

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

ТРОФИМОВА НАТАЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ирина Сергеевна Преображенская

Москва – 2018

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Литературный обзор.....	12
1.1 Эпидемиология	12
1.2 Морфология болезни Паркинсона с деменцией.....	16
1.3 Патофизиологические основы развития деменции при болезни Паркинсона	18
1.4 Диагностические критерии деменции при болезни Паркинсона	24
1.5 Клиническая картина.....	26
1.5.1 Нейропсихологический профиль.....	26
1.5.2 Нервно-психические, поведенческие симптомы	32
1.6 Дополнительные методы исследования	38
1.7 Общие принципы лечения БПД	43
Глава 2. Клиническая характеристика пациентов и методы исследования	48
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	48
2.1.1 Методы исследования.....	50
2.1.2 Статистическая обработка материала	62
Глава 3. Результаты исследования	64
3.1 Общие характеристики пациентов.....	64
3.1.1 Моторные проявления болезни Паркинсона.....	64
3.1.2 Немоторные проявления болезни Паркинсона	65
3.1.3 Неврологические синдромы, не связанные с болезнью Паркинсона ...	65
3.1.4 Когнитивные расстройства.....	66
3.1.5 Нервно-психические нарушения:	67
3.1.6 Характеристики нейровизуализации.....	68
3.1.7 Лечение.....	69

3.2	Анализ когнитивных нарушений. Выделение групп с различным паттерном когнитивных расстройств.....	69
3.2.1	Общая характеристика исследуемых групп	76
3.2.2	Характеристика исследуемых групп по моторным проявлениям болезни Паркинсона	78
3.2.3	Немоторные проявления болезни Паркинсона	80
3.2.4	Неврологические симптомы, не связанные с болезнью Паркинсона ...	81
3.2.5	Нервно-психические нарушения	81
3.2.6	Нейровизуализационные характеристики	82
3.3	Анализ влияния различных факторов на тяжесть деменции	91
3.4	Зависимость типа когнитивных нарушений от моторных проявлений болезни Паркинсона.....	96
3.5	Характеристика пациентов через 18–20 месяцев от начала исследования	99
3.5.1	Характеристика пациентов 2 группы через 18–20 месяцев от начала исследования (6 пациентов).....	106
3.5.2	Характеристика пациентов 3 группы через 18–20 месяцев от начала исследования (10 пациентов).....	113
3.5.3	Характеристика пациентов 4 группы через 18–20 месяцев от начала исследования (5 пациентов).....	119
3.6	Сравнение динамики когнитивных показателей между группами	123
3.6.1	Динамика когнитивных расстройств.....	123
3.6.2	Нервно-психические нарушения	127
3.6.3	Моторные проявления болезни Паркинсона.....	127
3.6.4	Немоторные проявления болезни Паркинсона	129
3.6.5	Неврологические синдромы, не связанные с болезнью Паркинсона .	129
3.7	Анализ факторов быстрого прогрессирования деменции.....	131

3.8 Оценка влияния сосудистых факторов на БПД, взаимосвязь БПД с выраженностью перивентрикулярного лейкоареоза по данным нейровизуализации	132
3.9 Анализ факторов, влияющих на смертность пациентов. Клиническая характеристика умерших пациентов.....	138
Обсуждение.....	144
Выводы	173
Список использованных сокращений	175
Список литературы	177
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	199
Приложение А. Модифицированная шкала Хачинского.....	199
Приложение В. Клиническая рейтинговая шкала деменции.....	201
Приложение С. Краткая шкала оценки психического статуса.....	202
Приложение D. Батарея тестов для оценки лобной дисфункции	205
Приложение Е. Корнельская шкала депрессии при деменции	207
Приложение F. Диагностические критерии лобно-височной лобарной дегенерации.....	208
Приложение G. Шкала прогнозирования скорости прогрессирования деменции при болезни Паркинсона	210

Введение

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, которое проявляется экстрапирамидными двигательными, вегетативно-соматическими и психическими нарушениями, важное место среди которых занимают когнитивные расстройства [9, 24, 26].

Согласно результатам проведенных «поперечных» исследований, у 90-95 % больных с БП выявляются когнитивные нарушения той или иной степени выраженности (легкие, умеренные, деменция) [3, 9, 52]. Противоречивы данные о частоте развития деменции у пациентов с БП. Так, метаанализ 13 популяционных исследований показал, что средняя распространенность деменции у пациентов с БП составляет 31,5 % [76]. Таким образом, риск развития деменции у больных с болезнью Паркинсона в 5-6 раз выше, чем у лиц того же возраста в общей популяции [26]. Однако многолетнее наблюдение за пациентами с БП показало, что деменция отмечается у 83 % пациентов, что делает ее связь с БП почти обязательной [100].

Деменция — синдром, характеризующийся приобретенным снижением интеллекта на фоне ясного сознания, который возникает в результате органических повреждений головного мозга и приводит к нарушению социальной адаптации пациента, т. е. делает его неспособным к продолжению профессиональной деятельности и/или ограничивает возможности самообслуживания, нарушает его бытовую независимость, согласно DSM-IV.

Развитие деменции ограничивает возможности медикаментозного лечения БП (применение амантадинов, холинолитиков, агонистов дофаминовых рецепторов) и нейрохирургического лечения моторных проявлений заболевания [6]. Согласно результатам проведенных исследований, риск летального исхода у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией (БПД) в два раза выше, чем у пациентов с болезнью Паркинсона, не страдающих деменцией; а финансовые расходы на лечение пациентов с БП после развития деменции возрастают

в 3,3 раза (наибольший прирост расходов связан с так называемыми непрямыми расходами: уход за пациентами, сокращение работоспособности ухаживающего лица, назначение дополнительных лекарственных средств, например антипсихотических препаратов, препаратов для лечения инфекции у лежачих пациентов, длительное нахождение в больнице или хосписе) [194].

Степень разработки темы исследования

На данный момент нет единого мнения о причинах развития деменции при БП. Высказываются различные точки зрения: деменция при БП — обязательное следствие развития болезни [56, 100]; деменция при БП не связана с данным заболеванием и возникает в результате сочетания болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (БА) [81]; деменция при БП является недиагностированным вариантом болезни диффузных телец Леви (ДТЛ) [89]; деменция при БП — результат наложения на когнитивные нарушения при БП возрастных нейродинамических изменений когнитивных функций [3, 91]. Возможно, разобраться в истинной природе деменции при БП поможет нейропсихологическое исследование пациентов с БПД.

Цель исследования: оценить гетерогенность деменции при болезни Паркинсона.

Задачи исследования:

1. Оценить качество когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием БП и деменции.
2. Оценить частоту представленности форм БП (акинетико-ригидная, дрожательная, смешанная) у пациентов с БПД, а также зависимость типа когнитивных нарушений от формы БП.
3. Оценить выраженность деменции в зависимости от возраста и образования пациентов, длительности и стадии БП, возраста дебюта, длительности деменции, сосудистых факторов риска.

4. Оценить динамику когнитивных и моторных нарушений у пациентов с БПД в течение 1,5 лет.
5. Оценить влияние на когнитивные нарушения при БПД сосудистых факторов риска.
6. Выявить предикторы быстрого прогрессирования деменции и факторы, ассоциированные с высокой смертностью пациентов.

Научная новизна исследования

1. Впервые не только доказано, что деменция при болезни гетерогенна, но и определены конкретные типы деменции при данном заболевании.
2. Доказано, что наиболее типичным вариантом деменции при болезни Паркинсона является развитие когнитивных расстройств, характерных для болезни диффузных телец Леви.
3. Впервые выделена группа пациентов с БПД, имеющих, наряду с регуляторными и нейродинамическими нарушениями когнитивных функций, выраженные поведенческие расстройства: раздражительность, агрессию, нарушение пищевого поведения. Анализ нейропсихологического профиля и динамики когнитивных нарушений у них свидетельствует о схожести с лобно-височной дегенерацией.
4. Впервые показано, что тип когнитивных нарушений у пациентов с БПД определяет прогноз заболевания и скорость прогрессирования деменции.
5. Впервые показано, что быстрое прогрессирование нейродинамических расстройств является важным предиктором быстрого прогрессирования деменции и ассоциировано с высокой смертностью пациентов с БПД.
6. Впервые доказано, что при наличии у пациента только регуляторных и нейродинамических нарушений, по данным нейропсихологического тестирования, коррекция сосудистых факторов риска может приводить к отсутствию прогрессирования деменции на протяжении 1,5 лет.

Научно-практическая значимость работы

1. На основании проведенного исследования был разработан и предложен опросник, позволяющий прогнозировать скорость прогрессирования деменции при болезни Паркинсона (Приложение 7), полезный для клинической практики неврологов и врачей общей практики. Данный опросник был внедрен в практику в неврологическом отделении ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ».
2. Предложен набор тестов для диагностики типа деменции при болезни Паркинсона. Набор тестов включает:
 - количественную шкалу для оценки тяжести деменции;
 - шкалы, исследующие регуляторные функции, — «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery)[69];
 - шкалы, оценивающие скорость психических процессов (Trail Making Test, часть А) [173];
 - шкалы, оценивающие зрительно-пространственные функции: тест «Рисование часов» [134], субтест MMSE «Копирование двух пересекающихся пятиугольников») [85];
 - шкалы для оценки памяти: вербальная память — тест «5 слов» [70], зрительная память — «Запоминание и узнавание зрительного материала» (А. Р. Лурия, 1969) [13];
 - шкалы для оценки речи, преимущественно ее беглости (субтест FAB «Направленные категориальные и литеральные ассоциации») [69].
3. Показана значимость выявления у пациентов с болезнью Паркинсона сосудистых факторов риска и их своевременной коррекции. Для оценки сосудистых факторов риска рекомендовано использовать модифицированную шкалу Хачинского (Приложение 1).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Деменция при болезни Паркинсона гетерогенна: чаще клинические проявления деменции идентичны болезни диффузных телец Леви, реже развива-

ется лобно-подкорковая деменция, еще реже формируются типичные гиппокампальные нарушения памяти.

2. Предикторы быстрого прогрессирования деменции: малый временной интервал от появления моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона, гиппокампальные нарушения памяти, нарушение номинативной функции речи, выраженная импульсивность.
3. При болезни Паркинсона умеренная и тяжелая деменция с грубыми нейродинамическими расстройствами ассоциирована с высокой смертностью.

Методология и методы исследования

В соответствии с целями и задачами исследования проведены: клиничко-неврологическое, клиничко-нейропсихологическое, клиничко-динамическое и нейровизуализационное обследования пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией. При разработке дизайна исследования применялись различные методики с учетом особенностей первичного материала. Полученные данные были обработаны с применением методов медицинской статистики. При статистическом анализе исходные данные проверялись на нормальность распределения тестом Колмогорова-Смирнова, что определяло использовавшиеся в дальнейшем методики статистической обработки. Различия между исследуемыми группами признавались достоверными при стандартном отклонении $< 0,05$. В обработке данных применялся пакет стандартных прикладных программ SPSS 19.

Достоверность научных положений и выводов

План обследования пациентов был составлен в соответствии с целями и задачами исследования. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах обследования достаточного количества пациентов — 50 пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены 30 июня 2017 года на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, протокол № 13. Диссертация выполнена на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. Тема диссертации утверждена на плановом заседании Ученого совета лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова 30.05.2011, протокол № 5. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике научных исследований, протокол № 05-11 от 19.05.2011.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: Joint Congress of European Neurology (Istanbul, Turkey) — 2014, Poster Session: Ageing and dementia 2; Joint Congress of European Neurology (Copenhagen, Denmark) — 2016, Poster Session: Ageing and dementia 6; Межрегиональной научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» в Российской военно-медицинской академии им. С. Н. Кирова, Санкт-Петербург, 2013 год.

Личный вклад автора

Автором выполнено обследование и динамическое наблюдение всех пациентов, включенных в исследование (50 пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией). Проведены: сбор анамнестических сведений, физикальный и неврологический осмотр, оценка выраженности двигательных расстройств при помощи специально отобранных шкал, тестирование когнитивных функций и оценка нейропсихиатрических симптомов, оценка изменения этих параметров на протяжении 1,5 лет, оценка данных нейровизуализации, коррекция медикаментозной терапии.

Внедрение результатов работы

Основные положения диссертационного исследования, научные выводы внедрены в педагогический процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии: используются в лекциях, практических занятиях для студентов, клинических интернов и ординаторов. Полученные данные применяются в клинической работе ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ»; освещались на научно-практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.11 — Нервные болезни (медицинские науки), а именно пунктам 1,3 в области исследования специальности «Нервные болезни». Отрасль науки — медицинские науки.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, программы исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 203 источников (из них 24 отечественных и 179 зарубежных). Работа иллюстрирована 43 таблицами и 5 рисунками, содержит 7 приложений.

Публикации

Содержание исследования отражено в 8 научных публикациях, среди которых 4 статьи в рецензируемых ВАК научных журналах.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Эпидемиология

Деменция все более воспринимается как характерная особенность пациентов с болезнью Паркинсона. Метаанализ 13 популяционных исследований, использовавших строгие критерии включения пациентов, выявил среднюю распространенность деменции 31,3 % среди пациентов с БП [76]. В лонгитудинальных исследованиях, включающих пациентов с различной длительностью болезни, кумулятивная распространенность деменции составила от 83 % [100] до 91 % [104].

Большинство исследований докладывают, что от момента развития моторных проявлений БП до развития деменции в среднем проходит десять лет [100, 107, 129], но этот временной интервал широко варьирует. У некоторых пациентов деменция развивается вскоре после дебюта паркинсонизма, у других, напротив, когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, возникают через 20 и более лет [76]. А. Schrag и соавт. (1998) считают, что возраст — ключевой фактор развития деменции. У пациентов с ранним началом БП деменция редко развивается в течение первых десяти лет болезни [179].

Развившись, деменция при БП обычно неуклонно прогрессирует. D. Aarsland (2003) установил, что ежегодное ухудшение у пациентов с деменцией при БП составляет в среднем 2,3 балла по Краткой шкале оценки психического статуса (динамика состояния пациентов оценивалась в течение четырех лет). В целом скорость прогрессии сопоставима с развитием деменции при деменции с тельцами Леви [54] и значительно превосходит таковую у пациентов с БП без деменции (около 1 балла по Краткой шкале оценки психического статуса в год) [28].

Факторы риска развития деменции

1. Пожилой возраст [107,131].

2. Тяжелый паркинсонизм (особенно ригидность, постуральная неустойчивость, нарушения походки [36, 54, 196, 200], а также трансформация дрожательной формы БП в акинетико-ригидную) [6].

Комбинация этих двух факторов значительно повышает риск развития деменции [119].

3. Легкое когнитивное снижение в дебюте БП [195] с наличием в когнитивном профиле дефицита кортикальных функций, локализующихся в височно-теменно-затылочных отделах коры головного мозга (семантическая беглость речи, нарушение пространственных гнозиса и праксиса), было ассоциировано с высоким риском деменции, в то время как дефицит исполнительных функций — нет. Описанные клинические данные подкреплены специфическими генетическими изменениями, связанными с клиническим паттерном: tauH1-гаплотип связан с задним корковым дефицитом и высоким риском развития деменции, в то время как Catechol-O-methyltransferase-генотип (COMT-генотип) был ассоциирован с нарушением исполнительных функций и не сопровождался риском развития деменции [195].

4. Раннее развитие зрительных галлюцинаций и иллюзий, что, вероятно, связано с отложением телец Леви в височной коре и миндалях, а также холинергическим дефицитом [89].

5. Развитие апатии [107,159].

6. Нарушение поведения в фазе быстрого сна (отсутствие атонии в фазе быстрого сна) [46].

7. Длительное использование холинолитиков (циклодол, акинетон) [73], в связи с увеличением на фоне их приема плотности амилоидных бляшек в головном мозге пациентов с БП [161], а также антидепрессантов с холинолитической активностью (амитриптилин).

8. Наличие близких родственников, страдающих деменцией [28].

Факторы, защищающие пациентов с БП от развития деменции

Проведенные исследования свидетельствуют о наличии факторов, защищающих пациентов с болезнью Паркинсона от развития деменции. Особый интерес представляют данные о защитном действии нормального кишечного микробиома, ведущего к снижению проницаемости интерстициального эпителиального барьера и контролю периферических иммунных реакций в противовес хроническому воспалению в желудочно-кишечном тракте, которое, по данным Sampson T. R. (2016), является триггером нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП [176].

Существуют данные, свидетельствующие, что снижение инфекционной нагрузки на организм за счет элиминации бактерий и подавления репликации вирусов, вызывающих хроническое воспаление, обеспечивает уменьшение риска дегенеративных заболеваний нервной системы [176].

В ходе лонгитудинальных исследований были получены противоречивые результаты о протективном действии курения на развитие деменции при БП [35]. Стимуляция никотиновых рецепторов, участвующие в обучении, может замедлять когнитивное снижение, однако курение усиливает оксидантный стресс и связано с провокацией сердечно-сосудистых заболеваний.

В натуралистическом исследовании Inzelberg R. с соавт. (2003) получены данные о снижении риска развития деменции при использовании амантадина для лечения БП [109]. Аналогичные данные существуют по использованию акатинола мемантина, имеющего похожий механизм действия и демонстрирующего позитивное действие на когнитивные функции при БПД и болезни диффузных телец Леви (ДТЛ).

Предполагалось, что снижение уровня половых гормонов в постменопаузальном периоде может оказывать влияние на скорость развития когнитивных нарушений. Так, применение заместительной терапии эстрогенами способствовало снижению риска слабоумия.

Многokратно оценивалось влияние приема статинов на частоту развития когнитивных расстройств. Так, большое исследование взаимосвязи когнитивных нарушений при БП и приема статинов показало, что применение симвастатина

может более чем на 50 % сократить заболеваемость деменцией при БП [199]. Благоприятное влияние статинов может быть обусловлено не только воздействием на сопутствующие сосудистые факторы риска, но также блокированием водород-потребляющей активности метаногенной микрофлоры кишечника (без формирования дисбиоза) и ингибирующим влиянием молекулярного водорода на экспрессию мРНК-индуцибельной NO-синтазы и провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF-альфа) [176].

Предикторы быстрого когнитивного снижения во многом повторяют факторы, ассоциированные с развитием деменции. К ним, по данным литературы, относятся: пожилой возраст [26, 179, 200], мужской пол, низкий уровень образования [128], наличие близких родственников, страдающих деменцией [26], акинетико-ригидную форму болезни и ее тяжелые моторные проявления [36, 54, 180], малый временной интервал от развития моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции [100], большую продолжительность заболевания [7], зрительные галлюцинации [27, 29, 83, 200]. По данным нейропсихологического тестирования, к быстрому прогрессированию деменции приводят, по мнению одних авторов, наличие гиппокампальных нарушений памяти [104], нарушение номинативной функции речи [196], по мнению других — наличие выраженных регуляторных нарушений.

Согласно проведенным исследованиям, риск летального исхода у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией в два раза выше, по сравнению с пациентами БП без деменции. J. Duarte (2013), M. Shibata (2009) считают, что частыми причинами смерти пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией являются: сердечно-сосудистая патология, острая восходящая инфекция мочевыводящих путей с развитием острой почечной недостаточности и пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности [71, 182]. M. A. Hely, W. G. Reid (2008) продемонстрировали, что на протяжении 20-летнего периода наблюдения кардиоваскулярные заболевания были наиболее частой причиной смертности у всех пациентов с БП(42 %) [100].

Таким образом, деменция развивается у большинства пациентов с болезнью Паркинсона, при этом эпидемиологические данные о предикторах прогрессирования деменции, факторах, влияющих на смертность пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией, варьируют и требуют дальнейшего изучения.

1.2 Морфология болезни Паркинсона с деменцией

В настоящее время болезнь Паркинсона относят к классу конформационных болезней мозга, т. е. к заболеваниям, в генезе которых лежит нарушение конформации и внутриклеточного процессинга определенного белка, приводящее к формированию белковых агрегатов, инициирующих процесс нейродегенерации. В основе молекулярных механизмов БП лежит нарушение фолдинга и полимеризация белка альфа-синуклеина [18].

Альфа-синуклеин — пресинаптический белок, участвующий в везикулярном нейрональном транспорте. В клетке альфа-синуклеин существует в мембран-связанной и нативной формах. Связывание альфа-синуклеина с мембранами сопровождается его переходом в альфа-спираль. В нативной форме он представляет собой растворимый белок со слабо упорядоченной структурой. При повышенной концентрации альфа-синуклеина в растворе образуются фибриллы и агрегаты, наблюдаемые в тельцах Леви [18]. Агрегаты альфа-синуклеина нарушают работу протеосом и лизосом, стимулируя дальнейшее накопление измененного белка [10].

Существуют данные о прионоподобных свойствах альфа-синуклеина. Так, показана способность агрегатов альфа-синуклеина к секреции с последующим захватом соседними клетками и постепенным распространением патологии по нейронным путям [6].

Н. Braak (2002) предположил, что при БП имеет место восходящий тип патологического нейродегенеративного процесса, который проходит шесть стадий:

1. отложение альфа-синуклеина в периферических вегетативных ганглиях кишечника и кожи;

2. вовлечение стволовых ядерных структур (магноцеллюлярные части ретикулярной формации, голубое пятно);
3. поражение компактной части черной субстанции, где происходит потеря 80–85 % пигментированных дофаминергических нейронов [92], а также нейродегенеративные изменения в педункулопонтинном ядре, оральном ядре шва, холинергических магноцеллюлярных ядрах базальных отделов переднего мозга (в том числе в базальном ядре Мейнерта), туберомаммилярном ядре гипоталамуса;
4. поражение височного мезокортекса (предположительно, включая лимбическую систему) и гиппокампа;
5. вовлечение ассоциативных зон префронтальной, височной, теменной, затылочной коры;
6. поражение первичных моторных и сенсорных зон коры больших полушарий головного мозга [50].

Halliday с соавт. (2010) выявили, что модель Н. Браак лучше всего подтверждается у пациентов, имевших раннее начало БП, и у пациентов с длительным течением заболевания (развитие деменции спустя 10 и более лет после моторных проявлений БП). При раннем развитии деменции после моторных проявлений БП, широкое распространение телец Леви, вероятно, появляется в дебюте заболевания, что противоречит линейному прогрессированию заболевания, описанному Н. Браак [97].

Морфологический субстрат деменции при БП является предметом оживленных дискуссий. Накоплено много данных, свидетельствующих о выявлении у части пациентов (от 17,6 % до 40 % пациентов) [30] с БПД при аутопсии, помимо телец Леви, значительного количества амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков в стриатуме, коре головного мозга, в том числе в поясной извилине [96, 97], типичных для болезни Альцгеймера.

Н. Hall с соавт. (2014), М. Hely с соавт. (2008) считают, что синергия между агрегатами белка может приводить к ускорению гибели клеток и проявляется по-

явлением деменции на более ранней стадии БП, чем при наличии признаков только синуклеинопатии [96,100].

Также в литературе есть единичные сообщения об обнаружении морфологических изменений, характерных для болезни Пика: микровакуолизация нейронов и баллонообразные клетки в фронтолатеральных и орбитофронтальных кортикальных областях и поясной извилине, тау-позитивные цитоплазматические нейрональные включения [193]. Вместе с тем возможный вклад нейродегенеративных изменений по типу лобно-височной дегенерации при БПД явно изучен недостаточно.

У пациентов с БПД по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга нередко выявляются диффузные изменения белого вещества в виде перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза. Как правило, обширность и локализация данных изменений недостаточны, чтобы объяснить наличие деменции, но они могут ускорять ее развитие [9], в то время как сама деменция является следствием нейродегенеративного процесса.

Таким образом, морфологические изменения при болезни Паркинсона с деменцией и скорость их развития неоднородны. Наиболее типичный вариант — распространенная нейродегенерация церебральных структур с диффузным отложением телец Леви. Для формирования деменции стратегически важны их отложения в гиппокампе, лимбической системе и коре больших полушарий головного мозга. У 40 % пациентов, страдающих БП и деменцией, типичная для БП морфологическая картина сочетается с изменениями, характерными для болезни Альцгеймера. В редких случаях выявляется морфологическая картина, характерная для лобно-височной дегенерации. Возможно также сочетание ишемического и нейродегенеративного процесса у одного пациента. В этом случае церебральная ишемия, вероятно, будет ускорять развитие нейродегенерации.

1.3 Патопатологические основы развития деменции при болезни Паркинсона

В настоящее время болезнь Паркинсона с деменцией представляется как мультисистемное, мультимедиаторное расстройство, связанное с дисфункцией

различных звеньев нейрональных кругов центральной и периферической нервной системы [8]. В регуляции когнитивной деятельности участвует несколько церебральных нейротрансмиттерных систем (Таблица 1).

Таблица 1

**Роль церебральных нейротрансмиттерных систем
в регуляции когнитивной деятельности [24]**

Нейро-трансмисмиттер	Ключевые структуры	Психофизиологическая роль	Симптомы нарушений
Дофамин	Компактная часть черной субстанции, вентральная зона покрышки ствола	Переключение когнитивных программ, отыскание следа памяти	Когнитивная инертность, персеверации, нарушение воспроизведения информации
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, педункулярное ядро моста	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, нарушения запоминания информации
Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания, запоминание эмоционально значимых событий	Снижение умственной работоспособности, нарушения памяти
Серотонин	Дорсальное ядро шва	Положительное эмоциональное подкрепление при достижении результата деятельности	Снижение фона настроения, депрессия, тревога апатия

Рассмотрим их более детально.

