. Kulisevsky, J. Pagonabarraga // MovDisord. – 2009. – V.24, N8. – P.1103-1110.
143. Kulisevsky J. Predicting dementia development in Parkinson's disease using

- Bayesian network classifiers [Text] / J. Kulisevsky, I. Corcuera-Solano, M. Delfino // *Psychiatry Res.* - 2012, E-pub ahead of print.
144. Lewy F.H. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie [Text] / F.H. Lewy // In: Lewandowsky M, ed. *Handbuch de Neurologie.* –Berlin: Springer; 1912. – P.920-933.
145. Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease [Text] / R. Nandhagopal [et al.] // *Brain.* – 2011. – V.134, N11. – P.3290-3298.
146. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease [Text] / P. Martinez-Martin // *J Neurol Sci.* – 2011. – V.310, N1-2. – P.12-16.
147. McCarter S.J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease [Text] / S.J. McCarter, E.K.S. Louis, B.F. Boeve // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2012. - N12. – P.182-192.
148. Meta-analysis for epidemiologic studies on the relationship between smoking and Parkinson's disease [Text] / M. Sugita [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2001. – V.11, N2. – P.87- 94.
149. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis [Text] / D. Aarsland [et al.] // *Neurology.* – 2010. - N75. – P.1062-1069.
150. Mollenhauer B. Biochemical premotor biomarkers for Parkinson's disease [Text] / B. Mollenhauer, J. Zhang // *Mov Disord.* – 2012. – V.27, N5. – P.644-650.
151. Monderer R. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease [Text] / R. Monderer, M. Thorpy // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2009. - N9. – P.73-180.
152. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson's disease [Text] / D. Weintraub [et al.] // *Arch Neurol.* – 2011. - V68, N12. – P.1562-1568.
153. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease – correlations with inflammatory cytokines in serum [Text] / D. Lindqvist [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – V.7, N10. - e47387.
154. Olanow C.W. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? [Text] / C.W. Olanow, P. Brundin // *Mov Disord.* – 2013. –

V.28, N1. – P.21-40.

155. Olde Dubbelink K.T. Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study [Text] / K.T. Olde Dubbelink // *Neuroimage Clin.* – 2013. - N2. –P.612-619.
156. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy* / J. Parkinson // London: Whittingham and Rowland, 1817 (reprinted in *Medical Classics* 1938; 2:946-997; facsimile editions printed by the American medical Association in 1917; facsimile edition, with biography of Parkinson by Macdonald Critchley, [Text] London, 1955; facsimile reproduction vy Dawson in London, 1959.
157. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice [Text] / K. Dujardin [et al.] // *Mov Disord.* – 2010. - N25. – P.2769–2776.
158. Perseveration and choice in Parkinson's disease: the impact of progressive frontostriatal dysfunction on action decisions [Text] / L.E. Hughes [et al.] // *Cereb Cortex.* – 2013. - N23. – P.1572–1581.
159. Perspective: identification of genetic variants associated with dopaminergic compensatory mechanisms in early Parkinson's disease [Text] / L. Greenbaum [et al.] // *Front Neurosci.* – 2013. – V.7, N52. – P.1-9.
160. Population-based case-control study of cognitive function in early Parkinson's disease (NEDICES) [Text] / J. Benito-Leon [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2011. - N310. – P.176-182.
161. Postuma R.B. RBD as a biomarker for neurodegeneration: The past 10 years [Text] / R.B. Postuma, J-F Gagnon, J.Y. Montplaisir // *Sleep Med.* – 2013. – V.14, N8. – P. 763-767.
162. Postuma R.B. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration [Text] / R.B. Postuma, J-F Gagnon, J.Y. Montplaisir // *Neurobiology of Disease.* – 2012. - N46. – P.553-558.
163. Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiological and cognitive markers [Text] / K.T.E. Olde Dubbelink [et al.] // *Neurology.* – 2014. – V.82, N3. – P.263-270.
164. Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease [Text] /