Снижение численности дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции приводит к уменьшению содержания дофамина в полосатом теле, что в свою очередь вызывает дисфункцию нейронов других базальных ганглиев, прежде всего растормаживание и избыточную активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции [23]. Это ведет к торможению таламокортикальных нейронов и дефициту активации

нейронов дополнительной моторной коры и префронтальной коры. С дисфункцией дополнительной моторной коры связывают развитие основных двигательных проявлений БП и появление дизрегуляторного синдрома [24,109]. Префронтальная кора модулирует активность во фронто-париетальной нейрональной сети согласно требованиям заданий [118,162]. González-Redondo с соавт.(2014) провели исследование, в котором пациентам с БП без когнитивных нарушений, с легкими когнитивными расстройствами и с деменцией выполнялись МРТ головного мозга и позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордиоксиглюкозы (FDG-PET). Было выявлено, что атрофия и гипометаболизм в лобных и теменных долях тесно коррелирует с количеством ошибок в тестах на исполнительный контроль (Trail Making Test, часть B) [93].

Признаки нейродегенеративного процесса с отложением телец Леви отмечаются также в вентральной покрышке среднего мозга [65, 201], от которой начинается мезокортикальный дофаминергический путь, направляющийся к поясной извилине, префронтальной, островковой (инсулярной) коре. Островковая кора считается посредником, активизирующим другие когнитивные нейронные сети (например, лобно-париетальные нейрональные сети) [142]. Специфическое уменьшение D2-рецепторов в инсулярной коре также тесно коррелирует с ухудшением выполнения тестов на исполнительные функции [59].

Интересное исследование было проведено Au W. L. с соавт. (2012). Пациентам с начальной стадией БП выполнялись нейропсихологическое тестирование с использованием задания на переключение когнитивных функций и функциональная МРТ. У пациентов не было выявлено регуляторных расстройств, несмотря на наличие гипоактивации фронто-стриарных нейрональных путей, что было связано с конкурентной гиперактивацией островковой извилины и фронто-париетальных нейрональных связей. Таким образом, на ранних этапах развития БП мезокортикальные связи компенсируют дисфункцию фронто-стриарных путей [37], а нейродинамические и дизрегуляторные расстройства развиваются только тогда, когда повреждаются обе системы.

Поражение нейронов в голубом пятне при БПД вызывает дисфункцию норадренергической нейрональной сети, идущей к таламусу, миндалине и коре головного мозга [65]. Уменьшение высвобождения норадреналина снижает скорость реакции нейронов в различных областях головного мозга, что ведет к нарушению процесса запоминания эмоционально значимых событий и колебанию либо недостаточности уровня внимания, умственной работоспособности, памяти [40], а также является одним из факторов развития депрессии и тревоги [15,80]. Серотонинергические дорсальные ядра шва ствола головного мозга тоже подвержены нейродегенеративному процессу при БП с деменцией, в результате чего снижается уровень серотонина в стриатуме и коре. Серотонин участвует в формировании положительного эмоционального подкрепления при достижении результата деятельности. Таким образом, снижение уровня серотонина в соответствующих отделах головного мозга вносит вклад в развитие эмоционально-поведенческих нарушений, таких как депрессия и апатия [24,38].

У пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией при аутопсии выявлено снижение количества клеток в базальном ядре Мейнерта на 54–70 % от исходного (в то время как у пациентов с болезнью Паркинсона без деменции количество клеток снижется лишь на 32 %) [96]. Аналогичные данные демонстрируют волюметрические МРТ-исследования и исследования на позитронно-эмиссионном томографе (PET) [58,183].

Базальное ядро Мейнерта расположено ниже медиального сегмента бледного шара вблизи внутренней капсулы. Оно на 90 % состоит из холинергических нейронов, имеющих широко расходящиеся аксоны, обеспечивающие холинергическую иннервацию всей коры головного мозга («кортикопетальная» иннервация) [94]. Нейроны переднелатеральной зоны ядра проецируются на лобно-теменную оперкулярную область и миндалину. Клетки промежуточной зоны ядра — на дорсолатеральную префронтальную, инсулярную, заднюю теменную, нижневисочную, затылочную кору, а нейроны задних отделов — на верхневисочную кору и полюс височной доли. Холинергические нейроны ядра перегородки и диагональной зоны Брока, прилегающие к ядру Мейнерта, проецируются

на гиппокамп, гипоталамус, поясную кору и другие структуры лимбической системы [62]. Холинергические нейроны ядра Мейнерта и смежных структур получают афферентацию от лимбических и паралимбических отделов мозга и, в свою очередь, обеспечивают усиление реакции нейронов коры и лимбической системы на эмоциональные стимулы.

Избирательная активация нейрональной сети, исходящей из базального ядра Мейнерта, вызывает повышение уровня ацетилхолина в коре больших полушарий, что модулирует обработку информации в сенсорной коре и способствует выделению важных раздражителей из общего сенсорного шума [42, 55, 112, 178, 187]. Исследования электроэнцефалограммы (ЭЭГ) показали, что высвобождение ацетилхолина вызывает на ЭЭГ несинхронные быстрые гамма-, бета- и тета-волны [117, 127].

Когнитивные нарушения, вызванные холинергическим дефицитом у пациентов с БПД:

1. флюктуации когнитивных функций. Bonanni с соавт. (2008) выявили, что при уменьшении холинергической стимуляции коры головного мозга у пациентов с БПД на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) увеличивается количество медленных дельта-волн во всех корковых отделах головного мозга, что, по мнению авторов исследования, может лежать в основе развития флюктуаций когнитивных функций [47, 49];
2. нарушение концентрации внимания. Pinto L с соавт. (2013) считают, что на фоне нарушения холинергической иннервации из ядра Мейнерта истощается кортикальная сигнальная обработка [166], что приводит к увеличению латентного периода в заданиях на концентрацию внимания у пациентов с БПД;
3. нарушения памяти. Нарушение концентрации внимания, исполнительных функций, развитие флюктуаций когнитивных функций приводят к затруднению запоминания информации, типичного для пациентов с болезнью Паркинсона [178]. Интересно исследование Ballard C. G., Aarsland D. с соавт (2002), демонстрирующее значительное уменьшение

ацетилхолинергической иннервации гиппокампа при БПД. Согласно этому исследованию, снижение ацетилхолинергической медиации вследствие гибели клеток ядра Мейнерта в сочетании с атрофией медиальных отделов височных долей могут приводить к развитию и прогрессированию нарушений хранения информации, обычно не типичных для БПД [96];

4. зрительно-пространственные расстройства. По данным Pinto L. с соавт. (2013), Soma S. с соавт. (2013), дефицит холинергической иннервации затылочно-височных и дорсальных теменных долей головного мозга может приводить к развитию зрительно-пространственных расстройств [166, 187], что подтверждают Nombela C. с соавт (2014), на основании изучения функциональной МРТ головного мозга и нейропсихологического тестирования пациентов с БПД. [151]. Полученные результаты согласуются с ранее разработанной гипотезой двойственности зрительного процесса: дорсальные нейрональные сети, идущие от затылочных к теменным долям, обрабатывают информацию о нахождении человека и предметов в пространстве, в то время как вентральные нейрональные сети, идущие от затылочных долей к височным долям и лимбическим структурам, обрабатывают узнавание предметов по их визуальным характеристикам, формам [160];
5. галлюцинации. Согласно исследованию Perry E. K. с соавт. (2003), повреждение сети, идущей из ядра Мейнерта к зрительным областям коры, снижает соотношение сигнал/шум для важных стимулов, позволяя незначимой сенсорной информации, которая в норме подавляется, восприниматься в форме галлюцинаций при БПД [161];
6. нарушение цикла «сон-бодрствование». По данным литературы, эти нарушения ассоциируются с дефицитом влияния холинергических нейронов базального ядра Мейнерта на активность нейронов базальных отделов переднего мозга и таламуса [15].

В исследовании M. Ray и I. Bohr (2004) показано, что изменения в никотиновых рецепторах также могут быть связаны с нарушениями внимания, памяти, а также могут способствовать развитию зрительных галлюцинаций [169].

В исследованиях, посвященных активности глутаматергической системы при БП с деменцией, выявлено снижение функции нескольких глутаматных рецепторов [87].

Таким образом, сочетание и выраженность нейромедиаторных дефицитов при БПД сближает это заболевание с болезнью диффузных телец Леви, не противоречит гипотезе сочетания болезни Паркинсона с болезнью Альцгеймера и/или сосудистой патологией головного мозга, но ставит под сомнение значимость возрастных нейродинамических нарушений для развития деменции.

1.4 Диагностические критерии деменции при болезни Паркинсона

Исторически менялся подход к диагностике деменции при болезни Паркинсона. До 2007 года для установления этого диагноза использовались критерии МКБ 10 и/или DSM IV и даже показатель выполнения MMSE < 26 баллов для диагностики деменции, развившейся не ранее чем через год после моторных проявлений болезни Паркинсона.

В 2007 году Комитет экспертов Международного общества расстройств движения (Movement Disorder Society Task Force) опубликовал Клинические диагностические критерии деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона (Таблица 2).

Клинические диагностические критерии деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона (Movement Disorder Society Task Force, 2007)

Группа признаков	Признаки
<p>Основополагающие особенности</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Болезнь Паркинсона, диагностированная согласно критериям Brain-Bank. 2. Деменция, с постепенным началом, медленно прогрессирующая, развившаяся в контексте установленной болезни Паркинсона и диагностируемая на основе анамнеза, клинического осмотра, результатов нейропсихологического тестирования, свидетельствующих о: <ul style="list-style-type: none"> • снижении более чем в одной когнитивной сфере, • снижении когнитивных функций, по сравнению с преморбидным уровнем, • тяжести когнитивного дефицита, достаточной для возникновения затруднений в повседневной жизни (социальной, трудовой, самообслуживании), не зависящих от моторных нарушений и вегетативных симптомов.
<p>Сопутствующие клинические особенности</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Когнитивные особенности, проявляющиеся в снижении: <ul style="list-style-type: none"> • внимания (выполнение заданий на внимание может изменяться в течение дня и день ото дня); • регуляторных функций, в виде ухудшения выполнения заданий, направленных на инициацию, планирование, обобщение, поиск правил, стратегии изменения и сохранения информации; снижения скорости выполнения заданий (брадифрения); • зрительно-пространственных функций: в виде затруднений и ошибок в заданиях, исследующих зрительно-пространственную деятельность, пространственное восприятие и конструктивный праксис; • памяти: ухудшения свободного воспроизведения последних событий или заданий, включающих новый материал; отсроченное воспроизведение обычно лучше, чем непосредственное (следующее сразу после запоминания информации), воспроизведение обычно улучшается после введения подсказки. 2. Поведенческие особенности: <ul style="list-style-type: none"> • апатия: уменьшаются спонтанность, мотивация, интересы, действия требуют усилий; • личностные изменения и изменения настроения, включающие депрессию и тревожность; • галлюцинации: в основном зрительные, обычно сложные (люди, животные, предметы); • бредовые расстройства: обычно параноидные, такие как иллюзия измены или иллюзия «квартиранта» (незванного гостя, живущего в доме); • чрезмерная дневная сонливость.

Признаки, не исключающие деменцию при БП, но ставящие под сомнение диагноз	1. Существование нескольких других отклонений от нормы, которые могут быть причиной когнитивного снижения, но не оцениваются как причина деменции. 2. Неизвестный временной интервал между развитием моторных и когнитивных симптомов.
Признаки, свидетельствующие о том, что другие состояния и заболевания являются причиной деменции	Случаи, когда когнитивные и поведенческие симптомы развиваются вследствие: <ul style="list-style-type: none"> • системных заболеваний, • лекарственных интоксикаций, • большой депрессии, диагностированной согласно классификации DSM-4, • «вероятной сосудистой деменции», диагностированной согласно NINDS-AIREN.

Возможная БП — представлены обе основополагающие особенности, типичный профиль когнитивного дефицита, наличие минимум двух из четырех когнитивных особенностей и минимум одного поведенческого симптома; отсутствие признаков, не исключающих деменцию при БП, но ставящих под сомнение диагноз, и признаков, свидетельствующих о том, что другие состояния и заболевания являются причиной деменции.

Вероятная БП — представлены обе основополагающие особенности, профиль когнитивных расстройств атипичный в одной или более когнитивных сферах, поведенческие симптомы могут быть представлены или могут отсутствовать, имеется одна или более особенностей, не исключающих деменцию при БП, но ставящих под сомнение диагноз, отсутствуют другие состояния и заболевания, являющиеся причиной деменции.

1.5 Клиническая картина

1.5.1 Нейропсихологический профиль

Как уже обсуждалось, для БПД типичными нейропсихологическими особенностями являются нарушения внимания, исполнительных, зрительно-пространственных функций, памяти.

Остановимся на когнитивных нарушениях при БПД более подробно.

Мышление и исполнительные функции — это способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений [24].

Нарушение исполнительных функций при БПД включает в себя замедление процессов мышления — брадифрения и уменьшение интеллектуальной гибкости (т. е. способности быстро переключаться от решения одной задачи к следующей) [24], а также трудности планирования (построения алгоритма выполнения задачи), трудности подавления не связанных с заданием действий [69,119], нарушение контроля результата деятельности.

Нарушение исполнительных функций часто выявляется уже в момент установления диагноза БП, либо развивается по мере прогрессирования заболевания [59, 156] и является обязательной составляющей когнитивного дефицита на стадии деменции [9, 24, 30, 45, 76].

Для выявления нарушения исполнительных функций используются следующие нейропсихологические тесты: Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB — Frontal Assessment Battery[69]), Висконсинский тест сортировки карточек[134], выбор альтернативных объектов [4], тест Струпа [4] и т. д. [24, 119, 152, 156, 203].

Внимание — способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень психической активности [24].

Внимание — сложная функция, сочетающая несколько подфункций: исполнительный контроль, концентрацию внимания, поддержание бодрствования [162]. Предполагается, что одной из функций передних отделов головного мозга является распределение внимания по задачам. Это так называемая волевая фокусировка внимания считается зависимой от требований к заданию [118, 119].

Концентрация — направление внимания на стимулы окружающей среды для фокусировки когнитивного процесса и исключения других стимулов. Это автоматическое привлечение внимания к важным стимулам.

Поддержание бодрствования — это поддержание состояния повышенной «бдительности». Бодрствование позволяет быстрее реагировать, в то время как сонливость нарушает эту функцию.

Все перечисленные составляющие внимания страдают, начиная с ранних стадий болезни Паркинсона. Их дефицит нарастает по мере прогрессирования заболевания, кроме того, присоединяются флюктуации уровня внимания и уровня бодрствования [3, 39, 75].

W. G. J Reid с соавт. (2011) выполнено сравнение результатов нейропсихологического тестирования на момент постановки диагноза БП и через 20 лет наблюдения этих пациентов. Авторы выявили наибольшее снижение внимания, в виде ухудшения выполнения заданий на время реакции, по сравнению с другими когнитивными функциями (память, зрительно-пространственные и исполнительные функции) [170].

Тесты для проверки внимания при болезни Паркинсона [167,196]: Trail Making Test часть А [173], Струп-тест [4], субтест MMSE «Серийный счет» [85], субтест «Простая реакция выбора» в FAB [69].

Дефицит внимания — инвалидизирующий симптом при БПД, приводящий к уменьшению повседневной активности и последующему снижению качества жизни [52].

Многочисленные исследователи сходятся во мнении, что при БПД внимание страдает больше, чем при БА [39, 45, 150]. Пациенты с БПД и ДТЛ не только медленнее выполняют задание на внимание, но и допускают больше ошибок в выполнении этих тестов, чем пациенты с БА [150]. Флюктуации внимания характерны для БПД и ДТЛ и выражены больше, чем при БА [39, 154].

Память — способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию [24].

Память охватывает следующие когнитивные процессы: кодирование, хранение, воспроизведение информации. Как и другие когнитивные домены, этот процесс зависит от возможности человека фокусировать внимание на стимуле,

что позволяет запоминать предъявленный материал и воспроизводить информацию.

Для исследования памяти при болезни Паркинсона используются следующие нейропсихологические тесты: Тест «5 слов» [68], запоминание зрительного материала [13], субтест «Память» из Шкалы Маттиса [140].

Типичными для пациентов с БП являются трудности воспроизведения новой информации, что в основном зависит от лобной дисфункции, тогда как прочность хранения информации, связанная с функцией гиппокампа, долго остается сохранной. Об этом свидетельствуют возможность узнавания зрительного материала, который больной не в состоянии активно вспомнить, а также эффективность приемов опосредованного запоминания (например, семантического кодирования) [9, 61, 75, 154].

Данный тип нарушений памяти контрастирует с таковыми при болезни Альцгеймера, при которой самостоятельное воспроизведение и узнавание эквивалентно ухудшены уже на ранних стадиях болезни и связаны с гиппокампальной дисфункцией [165].

При развитии деменции у пациентов с БП ухудшается узнавание материала из предложенных вариантов, снижается эффективность семантической подсказки при воспроизведении информации [102]. Таким образом, справедливо считать, что к нарушениям памяти, вызванным лобно-подкорковой дисфункцией и недостатком внимания, существующим уже до развития деменции, при развитии деменции присоединяются нарушения хранения информации, связанные с дисфункцией медиальных отделов височных долей [9, 94, 198].

Неизученным остается, когда (на какой стадии болезни Паркинсона или при каком уровне когнитивных расстройств у пациентов с БП) присоединяются нарушения хранения информации и являются ли они обязательными для всех пациентов с БПД.

Гнозис — опознание стимулов разной модальности.

Для пациентов с БПД характерна зрительно-пространственная агнозия, проявляющаяся в трудностях восприятия внешнего пространства, в виде ухудшений

ориентации по географической карте, идентификации угла между линиями в тесте ориентации линий (Benton A., 1975) [24]. Она связана с дисфункцией затылочно-нижнетеменных отделов левого полушария головного мозга.

Также при БПД описана зрительно-предметная агнозия в виде нарушения распознавания объектов на основе их форм [127]. Чаще встречается ее ассоциативная форма, когда пациент не может назвать предмет, но может перерисовать его. Это свидетельствует о поражении затылочно-нижневисочных отделов левой гемисферы головного мозга. Реже у пациентов развивается апперцептивная зрительно-предметная агнозия, когда пациент не может назвать предмет и перерисовать его, что свидетельствует о двустороннем поражении затылочных долей. Количественно оценить выраженность зрительно-предметного гнозиса можно по числу семантических категориальных подсказок в Бостонском тесте называния (Boston naming test) [4].

Указанные изменения развиваются у некоторых пациентов уже на ранних стадиях болезни. Эти изменения становятся более отчетливыми и всеобщими по мере прогрессирования заболевания [90].

Конструктивный праксис — способность к конструированию, самостоятельному рисованию объемных геометрических фигур, для чего необходимо правильное представление о трехмерном пространстве [4].

Для оценки конструктивного праксиса информативным является выполнение теста «Рисование часов» [134]. Пациенты с БП испытывают значительные трудности при самостоятельном рисовании часов, но, как правило, справляются с расположением стрелок на готовом циферблате [24]. Это свидетельствует о нарушении способности планировать многоэтапные операции и создавать внутренний образ задачи, что связано с преимущественной дисфункцией лобных долей [9]. Пациенты с БПД не справляются как с рисованием часов, так и их перерисовыванием (последнее свидетельствует о дисфункции теменно-затылочных отделов коры [9]). Однако в литературе недостаточно данных о закономерности описанных изменений.

При сравнении выполнения этого теста пациентами с БА и БПД, последние выполняли этот тест хуже [158] или так же, как при БА [32,57,133]. Отмечается высокая чувствительность тестов на зрительно-пространственные функции при диагностике трансформации додементных когнитивных расстройств в деменцию. А. Kehagia с соавт (2010) и R. Biundo с соавт. (2014) считают, что ухудшение выполнения теста «Копирование пятиугольников» в MMSE является предиктором развития деменции за пять лет до ее появления [45, 119].

Речь — способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли словами [20].

Для исследования речи при БПД используются субтест FAB «Направленные категориальные и литеральные ассоциации» [69], Бостонский тест называния [4].

Клинически значимая афазия редка при БПД [70]. У пациентов с БПД снижено понимание сложных предложений, что связано с дисфункцией теменных долей [154]. Также для пациентов с БП характерно снижение фонематической беглости речи при сохранности семантической беглости, что свидетельствует о дисфункции фронто-стриарных нейрональных кругов.

По данным J. D. Henry (2004), при развитии деменции у пациентов с БП ухудшается выполнение тестов на семантическую беглость речи, что связано с дисфункцией височной коры [102]. С. Н. Williams-Gray с соавт. (2007) выявили, что снижение семантической беглости речи, но не фонематической, является предиктором деменции БПД [196]. По данным W. G. J. Reid с соавт. (2011), пациенты с дебютом деменции через 5–10 лет после появления моторных симптомов БП отличались от пациентов с дебютом деменции через 10 и более лет по показателям словарного запаса.

В исследовании E. Noe (2004) выполнение заданий на понимание слов, называние предметов и повторение слов не выявило значимых отличий между БА и БПД [150]. Противоположные данные получены в исследованиях В. Pillon (1993) и J. L. Cumming (1988). Ими продемонстрировано, что пациенты с БА имели значительно более бедное содержание спонтанной речи, большее снижение семантической беглости речи, большую выраженность амнестической афазии

по сравнению с группой БПД. Пошаговый дискриминантный анализ выявил, что содержание спонтанной речи хуже при БА, в то время как речевая мелодичность хуже при БП [62]. По данным D. Aarsland с соавт. (2003) для БПД характерно уменьшение фонематической беглости речи по сравнению с БА [32], хотя на стадии тяжелой деменции пациенты с БПД, ДТЛ и БА проявляли эквивалентное ухудшение выполнения этого теста [165].

1.5.2 Нервно-психические, поведенческие симптомы

По данным D. Aarsland, K. Brønnevik с соавт. (2007), у 89,4 % пациентов, вошедших в исследование, по данным нейропсихиатрического опросника (NPI) был выявлен хотя бы один нервно-психический или поведенческий симптом. Наиболее распространенными нервно-психическими симптомами были: депрессия, апатия, тревога, галлюцинации, наименее распространенными — эйфория и расторможенность. Пациенты с оценкой по Краткой шкале оценки психических функций (MMSE — Mini Mental State Examination) < 20 баллов имели больше нейропсихиатрических симптомов, чем пациенты с оценкой по MMSE > 20 баллов. Кроме того, у них чаще отмечались галлюцинации, бредовые расстройства, аберрантное моторное поведение и апатия. Аналогичные данные были получены при оценке выраженности психических расстройств по шкале Хен и Яра на поздних стадиях болезни Паркинсона: чаще диагностировались галлюцинации, бредовые расстройства, апатия и аберрантное поведение. Не было выявлено зависимости между общей оценкой нервно-психических симптомов и возрастом пациентов [31].

Нейропсихиатрические симптомы

Иллюзии являются искажением восприятия реально существующих предметов. Иллюзии выявляются при БПД в 30 % случаев, они часто сосуществуют со зрительными галлюцинациями [31]. Иллюзии нельзя считать начальным этапом развития психотических нарушений, поскольку они могут возникать как до развития зрительных галлюцинаций, так и на фоне развернутой полиморфной психотической симптоматики [10]. Частота иллюзий при БП меньше, чем при ДТЛ. Со-

гласно результатам проведенных исследований, иллюзии развиваются у 57-78 % пациентов с ДТЛ [29,103]. Другие исследователи предполагают, что иллюзии возникают при БПД и ДТЛ с одинаковой частотой и тяжестью и они одинаковы по феноменологии [149].

Галлюцинации — расстройства восприятия в виде ощущений и образов, произвольно возникающих без реального раздражителя (объекта) и приобретающих для больного характер объективной реальности. Галлюцинации — один из самых частых вариантов нейропсихиатрических расстройств при БПД. Распространенность галлюцинаций при БПД составляет 45-65 % [31, 29, 83], по данным других авторов — до 70 % [83]. Наличие галлюцинаций снижает качество жизни пациента и ухаживающих за ним лиц [31]. Феноменология галлюцинаций при БПД и ДТЛ очень похожа. Высокая распространенность галлюцинаций при БПД и ДТЛ контрастирует с относительно низкими показателями возникновения галлюцинаций при БА (13 %) [31].

Галлюцинации при БПД могут быть вызваны приемом противопаркинсонических препаратов. Однако связи между использованием этих препаратов и наличием галлюцинаций относительно слабые. В основном, галлюцинации присоединяются на поздних стадиях БПД, по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса [197]. Наличие галлюцинаций у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами служат предиктором развития деменции [27, 89, 177].

Зрительные галлюцинации при БПД встречаются по отношению к слуховым в соотношении 2:1, в большинстве случаев бывают комплексными [29, 83, 149]. Как правило, это безымянные люди, но могут быть члены семьи, животные, механизмы. Галлюцинации имеют тенденцию быть цветными, статичными, располагающимися по центру. Первоначально галлюцинации не носят устрашающего характера, эмоционально нейтральны, возникают на фоне сохранной критики. Со временем галлюцинации приобретают более угрожающий и стойкий характер. Галлюцинации других модальностей (слуховые, тактильные, обонятельные) обычно сопровождают зрительные и связаны с ними по смыслу, изредка бывают изолированными [10].

Важные факторы появления зрительных галлюцинаций: ухудшение зрительного восприятия, лобная дисфункция, ухудшение внимания совместно с нарушением сна в фазе с быстрыми движениями глаз.

Бредовые нарушения могут быть представлены бредом ревности и супружеской неверности, ущерба, преследования, отношения. К особой разновидности бредоподобных нарушений относятся синдромы, связанные с нарушением идентификации людей, предметов. Наиболее частым синдромом нарушения идентификации является синдром Капгра, характеризующийся стойкой верой больного в то, что близкого ему человека (обычно супруга) заменили на идентичного, выглядящего двойником. В некоторых случаях бредовые идеи наслаиваются на существующие зрительные галлюцинации.