- B. Hanna-Pladdy [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* – 2013. - N3. – P.168-178.
165. Prediger R.D. Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms / R.D. Prediger // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. - N20(Suppl 1). – P.205-220.
166. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study [Text] / K.F. Pedersen [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2013. – V.70, N5. – P.80-86.
167. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [Text] / E.R. Dorsey [et al.] // *Neurology.* – 2007. – V.68, N5. – P.384-386.
168. Psychometric properties of the Italian version of the Scales for Outcomes in Parkinson's disease- Cognition (SCOPA-COG) [Text] / V. Isella [et al.] // *Funct Neurol.* – 2013. – V.28, N2. – P.121-125.
169. Rate of cognitive decline in premotor Parkinson's disease: a prospective study (NEDICES) [Text] / A. Sanchez-Ferro [et al.] // *Mov Disord.* – 2013. – V.28, N2. – P.161-168.
170. Riederer P. The significance of neuronal lateralisation in Parkinson's disease [Text] / P. Riederer, J. Sian-Hulsmann // *J Neural Transm.* - 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-012-0775>
171. Shine J.M. Visual hallucinations in Parkinson's disease as disorder of attention [Text] / J.M. Shine, S.J. Lewis // *ACNR.* – 2013. - N6. – P.13-15.
172. Side of onset does not influence cognition in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients [Text] / R. Erro [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2013. – V.19, N2. – P.256-259.
173. Siderowf A. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions [Text] / A. Siderowf, A.E. Lang // *Mov Disord.* – 2012. – V.27, N5. – P.608-616.
174. Signs of degeneration in 12–22-year old grafts of mesencephalic dopamine neurons in patients with Parkinson's disease [Text] / Z. Kurowska [et al.] // *J Parkinsons Dis.* – 2011. - N1. – P.83-92.

175. Spectroscopic changes associated with mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease [Text] / J. Pagonabarraga [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2012. - N34. – P.312–318.
176. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology [Text] / H. Braak [et al.] // *Cell Tissue Res.* - 2004. - N318. – P.121–134.
177. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia [Text] / C.C. Janvin [et al.] // *Mov Disord.* – 2006. – V.21, N9. – P.1343-1349.
178. The clinical approach to movement disorders [Text] / W.F. Abdo [et al.] // *NatRevNeurol.* – 2010. - N6. – P.29-37.
179. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort [Text] / C.H. Williams-Gray [et al.] // *Brain.* – 2009. - N132. – P. 2958- 2969.
180. The effect of dopamine agonists on adaptive and aberrant salience in Parkinson's disease [Text] / H. Nagy [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – V.37, N4. – P. 950-958.
181. The largest human cognitive performance dataset reveals insights into the effects of lifestyle factors and aging [Text] / D.A. Sternberg [et al.] // *Front Hum Neurosci.* – 2013. - N7. – P.292.
182. The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease [Text] / K. Dujardin [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2013. – V.19, N3. – P.300- 305.
183. The status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review [Text] / K. Wild [et al.] // *Azheimers Dement.* – 2008. - V.4, N6. – P.428–437.
184. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years [Text] / M.A. Hely [et al.] // *Mov Disord.* – 2008. - N23. – P.837-844.
185. Tretiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaires et de la maladie de Parkinson [Text] / C. Tretiakoff // *Rev Neurol(Paris).* – 1921. - N28. – P.592-600.
186. Visual pattern recognition memory and intelligence: Multivariate twin model [Text]

- / I.M. Zakharov [et al.] // Behavior genetics. - 2016. - Vol. 46, №6. - P. 815-815.
187. Yarnall A. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease [Text] / A. Yarnall, L. Rochester, D.J. Burn // Mov Disord. – 2011. - №26. – P.2496-2503.