Чаще всего психотические нарушения возникают на фоне изменения схемы противопаркинсонической терапии: назначения нового препарата, повышения дозы ранее принимаемого препарата, реже — его отмены.

Редко психотические нарушения связаны с инфекцией, физической или психической травмой, обезвоживанием, декомпенсацией сопутствующего соматического или цереброваскулярного заболевания, оперативным вмешательством [9].

Аффективные и поведенческие нарушения

Аффективные нарушения представлены депрессией, тревожностью, апатией.

Депрессия. Частота депрессии при БП доложена у 40–50 % пациентов [15]. Тяжесть депрессии, распространенность ее при БПД выше, чем при БА [189]. Однако дисфоричное настроение, оцененное с помощью NPI, встречается с одинаковой частотой при БП и БА (40–58 %) [29]. Клиническая структура депрессии включает в себя позитивные (тоска, тревога, раздражительность, суицидальные и ипохондрические идеи) и негативные (апатия, ангедония, астения) симптомы. При этом облигатным проявлением депрессии является тоска — чувство уныния, отчаяния, безнадежности. У больных с БПД, наряду со стойким

угнетением настроения, тоской, особенно часто встречаются ангедония (утрата способности испытывать удовольствие от ранее приятных событий, ощущений и действий), снижение аппетита, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, пессимистические мысли о будущем, мысли о смерти, социальной изоляции. В то же время, такие характерные для эндогенной депрессии симптомы, как чувство вины, ощущения жизненного краха или самобичевания, — относительно редки. Суицидальные попытки встречаются при БП не часто.

Депрессия при БПД имеет сложный генез. С одной стороны, она связана с психологической реакцией на прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, с другой стороны, в ее основе может лежать дегенерация глубинных структур мозга и связанные с ней нейрохимические изменения, прежде всего недостаточность моноаминергических (дофаминергических, серотонинергических, норадренергических) восходящих систем [10,15,31].

Тревога. Тревожное настроение встречается со сходной частотой (30–49 %) по отношению к депрессивному настроению. Эти два нарушения настроения часто коморбидны [29, 52]. Раздражительное настроение, агрессия — всеобща при БА, но не являются характерной клинической чертой при БПД, в то время как их частота при ДТЛ похожа на БА [74]. Как и депрессия, тревога может иметь реактивный характер и/или быть связана с дегенерацией дофаминергических, серотонинергических или норадренергических нейронов ствола головного мозга и вторичной дисфункцией подкорково-корковых кругов. Противопаркинсонические препараты, прежде всего препараты леводопы, способны усиливать тревожное состояние [10].

Апатия проявляется утратой мотивации, интереса к окружающему, снижением инициативы, эмоциональной тупостью, индифферентностью [10], ощущением физической усталости, отсутствия энергии, не связанными с умственным переутомлением или нарушением двигательных функций. Апатия ограничивает повседневную активность [15].

По данным D. Aarsland (2001), у пациентов с БПД апатия выявляется с частотой 23–24 % [29]. Некоторые исследователи докладывают большую частоту

ту апатии — до 54 % [31]. Апатия может возникнуть в структуре депрессии, но нередко отмечается независимо от нее. По данным опросника NPI, у пациентов с БПД в 24 % случаев выявляется выраженная апатия, при слабой выраженности тревоги и депрессии. Описанных изменений не зафиксировано при БА. В отличие от депрессии, для апатии не характерны тоскливый и тревожный аффекты [10]. Апатия при БПД связана с патологией передней части поясной извилины [31, 95] и нарушением функционирования фронто-стриарного круга, объединяющего переднюю цингулярную кору, обонятельный бугорок, вентро-медиальную часть хвостатого ядра и скорлупы («лимбический стриатум»), бледный шар и таламус [24], что, вероятно, вызвано дефицитом дофамина. Однако отсутствие значимого влияния дофаминергических препаратов на апатию свидетельствует также о роли дисфункции норадренергической и холинергической систем в ее развитии [10].

Возбуждение. По данным литературы, распространенность возбуждения у пациентов с БПД — 14 % [29]. Таким образом, возбуждение развивается не часто, даже у пациентов, которые демонстрируют значительные проблемы в других нервно-психических доменах [51]. По данным D. Arslan (2007), возбуждение также выявляется при БА. В патологоанатомических исследованиях показано, что наличие нейрофибрилярных сплетений в левой орбитофронтальной коре у пациентов с БА значительно коррелируют с показателями шкалы возбуждения. Существует предположение, что пациенты с БПД, у которых выявляется возбуждение, имеют морфологические изменения в орбито-фронтальной коре, типичные для БА. В то же время обсуждается, что иные патологические изменения в орбито-фронтальной коре также могут вносить вклад в развитие возбуждения [31].

Рассмотрим диагностику когнитивных расстройств, исходя из выделения «субкортикальных» и «кортикальных» когнитивных расстройств. Термин «субкортикальная деменция» первоначально был предложен для обозначения когнитивных расстройств при прогрессирующем надъядерном параличе. Для субкортикальной деменции характерны четыре основных проявления: забывчивость, замедленность мышления, личностные и эмоциональные нарушения в виде апатии

или депрессии и нарушение способности оперировать приобретенными знаниями. При этом основные патологические изменения обусловлены поражением субкортикальных структур при относительной сохранности коры. Для «кортикальной» деменции характерны амнезия, афазия, при отсутствии признаков дизартрии, значительный когнитивный дефект в виде нарушения счета, способности к абстрагированию, отсутствие выраженных двигательных нарушений [2]. В исследовании С. С. Janvinc с соавт. (2006) была использована Шкала деменции Маттиса для определения «кортикального» профиля нарушения когнитивных функций. Этот профиль характеризовался худшим выполнением субтеста «Память», чем выполнение тестов на инициацию и персеверацию. «Субкортикальный» профиль имел противоположные показатели. Оба профиля были представлены у пациентов с БПД, ДТЛ и БА, имевших легкую деменцию [111]. «Кортикальный» профиль доминировал у пациентов с БА в соотношении 2:1, в то время как в группе с БПД и ДТЛ — в обратном соотношении. Только пациенты с ДТЛ и с БПД демонстрировали паттерн с тяжелым глобальным снижением памяти и исполнительных функций.

Другие исследователи — W. W. Beatty, K. A. Ryder (2003) — использовали для выделения «субкортикального» типа когнитивных расстройств тесты на зрительно-пространственные функции, конструктивный праксис и внимание, а «кортикального» — тесты, выявляющие амнестическую афазию и нарушение памяти гиппокампального типа. В группе БПД доминировал субкортикальный тип когнитивных расстройств, в то время как в группе с БА — «кортикальный» [40].

Однако эти показатели демонстрируют значительное наложение между группами.

Таким образом, у части пациентов на фоне наличия основополагающих особенностей, необходимых для установления диагноза «деменция при болезни Паркинсона», профиль когнитивных расстройств атипичен в одной или более когнитивных сферах, что может свидетельствовать о гетерогенности деменции при болезни Паркинсона [67]. Кроме того, в литературе недостаточно подробно

обсуждены изменения когнитивных функций, развивающиеся по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона с деменцией.

1.6 Дополнительные методы исследования

1. **Биологические маркеры** — это количественно определяемые биологические параметры, которые являются индикаторами физиологических и патологических биологических процессов.

Найдено несколько потенциально интересных биомаркеров при нейродегенеративных заболеваниях с образованием телец Леви, в том числе при болезни Паркинсона с деменцией: альфасинуклеин, бета-амилоид (abeta 42), фосфорелированный тау-протеин (p-Tau) [17].

Альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви. Он подвергается внеклеточной секреции, поэтому определение его в биологических средах организма (ликвор, кровь) было предложено в качестве потенциального биомаркера синуклеинопатий. В исследованиях показано, что увеличение уровня олигомерного альфа-синуклеина в ликворе и плазме обладает высокой специфичностью — 85 % для пациентов с БП, по сравнению со здоровой контрольной группой. Также доказано, что плазменная концентрация альфасинуклеина имеет прямую корреляцию с когнитивными функциями (у больных болезнью Паркинсона с деменцией концентрация альфасинуклеина выше, чем у больных с БП с умеренными когнитивными расстройствами и без когнитивных расстройств) [132].

Также важным биомаркером является фосфорилированный альфасинуклеин (90 % альфа-синуклеина, депонированного в тельцах Леви, является фосфорелированным). У здоровых людей фосфорелировано не более 4 % от общего количества альфа-синуклеина и средний уровень этого биомаркера в ликворе и плазме значительно ниже, чем у пациентов с БП [17].

Концентрация бета-амилоида у здоровых людей в ликворе выше, чем у пациентов с нейродегенеративным процессом, у которых происходит накопле-

ние амилоидного белка в тканях головного мозга и его концентрация в спинномозговой жидкости снижается [14].

Указанные изменения сочетаются с повышением уровня тау-протеина и появлением особой формы — гиперфосфорилированного тау-протеина. Концентрация тау-протеина в ликворе повышается при гибели нейронов церебральных структур, например при инсульте, энцефалите, генерализованном эпилептическом припадке. Гиперфосфорилированный тау-протеин считается соединением, специфическим для БА [14].

Обнаружено, что комбинация всех трех патологий: снижение уровня бета-амилоида, повышение уровня альфа-синуклеина и тау-протеина в цереброспинальной жидкости в сочетании с появлением гиперфосфорилированных форм тау-белка, —лучше всего соотносится с БПД, хотя тяжесть любой из этих трех кардинальных патологических особенностей изолированно также демонстрирует хорошие статистические ассоциации с БПД [60].

Исследования, направленные на поиск биомаркеров, ассоциированных с развитием деменции при БП, продолжаются.

2. МРТ головного мозга в диагностике БП до недавнего времени рассматривалась, в основном, для исключения или подтверждения заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм, — опухолей, субдуральных гематом, сосудистого поражения головного мозга, гидроцефалии и других [11,24].

В последние годы описаны некоторые нейровизуализационные признаки, характерные для БП. В исследовании, проведенном И. В. Литвиненко и М. М. Одинак (2011), получены результаты, что у пациентов с БПД атрофические изменения в височной и затылочной коре были выражены достоверно больше, чем у пациентов с БП без деменции. В то же время выраженность общих атрофических изменений головного мозга была сопоставима у пациентов с БПД и БП без деменции, при условии равной выраженности двигательных нарушений по шкале Хен и Яра [11].

Таким образом, сам факт наличия церебральной атрофии, по данным МРТ головного мозга, не является определяющим в развитии деменции при БП, а большее значение имеет степень и локализация атрофии [11].

Изменения МРТ-картины сосудистого генеза достаточно часто встречаются у пожилых больных с БП, особенно страдающих артериальной гипертензией и/или ортостатической гипотензией. По данным И. В. Литвиненко с соавт. (2011), в группе больных с БПД в 36 % случаев наблюдался выраженный перивентрикулярный лейкоареоз в виде «шапочек» с неровными контурами в затылочных долях у задних рогов боковых желудочков, в то время как среди больных с БП без деменции такая локализация лейкоареоза была отмечена лишь у 6,7 % пациентов. Больные со множественными очагами сосудистого происхождения имели более выраженные нарушения ходьбы и равновесия, когнитивные расстройства [11,12].

3. Воксел-ориентированная МРТ-морфометрия головного мозга (VBM — voxel-based morphometry) заключается в выполнении высокопольной МРТ и анализе объема различных структур головного мозга.

Ранние МРТ-морфометрические исследования показали противоположные результаты о роли атрофии медиальных отделов височных долей в развитии БПД [108]. Однако метаанализ шести VBM-исследований, выполненный на 105 пациентах с БПД и 131 пациентом из группы контроля, а также исследование Pan P. L. с соавт. (2013) подтвердили, что прогрессирование когнитивных нарушений при БП специфично коррелирует с нарастанием атрофии серого вещества в медиальных височных структурах, включающих гиппокамп, парагиппокампальную извилину и миндалину [157].

Также получены данные, что атрофия серого вещества в затылочно-височных и дорсальных теменных долях головного мозга у пациентов с БПД коррелировала с ухудшением выполнения тестов на зрительное восприятие и зрительно-пространственный праксис (исследование было основано на выполнении МРТ-морфометрического анализа пациентам с БПД и БП с легкими когнитивными расстройствами) [160]. По данным J. V. Pereira с соавт. (2009), у пациентов

с БПД и галлюцинациями имеется значительная атрофия серого вещества в клиновидной, лингвальной и фузиформной извилинах, средней затылочной доле и нижней париетальной дольке по сравнению с пациентами без галлюцинаций. Эти результаты подтвердили, что атрофия этих корковых зон лежит в основе генерации галлюцинаций при БПД [160]. Аналогичные данные получены в исследованиях с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, функциональных и структурных МРТ-изображений [187] и FDG-PET [144].

Таким образом, наличие деменции при БП ассоциируется с распространенным истончением коры головного мозга в дорзальных и медиальных лобных областях, височных и заднетеменных, затылочных областях.

На сегодняшний день ведется оживленная дискуссия по поводу типичного фенотипа при БПД. Высказываются различные точки зрения. Согласно одной из них, деменция при БПД ассоциируется, главным образом, с истончением коры в височной доле головного мозга и задней части поясной извилины [202]. Другая группа авторов считает, что снижение регионального объема префронтальной, островковой, верхней височной извилин и прекунеуса могут быть фенотипом БПД, в то время как патологические изменения в височной доле, особенно атрофия гиппокампов, тесно связаны с БА [22, 128].

4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — исследование головного мозга, позволяющее измерить выброс радиоактивно меченых метаболически активных химических веществ, введенных в кровеносное русло.

В настоящее время наиболее часто используемым ПЭТ-индикатором остается меченая форма глюкозы — ^{18}F -дезоксиглюкоза (фтордезоксиглюкоза, FDG) — маркер уровня метаболизма глюкозы в мозге, показывающий распределение активности клеток головного мозга. Также активно используется Питсбургская субстанция (PIB- маркер) — маркер отложения бета-амилоида в головном мозге.

В исследовании Тютина Л. А., Костенникова Н. А. (2010) у больных БП на ранних стадиях был выявлен лишь незначительный мелкоочаговый гипометаболизм глюкозы в различных структурах коры головного мозга. На 2,5–3 стадии

БП без деменции был выявлен гипометаболизм в хвостатых ядрах и дорсолатеральной префронтальной коре, при сохранном метаболизме в других структурах мозга, что согласуется с данными D. Garcia-Garcia (2012) [22,90]. При нейропсихологическом тестировании у пациентов отмечалось ухудшение выполнения тестов на лобные функции (снижение способности к обобщению, анализу и синтезу информации), негрубые нарушения памяти и внимания, зрительно-пространственных функций. В группе больных БП с деменцией метаболические нарушения во всех случаях характеризовались диффузным снижением метаболизма глюкозы в корковых отделах полушарий головного мозга. При этом исполнительные функции коррелировали с гипометаболизмом глюкозы в лобных долях и пересечением височно-теменно-затылочных областей, память коррелировала с височно-теменным метаболизмом, зрительно-пространственные функции — с метаболизмом в затылочно-теменных и височных областях, языковые функции — с метаболизмом в лобных долях, что согласуется с данными МРТ морфометрических исследований, обсужденных выше. В случаях БПД с наличием зрительных галлюцинаций диффузное снижение метаболизма глюкозы было выявлено не только в зонах, подверженных атрофии, по данным МРТ морфометрии (затылочных долях, и нижней париетальной дольке), но также в поясной извилине, орбитофронтальной коре и области гиппокампа.

В исследовании Verlyand Y. с соавт. (2016) оценены взаимоотношения между 17 биомаркерами, которые, по данным ранее проведенных исследований, представляли ценность для диагностики БПД или БА. В исследование было включено 75 пациентов с БП. У всех пациентов определялись 17 биомаркеров, включающих клинические, генетические, биохимические и нейровизуализационные показатели. Корреляция между биомаркерами была оценена с помощью анализа Спирмана и иерархического кластерного анализа. Выявлено, что корреляции между всеми 17 потенциальными биомаркерами были низкими. Была выделена группа из пяти маркеров, используемых у пациентов с БА (общий тау-протеин, фосфорелированный тау-протеин, амилоид бета 42, АРОЕ-генотип и изменения по МРТ головного мозга, типичные для болезни Альцгеймера). Эта группа маркеров продемонстри-

ровали 80%-ную точность в выявлении пациентов с БПД среди всех пациентов с БП. Таким образом, биомаркеры, используемые для диагностики болезни Альцгеймера, оказались наиболее информативными для диагностики БПД [44].

1.7 Общие принципы лечения БПД

Нефармакологические методы лечения

К общим мерам относятся информационные беседы с пациентом и с лицами, участвующими в уходе за ним, рекомендации по сохранению достаточной психической и физической дневной активности, исключение психоэмоциональных перегрузок, неблагоприятных воздействий окружающей среды.

Физическая активность и тренировки оказывают положительное влияние на когнитивные функции. Часто используемыми методами являются: аэробные нагрузки, упражнения на сопротивление, растяжение, силовой и баланс-тренинг. Предпочтение отдается аэробному тренингу. Предполагается также, что на фоне моторного тренинга не только улучшается функциональная церебральная активность, но и, возможно, формируются новые межсинаптические взаимодействия и снижается степень церебральной гипоперфузии и гипометаболизма [14].

Применение когнитивного тренинга улучшает внимание, исполнительные функции, память и зрительно-пространственные функции у пациентов с БПД [77]. Проведено шесть рандомизированных контролируемых исследований по эффективности данного метода лечения, пять из которых показали положительный результат, в одном исследовании получены достоверные доказательства эффективности метода.

Когнитивный тренинг представляет собой специальные программы и методики для тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального интеллектуального уровня, развитие сниженных когнитивных функций, а также на обучение стратегиям компенсации. Выделяют два типа когнитивного тренинга: компенсаторный и восстановительный. При применении компенсаторного когнитивного тренинга пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи через сохраненные когнитивные

функции. При восстановительном когнитивном тренинге мероприятия нацелены на улучшение поврежденных когнитивных функций [14].

Лекарственная терапия

При БПД доказан холинергический дефицит, в связи с чем наиболее обосновано применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИХЭ). Все ИХЭ, представленные на рынке (донепезил, ривастигмин, галантамин) были протестированы при БПД.

В Кокрановском обзоре всех имеющихся исследований показано, что использование ИХЭ в БПД связано с положительным влиянием на общую оценку состояния, когнитивные функции, поведенческие нарушения [33,174]. Также они могут уменьшить некоторые психотические симптомы, такие как апатия, тревожность, галлюцинации и делирий [25,70].

Нет убедительных доказательств ухудшения моторных функций на фоне лечения ИХЭ.

Второй класс препаратов, использующийся при БПД, — антагонисты N-Methyl-D-Aspartate-рецепторов (NMDA-рецепторов), к которым относится акатинола мемантин. Получены данные, что при его приеме улучшается общее состояние пациентов и уменьшается выраженность поведенческих нарушений [77]. Однако он не влияет на галлюцинации при БПД.

Влияние препаратов леводопы на когнитивные функции пациентов с БП в основном изучалось в группах недементных пациентов. В одном из немногих исследований, включавших пациентов с БП, БПД и ДТЛ, были протестированы когнитивные функции и поведенческие симптомы через 3 месяца после начала лечения. Выполнение общих когнитивных шкал стало лучше с БП и БПД. Уменьшилось время реакции у пациентов с БПД, не было зафиксировано ухудшения моторных функций. Исследователи заключили, что лечение леводопой не ухудшает состояние пациентов с БПД [147].

Проводятся клинические исследования препарата *нилотиниб*, способствующего деградации альфа-синуклеина с патологической конформацией, стимули-

рующего аутофагию (препарат зарегистрирован для лечения хронического миелолейкоза и обладает способностью ингибировать тирозинкиназу кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL) [19].

Интенсивно разрабатывается иммунотерапия, направленная против альфасинуклеина. Несколько антител показали свою эффективность на мышинных моделях БП, что дало импульс к планированию первой фазы клинических исследований. Получены результаты первого исследования по применению моноклональных антител PRX002 к альфасинуклеину у 40 здоровых добровольцев. Согласно полученным данным, препарат продемонстрировал хорошие профиль безопасности и переносимость и приводил к дозозависимому снижению содержания свободного альфа-синуклеина в сыворотке крови. [19].

Лечение нервно-психических симптомов

Психиатрические и поведенческие симптомы часто являются причиной большего дистресса для пациентов и ухаживающих лиц, чем моторные симптомы. Лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы может оказывать мягкое воздействие на несколько нейропсихиатрических симптомов при болезни Паркинсона, особенно на зрительные галлюцинации, бредовые идеи, апатию, а также нарушения сна.

Возможно, воздействие на эти поведенческие эффекты частично вызывается через улучшение внимания. Поскольку когнитивные и нейропсихиатрические симптомы обычно сосуществуют, обоснован выбор ИХЭ в качестве препаратов первой линии для лечения симптомов обеих групп. Менее вероятно воздействие ИХЭ на агрессию, психомоторное возбуждение. Возможно даже ухудшение этих симптомов, если пациенты становятся более активны. Для пациентов с деменцией основой лечения возбуждения, агрессии и психотических симптомов традиционно являются антагонисты D2-рецепторов. Только для клозапина существуют достаточные доказательства эффективности лечения психоза при БПД в сочетании с отсутствием значимого влияния на моторные функции. Однако его применение требует еженедельного мониторинга общего анализа крови в течение первых

3 месяцев, затем — ежемесячно, в связи с высоким риском развития агранулоцитоза.

Кветиапин также может использоваться в качестве препарата первой линии, хотя его применение имеет более слабую доказательную базу [84]. Пациентам с БПД противопоказаны классические нейролептики, такие как галоперидол, поскольку они могут провоцировать тяжелую нейролептическую реакцию, развивающуюся остро и подостро и, как правило, проявляющуюся после нескольких доз или после увеличения дозы препарата в виде ухудшения симптомов паркинсонизма [30].

Похожая реакция может наблюдаться при использовании большинства нейролептиков второго поколения или атипичных нейролептиков, таких как рисперидон, оланзапин или арипипразол. В дополнение, нейролептики могут повышать риск сосудистых событий и смерти. Следовательно, необходимо тщательно оценивать риск и преимущества перед началом лечения данными препаратами [30].

В 2016 году в США зарегистрирован новый таблетированный лекарственный препарат для лечения галлюцинаций и иллюзий при болезни Паркинсона — *пимавансерин*, являющийся обратным агонистом 5-HT_{2A}-рецепторов (подтип серотониновых рецепторов), не проявляющий активности в отношении дофаминовых, гистаминовых, мускариновых и адренорецепторов. Изучению этого препарата было посвящено 25 клинических исследований (более 1200 участников), доказана эффективность пивансерина в виде уменьшения частоты и (или) тяжести галлюцинаций и иллюзий, без влияния на выраженность двигательных расстройств БП [19].

Антимускариновые препараты могут увеличивать спутанность сознания у больных с БПД, и этот эффект дозозависим [73].

Аффективные расстройства и депрессия — частые симптомы при БП и БПД. Симптомы депрессии могут быть с трудом различимы у пациентов с БП, но их коррекция необходима для успеха лечения когнитивных нарушений. Выполнено несколько рандомизированных, контролируемых исследований применения

антидепрессантов при БП и БПД, в которых выявлено достоверное лучшее действие дезипрамина и циталопрама, по сравнению с плацебо, а также пароксетина и венлафаксина, по отношению к плацебо [66]. Таким образом, для лечения депрессии у пациентов с БПД предпочтительнее использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Хотя доказано, что трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин или нортриптилин, могут иметь значительный эффект при БП, их использования следует избегать при БПД, ввиду антихолинергических эффектов [66].

Глава 2. Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика пациентов

Было обследовано 50 пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией, наблюдавшихся в клинике нервных болезней им. А. Я. Кожевникова, ММА им. И. М. Сеченова и в кабинете экстрапирамидных расстройств Ярославской областной поликлиники, из них 34 мужчины (68 %) и 16 женщин (32 %). Средний возраст пациентов составил $73,5 \pm 6,1$ лет. Диагноз болезни Паркинсона (БП) устанавливался в соответствии с критериями Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb W.R.G.; Lees A.J., 1988; Hughes A.J. et al., 1992); диагноз деменции — в соответствии с критериями деменции МКБ-10, DSM-IV и критериями диагностики деменции при болезни Паркинсона Общества расстройств движения (Movement Disorders Society Task Force Criteria for PDD, Emre et al., 2007). Средний возраст дебюта БП составил $67,6 \pm 6,1$ лет, средняя длительность БП — $6,6 \pm 2,8$ года, средний показатель шкалы Хен и Яра — $3,0 \pm 0,8$. Средний возраст дебюта деменции — $72,0 \pm 5,6$, средняя длительность деменции — $2,1 \pm 1,6$ лет. Деменция дебютировала не ранее 2 лет от момента появления моторных проявлений БП. Среднее количество лет от развития моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции составило $4,6 \pm 2,6$.

Средний уровень образования — $13,9 \pm 2,8$ лет. Распределение пациентов по уровню образования приведено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациентов по уровню образования

Уровень образования	Количество лет обучения	Количество пациентов
Незаконченное среднее	7	1 пациент (2 %)
Среднее специальное	11	19 пациентов (38 %)
Высшее	15	21 пациент (42 %)
2 высших образования	18	1 пациент (2 %)
Высшее образование, ученая степень	18	8 пациентов (16 %)

Семейный анамнез был отягощен:

- по деменции у 7 пациентов (14 %) — деменция развивалась у родителей и/или их родных братьев и сестер, и/или родных братьев и сестер пациента;
- по болезни Паркинсона у 2 пациентов (4 %) — болезнь Паркинсона диагностировалась у родителей и родных братьев пациентов;
- по наличию тремора — у 3 пациентов (со слов пациентов и ухаживающих лиц, не было возможности уточнить характеристики и нозологическую принадлежность тремора), тремор развивался у ближайших родственников пациента.