Публикации по теме диссертации
Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А]. Зарипов, Н.А. Оценка когнитивного статуса у пациентов с акинетико-ригидной и дрожательной формами болезни Паркинсона [Текст] / Н.А. Зарипов, М.Т. Ганиева // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 56-60.
- [2-А]. Зарипов, Н.А. Бемории Паркинсон, меъёрҳои ташхис ва ташхиси тафриқавӣ [Матн]/ Н.А. Зарипов // Авҷи Зухал - 2021. – №1. - С. 136-141.
- [3-А]. Зарипов, Н.А. Муайян намудани баъзе аломатҳои ғайрихаракатии бемории Паркинсон бо истифода аз ченакҳои таҳқиқӣ [Матн]/ Н.А. Зарипов, М.Т. Ганиева, С.М.Абдуллозода // Авҷи Зухал. - 2021. – №2. - С. 80-85.
- [4-А]. Зарипов, Н.А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона [Текст] / Н.А. Зарипов, Д.С. Додхоев, С.М. Абдуллозода, Р.Д. Джамолова // Вестник Авиценны. - 2021. – Т. 23, №3. - С. 342-351.
- [5-А]. Зарипов, Н.А. Хусусиятҳои шинохтани норасоӣҳо дар беморони гирифтори бемории Паркинсон, вобаста аз давомнокии патологӣ [Матн]/ Н.А. Зарипов, М.Т. Ганиева, С.М. Абдуллозода, Н.Б. Бахтиёрова // Авҷи Зухал. - 2021. –№1. - С. 50-55.
- [6-А]. Зарипов, Н.А. Ташхиси бармаҳали ихтилоли когнитивӣ ҳангоми бемории Паркинсон бо истифода аз усули алоҳидаи автоматикунонидаи САНТАВ [Матн] / Н.А. Зарипов, С.Г. Али-зода, С.М. Абдуллозода, Х.Р. Махмудзода // Симурғ. - 2021. – Т. 10, №2. - С. 88-94.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

- [7-А] Zaripov, N.A. New opportunities for objectification of early cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease on the example of the test "Recognition of visual-spatial STIMULI (SRM)" [Text] /N.A. Zaripov //XXVI International scientific and practical conference «Topical issues of practical and science».- London, 2021. – С.314-

319.

[8–А] Зарипов, Н.А. Диагностика когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (БП) с использованием оценочного теста «Тест называния объектов возрастающей сложности (GNT/CANTAB)» [Текст] /Н.А. Зарипов //XXV International scientific and practical conference «Implementation of modern science and practice».- Varna, 2021. – С.257- 263.

[9–А] Зарипов, Н.А. Клиника, методы диагностики и лечения когнитивных нарушений при болезни Паркинсона [Текст] /Н.А. Зарипов, М.Т. Ганиева, М.Б. Исоева, М.Сабурзода //В сб. мат. 68-ой науч. пр. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2020. -Том 1. - С.87-88.

[10–А] Зарипов, Н.А. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона [Текст] /Н.А. Зарипов, М.Сабурзода, М.Т. Ганиева, М.Б. Исоева //В сб. мат. 68-ой науч. пр. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2020. -Том 1. - С.293.

[11–А] Зарипов, Н.А. Оценка эффективности коррекции когнитивных нарушений у больных с болезнью Паркинсона [Текст] /Н.А. Зарипов, Ш.Р.Рабоева, Д.У. Косимова //В сб. мат. XV межд. науч. пр. конф. молодых ученых и студ. ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2020. – С.33.

[12–А] Зарипов, Н.А. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона [Текст] /Н.А. Зарипов, Ш.Р.Рабоева, М.Ю. Кахорова //В сб. мат. XV межд. науч. пр. конф. молодых ученых и студ. ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2020. – С.72.

[13–А] Зарипов, Н.А. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов с болезнью паркинсона [Текст] /Н.А. Зарипов, С.М.Абдуллозода //В сб. мат. XVI науч. пр. конф. молодых ученых и студ. с межд.учас. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» посвященной 30-летию Государственной независимости РТ и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2021. – С.408-409.

[14–А] Зарипов, Н.А. Вайроншавии вазифаҳои когнитивӣ ва нейрopsихологӣ дар

марҳилаи бармаҳали бемории Паркинсон [Матн] /Н.А. Зарипов, С.М.Абдуллозода, Б.И. Сафаров //В сб. мат. XVI науч. пр. конф. молодых ученых и студ. с межд. учас. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» посвященной 30-летию Государственной независимости РТ и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2021. – С.511.

[15–А] Zaripov, N.A.Determination of non-motoral symptoms of Parkinson's disease using screening scales [Text] /N.A. Zaripov, S.M.Abdullozoda, N.B. Bakhtiyorova //В сб. мат. XVI науч. пр. конф. молодых ученых и студ. с межд. учас. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» посвященной 30-летию Государственной независимости РТ и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».- Душанбе, 2021. – С.517.

Рационализаторское предложение

[16–А] Зарипов Н.А. Раннее выявление немоторных признаков болезни Паркинсона с использованием адаптированного опросника NMSQuest / Н.А. Зарипов, Дж.С. Додхоев, С.М. Абдуллозода // Рационализаторское предложение №3432/R411 от 04.02.2021