Специфическую противопаркинсоническую терапию, на момент первого осмотра, получали 90 % пациентов, на момент второго осмотра — 100 % пациентов. Для терапии моторных проявлений БП применялись следующие препараты (Таблица 4):

Таблица 4

Лечение болезни Паркинсона

Название препарата	Количество и процент пациентов, получающих препарат	
	1-й осмотр	2-й осмотр
Препараты леводопы:	44 (88 %)	32 (100 %)
Леводопа+карбидопа	14 (28 %)	11 (33,3 %)
Леводопа+бенсеразид	30 (60 %)	21 (63,6 %)
Агонисты дофаминовых рецепторов:	12 (24 %)	3 (9 %)
Пирибедил	5 (10 %)	1 (3 %)
Прамипексол	7 (14 %)	2 (6 %)
Амантадин	7 (14 %)	6 (18 %)

Изменение схемы лечения, в виде отмены агонистов дофаминовых рецепторов, вызвано развитием у пациентов зрительных галлюцинаций; увеличение количества пациентов, получавших амантадин, связано с необходимостью терапии лекарственных дискинезий.

Лечение деменции получали на момент первого осмотра 30 % пациентов, на момент второго осмотра — 47 % пациентов. Использовались следующие препараты (Таблица 5):

Таблица 5

Лечение деменции

Название препарата	Количество и процент пациентов, получающих препарат	
	1-й осмотр	2-й осмотр
Ингибиторы АХЭ	9 (18 %)	8 (25 %)
Акатинола мемантин	6 (12 %)	11 (34,4 %)
Ингибиторы АХЭ + Акатинола мемантин	0	4 (12,5 %)

Предпочтение ингибиторам ацетилхолинэстеразы отдавалось при наличии у пациента зрительных галлюцинаций, а также в случае выявления при нейропсихологическом тестировании первичных (гиппокампальных) нарушений памяти. Акатинола мемантин получали пациенты, имевшие проявления раздражительности, агрессии, эмоциональной лабильности. Комбинированная терапия в виде сочетания ингибиторов АХЭ и Акатинола мемантина назначалась пациентам при быстром прогрессировании деменции (более 5 б в год по данным Краткой шкалы оценки психического статуса).

2.1.1 Методы исследования

Всем пациентам выполнялось клиническое неврологическое обследование.

Наличие и выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии анализировалась на основании анамнеза и соматического обследования пациентов.

Оценивались показатели: степень артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, наличие сахарного диабета, стенокардии напряжения, мерцательной аритмии, инфарктов миокарда, инсультов.

Для количественной оценки сосудистых факторов риска была использована модифицированная шкала Хачинского (модифицирована В. В. Захаровым, 2005 г.) (Приложение 1).

Вычислялся суммарный балл по этой шкале, максимальная оценка по шкале — 13 баллов.

Пациенты, декомпенсированные по сердечно-сосудистой патологии, а также иной соматической патологии, пациенты, имеющие в анамнезе инсульты, проявлявшиеся клинически, черепно-мозговые травмы, — в исследование не включались.

В неврологическом статусе оценивались: наличие глазодвигательных нарушений: вверх, вниз, в стороны, псевдобульбарного и бульбарного синдромов, пирамидного синдрома, совместно оценивалось наличие вестибуло-атактического и мозжечково-атактического синдромов, хватательного рефлекса, наличие гиперкинезов.

Оценивалась выраженность постуральных нарушений вперед и назад: легкие нарушения, если возникает пропульсия, но пациент самостоятельно восстанавливает равновесие; умеренные нарушения, в случае если пациент не может сохранить равновесие самостоятельно и падает без поддержки; выраженные — выраженная неустойчивость, пациент теряет равновесие даже без внешнего воздействия или не может стоять без посторонней помощи.

Ортостатическая гипотензия оценивалась на основе проведения ортостатической пробы: измерялось артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) в горизонтальном положении, затем просили пациента встать, измерялось АД и ЧСС сразу при переходе в вертикальное положение. За нормальные показатели принималось снижение АД не более чем на 20 мм. рт. ст.

Наличие нарушений мочеиспускания (задержек мочеиспускания, императивных позывов, недержания мочи) оценивалось по данным расспроса пациента и его родственников.

Флюктуации выраженности когнитивных и моторных функций также оценивались на основе расспроса пациента и его родственников.

Пациенты с выраженным и умеренно выраженным парезом в конечностях в исследование не включались. Оценка неврологического статуса приведена в таблице 6.

Таблица 6

Оценка неврологического статуса

Симптом	Балльная оценка
Глазодвигательные нарушения	
Вверх	0 — нет, 1 — есть
Вниз	0 — нет, 1 — есть
в стороны	0 — нет, 1 — есть
Хватательный рефлекс	0 — нет, 1 — есть
Псевдобульбарный синдром	0 — нет, 1 — есть
Бульбарный синдром	0 — нет, 1 — есть
Пирамидный синдром	0 — нет, 1 — есть
Атактический синдром (вестибуло-атактический и мозжечковый синдромы)	0 — нет, 1 — есть
Гиперкинезы	0 — нет, 1 — есть
Постуральные нарушения:	
Назад	1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные
Вперед	1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные
в стороны	1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные
Задержка мочеиспускания	0 — нет, 1 — есть
Недержание мочи	0 — нет, 1 — есть
Императивные позывы на мочеиспускание	0 — нет, 1 — есть
Ортостатическая гипотензия	0 — нет, 1 — есть
Флюктуации выраженности когнитивных функций	0 — нет, 1 — есть

Выбрать вариант ответа.

Выраженность двигательных расстройств оценивалась с помощью шкал Хен и Яра (Hoehn M., Yahr M., 1967) и Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона — УШОБП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS, Fahn S., Elton S. et al.) (Приложение 1). Для статистической обработки были взяты следующие показатели этих шкал:

- стадия БП по Хен и Яру;
- гипокинезия (сумма значений показателей УШОБП: гипокинезия для каждой из четырех конечностей п. 23–26, сумма баллов в п. 23–26 для правых конечностей, сумма баллов п. 23–26 для левых конечностей);
- ригидность (сумма значений показателей УШОБП ригидности для каждой из четырех конечностей и аксиальной ригидности п. 22, сумма баллов ригидности в правых конечностях п. 22, сумма баллов ригидности в левых конечностях п. 22);
- тремор покоя (сумма значений показателей тремора покоя УШОБП для каждой из четырех конечностей и головы п. 20, сумма баллов тремора покоя для правых конечностей п. 20 и для левых конечностей п. 20);
- поструральные нарушения — показатель п. 30 в УШОБП;
- общий балл двигательных нарушений (суммарный показатель III подшкалы УШОБП).

Когнитивные нарушения оценивались с помощью набора нейропсихологических шкал (Таблица 7).

Таблица 7

Набор шкал, использованных в работе, для исследования высших когнитивных функций

Функции	Тест
Общее состояние высших психических функций	Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale — CDR, Morris J. C., 1993) ¹⁴⁸ . Краткая шкала исследования психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE, Folstein M. F. et al., 1975) ⁸⁵ .

Мышление	Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB - Frontal Assessment Battery. (B. Dubois et al., 1999) ⁶⁹ . Висконсинский тест сортировки карточек (Lezak M. D., 1983) ¹³⁴ .
Память: Вербальная Зрительная	Тест «5 слов» (B. Dubois, 2002) ⁶⁸ . Запоминание зрительного материала (А. Р. Лурия, 1969) ¹³ . Субтест «Память» из Шкалы Маттиса (Mattis dementia rating scale, MDRS, 1976) ¹⁴⁰ .
Зрительно-пространственные функции	Субтест MMSE «Копирование двух пересекающихся пятиугольников» ⁸⁵ . Тест рисования часов (Lezak M. D., 1983) ¹³⁴ . Тест ориентации линий (Benton A., 1975) ⁴³ . Тест «Недорисованные предметы» (А. Р. Лурия, 1969) ¹² . Модифицированный Тест называния предметов (когнитивная часть шкалы оценки БА, ADAS-Cog) ⁴ .
Речь	Субтест FAB «Направленные категориальные и литеральные ассоциации» ⁶⁹ Модифицированный Тест называния предметов (когнитивная часть шкалы оценки БА, ADAS-Cog) ⁴
Внимание	Субтест MMSE «Серийный счет» ⁸⁵ . Субтест «Простая реакция выбора» в FAB ⁶⁹ ; Trail Making Test (часть А). (Reitan, Wolfson, 1985) ¹⁷³ .
Практика	Субтест FAB «Серийные движения» ⁶⁹ .
Психический статус	Нейропсихиатрический опросник NPI (Cummings et al, 1994) ⁶³ . Корнельская шкала депрессии при деменции — Cornell Scale for Depression in Dementia (Volk, Wurtz, Sommerfeld, Kandler & Pflug, 1993) ¹⁹⁸ .

Клиническая рейтинговая шкала деменции включает оценку памяти, ориентировки, мышления, взаимодействия в обществе, поведения и увлечений дома, самообслуживания по балльной шкале (каждый пункт оценивается в 0; 0,5; 1; 2; 3 балла). Суммарная оценка соответствует максимально часто встречающемуся баллу, где 0 баллов — нет нарушений, 0,5 балла соответствует «со-

мнительной деменции», 1 балл — легкой деменции, 2 балла — умеренной деменции, 3 балла — тяжелой деменции (Приложение 2).

Краткая шкала оценки психического статуса – Mini Mental State Examination (MMSE). Представляет собой набор тестов для количественной оценки ориентировки во времени и месте, способности повторения трех слов и сложной фразы, серийного счета, слухо-речевой памяти на несвязанные слова, названия предметов, понимания команд, чтения, письма и рисунка. Анализировались все субтесты шкалы и суммарный балл (Приложение 3). В исследование включались пациенты с суммарным баллом, равным или меньше 25.

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции — Frontal Assessment Battery (FAB), состоит из 6 субтестов: Концептуализация, Фонематические ассоциации, Динамический праксис, Простая реакция выбора, Усложненная реакция выбора, Хватательный рефлекс. Оценка по каждому из субтестов 0–3 б. Оценивались все субтесты и суммарный балл (Приложение 4).

Субтест FAB «Направленные литеральные и категориальные ассоциации».

Испытуемым предлагается за 1 минуту назвать как можно больше существительных, начинающихся на букву «с» (фонетически опосредуемые ассоциации), затем за 1 минуту назвать животных (семантически опосредуемые ассоциации) (Приложение 4).

Тест «5 слов» (В. Dubois, 2002). Пациенту предъявлялось 5 не связанных между собой слов, напечатанных на листе А 4 в столбик (*лимонад, блюдо, грузовик, кинотеатр, кузнечик*), давалась инструкция: «Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу вас их назвать». После прочтения, не забирая списка, пациента просили: «Найдите в этом списке название напитка...посуды...транспортного средства...здания...насекомого». После чего исследовалось непосредственное воспроизведение. Если пациент не воспроизводил все слова, ему давалась семантическая подсказка, при недостаточном эффекте которой (пациент не мог вспомнить 5 слов) производилось повторное предъявление материала до трех раз. Затем следовало интерферирующее задание, гетерогенное по роду деятельности (выполнялся тест «Рисование часов»), после

которого исследовалось отсроченное воспроизведение. Если пациент затруднялся назвать какое-либо слово, давалась семантическая подсказка. Сочетание семантического опосредования запоминания и категориальных подсказок при воспроизведении использовалось для дифференциального диагноза нарушений памяти, связанных с недостаточностью воспроизведения, и нарушений памяти, связанных с первичными расстройствами запоминания. Каждое правильно воспроизведенное слово оценивалось в 1 балл, максимальная оценка теста — 10 баллов. Анализировались показатели: непосредственное воспроизведение — НВ, непосредственное воспроизведение с подсказкой — НВП, отсроченное воспроизведение — ОВ, отсроченное воспроизведение с подсказкой — ОВП, суммарная оценка выполнения теста.

Тест «Рисование часов». На немом циферблате пациента просили расставить цифры, нарисовать стрелки, чтобы они показывали время «без пятнадцати два». Оценка выполнения задания оценивалась по 10-балльной шкале (Приложение 4). Показатель менее 10 баллов свидетельствовал о зрительно-пространственной агнозии.

Субтест «Память» из Шкалы Маттиса. Пациенту давалось задание составить предложение со словами «человек» и «машина» и запомнить его. После гетерогенного интерферирующего задания пациент воспроизводил предложение. За полностью воспроизведенное предложение начислялось 4 балла, при невозможности воспроизвести предложение полностью — 1 балл за каждое вспомнившееся слово.

Тест «Ориентация линий». Пациенту предъявлялся образец 11 линий, исходящих из одной точки на горизонтальной прямой и расположенных под разным углом к этой прямой. Каждая из линий имела номер от «1» до «11».

Часть А: по очереди предъявлялись 10 карточек, на каждой из которых было по две линии. Пациент должен был сопоставить линии на карточке и на образце и определить, каким номерам соответствуют линии на карточке, правая линия соответствовала одной из линий на правой половине образца, а левая — на левой. Ошибки в тесте свидетельствуют о зрительно-пространственной агнозии.

Часть В: 10 карточек, на которых правая линия соответствовала линии с левой половины образца, а левая — с правой половины. Правильное сопоставление одной карточки оценивалось в 1 балл, неправильное — в 0 баллов.

Висконсинский тест сортировки карточек. Использовались четыре карточки-образца и 128 тестовых карточек. Карточки отличались по цвету (желтые, зеленые, синие, красные), форме (звезды, треугольники, круги, квадраты), количеству (один, два, три, четыре элемента). Давалась инструкция: «Вам нужно раскладывать карточки в соответствии с образцами. Я буду говорить вам, правильно вы положили карточку или неправильно, и вы, исходя из моих ответов, определите, как нужно правильно раскладывать; после 10 правильных ответов принцип раскладывания карточек будет меняться». Вначале врач говорит: «правильно», если карточки совпали с образцом по цвету. Когда больной угадывал эту стратегию, о чем свидетельствовало 10 правильно разложенных карточек, врач сообщал больному о смене стратегии и пациент вновь угадывал ее, исходя из оценок врача. Второй стратегией было раскладывание карточек, соответствующих образцу по форме, третьей — по количеству.

Анализировались показатели:

- общее число неправильных ответов;
- число perseverаций (возврат к предыдущей стратегии раскладывания);
- число инертных повторений (повторные ошибочные ответы без изменения стратегии раскладывания);
- число полных категорий (серии по 10 правильных ответов подряд);
- число неполных категорий (от 5 до 9 правильных ответов подряд);
- число хаотических ответов (не соответствующих по цвету, форме и количеству);
- уровень концептуализации (отношение не менее трех правильных ответов подряд к общему числу правильных ответов).

Тест «Недорисованные предметы». Пациенту предъявлялось пять рисунков недорисованных предметов, пациент должен был ответить, что изображено. Каж-

дый правильный ответ оценивался в 1 балл. Отдельно оценивалось количество ответов по типу фрагментарности восприятия.

Модифицированный Тест называния предметов (когнитивная часть шкалы оценки БА, ADAS-Cog). Пациенту показывали шесть предметов и спрашивали название каждого из них. Если пациент испытывал затруднение, ему давалась семантическая подсказка, например: «животное, обитающее в пустыне»; если она неэффективна или если пациент узнал предмет, может объяснить его предназначение, но не может его назвать, давалась фонематическая подсказка — первый слог названия изображенного предмета. Оценивалось количество правильных ответов без подсказок, количество эффективных семантических подсказок (показатель зрительно-предметной агнозии).

Запоминание зрительного материала (А. Р. Лурия, 1969). Пациенту предъявлялось шесть изображений предметов на карточках. Исследовалось непосредственное воспроизведение, следующее сразу за предъявлением материала, и отсроченное воспроизведение, отделенное от предъявления материала интерферирующим заданием — выполнением Trail Making Test часть А.

Trail Making Test, часть А (ТМТ, часть А) Тест состоит из кругов с числами от 1 до 25, расположенными на листе бумаги. Пациент должен был нарисовать линии для соединения чисел в порядке их возрастания. Пациенту давалась инструкция соединять круги так быстро, как это возможно, без отрыва ручки или карандаша от бумаги. При возникновении ошибки, пациенту сразу на нее указывалось, с целью исправления. Исправление ошибок включалось во время выполнения задания. Измерялось время выполнения теста. Не устанавливалось 5-минутного ограничения времени выполнения теста.

Нейропсихиатрический опросник (NPI) позволяет оценить наличие, частоту, выраженность бредовых идей, галлюцинаций, возбуждения, депрессии, тревоги, гипертимии, апатии, расторможенности, раздражительности, аномальной двигательной активности, нарушений сна и поведения ночью, изменения аппетита и пищевого поведения.

По каждому из описанных нервно-психических расстройств задается контрольный вопрос, позволяющий судить о наличии симптома, при утвердительном ответе на этот вопрос задаются детализирующие вопросы о симптоме, определяется частота его появления и выраженность. При отрицательном ответе на контрольный вопрос рекомендуется переходить к следующему пункту опросника (Приложение 5).

Корнельская шкала депрессии при деменции.

Методика состоит из пяти разделов (всего 19 пунктов оценки): характеристики настроения, нарушения поведения, вегетативные расстройства, нарушения циркадного ритма, идеаторные нарушения.

Для объективной оценки состояния пациента могут быть использованы наблюдения людей, окружающих его в повседневной жизни. Вопросы, которые обычно задает врач, отражены в Корнельской шкале депрессии (Приложение 5).

Каждый из ответов оценивается по трехбалльной шкале:

- 0 — при отсутствии признаков;
- 1 — при эпизодическом или незначительном их проявлении;
- 2 — при регулярном проявлении.

Если сумма баллов превышает значение 12, есть основания подозревать у больного депрессию. Сумма более 18 баллов свидетельствует о выраженной депрессии.

Пациентам выполнялось детальное соматическое обследование, а также инструментальное обследование, включающее ЭКГ, при необходимости ЭХОКС, а также лабораторные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- биохимическое исследование крови с определением концентрации креатинина, мочевины, активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, билирубина);
- лабораторное исследование функции щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ, АТ к ТГ).

Для исключения причин деменции, отличных от болезни Паркинсона, пациентам выполнялась нейровизуализация: МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, Flair), мощность магнитного поля от 0,5 до 1,5 Тесла. Исследования проводились на томографах, установленных в различных медицинских учреждениях г. Ярославля и г. Москвы. При наличии абсолютных противопоказаний для выполнения МРТ головного мозга (установленный кардиостимулятор, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки) или относительных противопоказаний (неферромагнитные имплантаты внутреннего уха, протезы клапанов сердца, клаустрофобия — панические приступы во время нахождения в замкнутом пространстве) выполнялась компьютерная томография (КТ) головного мозга.

Оценивались наружная атрофия, внутренняя атрофия с помощью шкалы оценки глобальной атрофии — GCA; локальная атрофия (лобная, височная, теменная (шкала Koedam), затылочная):

0 баллов — отсутствие симптома;

1 балл — слабо выражен симптом «открытие борозд»;

2 балла — умеренно выражен симптом «потеря объема извилин»;

3 балла — тяжелая атрофия (терминальная стадия): атрофия в виде «лезвия ножа».

Для количественной оценки степени выраженности перивентрикулярного лейкоареоза использована визуальная шкала Fazekas (1998) [82]:

0 — нет лейкоареоза;

1 — мягкий лейкоареоз (малочисленные очаговые изменения белого вещества головного мозга, зоны гиперинтенсивного сигнала от перивентрикулярного белого вещества в виде «шапочек» толщиной не более 10 мм при измерении параллельно желудочкам);

2 — умеренный лейкоареоз (начальные сливные очаговые изменения белого вещества, зоны гиперинтенсивного сигнала от перивентрикулярного белого вещества в виде «шапочек» толщиной более 10 мм, но менее 25 мм при измерении параллельно желудочкам);

3 — тяжелый сливной лейкоареоз (изменения белого вещества в глубоких отделах более 25 мм с неровными контурами, либо диффузное изменение сигнала без очагов).

Кроме этого, выполнялся поиск инфарктов в стратегических зонах. Анализировалось расположение постинсультных кист (Таблица 8):

Таблица 8

«Стратегические зоны» головного мозга , поражение которых приводит к развитию деменции [9]

Группа	Локализация
Корковые зоны	Область височно-теменно-затылочного стыка (угловая извилина), медиобазальные отделы лобных долей, медиобазальные отделы височных долей, гиппокамп, затылочная кора.
Подкорковые зоны	Таламус (особенно передние или медиальные отделы), хвостатое ядро и переднее бедро внутренней капсулы, базальные отделы переднего мозга.

Исключались из исследования пациенты, имеющие новообразования головного мозга, субдуральные и эпидуральные гематомы, нормотензивную гидроцефалию, посттравматические изменения головного мозга, признаки перенесенных инсультов в «стратегических» для когнитивной деятельности зонах, сосудистые изменения, соответствующие нейровизуализационным признакам сосудистой деменции согласно NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association International epo urla Recherche et l'Ensiignement en Neurosciences) [162] и подкорковой формы сосудистой деменции Erkinjuntti T. (2009) [74]:

1. обширные постинсультные изменения в зонах головного мозга, отличных от стратегических, связанные с поражением крупных мозговых артерий согласно критериям NINDS-AIREN (суммарный объем сформировавшихся кист не превышал 30 мл);
2. множественные лакуны в подкорковом сером веществе мозга (> 5), при умеренном поражении белого вещества головного мозга [78];

3. выраженные ишемические изменения перивентрикулярного белого вещества (распространенный перивентрикулярный лейкоареоз в виде шапочек толщиной > 15 мм или неравномерного ободка шириной > 15 мм, либо диффузный субкортикальный лейкоареоз в виде сливающихся неправильной формы гиперинтенсивных зон) [78];
4. свежие инсультные изменения.

Согласно приведенному протоколу, пациенты осматривались при включении в исследование через 6 месяцев после первого осмотра: выполнялся телефонный расспрос пациента и его родственников о состоянии больного, появлении новой симптоматики, эффектах лекарственной терапии. Повторные осмотры выполнялись через 12 месяцев и 18–20 месяцев после первого осмотра.

Анализировались динамика когнитивных, моторных, нервно-психических нарушений, неврологических симптомов, не связанных с болезнью Паркинсона, факторы быстрого прогрессирования деменции, смертность пациентов и факторы, оказывающие на нее влияние.

2.1.2 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала осуществлялась на ПК с помощью Пакета программ SPSS 19. Использовались методы описательной статистики, взаимосвязь количественных показателей изучалась с помощью корреляционного анализа Пирсона для нормально распределенных переменных, рангового коэффициента Спирмена — для переменных, имеющих распределение, отличное от нормального (значения коэффициента, равные 0,3 и менее — показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 — показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более — показателями высокой тесноты связи).

Для сравнения групп с разным паттерном когнитивных расстройств для переменных с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для переменных с распределением, отличным

от нормального, — ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, для категориальных переменных — метод кросстабуляции и χ^2 -тест.

Для сравнения двух групп применялись: Т-тест — для нормально распределенных переменных; непараметрические тесты: Манна-Утти для независимых выборок, Вилкоксона для зависимых выборок.

Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Общие характеристики пациентов

3.1.1 Моторные проявления болезни Паркинсона

В исследование вошли 50 пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией. Распределение пациентов по стадиям БП, согласно шкале Хен и Яра, приведено в таблице 9.

Таблица 9

Распределение пациентов по стадиям БП согласно шкале Хен и Яра

Стадия болезни Паркинсона	Количество и процент пациентов в исследовании
1,5 стадии	1 (2 %)
2 стадия	9 (18 %)
2,5 стадии	10 (20 %)
3 стадия	15 (30 %)
4 стадия	15 (30 %)

Из них 22 пациента (44 %) имели акинетико-ригидную форму болезни Паркинсона, 28 пациентов (56 %) — смешанную форму. В исследовании отсутствовали пациенты с дрожательно-ригидной формой БП.

У 27 пациентов моторные симптомы БП преобладали в правых конечностях (54 %), у 23 пациентов — в левых конечностях (46 %).

У всех пациентов выявлены гипокинезия и ригидность.

У 39 пациентов (78 %) выявлен тремор покоя. Выраженность тремора покоя оценивалась согласно пункту 20 шкалы UPDRS. Очень легкий тремор покоя выявлен у 11 пациентов (22 %), легкий — 23 пациентов (46 %), умеренный — у 5 пациентов (10 %).

Постуральные нарушения выявлены у 40 пациентов (80 %) (Таблица 10). Выраженность постуральных нарушений оценивалась согласно пункту 30 шкалы UPDRS. Легкие, умеренные и выраженные постуральные нарушения выявлены у 30 пациентов (60 %), что соответствует количеству пациентов, находящихся на

3 и более стадии болезни Паркинсона. Очень легкие постуральные нарушения выявлены у 10 пациентов (20 %).

Таблица 10

**Выраженность постуральных нарушений
(согласно пункту 30 шкалы UPDRS)**

Выраженность постуральных нарушений	Количество пациентов
Очень легкие	10 пациентов (20 %)
Легкие	9 (18 %)
Умеренные	18(36 %)
Тяжелые	13 (26 %)

Дискинезии оценивались согласно пункту 32 шкалы УШОБП, они выявлены у 9 пациентов (18 %). Из них у 6 пациентов (66,7 %) длительность дискинезий составляла от 1 до 25 % от времени суток, у 1 пациента (11,1 %) — от 26 до 50 % суточного времени, у 2 пациентов (22,2 %) — 51-75 % суточного времени.

3.1.2 Немоторные проявления болезни Паркинсона

Из возможного спектра вегетативной симптоматики оценивались: нарушения мочеиспускания, они выявлены у 28 пациентов (56 %). Среди них: недержание мочи у 7 пациентов (14 %), императивные позывы на мочеиспускание у 21 пациента (42 %);

ортостатическая гипотензия — у 17 пациентов (34 %).

Саливация, себорея, сальность кожных покровов не оценивались.

Когнитивные расстройства описаны в отдельном пункте.

3.1.3 Неврологические синдромы, не связанные с болезнью Паркинсона

Пирамидный синдром, в виде симметричного оживления сухожильных рефлексов, выявлен у 15 пациентов (30 %).

Вестибуло-атактический синдром — у 14 пациентов (28 %).

Псевдобульбарный синдром в виде рефлексов орального автоматизма — у 11 пациентов (22 %).

3.1.4 Когнитивные расстройства

В исследование вошло 33 пациента (66 %) с легкой деменцией, 17 пациентов (34 %) с умеренной деменцией (тяжесть деменции оценена по данным Клинической рейтинговой шкалы деменции (англ.: Clinical Dementia Rating scale —CDR, Morris J. C., 1993) и Краткой шкалы исследования психического статуса (англ. Mini Mental State Examination —MMSE, Folstein M. F. et al., 1975) [85].

Характеристики пациентов, в зависимости от тяжести деменции, приведены в таблице 11.

Таблица 11

Характеристики пациентов в зависимости от тяжести деменции, оцененной по Клинической рейтинговой шкале деменции

Проверяемые факторы	Тяжесть деменции по данным Клинической рейтинговой шкалы деменции	
	Легкая	Умеренная
Количество пациентов	33 (66 %)	17 (34 %)
Средний возраст (лет)	73,54 ± 6,3	74,0 ± 5,8
Образование (ср.количество лет)	13,7 ± 2,7	14,2 ± 2,9
Возраст дебюта БП	67,8 ± 6,3	68,1 ± 5,5
Возраст дебюта деменции	72,8 ± 5,4	71 ± 5,7
Средняя длительность БП (лет)	6,5 ± 3,0	6,6 ± 2,1
Длительность деменции (лет)	1,5 ± 1,3	3,2 ± 1,3
Форма БП	Ак.-риг. — 34,3 % Смешан. — 65,7 %	Ак.-риг. — 69,2 % Смешан. — 30,8 %
Количество сосудистых фактов риска	2,83 ± 2,2	2,62 ± 2,5

3.1.5 Нервно-психические нарушения:

Бредовые идеи выявлены у 6 пациентов (12 %), из них: бредовые идеи ущерба — у 3 пациентов (50 %), ревности и супружеской неверности — у 3 пациентов (50 %), бред отравления, в том числе лекарственными препаратами, — у 1 пациента (16,7 %).

Галлюцинации — у 40 пациентов (80 %). У 39 пациентов (97,5 %) выявлены истинные зрительные галлюцинации, в виде движущихся или статичных образов людей и животных; у 8 пациентов (20 %) — слуховые галлюцинации в виде голосов, говорящих с ними, у 1 пациента (2,5 %) отмечались тактильные галлюцинации, в виде ощущения ползания кого-то по телу.

Раздражительность — у 18 пациентов (36 %), она проявлялась в виде ситуаций, когда больной отказывался идти навстречу в общении или не позволял помогать ему, с ним было трудно ладить.

Депрессия — у 36 пациентов (72 %) в виде грусти, подавленности. Суицидальных попыток у пациентов нашей выборки не было.

Тревога — у 34 пациентов (68 %) в виде ощущения беспокойства, ожидания негативных событий.

Апатия — у 36 пациентов (72 %) в виде снижения мотиваций, уменьшения целенаправленной деятельности, снижения интересов к любой активности, уплощенности эмоциональных реакций.

Расторможенность — у 4 пациентов (8 %) в виде снижения чувства «дистанции», грубостей и импульсивных поступков, ранее не характерных для пациента.

Эмоциональная лабильность — у 29 пациентов (58 %), она проявлялась в виде резких перемен настроения, чрезмерного нетерпения, раздражительности, ранее не характерных для пациента.

Аномальная двигательная активность — у 6 пациентов (12 %) в виде бесцельных, повторяющихся движений.

Нарушения сна — у 44 пациентов (88 %), из них у 3 пациентов (7 %) отмечалась изолированная повышенная дневная сонливость, у 18 пациентов (41 %) — сочетание ночных нарушений сна с повышенной дневной сонливостью, у 23 пациентов (52 %) — нарушения ночного сна в виде пресомнических расстройств в виде нарушения засыпания, ночных пробуждений (фрагментация сна), ранних пробуждений (раньше 5 часов утра).

Нарушения пищевого поведения — у 8 пациентов (16 %), из них: у 3 пациентов (37,5 %) снижение аппетита, у остальных 5 пациентов (62,5 %): повышение аппетита, изменение пищевых привычек и поведения больного во время еды.

Флюктуации когнитивных функций — у 17 пациентов (34 %). Флюктуации проявлялись в виде колебания выраженности когнитивных нарушений в течение суток, а также эпизодов спонтанного нарастания клинических проявлений заболевания, с длительностью периодов декомпенсации заболевания от нескольких дней до нескольких недель и последующим спонтанным улучшением состояния, если не приводили к смерти больного.

3.1.6 Характеристики нейровизуализации

Нейровизуализация выполнена 47 пациентам (94 %), из них МРТ головного мозга — 39 пациентам, компьютерная томография (КТ) головного мозга — 8 пациентам. Выявлены следующие изменения:

- наружная атрофия — у 46 пациентов (92 %);
- внутренняя атрофия — у 42 пациентов (84 %);
- локальная атрофия — у 17 пациентов (34 %).

Среди них: атрофия преимущественно теменно-затылочных долей — у 16 пациентов (30 %), височных долей — у 1 пациента (2 %).

Лейкоареоз перивентрикулярный — у 30 пациентов (58 %). Выраженность лейкоареоза по шкале Fazekas (1998): мягкий лейкоареоз — у 17 пациентов, умеренный сливающийся лейкоареоз — у 13 пациентов.

Постинсультные кисты — у 8 пациентов (16 %). Они располагались в зонах, не стратегических для когнитивной деятельности.

3.1.7 Лечение

Пациенты выделенных групп достоверно не отличались по лечению болезни Паркинсона.

Также не получено достоверных отличий между группами по частоте приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Пациенты 4 группы достоверно чаще получали ингибиторы N-Methyl-D-Aspartate-рецепторы (NMDA) рецепторов - акатинола мемантин ($p = 0,018$) (Таблица 12).

Таблица 12

Частота приема ингибиторов NMDA рецепторов

1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	p
1(5 %)	1 (14,3 %)	1 (11,1 %)	3(60 %)	$p = 0,018$

3.2 Анализ когнитивных нарушений. Выделение групп с различным паттерном когнитивных расстройств

Когнитивные нарушения при БП с деменцией не были однородными в качественном и количественном отношении. На основе данных неврологического осмотра и нейропсихологического тестирования выделено 4 основные группы пациентов (Рисунок 1).

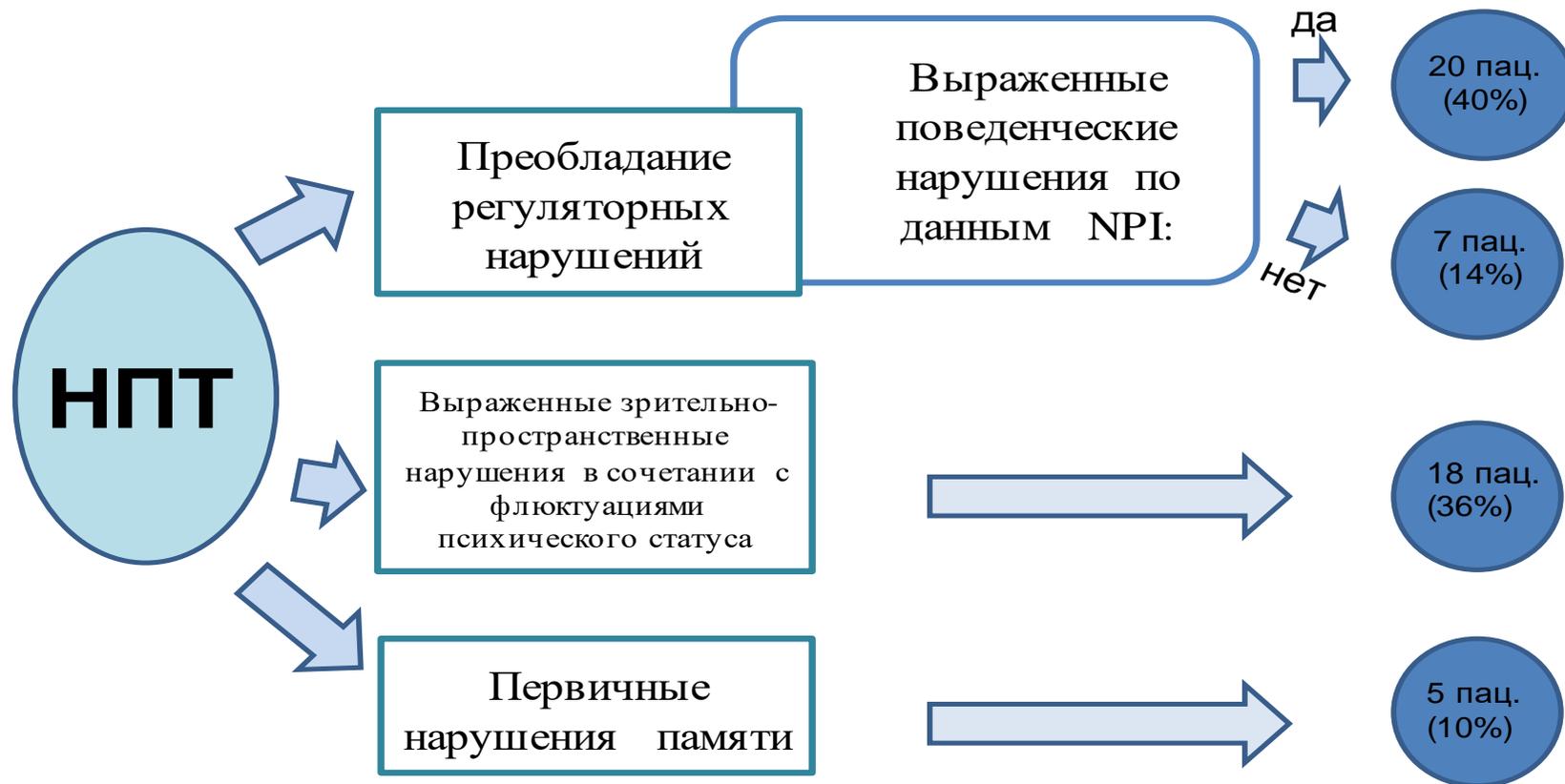


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам при первом осмотре на основе данных неврологического осмотра и нейропсихологического тестирования.

Группа 1: 20 пациентов (40 % от общей выборки). Пациенты с преобладанием регуляторных когнитивных расстройств, проявившихся в трудностях обобщения, решения задач планирования, разработки, переключения и поддержания выбранной стратегии. Выполнение заданий улучшалось при условии внешней подсказки.

Группа 2: 7 пациентов (14 % от общей выборки). У этих пациентов при нейропсихологическом исследовании преобладала лобная дисфункция, проявляющаяся как инертностью, так и импульсивностью психических процессов (в виде значительных трудностей при выполнении теста FAB, снижения числа выложенных категорий и увеличения числа хаотических ответов в Висконсинском тесте сортировки карточек), в сочетании с поведенческими нарушениями: расторможенностью, агрессией, раздражительностью.

Группа 3: 18 пациентов (36 % от общей выборки пациентов). Пациенты с сочетанием регуляторных расстройств с выраженными зрительно-пространственными расстройствами и нейродинамическими нарушениями, повышенной чувствительностью следа памяти к интерференции, а также флюктуациями выраженности когнитивных нарушений.

Группа 4: 5 пациентов (10 % от общей выборки пациентов). Пациенты с первичными гиппокампальными нарушениями памяти (снижение объёма отсроченного воспроизведения запоминаемого материала, по сравнению с объёмом непосредственного воспроизведения, в сочетании с посторонними вплетениями и неэффективностью семантического опосредования). У пациентов этой группы не было выявлено значительного снижения зрительно-пространственных функций и флюктуаций выраженности когнитивных расстройств.

Дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса показал достоверные отличия между группами по признакам, положенным в основу классификации (Таблица 13).

**Признаки, положенные в основу классификации
типов когнитивных нарушений**

Нейропсихиологические тесты (средний ранг)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Батарея тестов для оценки лобной дисфункции	22,8	12,17	26,91	37,90 ⁴	P = 0,01
Висконсинский тест сортировки карточек: число perseverаций	15,38	15,38	23,78 ^{3*}	9,88	P = 0,06
Число хаотических ответов	16,67	30,63 ^{2*}	21,80	12,50	P = 0,045
Уровень концептуализации	23,45	18,00 ^{2#}	26,8	28,6	P = 0,05
Тест «5 слов»: отсроченное воспроизведение (ОВ+ОВП)	29,30	25,75	22,21	11,60 ^{4*}	P = 0,053
Воспроизведение 5 картинок (ОВ)	28,20	21,42	21,29	8,9 ^{4*}	P = 0,021
Воспроизведение предложения	27,15	22,60	25,97	6,10 ⁴	P = 0,005
Тест рисования часов	30,63	14,64	19,03 ^{3*}	37,30	0,003
Trail Making Test (часть А)	17,92	29,57	31,97 ³	17,0	0,01
Сложная реакция выбора, ср. ранг	24,20	14,25	24,03	39,60 ⁴	0,013
Флюктуации (процент)	5,9 %	5,9 %	88,2 % ³	0 %	P = 0,000

Примечания:

^{2*} — достоверные отличия 2 группы от 1 и 4;

^{2#} — достоверные отличия 1 и 2 групп;

³ — достоверные отличия 3 от всех остальных групп;

^{3*} — достоверные отличия 3 группы от 1 группы;

⁴ — достоверные отличия 4 группы от всех остальных групп;

^{4#} — достоверные отличия 4 группы от 1 группы;

^{4*} — достоверные отличия 4 группы от 1 и 3 групп.

ОВ – отсроченное воспроизведение.

ОВП – отсроченное воспроизведение с подсказкой.

При парном сравнении групп получены данные:

- по суммарному баллу FAB пациенты 1–3 групп не отличались друг от друга, а вот пациенты 4 группы достоверно отличались ото всех остальных участников исследования меньшим значением этого показателя ($p < 0,01$), что свидетельствует о меньшей выраженности у них регуляторных нарушений;
- по данным Висконсинского теста сортировки карточек, во второй группе пациентов число хаотических ответов было достоверно больше, чем в 1,4 группах ($p = 0,045$), уровень концептуализации меньше ($p = 0,05$), что свидетельствует о большей выраженности у них импульсивности. Число perseverаций было достоверно больше в 3 группе пациентов, по сравнению с 1 и 4 группами ($p < 0,05$), следовательно, пациенты 3 группы проявляли большую инертность мыслительного процесса;
- в тесте «5 слов» пациенты 4 группы достоверно хуже отсроченно воспроизводили слова, и семантическая подсказка меньше помогала им при воспроизведении слов, чем пациентам 1 группы. (Между пациентами 3 и 4 групп не было достоверных отличий по выполнению этого теста ($p = 0,05$). Также пациенты 4 группы достоверно хуже остальных пациентов воспроизводили предложение ($p = 0,005$) и хуже 1 и 3 групп отсроченно воспроизводили названия изображений в тесте «Запоминание зрительного материала»

($p = 0,02$). Это свидетельствует о наличии первичных нарушений запоминания у пациентов 3 и 4 групп, более выраженных первичных гиппокампальных нарушений памяти в 4 группе;

- пациенты 3 группы достоверно хуже пациентов 1 и 4 групп выполняли тест «Рисование часов» ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии у них более выраженных зрительно-пространственных расстройств. Не было получено достоверных отличий в балльной оценке выполнении этого теста пациентами 2 и 3 групп, однако пациенты 3 группы испытывали также трудности при копировании циферблата, что свидетельствует о конструктивной апраксии;
- пациенты 3 группы достоверно отличались ото всех остальных пациентов более длительным временем выполнения Trail Making Test (часть А) ($p = 0,01$), а также от 1 и 4 групп более низким показателем в субтесте FAB «Простая реакция выбора» ($p = 0,05$), что свидетельствует о наличии у пациентов 3 группы выраженных нейродинамических нарушений, связанных с дисфункцией 1 функционального блока согласно модели организации высших мозговых функций по А. Р. Лурии.

Статистический анализ подтвердил достоверно большее количество флюктуаций моторных функций у пациентов 3 группы по сравнению с остальными пациентами ($p = 0,000$). Результаты нейропсихологического тестирования пациепри первом осмотре представлены на рисунке 2.

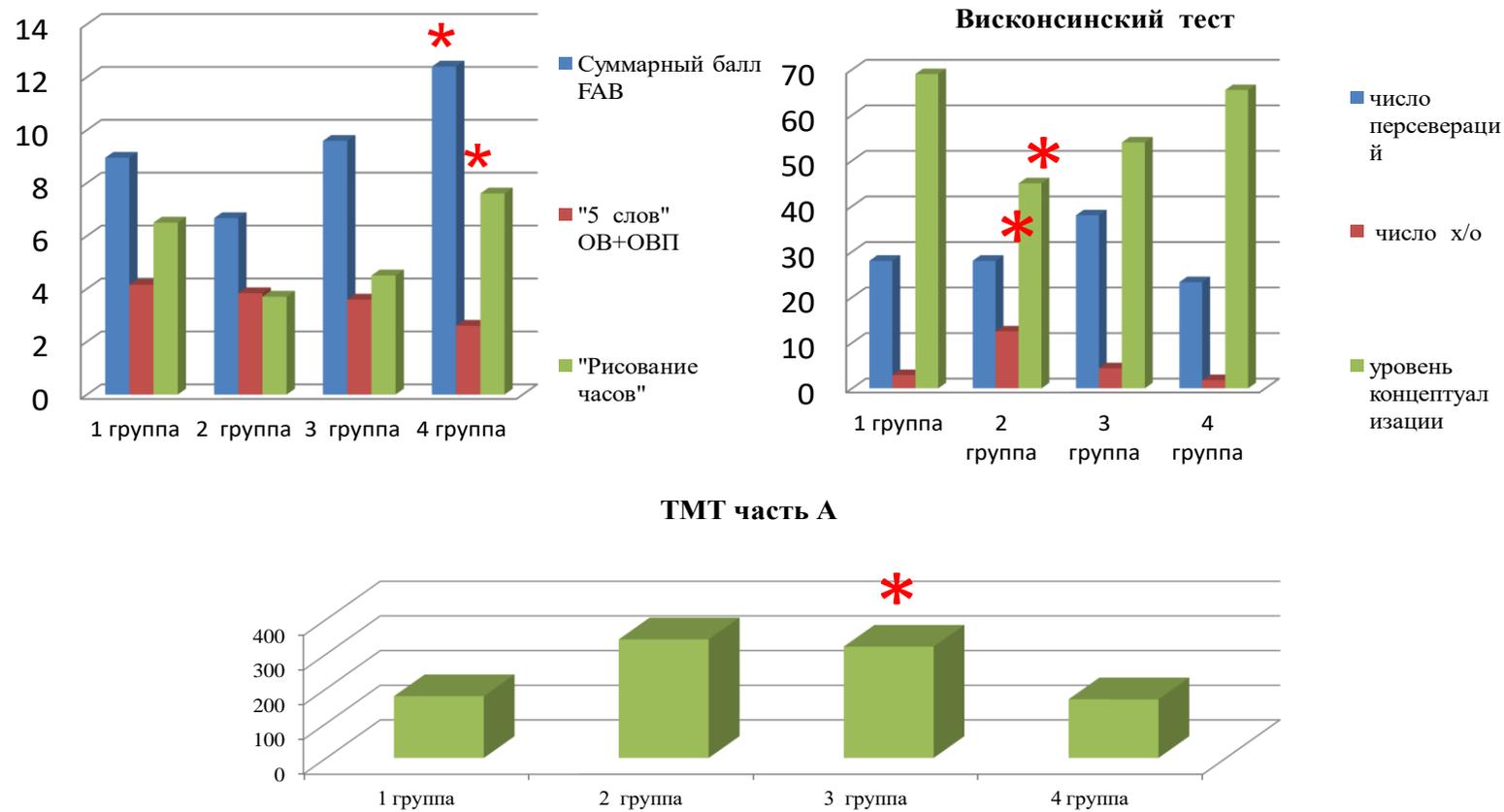


Рисунок 2. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов при первом осмотре¹.

¹ Звездочкой отмечены столбцы, отражающие достоверные отличия в выполнении теста в указанной группе по отношению к остальным пациентам выборки.

Для дальнейшего сравнения выделенных групп для переменных с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий Дункана; для переменных с распределением, отличным от нормального, — ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующим парным сравнением величин.

3.2.1 Общая характеристика исследуемых групп

Таблица 14

Характеристика исследуемых групп

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Возраст пациентов (лет)	74,95 ± 4,21	67,86 ± 7,47 ²	73,11 ± 5,70	76,8 ± 8,01	p = 0,027
Возраст дебюта деменции (лет)	73,5 ± 4,2	66,8 ± 5,03 ²	71,2 ± 5,47	74,8 ± 8,3	p = 0,039
Наследственность по деменции, количество и процент пациентов в группе	0	2(28,6 %) ^{2*}	2(11,1 %)	3(60 %) ^{4#}	p = 0,004
Семейный анамнез отягощен по тремору, количество и процент-пациентов в группе	0	2(28,6 %) ^{2*}	1(5,6 %)	0	
Сосудистые факторы риска	4,2 ± 1,64 ¹	1,14 ± 1,07	1,72 ± 1,9	1,00 ± 1,41	p = 0,000
Образование (количество лет)	13,3 ± 2,8	12,1 ± 2,0	14,5 ± 2,8	16,2 ± 1,6 ⁴	p = 0,043

Примечания:

¹— достоверные отличия пациентов 1 группы от всех остальных;

²— достоверные отличия пациентов 2 и 1, 4 групп;

- ^{2*} — достоверные отличия пациентов 2 от 1 группы;
- ³ — достоверные отличия пациентов 3 группы от всех остальных;
- ⁴ — достоверные отличия пациентов 4 и 1, 2 групп;
- ^{4#} — достоверные отличия пациентов 4 и 1, 3 групп.

Пациенты первой группы отличались ото всех остальных участников исследования большим количеством сосудистых факторов риска ($p = 0,000$). В то же время, не было получено достоверных отличий между группами по возрасту дебюта БП, длительности БП.

Пациенты второй группы достоверно отличались от 1 и 4 групп более молодым возрастом ($p = 0,027$), более ранним дебютом деменции ($p = 0,039$), но были сопоставимы по этим показателям с пациентами 3 группы.

Также они достоверно чаще, чем пациенты 1 группы, имели семейный анамнез, отягощенный по тремору покоя ($p = 0,048$).

Пациенты 4 группы имели достоверно чаще, чем пациенты 1 и 3 групп, наследственность, отягощенную по развитию деменции ($p = 0,004$), но достоверно не отличались по этому показателю от 2 группы.

В исследование вошел только 1 пациент с незаконченным средним образованием (длительность образования 7 лет), все остальные пациенты имели длительность образования 11 и более лет. Любопытно, что 4 группа отличалась от 1 и 2 групп наиболее высоким уровнем образования (не достигает статистической значимости).

Пациенты достоверно не отличались длительностью временного интервала от дебюта моторных проявлений БП до развития деменции.

3.2.2 Характеристика исследуемых групп по моторным проявлениям болезни Паркинсона

Таблица 15

Характеристика исследуемых групп по моторным проявлениям болезни Паркинсона

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Форма болезни Паркинсона	Смеш. — 15 пациентов (75 %) Ак-риг. — 5 человек (25 %)	Смеш. — 5 пациентов (71,4 %) Ак-риг. — 2 человека (28,6 %)	Смеш. — 5 пациентов (27,5 %) Ак.-риг. — 13 человек (72,2 %)	Смеш. — 2 пациента (40 %) Ак.-риг. — 3 человека (60 %)	p = 0,02
Стадия БП (ср.арифм.)	3,2 ± 0,76	3,4 ± 0,53	2,8 ± 0,66	2 ± 0,04 ⁴	p = 0,018
(ранги)	29,43	34,43	22,83	6,90	p = 0,003
Суммарный балл раздела ШУPDRS	52,1 ± 11,1	56,4 ± 8,4 ²	45,5 ± 10,8	36,4 ± 5,3 ^{4*}	p = 0,004
Ригидность (общий балл)	12,8 ± 2,8	13,6 ± 2,4	11,3 ± 2,8	9,0 ± 1,9 ^{4*}	p = 0,016
Ригидность в левых конечностях	5,2 ± 1,4	6,0 ± 1,6 ²	4,6 ± 1,1	3,4 ± 1,3 ^{4*}	p = 0,008
Гипокинезия общий балл	20,5 ± 5,0	23,6 ± 4,9 ²	18,5 ± 4,6	15,2 ± 2,2 ^{4*}	p = 0,017
Гипокинезия в правых конечностях	10,6 ± 2,6	11,3 ± 1,7	9,2 ± 2,9	7,6 ± 0,54 [*]	p = 0,045

Постуральная неустойчивость (п. 30 УШОБП)	1,9 ± 1,0	2,4 ± 0,5	1,6 ± 1,1	0,2 ± 0,54	p = 0,002
Постур. наруш. вперед (ср.арифм) (ранги)	0,05 ± 0,6 28,5	0,9 ± 0,7 33,8	0,9 ± 0,9 23,8	0 8,14	p = 0,003
Постуральные наруш. назад (ср.арифм.) (ранги)	1,8 ± 0,8 22,7	2,1 ± 0,4 30,5	1,5 ± 0,9 30,0	0,2 ± 0,4 13,54#	p = 0,042
Гипокинезия в левых конечных частях	10,4 ± 2,5	12,3 ± 3,8 ²	9,3 ± 2,4	7,6 ± 2,2 ^{4*}	p = 0,019

Примечания:

² — достоверные отличия 2 группы пациентов от 3, 4 групп пациентов;

⁴ — достоверные отличия 4 группы пациентов от всех остальных пациентов;

^{4*} — достоверные отличия 4 группы пациентов от 1 и 2 групп пациентов;

^{4#} — достоверные отличия 4 группы пациентов от 2 и 3 групп пациентов.

Получены достоверные отличия по форме болезни Паркинсона между группами. В 1 и 2 группах пациенты имели преимущественно смешанную форму БП (акинетико-ригидно-дрожательную), в то время как в 3 и 4 группах — акинетико-ригидную (P = 0,02).

Тяжесть болезни Паркинсона по шкале Хен и Яра была достоверно меньше у пациентов 4 группы, чем у остальных пациентов и не отличалась у пациентов 1-3 групп. Аналогичный, но более информативный результат получен при анализе суммарного балла III раздела шкалы УШОБП, и его субтестов:

- пациенты 2 группы имели тяжесть моторных проявлений, достоверно большую, чем пациенты 3 и 4 групп по следующим показателям: суммарный балл в разделе ШУШОБП ($p = 0,004$), общий балл гипокинезии ($p = 0,017$), гипокинезия в левых конечностях ($p = 0,019$), ригидность в левых конечностях ($p = 0,008$);
- пациенты 4 группы достоверно отличались от 1 и 2 групп пациентов меньшей тяжестью моторных проявлений БП, они имели меньшие показатели гипокинезии в правых конечностях ($p = 0,045$) и суммарного балла ригидности ($P = 0,016$);
- ригидность в правых конечностях не имела достоверных межгрупповых различий.

Показатель постуральной неустойчивости вперед в 4 группе был наименьший и достоверно отличался ото всех остальных групп ($p = 0,003$), постуральной неустойчивости назад отличался меньшим значением только от 2 и 3 групп ($p = 0,042$).

Группы не отличались достоверно по показателям тремора покоя.

3.2.3 Немоторные проявления болезни Паркинсона

Таблица 16

Характеристика исследуемых групп по немоторным проявлениям БП

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Тяжесть деменции (рейтинговая шкала деменции)	$1,15 \pm 0,37$	$1,86 \pm 0,69^2$	$1,44 \pm 0,62$	$1,3 \pm 0,45$	$p = 0,027$
Ортостатическая гипотензия	15,8 %	10,5 %	68,4 % ³	5,3 %	$p = 0,002$

Примечания:

²— достоверные отличия пациентов 2 группы от 1 и 4 групп

³— достоверные отличия пациентов 3 группы от всех остальных,

Пациенты 2 группы отличались от 1 и 4 групп большей тяжестью деменции ($p = 0,027$) (в отсутствие межгрупповой разницы по длительности деменции) и были сопоставимы по этому показателю с 3 группой.

Ортостатическая гипотензия достоверно чаще развивалась у пациентов 3 группы по сравнению с остальными пациентами ($p = 0,000$).

Не было достоверных отличий групп по нарушениям мочеиспускания.

3.2.4 Неврологические симптомы, не связанные с болезнью Паркинсона

Таблица 17

Характеристика исследуемых групп по неврологическим синдромам, не связанным с БП

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Атактический синдром	66,7 % ¹	0	25 %	8,3 %	$p = 0,001$
Пирамидный синдром	40 % ¹	26 %	13 %	20 %	$p = 0,05$

Пирамидный синдром и атактический (вестибуло-атактический и мозжечково-атактический) синдромы достоверно чаще определялись у пациентов 1 группы ($p = 0,05$ и $p = 0,001$ соответственно), наиболее вероятно, вследствие сопутствующей сосудистой патологии, о чем свидетельствует достоверная положительная корреляция количества сосудистых факторов риска и частоты атактического синдрома (вестибуло + мозжечково-атактического) ($K = 0,3$, $p = 0,038$).

3.2.5 Нервно-психические нарушения

Для выявления отличий нервно-психических нарушений между группами использовались таблицы сопряженности, критерий Пирсона — χ^2 , с последующим парным сравнением групп. Характеристика исследуемых групп по нервно-психическим проявлениям приведена в таблице 18.

Характеристика исследуемых групп по нервно-психическим проявлениям

Показатели NPI (% пациентов в группе)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Галлюцинации	70 %	85,7 %	100 % ³	40 %	p = 0,012
Раздражительность	35 %	100 % ²	11 %	40 %	p = 0,001
Расторможенность	0 %	42 % ²	0 %	20 %	p = 0,001
Нарушение пищевого поведения	10 %	57 % ²	5,6 %	20 % ⁴	p = 0,012

Примечания:

² — достоверные отличия 2 от всех остальных групп;

³ — достоверные отличия 3 группы от 1 и 4 групп пациентов;

⁴ — достоверные отличия 4 от 1 группы пациентов.

У 100 % пациентов 3ей группы наблюдались галлюцинации зрительной модальности.

Пациенты 2 группы достоверно отличались от остальных групп участников исследования большей частотой возбуждения (p = 0,001), расторможенности (p = 0,001) и нарушением пищевого поведения (p = 0,012), связанными с нарушением функции медио-базальных отделов лобных долей. Нарушения пищевого поведения не были связаны с приемом ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Пациенты 3 группы чаще, чем пациенты 1 и 4 групп имели зрительные галлюцинации (p = 0,012).

3.2.6 Нейровизуализационные характеристики

Получены достоверные отличия между группами по частоте и выраженности перивентрикулярного лейкоареоза, наружной атрофии, локальной атрофии, выявленных с помощью нейровизуализации головного мозга (Таблица 19).

Нейровизуализационные характеристики исследуемых групп

Признак	Частота численная и % выявления признака в группе, количество пациентов и их процентное соотношение				Достоверность отличий
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	
Перивентрикулярный лейкоареоз (частота):	20 ¹ (100 %)	1(14 %)	6 (33,3 %)	3(60 %)	p = 0,00
Выраженность:					
1 балл по шкале Fazekas	10 ¹ (50 %)	1(14 %)	3 (16,6 %)	3 (60 %)	
2 балла по шкале Fazekas	10 (50 %)	0	3 (16,6 %)	0	p = 0,001
Наружная атрофия	20 (100 %)	4 (100 %)	18 (100 %)	4 ^{4*} (80 %)	p = 0,035
Локальная атрофия: теменно-затылочная	2 ^{1*} (10 %)	3(75 %)	9(50 %)	2(40 %)	p = 0,018
Височная	0	0	0	1 ⁴ (20 %)	p = 0,038

Примечания:

¹ — достоверные отличия 1 группы от всех остальных пациентов;

^{1*} — достоверные отличия 1 группы от 2 и 3 групп;

⁴ — достоверные отличия 4 группы от всех остальных пациентов;

^{4*} — достоверные отличия 4 группы от 1 группы.

По данным нейровизуализации, у пациентов 1 группы достоверно чаще, чем у остальных пациентов, выявлялся перивентрикулярный лейкоареоз ($p = 0,000$), что свидетельствует о большем вкладе сосудистой патологии в изменениях белого вещества головного мозга у этих пациентов.

Локальная теменно-затылочная атрофия достоверно реже выявлялась в 1 группе, чем в 2 и 3 группах пациентов ($p = 0,035$).

Локальная височная атрофия выявлена только у 1 пациента 4 группы, получены достоверные отличия частоты этого признака между пациентами 4 группы и всеми остальными пациентами ($p = 0,038$). При этом у пациентов 4 группы досто-

верно реже выявлялась наружная атрофия, по сравнению с пациентами 1 группы ($p = 0,035$).

В итоге, получились группы со следующими характеристиками:

1 группа

В эту группу вошли 20 пациентов: из них 14 мужчин (70 %) и 6 женщин (30 %), средний возраст в группе составил $75 \pm 4,2$ года, длительность БП $6,7 \pm 3,0$ лет, тяжесть БП $3,2 \pm 0,8$ стадии по шкале Хен и Яра, длительность деменции $1,6 \pm 1,3$ лет, среднее количество лет от дебюта моторных проявлений до развития деменции $5,2 \pm 3,0$ лет, тяжесть деменции $1,15 \pm 0,36$ баллов по Клинической рейтинговой шкале деменции.

У 75 % пациентов 1 группы выявлена смешанная форма болезни Паркинсона, у 25 % акинетико-ригидная форма ($p = 0,049$).

Моторные проявления болезни Паркинсона у пациентов 1 группы: ригидность была более выражена, чем в 3 и 4 группах ($p = 0,042$); гипокинезия и тремор покоя были сопоставимы со 2 группой и более выражены, чем в 3 и 4 (не достоверно). Постуральные нарушения назад были меньше, чем во 2 и 3 группах, но больше, чем в 4 группе ($p = 0,042$).

В этой группе было выявлено большее количество сосудистых факторов риска, по сравнению с другими пациентами ($p = 0,000$).

1 группа отличалась от остальной выборки большей выраженностью неврологической патологии, не связанной с болезнью Паркинсона. В неврологическом статусе была выше частота пирамидного ($p = 0,05$) и вестибуло-атактического синдромов ($p = 0,001$).

Именно у пациентов этой группы, по данным МРТ головного мозга, чаще выявлялся перивентрикулярный лейкоареоз.

Пациенты из первой группы в сфере мышления демонстрировали регуляторные когнитивные расстройства: инертность и импульсивность.

Инертность проявлялась в виде персевераций и инертных повторений в субтестах FAB: динамический праксис, простая и сложная реакции выбора. В

Висконсинском тесте были выявлены трудности при удержании найденной стратегии и ее смене, уменьшение числа полных категорий, персеверации и инертные повторения. Импульсивность проявлялась в нарушении концептуализации в FАВ, раскладывании неполных категорий и хаотических ответах в Висконсинском тесте сортировки карточек.

Указанные нарушения сочетались с негрубыми зрительно-пространственными расстройствами, преимущественно в виде пространственной дисгнозии в тесте «Ориентация линий» и конструктивной диспраксии в тестах «Рисование пятиугольников» и «Рисование часов». Пациенты 1 группы достоверно отличались от 2 и 3 групп более успешным выполнением теста «Рисование часов».

Нейродинамические расстройства проявлялись в виде брадифрениии, приводящей к увеличению времени выполнения нейропсихологических тестов, количественно измеренной в тесте ТМТ часть А, снижению внимания и скорости реакций. Однако их выраженность в 1 группе была значительно меньше, чем во 2 и 3 группах и сопоставима с показателями 4 группы.

Нарушения памяти характеризовались в большей степени расстройством воспроизведения новой информации, что проявлялось трудностями при непосредственном воспроизведении 5 слов и зрительных образов, семантическая подсказка улучшала результат отсроченного воспроизведения слов.

Тест «литеральные ассоциации» вызывал бóльшие трудности у пациентов этой группы, чем «категориальные ассоциации».

В эмоционально-поведенческой сфере у пациентов этой группы преобладали снижение фона настроения (депрессия), тревога, апатия, галлюцинации, эмоциональная лабильность.

Таким образом, наиболее выраженные когнитивные нарушения у пациентов первой группы отмечались в сферах мышления, памяти, пространственных функций. Ведущим механизмом нарушений мышления и памяти было нарушение регуляции произвольной деятельности в виде психической инактивности и инертности когнитивных процессов и импульсивности.

По данным нейровизуализации у 100 % пациентов 1 группы выявлен перивентрикулярный лейкоареоз: у 10 пациентов — мягкий лейкоареоз (зоны гиперинтенсивного сигнала от перивентрикулярного белого вещества в виде «шапочек» толщиной не более 10 мм при измерении параллельно желудочкам); у 10 пациентов — умеренный сливающийся лейкоареоз (зоны гиперинтенсивного сигнала от перивентрикулярного белого вещества в виде «шапочек» толщиной более 10 мм, но менее 15 мм при измерении параллельно желудочкам);

Частота и выраженность лейкоареоза в 1 группе достоверно отличалась от других исследуемых пациентов ($p = 0,00$). Частота локальной атрофии (теменно-затылочной и височной) у пациентов 1 группы достоверно меньше, чем у остальных пациентов.

2 группа

В эту группу вошли 7 пациентов: из них 2 мужчины (28,6 %) и 5 женщин (71,4 %).

Средний возраст пациентов в группе составил $67,9 \pm 7,5$ лет, пациенты в этой группе были достоверно моложе остальных ($p = 0,027$), длительность БП составляла $8,7 \pm 3,3$ лет, тяжесть БП $3,4 \pm 0,5$ стадии, длительность деменции $3,3 \pm 1,9$ лет, деменция у них дебютировала в более молодом возрасте ($p = 0,039$), достигла большей тяжести, чем в других группах $1,7 \pm 0,8$ балла по Клинической рейтинговой шкале деменции ($p = 0,027$), среднее количество лет от дебюта моторных проявлений до развития деменции $5,2 \pm 2,9$ лет.

Пациенты 2 группы достоверно чаще, чем пациенты 1 группы, имели семейный анамнез, отягощенный по тремору покоя ($p = 0,048$), не получено точных данных о нозологической принадлежности тремора.

У 71,4 % была смешанная форма болезни Паркинсона (у 2 пациенток с дебютом БП в молодом возрасте была смешанная форма БП), у 28,6 % — акинетико-ригидная форма ($p = 0,049$).

По моторным проявлениям болезни Паркинсона: у пациентов 2 группы максимальными среди всех пациентов были показатели постуральной неустойчивости вперед ($p = 0,006$) и назад ($p = 0,042$).

Ригидность у пациентов 2 группы была выражена больше, чем у всех остальных пациентов ($p = 0,05$), гипокинезия и тремор покоя — сопоставимы с пациентами 1 группы, и выражены больше, чем у пациентов 3 и 4 групп, — но не достигали достоверных отличий между группами.

Пациенты из второй группы в сфере мышления демонстрировали регуляторные когнитивные расстройства. Импульсивность была достоверно больше выражена, чем у пациентов 1 группы, что проявлялось в Висконсинском тесте в виде большего количества хаотических ответов ($p = 0,045$) и более низкого уровня концептуализации ($p = 0,05$). Показатели инертности были сопоставимы с пациентами 1 группы.

В тесте «Рисование часов» пациенты имели достоверно более низкую оценку, чем пациенты 1 группы, и не отличались по этому показателю от 3 группы. Однако они лучше копировали часы, чем пациенты 3 группы, что указывает на дизрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобных долей, накладывающийся на конструктивную диспраксию, проявляющуюся по данным других тестов на зрительно-пространственные функции, — например, тесту «Копирование пятиугольников».

Нейродинамические расстройства не отличались от пациентов 1 группы.

Недостаточность воспроизведения зрительно-пространственных паттернов была обусловлена искажениями по типу фрагментарности.

Непосредственное воспроизведение в тесте «5 слов» не отличалось от пациентов 1 группы. Отсроченное воспроизведение было достоверно хуже, чем у пациентов 1 группы ($p = 0,02$), но при качественном анализе выявлены импульсивные ответы, снижающие количественную оценку. Таким образом, нарушения памяти у этих пациентов связаны с трудностями запоминания информации и нарушением контроля воспроизведения.

Пациенты 2 группы достоверно отличались от остальных групп участников исследования большей частотой возбуждения ($p = 0,001$), расторможенности ($p = 0,001$) и нарушением пищевого поведения ($0,012$), связанных с нарушением функции медио-базальных отделов лобных долей.

Таким образом, у пациентов 2 группы доминировали регуляторные и нейродинамические нарушения.

По данным нейровизуализации у 3 пациентов этой группы на фоне диффузных атрофических изменений головного мозга выявлена преимущественно теменно-затылочная атрофия; у остальных пациентов этой группы атрофические изменения были больше выражены в лобных долях. Лишь у 1 пациента были выявлены «мягкий» лейкоареоз.

3 группа

В эту группу вошли 18 пациентов: 14 мужчин (77,8 %) и 4 женщины (22,2 %), средний возраст в группе составил $73,1 \pm 5,7$ лет, длительность БП $6,2 \pm 2,0$ лет, тяжесть БП $2,8 \pm 0,7$ стадии, длительность деменции $2,1 \pm 1,5$ лет, среднее количество лет от дебюта моторных проявлений до развития деменции — 4,5 лет, среднее количество лет от дебюта моторных проявлений до развития деменции $5,2 \pm 2,2$, тяжесть деменции $1,35 \pm 0,5$ балла по Клинической рейтинговой шкале деменции.

У 33,3 % пациентов этой группы была выявлена смешанная форма болезни Паркинсона, у 67,7 % — акинетико-ригидная форма ($p = 0,049$).

Ригидность была выражена меньше, чем в 1 и 2 группах, но больше, чем в 4 группе пациентов ($p = 0,05$). Аналогичные данные получены по выраженности гипокинезии (не достоверно). Выраженность тремора покоя была минимальной у пациентов 3 группы по сравнению с остальной выборкой (не достоверно). Постуральная неустойчивость вперед у них была больше, чем в 1,4 группах, но меньше, чем во 2 группе ($p = 0,006$).

В неврологическом статусе достоверно чаще выявлены флюктуации ($p = 0,000$) и ортостатическая гипотензия ($p = 0,002$).

Пациенты этой группы проявляли бóльшую инертность мыслительного процесса, чем пациенты 1 группы (количество perseverаций в Висконсинском тесте было достоверно больше в 3 группе по сравнению с 1 и 4 группами ($p = 0,06$). По показателям импульсивности пациенты 3 группы не отличались от 1 группы.

Отмечалась недостаточность узнавания недорисованных предметов, в основном вследствие ошибок по типу фрагментарности, что свидетельствует о лобно-подкорковой дисфункции.

В структуре пространственных нарушений отчетливо выделялись признаки дисфункции левой теменной доли (нарушение расположения стрелок на немом циферблате) ($p = 0,003$) и правой теменной доли в виде трудностей идентификации угла между линиями в тесте «Ориентация линий».

У пациентов выявлены недостаточность отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью категориальных подсказок в тесте «5 слов» ($p = 0,05$) и нарушение запоминания осмысленных предложений, что может свидетельствовать о первичной недостаточности механизмов хранения информации в слухоречевой памяти.

Большая доля фонематических подсказок в тесте «Называние предметов» свидетельствует о нарушении номинативной функции речи как следствии дисфункции левой височной доли.

Нейродинамические нарушения в виде замедленности психических процессов и истощаемости по данным Trail Making Test (часть А) ($p = 0,01$) были достоверно грубее выражены, чем у остальных пациентов. Это свидетельствует о дисфункции структур 1 функционального блока (согласно модели церебральной организации высших мозговых функций по А. Р. Лурии).

Таким образом, в структуре когнитивных нарушений в этой группе определялось несколько нейропсихологических механизмов: дизрегуляторные нарушения (инертность преобладала над импульсивностью); нейродинамические нарушения и высокая истощаемость психической деятельности; признаки нарушения хранения вербальной информации и недостаточности номинативной функции речи.

По данным нейровизуализации, у пациентов 3 группы чаще, чем у пациентов 1 группы, выявлялась теменно-затылочная атрофия ($p = 0,018$). Частота этого признака не отличалась от 2 группы. У 6 пациентов (33,3 %) был выявлен перивентрикулярный лейкоареоз: у 3 пациентов (16,6 %) — «мягкий», у 3 пациентов — умеренно выраженный.

4 группа

В эту группу вошли 5 пациентов: 4 мужчины (80 %) и 1 женщина (20 %). Средний возраст в группе составил $76,8 \pm 8,0$ лет, длительность БП $4,6 \pm 2,1$ лет, тяжесть БП $2,0 \pm 0,35$ стадии, длительность деменции $1,9 \pm 1,8$ лет, среднее количество лет от дебюта моторных проявлений до развития деменции $5,2 \pm 0,55$ лет, тяжесть деменции $1,2 \pm 1,4$ балл по Клинической рейтинговой шкале деменции. Пациенты, составившие 4 группу, были достоверно старше пациентов остальных групп. Дебют деменции также был отмечен в более старшем возрасте. У пациентов этой группы не было отмечено случаев паркинсонизма у ближайших родственников, однако наследственный анамнез был отягощен по деменции.

У 40 % пациентов была смешанная форма болезни Паркинсона, у 60 % акинетико-ригидная форма БП ($p = 0,049$).

Ригидность, постуральные нарушения вперед и назад были минимальными у пациентов 4 группы по сравнению с остальными пациентами выборки ($p = 0,05, p = 0,006$ и $p = 0,042$ соответственно).

Выраженность гипокинезии не достигала достоверных отличий между группами. Тремор покоя в 4 группе пациентов был меньше, чем в 1 и 2 группах, но больше, чем в 3 группе.

Регуляторные нарушения, по данным суммарного балла FAB, были достоверно меньше выражены у пациентов 4 группы, чем у всех остальных исследуемых пациентов ($p = 0,01$).

Зрительно-пространственные расстройства по данным теста «Рисование часов» также были меньше выражены у них, чем у пациентов 2 и 3 групп ($p = 0,003$).

Нарушения памяти достоверно отличались у пациентов 4 группы от остальных пациентов выборки. Они проявлялись как в вербальной модальности (суммарное отсроченное воспроизведение в тесте «5 слов» ($p = 0,005$), так и зрительной модальности (отсроченное воспроизведение в тесте «Запоминание зрительного материала» ($p = 0,021$). Нарушение памяти у пациентов 4 группы развивалось вследствие повышенной чувствительности мнестических следов к интерференции.

Нейродинамические нарушения по данным субтеста FAB «Сложная реакция выбора» у пациентов 4 группы были наименьшими среди всех пациентов выборки ($p = 0,013$).

Таким образом, ведущим механизмом когнитивных расстройств в этой группе пациентов является нарушение хранения информации на фоне «мягких» регуляторных и нейродинамических расстройств.

По данным нейровизуализации, у пациентов 4 группы чаще, чем у пациентов остальных групп, выявлялась височная атрофия ($p = 0,018$), при этом частота наружной атрофии была меньше, чем у пациентов 1 группы ($p = 0,035$). Перивентрикулярный лейкоареоз выявлен у 3 пациентов (60 % от всех пациентов в группе). Выраженность лейкоареоза соответствовала 1 баллу по шкале Fazekas.

Пациенты 4 группы чаще принимали ингибиторы NMDA рецепторов, чем пациенты остальных групп ($p = 0,018$).

3.3 Анализ влияния различных факторов на тяжесть деменции

Анализ влияния различных факторов на тяжесть деменции во всей выборке

При выявлении факторов, влияющих на тяжесть деменции, в общей выборке получена достоверная прямая с умеренной теснотой связи корреляция между тяжестью деменции и ее длительностью ($K = 0,58$, $p = 0,00$). Из чего следует вывод, что тяжесть деменции нарастает при увеличении ее длительности.

Не выявлено связи тяжести деменции с возрастом пациентов, уровнем образования, возрастом дебюта БП и ее тяжестью, формой БП, возрастом дебюта БП, количеством сосудистых факторов риска.

Также было исследовано влияние следующих неврологических симптомов на тяжесть деменции: гипокинезия (в правых конечностях, в левых конечностях, общий балл), ригидность (в аксиальной мускулатуре, в правых конечностях, в левых конечностях, общий балл), тремор покоя (отдельно в правых и левых конечностях и общий балл), постуральные нарушения (постуральные нарушения вперед и назад), асимметрия моторной симптоматики, дискинезии, ортостатическая гипотензия, пирамидный синдром в виде симметричного оживления сухожильных рефлексов, атактический синдром (вестибуло-атактический + мозжечково-атактический), флюктуации моторных и когнитивных функций (Таблица 20).

Таблица 20

Неврологические симптомы, влияющие на тяжесть деменции

Неврологические симптомы	Тяжесть деменции по данным Клинической рейтинговой шкалы деменции .			Коэффициенткорреляции (K),p
	Легкая	Умеренная	Тяжелая	
Стадия БП по Хен и Яру	2,9 ± 0,8	3,2 ± 0,7	3,5 ± 0,7	
Общий балл в разделе ШУРDRS	46,8 ± 11,6	51,7 ± 9,7	63,5 ± 10,6	K = 0,28 p = 0,05
Ригидность, общий балл	11,4 ± 2,9	12,9 ± 2,1	16,5 ± 2,1	K = 0,36 p = 0,011
Ригидность в аксиальной мускул.	2,1 ± 0,6	2,5 ± 0,5	3,5 ± 0,7	K = 0,37 p = 0,009
Ригидность в левых конечностях	4,6 ± 1,4	5,5 ± 1,5	6,0 ± 0	K = 0,30 p = 0,03
Ригидность в правых-конечностях	4,5 ± 1,5	5,2 ± 1,0	7,0 ± 1,4	K = 0,29 p = 0,042
Гипокинезия, общий балл	18,7 ± 5,0	21,5 ± 4,3	25,5 ± 5,0	K = 0,30 p = 0,018

Гипокинезия в левых конечностях	9,4 ± 2,7	11,2 ± 3,0	11,5 ± 2,1	K = 0,3 p = 0,049
Постуральная неустойчивость вперед	1,37 ± 0,9	2,08 ± 0,6	2,50 ± 0,7	K = 0,37 p = 0,008
Постуральная неустойчивость назад	0,46 ± 0,6	1,08 ± 1,0	1,00 ± 0,7	K = 0,33 p = 0,02

Выявлены достоверные положительные корреляции тяжести деменции со всеми показателями ригидности: общий балл ($K = 0,28$, $p = 0,05$), ригидность в аксиальной мускулатуре ($K = 0,37$, $p = 0,009$), правых ($K = 0,29$, $p = 0,042$) и левых конечностях ($K = 0,30$, $p = 0,03$), общим баллом гипокинезии ($K = 0,30$, $p = 0,018$) и гипокинезией в левых конечностях ($K = 0,3$, $p = 0,049$), постуральной неустойчивостью вперед ($K = 0,37$, $p = 0,008$) и назад ($K = 0,33$, $p = 0,02$). Таким образом, усиление ригидности, гипокинезии (общей и в левых конечностях), постуральной неустойчивости приводит к нарастанию тяжести деменции. По всем моторным проявлениям коэффициент корреляции был меньше 0,4. Таким образом, связь тяжести деменции и ригидности, гипокинезии и постуральной неустойчивости слабая.

Тремор покоя не влиял на тяжесть деменции. Асимметрия моторной симптоматики БП также не оказывала влияния на тяжесть деменции.

Исследование влияния различных факторов на тяжесть деменции в полученных группах

Ввиду неоднородности когнитивных расстройств при болезни Паркинсона, выполнено исследование влияния различных факторов на тяжесть деменции в полученных группах. Производился расчет влияния факторов отдельно на показатель Клинической рейтинговой шкалы деменции и общий балл по MMSE с помощью корреляционного анализа Спирмена.

Анализировалось влияние следующих факторов: возраст пациентов, длительность образования, длительность БП, возраст дебюта БП, количество сосудистых факторов риска. Моторные проявления БП: стадия БП, общий балл раздела

III шкалы УШОБП, гипокинезия (в правых конечностях, в левых конечностях, общий балл), ригидность (в аксиальной мускулатуре, в правых конечностях, в левых конечностях, общий балл), тремор покоя (отдельно в правых и левых конечностях и общий балл), постуральные нарушения (постуральные нарушения вперед и назад), асимметрия моторной симптоматики, дискинезии, ортостатическая гипотензия, пирамидный синдром в виде симметричного оживления сухожильных рефлексов, атактический синдром (вестибуло-атактический + мозжечково-атактический), флюктуации моторных и когнитивных функций, выраженность лейкоареоза при нейровизуализации по шкале Fazecas.

***Результаты анализа влияния факторов
на общий балл Клинической рейтинговой шкалы деменции***

В 1 группе показатель «Количество сосудистых факторов риска» имел коэффициент корреляции с тяжестью деменции 0,4, при достоверности вычислений $p = 0,07$. Таким образом, большее количество сосудистых факторов риска ассоциировано с большей тяжестью деменции. Не получено достоверных корреляций тяжести деменции с другими указанными факторами.

Во второй и четвертой группах также не было достоверных корреляций тяжести деменции с указанными факторами.

В третьей группе выявлены достоверные корреляции тяжести деменции и показателей:

- стадия БП ($K = 0,54, p = 0,02$),
- общий балл раздела III шкалы UPDRS ($K = 0,45, p = 0,06$),
- ригидность, общий балл ($K = 0,6, p = 0,01$),
- ригидность в аксиальной мускулатуре ($K = 0,6, p = 0,01$),
- ригидность в правых конечностях ($K = 0,5, p = 0,02$),
- гипокинезия, общий балл ($K = 0,6, p = 0,012$),
- гипокинезия в правых конечностях ($K = 0,5, p = 0,03$),
- постуральная неустойчивость вперед ($K = 0,7, p = 0,000$),

- тремор покоя, общий балл ($K = -0,6$, $p = 0,005$),
- тремор покоя в правых конечностях ($K = -0,5$, $p = 0,027$),
- тремор покоя в левых конечностях ($K = -0,6$, $p = 0,006$).

Таким образом, бóльшая выраженность ригидности (общего балла, ригидности в аксиальной мускулатуре и правых конечностях), гипокинезии общей и в правых конечностях, постуральной неустойчивости связаны с большей тяжестью деменции. Напротив, большая выраженность тремора покоя ассоциирована с меньшей тяжестью деменции.

Результаты анализа влияния факторов на суммарный балл Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE)

В 1 группе выявлены достоверные отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции суммарного балла по MMSE и длительности БП ($K = -0,45$, $p = 0,048$), количества сосудистых факторов риска ($K = -0,56$, $p = 0,01$).

Таким образом, бóльшая длительность БП и большее количество сосудистых факторов риска связаны с меньшим значением суммарного балла MMSE, а следовательно, большей тяжестью деменции.

В 3 группе выявлены достоверные положительные, с умеренной теснотой связи корреляции суммарного балла по MMSE и

- общего показателя тремора покоя ($K = 0,6$, $p = 0,011$),
- тремора покоя в правых конечностях ($K = 0,6$, $p = 0,009$),
- тремора покоя в левых конечностях ($K = 0,5$, $p = 0,036$).

Следовательно, бóльшая выраженность тремора покоя соответствует бóльшему баллу по MMSE и меньшей тяжести деменции, что согласуется с результатом влияния тремора покоя на общий балл Клинической рейтинговой шкалы деменции в 3 группе.

Таким образом, в 1 группе длительность БП и количество сосудистых факторов риска имеют достоверные положительные, с умеренной теснотой связи корреляции с тяжестью деменции.

В 3 группе моторные проявления болезни Паркинсона влияли на тяжесть деменции. Выявлены достоверные положительные, с умеренной теснотой связи корреляции тяжести деменции со стадией БП, общим баллом раздела III шкалы УШОБП, общим баллом ригидности, баллом гипокинезии и гипокинезии в правых конечностях; достоверная положительная, с высокой теснотой связи корреляция тяжести деменции с постуральной неустойчивостью вперед, т. е. бóльшая выраженность этих симптомов ассоциирована с большей тяжестью деменции.

А также выявлены достоверные отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции тяжести деменции с тремором покоя. Таким образом, бóльшая выраженность тремора покоя связана с меньшей тяжестью деменции.

Ни в одной группе не выявлено зависимости тяжести деменции от возраста пациентов, образования. Ортостатическая гипотензия, пирамидный синдром в виде симметричного оживления сухожильных рефлексов, вестибуло-атактический синдром, флюктуации моторных и когнитивных функций не оказывают влияния на тяжесть деменции.

Выраженность деменции у всех пациентов зависела от длительности деменции.

3.4 Зависимость типа когнитивных нарушений от моторных проявлений болезни Паркинсона

Ввиду значимых корреляций тяжести моторных проявлений болезни Паркинсона с тяжестью когнитивных нарушений в 3 группе больных с БПД, для этих пациентов выполнен корреляционный анализ Спирмена для уточнения взаимосвязи моторных проявлений БП и качества когнитивных нарушений, частоты невропсихических, вегетативных нарушений (ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания) и флюктуаций когнитивных нарушений.

1. Ригидность и гипокинезия в левых конечностях имели отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции с суммарным баллом FAB ($K = -0,56$, $p = 0,021$; $K = -0,48$, $p = 0,05$ соответственно) и простой реакцией выбора ($K = -0,52$, $p = 0,57$ и $K = -0,49$, $p = 0,048$); ригидность в левых ко-

нечностях коррелировала со сложной реакцией выбора ($K = -0,57$, $p = 0,017$).

2. Ригидность и гипокинезия в правых конечностях имели положительную, с умеренной теснотой связи корреляцию со временем выполнения ТМТ часть А в секундах ($K = 0,65$, $p = 0,005$; $K = 0,5$, $p = 0,028$ соответственно).
3. Ригидность в правых конечностях имела положительную, с умеренной теснотой связи корреляцию с количеством слов, воспроизведенных отсрочно с подсказкой в тесте «5 слов» ($K = 0,56$, $p = 0,016$).
4. Ригидность и гипокинезия в правых конечностях и общий балл гипокинезии имели отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции с отсроченным воспроизведением предложения ($K = -0,52$, $p = 0,032$; $K = -0,5$, $p = 0,04$; $K = -0,56$, $p = 0,02$ соответственно).
5. Аксиальная ригидность имела отрицательную, с умеренной теснотой связи корреляцию с наличием апатии ($K = -0,47$, $p = 0,047$) и положительную, с умеренной теснотой связи корреляцию с наличием нарушений пищевого поведения по данным NPI ($K = 0,48$, $p = 0,045$) (апатия и нарушения пищевого поведения связаны с дисфункцией лобных долей).
6. Не выявлено корреляций общего балла ригидности с перечисленными показателями.
7. Общий балл тремора имел положительные, с умеренной теснотой связи корреляции с субтестами MMSE «Счет» ($K = 0,54$, $p = 0,025$), «Память» ($K = 0,52$, $p = 0,032$), «Команды» ($K = 0,5$, $p = 0,037$) с суммарным баллом FAB ($K = 0,65$, $p = 0,005$) и его субтестом «сложная реакция выбора» ($K = 0,55$, $p = 0,024$). Таким образом, при большей выраженности тремора улучшалось выполнение этих заданий. Также общий балл тремора имел отрицательную, с умеренной теснотой связи корреляцию с количеством категориальных подсказок в тесте «Называние предметов» ($K = -0,52$, $p = 0,043$), т. е. пациент лучше справлялся с называнием предметов, и ему требовалось меньше категориальных подсказок при выполнении задания.

8. При изучении влияния на описанные показатели тремора в левых конечностях и правых конечностях, получены аналогичные результаты: тремор покоя в правых конечностях имел корреляции с субтестами MMSE «Счет» ($K = 0,57$, $p = 0,016$), «Память» ($K = 0,058$, $p = 0,014$); суммарным баллом FAB ($K = 0,6$, $p = 0,01$) и его субтестами «Простая реакция выбора» ($K = 0,55$, $p = 0,023$), «Сложная реакция выбора» ($K = 0,6$, $p = 0,011$). Тремор покоя в левых конечностях имел положительные корреляции с субтестом MMSE «Команды» ($K = 0,54$, $p = 0,025$), отрицательные корреляции с количеством фрагментарных ответов в тесте «Недорисованные предметы» ($K = -0,5$, $p = 0,05$) и количеством введенных категориальных подсказок в тесте «Называние предметов» ($K = -0,52$, $p = 0,047$). Следовательно, при более выраженном треморе покоя пациент лучше справлялся с выполнением указанных тестов, т. е. выраженность тремора покоя не связана с нарушением когнитивных функций. Также получены отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции общего балла тремора покоя, тремора покоя в правых конечностях и тремора покоя в левых конечностях с наличием нарушений сна по данным NPI ($K = -0,51$, $p = 0,029$; $K = -0,51$, $p = 0,032$; $K = -0,49$, $p = 0,04$). Таким образом, при увеличении выраженности тремора покоя уменьшалась частота нарушений сна.
9. Не выявлено корреляций суммарного балла в разделе III шкалы UPDRS и постуральной неустойчивости с перечисленными показателями.

Таким образом, нарастание ригидности и гипокинезии в конечностях сопровождается усилением дисфункции фронто-стриарных кругов, приводящей к лобной дисфункции и нейродинамическим нарушениям в виде снижения внимания, снижения работоспособности, увеличению частоты возбуждения по данным теста NPI.

Аксиальная ригидность влияет на частоту развития нарушений пищевого поведения.

Тремор покоя не оказывает негативного влияния на когнитивные функции и нарушения сна.

Не выявлено влияния моторных проявлений болезни Паркинсона на частоту вегетативных нарушений (ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания) и флюктуации когнитивных нарушений.

3.5 Характеристика пациентов через 18–20 месяцев от начала исследования

Заключительный осмотр (через 18–20 месяцев от начала исследования) был выполнен 32 пациентам. В течение 1,5 лет умерло 14 пациентов (их характеристика приведена в отдельном разделе), 4 пациента выбыли из исследования, в связи с отсутствием возможности приехать на повторный осмотр из-за тяжести состояния или изменения места жительства.

При осмотре через 1,5 года нарастание тяжести когнитивных нарушений по шкале MMSE зафиксировано у 20 из 32 пациентов (62 %), по FAB — у 27 из 32 (84,4 %) . У 5 пациентов (15,6 %) не отмечено нарастания когнитивного дефицита по этим шкалам.

У 2 пациентов изменился нейропсихологический профиль.

У 1 пациента значительно усилились нервно-психические нарушения в виде появления раздражительности, агрессивности, возбуждения. По данным нейропсихологического тестирования, у него умеренно усилились регуляторные нарушения при незначительном нарастании нейродинамических и зрительно-пространственных расстройств, т. е. характер когнитивных расстройств стал аналогичен пациентам из 2 группы. По данным неврологического осмотра: усилилась выраженность гипокинезии в правых и левых конечностях, в то время как ригидность, постуральная неустойчивость и тремор не претерпели существенных изменений. Не появилось неврологической симптоматики, не связанной с болезнью Паркинсона (псевдобульбарного, пирамидного, атактического синдромов). Для дальнейшего анализа данных пациент отнесен ко 2 группе.

У одного пациента, по данным нейропсихологического тестирования, появились первичные нарушения памяти в сочетании с легким нарастанием регуля-

торных и нейродинамических нарушений. В неврологическом статусе сохранились на прежнем уровне выраженность ригидности, гипокинезии, постуральной неустойчивости, тремора покоя, пирамидный синдром в виде оживления сухожильных рефлексов с акцентом справа, легкий вестибуло-атактический синдром. Для дальнейшего анализа данных пациент отнесен в 4 группу.

В итоге, численность **1 группы** — 11 человек.

Из 2 группы повторно через 18–20 месяцев осмотрено 5 пациентов из 7 (1 пациент умер, 1 не смог приехать на осмотр из-за тяжести состояния).

Из первой группы добавился 1 пациент. В итоге, численность группы 6 человек.

Из 3 группы повторно через 18–20 месяцев осмотрено 10 пациентов из 18 (6 пациентов умерли, 2 переехали жить в другой город к родственникам, в связи с потребностью в уходе).

Проанализированы данные заключительного осмотра для 10 пациентов.

Из 4 группы через 18–20 месяцев осмотрено 4 из 5 (1 пациент умер). Добавился 1 пациент из 1 группы. В итоге, численность группы составила 5 человек.

Перераспределение пациентов между группами при заключительном осмотре в связи с изменившимся нейропсихологическим профилем изображено на рисунке 3.



Рисунок 3. Перераспределение пациентов между группами при заключительном осмотре в связи с изменившимся нейропсихологическим профилем.

Динамика когнитивных нарушений

Ввиду доказанной неоднородности деменции у пациентов с БП при первом осмотре, анализ прогрессирования когнитивных расстройств выполнен для каждой из четырех выделенных групп. Динамика когнитивных, нервно-психических, моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона, неврологических симптомов, не связанных с болезнью Паркинсона, исследовалась для 32 пациентов, использовался непараметрический тест Вилкоксона для зависимых выборок.

Получены достоверные отличия в выполнении Trail Making Test, часть А ($p = 0,016$) при первом и последнем осмотрах: пациентам стало требоваться больше времени для его выполнения, что свидетельствует о нарастании нейродинамических нарушений. Также на последнем осмотре пациенты стали хуже справляться с тестом «Недорисованные предметы»: уменьшилось количество правильных ответов ($p = 0,039$). Следовательно, усилились проявления симультанной агнозии (Таблица 21):

Таблица 21

Динамика когнитивных расстройств (через 18-20 месяцев) у пациентов 1 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Trail Making Test (частьА), сек.	$160,6 \pm 70,3$	$204,5 \pm 94,9$	$p = 0,016$
Тест «Недорисованные предметы», количество правильных ответов	$4,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,2$	$p = 0,039$

Не получено достоверных отличий в выполнении тестов, исследующих память. Не выявлено достоверных отличий между данными 1 и 2 осмотра по результату выполнения Клинической рейтинговой шкалы деменции, Краткой шкалы исследования психического статуса и ее субтестов, Батарей тестов для оценки лоб-

ной функции и ее субтестов, теста «Рисование часов», субтеста «Память» из Шкалы Маттиса, теста «Называние предметов».

Динамика нервно-психических нарушений

Таблица 22

Динамика нервно-психических нарушений у пациентов 1 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Частота апатии	8(72,7 %)	9 (81,8 %)	p = 0,014

Выявлено достоверное увеличение частоты апатии у пациентов 1 группы, что свидетельствует о нарастании лобно-подкорковой дисфункции.

Не получено достоверных отличий в частоте других нервно-психических нарушений.

Динамика моторных проявлений болезни Паркинсона

Получены данные о нарастании тяжести моторных проявлений БП за 18-20 месяцев у пациентов 1 группы, о чем свидетельствует увеличение стадии БП (p = 0,046) и общего балла в разделе ШУШОБП (0,004). Увеличилась выраженность гипокинезии (p = 0,016), постуральной неустойчивости (p = 0,008) (Таблица 23).

Таблица 23

Динамика моторных нарушений у пациентов 1 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Стадия БП	3,2 ± 0,8	3,4 ± 0,6	p = 0,046
Общий балл раздела ШУШОБП	29,1 ± 7,3	32,5 ± 8,3	p = 0,004
Общий балл гипокинезии	2,7 ± 0,6	3,1 ± 0,8	p = 0,016
Постуральная неустойчивость	1,8 ± 1,2	2,5 ± 0,8	p = 0,008

Общий балл ригидности также увеличился, но не получено достоверных отличий по динамике этого параметра.

Динамика немоторных проявлений болезни Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания и флюктуаций когнитивных функций у пациентов 1 группы при первом и последнем осмотрах.

Неврологические симптомы, не связанные с болезнью Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития псевдобульбарного, бульбарного, атактического, пирамидного синдромов и глазодвигательных нарушений у пациентов при первом и последнем осмотрах.

Количество сосудистых факторов риска не изменилось за время наблюдения у пациентов 1 группы.

Таким образом, за 1,5 года наблюдения у пациентов 1 группы не было зафиксировано нарастания тяжести деменции по Клинической рейтинговой шкале деменции и Краткой шкале оценки психических функций, выявлено лишь небольшое нарастание тяжести зрительно-пространственных и нейродинамических нарушений.

Увеличилась частота апатии.

В тоже время, зафиксировано прогрессирование моторных проявлений болезни Паркинсона в виде увеличения стадии БП, нарастания гипокинезии, ригидности, постуральной неустойчивости.

Количество сосудистых факторов риска не увеличилось у пациентов за время исследования. Все имеющиеся сосудистые факторы риска были медикаментозно компенсированы.

Клинический пример 1.

Пациентка Ф., по профессии кладовщик, в настоящее время на пенсии.

Жалуется на скованность, замедленность движений, больше в правых конечностях, дрожание в правой руке, снижение памяти.

Анамнез: считает себя больной в течение 6 лет. Первым симптомом заболевания было дрожание и скованность в правой руке, через год присоединилась скованность в правой ноге, еще через 2 года в правых конечностях. В течение 4 лет принимает Мадопар 200/50 по $\frac{3}{4}$ таб \times 3 раза в сутки. Нарушения памяти в течение 3 лет, больше беспокоят в течение последнего года. Со слов дочери, год назад впервые

развились зрительные галлюцинации. В течение года принимает акатинола мемантин 10 мг × 2 раза в сутки. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы не назначались, в связи с наличием нарушений ритма сердца.

Анамнез жизни: семейный анамнез не отягощен по болезни Паркинсона и деменции.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III степени, АГ 1, риск 4ИБС. Немая ишемия миокарда. Нарушения ритма сердца в виде мерцательной аритмии, постоянной бради-формы. Состояние после имплантации кардиостимулятора от 2008 года. ХСН 2А ФК II.

При осмотре: сознание ясное, ориентирована в месте и времени. Не полностью самостоятельна в быту; нуждается в напоминаниях и контроле в приеме лекарств.

Неврологический статус: Умеренная гипомимия. Легкая брадилалия, голос тихий монотонный. Черепно-мозговая иннервация: парез конвергенции и положительные рефлекс орального автоматизма, в остальном без патологии. Парезов нет. Умеренная олигобрадикинезия, больше выраженная в правых конечностях. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в конечностях (больше правых) и аксиальной мускулатуре. Низкочастотный дистальный тремор покоя в правой руке средней амплитуды, аналогичный тремор меньшей амплитуды в левой руке. Чувствительность не нарушена. Сухожильные рефлекс оживлены D = S. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга покачивается вправо, больше во 2 фазе. Постуральная неустойчивость (-). Походка: шаг укорочен, ахейрокинез.

Нейropsychологическое тестирование: MMSE 21 балл, допущены 2 ошибки в субтесте «Ориентация во времени», 3 ошибки в субтесте «Счет», 2 — в субтесте «Память», 1 — в повторении фразы, 1 — не справилась с субтестом «Конструктивный праксис».

В тестах, исследующих исполнительные функции, выявлены инертность мыслительных процессов в виде персевераторного повторения ритма в тесте «Сложная реакция выбора» из теста «Простая реакция выбора», ошибочного названия животных в тесте «Литеральные ассоциации» на букву, ранее предложенную в тесте «Фонематические ассоциации»; импульсивность: в виде недостаточного семантического обобщения в субтесте FAB «Концептуализация», ошибок в тесте «Рисование часов», корригируемых перерисовыванием часов, ошибок при назывании рисунков по одной детали, ошибок воспроизведения слов в тесте «5 слов» по смысловой категории. Также выявлена пространственная агнозия в тесте «Ориентация линий». Умеренно выраженные нейродинамические нарушения в тесте Trail-MakingTest часть A, в виде увеличения времени его выполнения до 142 секунд.

Согласно суммарному баллу «Корнельской шкалы депрессии при деменции», у пациента диагностирована легкая депрессия (12 баллов), по данным NPI выявлены: апатия, тревога, нарушения ночного сна в виде трудностей засыпания, ночных пробуждений, зрительные галлюцинации и иллюзии с сохранной критикой.

МРТ головного мозга: картина дисциркуляторной энцефалопатии: перивентрикулярные зоны слабой гиперинтенсивности, шириной 14 мм, что соответствует Fazekas 2. Субарахноидальное пространство расширено. Боковые желудочки незначительно расширены.

Диагноз: Болезнь Паркинсона 2,0 стадия по Хен и Яру, акинетико-ригидно-дрожательная форма, средний темп прогрессирования. Синдром легкой деменции.

Пациентке рекомендовано продолжить прием мадопара 200/50 до 3/4 таб × 3 раза в сут, акатино-ла мемантина 10 мг × 2 раза в сутки, назначен венлафаксин в дозе 75 мг в сут.

Через 18 месяцев наблюдения усилились гипокинезия, ригидность, присоединилась постуральная неустойчивость.

Суммарный балл MMSE, как и при первом осмотре, составил 21 балл.

В нейропсихологическом статусе несколько усилилась выраженность нейродинамических нарушений в виде увеличения времени выполнения NPI на 20 секунд, зрительно-пространственных расстройств в виде ухудшения выполнения теста «Рисование часов» на 1 балл, улучшилось выполнение FAB на 1 балл.

Таким образом, сохранились существовавшие когнитивные нарушения, незначительно усилилась выраженность нейродинамических и зрительно-пространственных расстройств. Когнитивные расстройства не претерпели качественных изменений.

На фоне приема СИОЗС (велафаксин) по Клинической рейтинговой шкале депрессии не выявлено, по данным NPI: уменьшились проявления тревоги, сохранялись нарушения сна, редкие зрительные галлюцинации.

Диагноз: болезнь Паркинсона 2,5 стадия по Хен и Яру, смешанная форма. Деменция легкой степени.

3.5.1 Характеристика пациентов 2 группы через 18–20 месяцев от начала исследования (6 пациентов)

Динамика когнитивных нарушений

Получены достоверные отличия в выполнении MMSE. Уменьшились: суммарный балл ($p = 0,05$) и балл в субтесте «Ориентация во времени» ($p = 0,041$), что свидетельствует о нарастании тяжести деменции. Уменьшился суммарный балл FAB ($p = 0,027$), следовательно увеличилась выраженность регуляторных расстройств. Также увеличилась выраженность нейродинамических расстройств в виде увеличения времени выполнения ТМТ часть А ($p = 0,028$) (Таблица 24).

Таблица 24

Динамика когнитивных нарушений у пациентов 2 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
MMSE суммарный балл	19,83 ± 4,1	16,2 ± 5,5	$p = 0,05$
Субтест MMSE «Ориентация во времени», балл	2,8 ± 1,5	1,3 ± 1,5Δ	$p = 0,041$

FAB суммарный балл	7,7 ± 3,4	4,2 ± 3,7	p = 0,027
TrailMakingTest (часть А), сек	300,3 ± 197,6	565,8 ± 321,9	p = 0,028

Ухудшилось, но не достигло достоверных различий выполнение теста «5 слов»: уменьшились суммарный балл теста (p = 0,059) и количество отсроченно воспроизведенных слов (p = 0,059). При отсроченном воспроизведении слов пациенты давали импульсивные ответы, снижавшие показатели выполнения теста. Таким образом, основными механизмами нарушений памяти в этой группе пациентов оставались затруднение запоминания слов и нарушение контроля за воспроизведением слов.

Не выявлено достоверных отличий при 1 и 2 осмотрах в выполнении тестов «Рисование часов», субтеста «Память» из Шкалы Маттиса, теста «Называние предметов».

Следует отдельно выделить 3 пациенток 2 группы. У них значительно увеличилась выраженность нейродинамических нарушений (по данным ТМТ часть А). У двух из них также выросли зрительно-пространственные расстройства (по данным теста «Рисование часов»). Именно у них, по данным МРТ головного мозга, атрофические изменения были больше выражены в задних корковых отделах головного мозга (височно-теменно-затылочных), в то время как у остальных 3 пациентов этой группы выросли преимущественно регуляторные нарушения.

Динамика нервно-психических нарушений

Для количественной оценки нервно-психических расстройств по опроснику NPI вычислялось произведение частоты симптома и его выраженности. Сравнение результатов при первом и последнем осмотрах выполнялось с помощью критерия Вилкоксона (Таблица 25).

Таблица 25

Динамика нервно-психических нарушений у пациентов 2 группы

Нервно-психические симптомы	1 осмотр (средний балл по данным NPI)	2 осмотр (средний балл по данным NPI)	p
-----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---

Бредовые идеи	0,38 ± 1,4	0,53 ± 1,1	
Галлюцинации	1,34 ± 1,8	1,3 ± 1,6	
Раздражительность	1,0 ± 1,8	1,3 ± 2,4	
Депрессия	1,1 ± 1,5	0,8 ± 0,7	
Тревога	0,97 ± 1,41,	0,9 ± 0,9	
Апатия	1,0 ± 1,0	1,56 ± 2,0	0,66
Расторможенность	0,4 ± 1,5	0,4 ± 1,5	
Эмоциональная лабильность	1,2 ± 2,0	1,5 ± 2,3	
Аномальная двигательная активность	0,25 ± 0,9	0,38 ± 1,4	
Нарушения сна	1,4 ± 1,6	1,47 ± 1,4	
Изменение пищевого поведения	0,5 ± 1,2	0,59 ± 1,4	

Как видно из таблицы, выраженность апатии увеличилась — показатель стремится к достоверному ($p = 0,66$), не получено данных об увеличении выраженности других нервно-психических синдромов.

Отдельно проанализирована динамика нервно-психических нарушений у пациентов 2 группы, имевших преимущественно регуляторные и нейродинамические нарушения (3 человека) (Таблица 26).

Таблица 26

Динамика нервно-психических нарушений у пациентов 2 группы, имевших преимущественно регуляторные и нейродинамические нарушения

Нервно-психические симптомы	1 осмотр (средний балл по данным NPI)	2 осмотр (средний балл по данным NPI)	p
Бредовые идеи	0,25 ± 0,5	1,75 ± 2,8	
Галлюцинации	3,5 ± 3,0	4,25 ± 3,3	
Раздражительность	4,25 ± 2,4	5,75 ± 3,3	
Депрессия	0,75 ± 0,5	0,75 ± 0,5	
Тревога	0,5 ± 1,0	1,25 ± 1,9	
Апатия	3,0 ± 1,4	5,75 ± 3,3	
Расторможенность	2,0 ± 2,8	3,25 ± 3,4	0,6
Эмоциональная лабиль-	4,0 ± 2,8	6,25 ± 3,5	

ность			
Аномальная двигательная активность	1,0 ± 2,0	2,0 ± 4,0	
Нарушения сна	2,5 ± 2,4	4,25 ± 2,4	
Изменение пищевого поведения.	2,5 ± 1,9	3,25 ± 2,5	

Выявлено нарастание расторможенности (показатель стремится к достоверному ($p = 0,06$)). По остальным показателям не получено достоверного изменения выраженности симптомов, вероятно, ввиду малого числа пациентов.

Динамика моторных проявлений болезни Паркинсона

Получены данные о нарастании тяжести моторных проявлений БП у пациентов 2 группы за 18–20 месяцев, о чем свидетельствует достоверное увеличение общего балла в разделе ШУШОБП(0,0028), общего балла гипокинезии ($p = 0,025$) (Таблица 27).

Таблица 27

Динамика моторных проявлений БП у пациентов 2 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Общий балл раздела ШУ-ШОБП	31,2 ± 4,4	36,8 ± 5,1	$p = 0,028$
Общий балл гипокинезии	2,8 ± 0,4	3,7 ± 0,5	$p = 0,025$

Стадия БП, общий балл ригидности и постуральная неустойчивость также увеличились, но их изменения не являются достоверными.

Динамика моторных проявлений была исследована для описанной подгруппы из 3 пациентов, имевших преимущественно регуляторные и нейродинамические нарушения. Выявлено достоверное нарастание гипокинезии ($p = 0,046$) (Таблица 28).

Динамика моторных проявлений БП у пациентов 3 группы, имевших преимущественно регуляторные и нейродинамические нарушения

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Общий балл гипокинезии	2,75 ± 0,5	4 ± 3,75	p = 0,046

Динамика немоторных проявлений болезни Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания и флюктуаций когнитивных функций у пациентов 2 группы при первом и последнем осмотрах.

Неврологические симптомы, не связанные с болезнью Паркинсона

Также не получено достоверных отличий при первом и последнем осмотрах в частоте и выраженности псевдобульбарного, бульбарного пирамидного, вестибуло- и мозжечково-атактического синдромов, глазодвигательных нарушений.

Количество сосудистых факторов риска не изменилось у них за время наблюдения.

Таким образом, через 18–20 месяцев наблюдения у пациентов 2 группы выявлено прогрессирование тяжести деменции, по данным Краткой шкалы оценки психического статуса. Усилилась выраженность регуляторных расстройств, нейродинамических расстройств.

Увеличилась выраженность нервно-психических расстройств (недостоверно, в связи с малым числом наблюдений).

Также зафиксировано прогрессирование моторных проявлений болезни Паркинсона, в виде увеличения общего балла в разделе III «Двигательные нарушения» УШОБП, нарастания гипокинезии.

Не изменилась частота пирамидного, вестибуло- и мозжечково-атактического синдромов, псевдобульбарного, бульбарного синдромов, глазодвигательных нарушений.

Количество сосудистых факторов риска также не изменилось за время наблюдения пациентов.

Клинический пример 2.

Пациент Б., 63 года, имеет среднее специальное образование, работал электриком, на момент осмотра на пенсии.

Жалуется на скованность, замедленность движений, затруднение инициации ходьбы, падения вперед при ходьбе. Со слов жены, возникают ежедневные зрительные галлюцинации, бредовые идеи. Считает что дом, в котором он живет, — не его дом, у жены есть несколько любовников.

Анамнез: в 2002 году пациент стал склонен к необдуманным поступкам (брал кредиты в банках подвысокие проценты, уходил из дома), появились неприличные шутки. В 2005 году жена впервые заметила скованность, замедленность движений в правой руке. Постепенно присоединилась аналогичная симптоматика в правой ноге и левых конечностях (более точно временной интервал установить не удалось). Пациенту был назначен мирапекс. На фоне приема развился бред ревности. Препарат был заменен на мадопар 125 мг × 3 раза в сут. В 2008 году присоединились падения вперед.

В 2009 году проходил курс лечения в кардиологическом отделении по поводу инфаркта миокарда. Пациенту был назначен фенозепам 1 мг на ночь. На фоне приема препарата вновь возник бред ревности, зрительные галлюцинации. После отмены препарата описанные симптомы постепенно купировались.

С 2010 года у пациента возникают частые зрительные галлюцинации: «во дворе вместе с детьми гуляют фашисты, эпизодически они проникают в его квартиру». На момент осмотра пациент принимает мадопар 200/50 мг $\frac{3}{4}$ таб × 3 раза в сут., экселон 3 мг × 2 раза в сут.

Сопутствующие заболевания ХИБС: ПИКС постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2009 году). Семейный анамнез по деменции и болезни Паркинсона не отягощен, однако отец пациента дожил лишь до 42 лет (умер от политравмы).

Объективно: лицо гипомимичное. Глазные щели, зрачки D = S. Движения глазных яблок в полном объеме. Конвергенция сохранена. Лицо симметричное. Язык прямо. Рефлексы орального автоматизма (+). Парезов нет. Сухожильные рефлексы средней живости D = S. Патологических рефлексов нет. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в конечностях без четкой асимметрии сторон и в аксиальной мускулатуре. Умеренная брадикинезия без четкой разницы сторон. Тремор покоя низкой амплитуды в обеих руках. Постуральные нарушения вперед и назад умеренно выражены. Походка шаркающая, уменьшение длины шага, ахейрокинез с двух сторон. Чувствительных расстройств нет. Редкое недержание мочи. Отростатическая проба отрицательная.

Нейропсихологическое тестирование: в месте и времени пациент частично ориентирован. Краткая шкала оценки психического статуса 24 балла (допущено по 1 ошибке в тестах «Ориентация во времени», «Ориентация в месте», «Счет», «Память», «Повторение фразы», «Конструктивный праксис»). В тестах, исследующих регуляторные функции (FAB, Висконсинский тест), выявлены выраженные импульсивность и инертность мыслительных процессов. В тесте «Рисование часов» были допущены ошиб-

ки в расположении цифр, однако при перерисовывании часов пациент выполнял задание правильно, что свидетельствует о регуляторных нарушениях. Выявлены признаки легкой пространственной дисгнозии в тесте «Ориентация линий». Нейродинамические нарушения также были легко выражены (выполнение TrailMakingTest часть А — 113 сек.). В тесте «5 слов» было нарушено как непосредственное, так и отсроченное воспроизведение. Однако они эффективно корригировались введением семантической подсказки, что также свидетельствует о регуляторном дефекте.

У пациента, по данным NPI, возникали: зрительные галлюцинации частотой до нескольких раз в неделю, бредовые идеи ревности и супружеской неверности эпизодически (реже чем раз в неделю), выявлены: апатия, расторможенность, эмоциональная лабильность, нарушение ночного сна и пищевого поведения. Оценка по Корнельской шкале депрессии при деменции — 13 баллов, что свидетельствует о наличии у пациента депрессии.

Диагноз: Болезнь Паркинсона 3 стадия по Хен и Яру, акинетико-ригидная форма. Легкая деменция.

Рекомендован прием Акатинола мемантина по схеме, дулоксетина 60 мг в сутки.

При осмотре через 18 месяцев усилились выраженность гипокинезии, ригидности, постуральной неустойчивости, участились падения, пациент испытывает значительные затруднения при поворотах в постели, вставании. Он стал нуждаться в посторонней помощи при самообслуживании, в связи с моторными проявлениями БП. Несколько участились эпизоды недержания мочи.

Увеличилась выраженность когнитивных расстройств: оценка по шкале MMSE составила 18 баллов, что соответствует умеренной деменции (допущено 4 ошибки в субтесте «Ориентация во времени», 1 ошибка с субтесте «Ориентация в месте», 4 ошибки с субтесте «Счет», по 1 ошибке в субтестах «Память», «Повторение фразы», «Конструктивный праксис»).

Ухудшилось выполнение тестов, исследующих регуляторные функции, в виде нарастания инертности мыслительных процессов и импульсивности. Не изменилась оценка выполнения теста «5 слов», что свидетельствует об отсутствии прогрессирования нарушений памяти. Тест «Рисование часов» оказался неинформативным в оценке зрительно-пространственных функций, ввиду частого тренировочного выполнения его в домашних условиях. Тест «Ориентация линий» пациент стал выполнять несколько хуже (допустил на 3 ошибки больше), что свидетельствует о негрубом прогрессировании пространственной агнозии. Увеличилась выраженность нейродинамических нарушений, в виде увеличения времени выполнения TrailMaikingTest часть А до 300 секунд.

По шкале NPI увеличились частота и выраженность бредовых идей (сохраняются бредовые идеи супружеской неверности, непрошенных гостей в доме), зрительных галлюцинаций. Увеличилось возбуждение — пациент кричит, ругается со злобой; расторможенность — пациент рассказывает о проблемах интимного плана, обращается к незнакомым людям так, как будто их давно знает, шутит на анальные темы. Также усилились апатия, нарушения сна. Усугубились нарушения пищевого поведения в виде повышения аппетита, приема пищи руками, неаккуратности при приеме пищи.

По данным МРТ головного мозга: кора и белое вещество развиты правильно. Очаговых изменений в базальных ядрах, внутренней капсуле, мозолистом теле, стволе и мозжечке не выявлено. Боковые

желудочки расширены. Субарахноидальное пространство расширено. Конвекситальные борозды умеренно расширены, больше в лобных долях.

Диагноз: болезнь Паркинсона 4 стадия по Хен и Яру, акинетико-ригидная форма, синдром умеренной деменции.

Пациент в течение времени наблюдения принимал экселон 3 мг × 2 раза в сут. Однако, несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование деменции и нарастание симптоматики, обусловленной поражением лобных долей.

3.5.2 Характеристика пациентов 3 группы через 18–20 месяцев от начала исследования (10 пациентов)

Динамика когнитивных нарушений

При осмотре через 18–20 месяцев от начала исследования у пациентов 3 группы выявлено достоверное увеличение общего балла Клинической рейтинговой шкалы деменции ($p = 0,046$) и уменьшение суммарного балла MMSE ($p = 0,014$) по сравнению с исходными результатами, что свидетельствует о прогрессировании деменции. Пациенты стали хуже справляться с субтестами MMSE «Ориентация во времени» ($p = 0,033$), что свидетельствует о прогрессировании зрительно-пространственных расстройств, «Команды» ($p = 0,034$), «Письмо» ($p = 0,04$). — нарастании лобной дисфункции.

Уменьшился суммарный балл FAB ($p = 0,049$), ухудшилось выполнение его субтеста: «Простая реакция выбора» ($p = 0,046$). Следовательно, увеличилась выраженность регуляторных расстройств.

Пациенты стали достоверно хуже справляться с тестом «Память» из шкалы Маттиса ($p = 0,026$), что свидетельствует об усилении первичных нарушений запоминания.

Увеличилось время выполнения ТМТ часть А ($p = 0,009$), что свидетельствует об увеличении выраженности нейродинамических расстройств (Таблица 29).

Таблица 29

Динамика когнитивных нарушений у пациентов 3 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Общий балл Клинической рей-	$1,3 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,8$	$p = 0,046$

тинговой шкалы деменции			
Суммарный балл MMSE	21,2 ± 3,7	17,8 ± 5,9	p = 0,014
Субтесты MMSE: «Ориентация во времени»	3,1 ± 1,1	2,3 ± 1,3	p = 0,033
«Команды»	2,8 ± 0,4	2,2 ± 0,6	p = 0,034
«Письмо»	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,5	p = 0,041
Суммарный балл FAB	9,3 ± 2,8	6,9 ± 2,8	p = 0,049
«Простая реакция выбора»	1,6 ± 0,9	0,8 ± 0,6	p = 0,046
«Память» из шкалы Маттиса	2,7 ± 0,5	1,6 ± 1,3	p = 0,026
Trail Making Test (частьА), сек.	324,0 ± 157	598, ± 278	p = 0,009

Не выявлено достоверных отличий между данными первого и последнего осмотров по данным тестов «Рисование часов», «5 слов».

Динамика нервно-психических нарушений

Таблица 30

Динамика нервно-психических нарушений у пациентов 3 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Частота бредовых идей	0	4 (40 %)	p = 0,046
Частота возбуждения	0	4 (40 %)	p = 0,046

Выявлено достоверное увеличение частоты бредовых идей (p = 0,046), возбуждения (p = 0,046), что свидетельствует о лобной дисфункции.

Не получено достоверных отличий в частоте других нервно-психических нарушений.

Динамика моторных проявлений болезни Паркинсона

Получены данные о нарастании тяжести моторных проявлений БП в течение 18–20 месяцев у пациентов 3 группы, о чем свидетельствует увеличение стадии БП (p = 0,034) и общего балла в разделе 3 УШОБП (p = 0,011). Выраженность постуральной неустойчивости (p = 0,05), гипокинезии и ригидности увеличилась не достоверно. Выраженность тремора не изменилась (Таблица 31).

Динамика моторных проявлений БП у пациентов 3 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Стадия БП	2,8 ± 0,6	3,4 ± 0,9	p = 0,034
Общий балл раздела ШУШОБП	25,4 ± 6,5	29,4 ± 6,1	p = 0,011
Постуральная неустойчивость	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9	p = 0,05

Динамика немоторных проявлений болезни Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания и флюктуаций когнитивных функций у пациентов 3 группы при первом и последнем осмотрах.

Неврологические симптомы, не связанные с болезнью Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития псевдобульбарного, бульбарного, пирамидного, атактического синдромов и глазодвигательных нарушений у пациентов при первом и последнем осмотрах.

Не увеличилось количество сосудистых факторов риска у пациентов 3 группы за время исследования.

Таким образом, у пациентов 3 группы выявлено прогрессирование тяжести деменции, согласно данным Клинической рейтинговой шкалы деменции и Краткой шкалы оценки психического статуса.

Увеличилась выраженность регуляторных расстройств, ухудшилась функция письма.

Ухудшилась память, при этом ведущим механизмом ее нарушений являлось первичное нарушение запоминания.

Наросли нейродинамические расстройства.

Увеличилась частота бредовых расстройств и возбуждения.

Также зафиксировано прогрессирование моторных проявлений болезни Паркинсона, в виде увеличения стадии БП, общего балла раздела III «Двигатель-

ные нарушения» УШОБП, нарастания ригидности, гипокинезии, постуральной неустойчивости.

Не изменилась частота ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания, пирамидного, вестибуло- и мозжечково-атактического синдромов, псевдобульбарного, бульбарного синдромов, глазодвигательных нарушений. У всех пациентов сохранялись флюктуации когнитивных функций (в исследовании не оценивались их длительность и тяжесть).

Не изменилась выраженность сердечно-сосудистой патологии, а также представленность сосудистых факторов риска.

Клинический пример 3.

Пациент Т, 72 года, по профессии — инженер, на момент осмотра на пенсии.

Жалуется на скованность, замедленность движений, неустойчивость при ходьбе, ухудшение памяти, зрительные галлюцинации в виде появления «инопланетян, которые сидят в сарае, и иногда приходят в квартиру».

Анамнез: болен в течение 4 лет: дебют моторных проявлений заболевания со скованности в левой руке, через 4 месяца присоединилась скованность в левой ноге, еще через год аналогичная симптоматика в правых конечностях. С этого момента принимает мадопар 200/50 по ½ таб × 3 раза в сут. Пациент отмечает ухудшение памяти в течение года, больше в течение последних 3–4 месяцев. В это же время присоединились зрительные галлюцинации: «появлялись посторонние люди — инопланетяне в комнате, при попытке завести с ними разговор, они молчат».

Семейный анамнез отягощен по болезни Паркинсона: болели отец и родной брат пациента, наличие деменции у них пациент отрицает.

Сопутствующие заболевания: аденома предстательной железы, катаракта левого глаза, атеросклеротический кардиосклероз.

Со стороны соматического статуса патологии не выявлено.

При осмотре: пациент в ясном сознании. Частично дезориентирован во времени, ориентирован в месте. Умеренная психомоторная заторможенность. Больной нуждается в сопровождении при посещении малознакомых мест в связи с возможностью заблудиться, испытывает трудности в оплате банковских счетов, покупок.

В неврологическом статусе: ЧМН без патологии за исключением рефлексов орального автоматизма. Диспросодия: речь тихая, монотонная. Парезов нет. Сухожильные рефлексы несколько оживлены D = S. Патологические пирамидные симптомы отсутствуют. Чувствительность не нарушена. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу в конечностях S > D и аксиальной мускулатуре. Олигобрадикинезия несколько больше выражена в левых конечностях. Тремор покоя слабо выражен в левой

руке. В позе Ромберга пациент устойчив. ПНП и ПКП выполняет правильно. Постуральных нарушений нет.

Походка изменена: шаг укорочен, повороты затруднены, ахейрокинез с двух сторон. Редкие императивные позывы на мочеиспускание. Ортостатическая проба (+).

Нейропсихологическое тестирование: Клиническая рейтинговая шкала — 1 балл, MMSE — 23 балла, что соответствует легкой деменции. В MMSE допущены ошибки в субтестах: «Ориентация во времени» — 2 ошибки, «Счет» — 2 ошибки, «Память» — 1 ошибка, «Повторение фразы» — 1 ошибка, «Конструктивный праксис» — 1 ошибка.

У пациента выявлены:

- повышенная инертность мыслительных процессов, в виде сложностей переключения с одного задания на другое (при переходе от выполнения одного субтеста FAB «Простая реакция выбора» к следующему субтесту «Сложная реакция выбора» пациент не может изменить алгоритм выполнения задания), также зафиксированы многочисленные инертные повторения в Висконсинском тесте сортировки каточек;
- импульсивность (в тесте «Концептуализация» пациент обобщал предметы по второстепенному признаку, в тесте «Называние предметов» учитывал лишь один признак предмета, называя очки — «вешалка с крючком» и т.п., допустил много хаотических ответов в Висконсинском тесте сортировки карточек);
- выраженные нейродинамические нарушения (пациент выполняет задания в замедленном темпе — время выполнения Trail Making Test часть А увеличено до 236 секунд, при норме до 30 секунд, быстро истощается);
- выраженные зрительно-пространственные расстройства в виде трудностей расположения цифр на циферблате часов в тесте «Рисование часов», многочисленных ошибок в части А теста «Ориентация линий» (со второй частью этого теста пациент не справился, поскольку не смог понять задание);
- нарушения памяти гиппокампального типа в тесте «5 слов»: при отсроченном воспроизведении пациент допустил 3 ошибки по типу посторонних вpletений, не корригируемых семантической подсказкой.

У пациента не выявлено нарушений речи.

При выполнении «Корнельской шкалы оценки депрессии при деменции» пациент набрал 7 баллов, что свидетельствует об отсутствии депрессии.

По данным шкалы NPI, выявлены зрительные галлюцинации, раздражительность, тревога, нарушения сна и поведения ночью в виде частых ночных пробуждений.

Результаты дополнительных методов исследования:

- Биохимический анализ крови: гиперлипидемия 4 типа.
- Общие анализы крови мочи, ЭКГ — без патологии.

УЗДГ БЦА: нестенозирующий атеросклероз экстракраниальных отделов магистральных артерий головы. Непрямолинейность хода ПА в канале поперечных отростков шейных позвонков.

МРТ головного мозга: диффузный атрофический процесс с акцентом на теменно-затылочные отделы коры головного мозга. Боковые желудочки головного мозга расширены с двух сторон (их задние рога расширены несколько больше передних рогов). Легкий перивентрикулярный лейкоареоз.

Диагноз: Болезнь Паркинсона 2 стадия по Хен и Яру, акинетико-ригидная форма, средний темп прогрессирования, синдром легкой деменции, вегетативные расстройства в виде ортостатической гипотензии, редких императивных позывов на мочеиспускание.

Пациенту рекомендован прием Экселона 1,5 мг × 2 раза в сут. 1 месяц с дальнейшим увеличением дозы до 3 мг × 2 раза в сутки.

При осмотре через 18 месяцев: увеличилась выраженность гипокинезии и ригидности, присоединились падения вперед при ходьбе.

У пациента выявлено нарастание тяжести гипокинезии и постуральной неустойчивости. Присоединились флюктуации когнитивных функций.

Выявлено прогрессирование когнитивных нарушений, в виде уменьшения суммарного балла по шкале MMSE на 3 балла. Отмечено прогрессирование регуляторных расстройств (суммарная оценка в FAB уменьшилась на 2 балла). Увеличилось количество perseverаторных ответов в Висконсинском тесте сортировки карточек. Уменьшилось количество выполненных полных категорий в нем. Ухудшилось выполнение теста «Рисование часов». Пациент пытался выполнить задание, но не мог расставить цифры на циферблате. Значительно усилились нейродинамические нарушения: в виде увеличения времени выполнения ТМТ часть А с 236 сек. до 600 сек. Сохранялись на прежнем уровне гиппокампальные нарушения памяти. Также появились признаки амнестической афазии в виде единичных фонематических подсказок в тесте «Называние предметов».

По данным NPI, у пациента сохранялись зрительные галлюцинации, нарушения сна и поведения ночью в виде ночных пробуждений; усилились раздражительность, эмоциональная лабильность и апатия.

Пациент не выполнял рекомендации, данные ему при первом осмотре: Реминил принимал в дозе 4 мг × 2 раза в сут., затем 8 мг × 2 раза в сут. лишь 2 месяца, затем препарат самостоятельно отменил, в связи с отсутствием возможности его покупать. На момент последнего осмотра пациент принимает Акатинола мемантин 10 мг × 2 раза в сут., назначенный ему в Психиатрическом диспансере (длительность приема 5 месяцев) и мадопар 200/50 по $\frac{3}{4}$ таб × 3 раза в сут.

Таким образом, выявлено прогрессирование моторных проявлений болезни Паркинсона в виде легкого усиления гипокинезии и ригидности, присоединения постуральной неустойчивости и падений, увеличения тяжести деменции: за счет нарастания регуляторных, нейродинамических, зрительно-пространственных расстройств, нарушений памяти, присоединения признаков амнестической афазии.

Диагноз: болезнь Паркинсона III стадия по Хен и Яру, акинетико-ригидная форма, быстро прогрессирующее течение, синдром умеренной деменции.

3.5.3 Характеристика пациентов 4 группы через 18–20 месяцев от начала исследования (5 пациентов)

Через 18–20 месяцев наблюдения у пациентов 4 группы достоверно увеличилась выраженность деменции по сравнению с первым осмотром, согласно общему баллу Клинической рейтинговой шкалы деменции ($p = 0,046$).

Пациенты стали хуже справляться с субтестом MMSE «Ориентация во времени» ($p = 0,05$), что свидетельствует о прогрессировании зрительно-пространственных расстройств.

Уменьшился суммарный балл FAB ($p = 0,039$), ухудшилось выполнение его субтестов: «Литеральные ассоциации», «Простая реакция выбора» ($p = 0,041$) и «Сложная реакция выбора» ($p = 0,041$). Следовательно, увеличилась выраженность регуляторных расстройств.

Пациенты стали достоверно хуже справляться с отсроченным воспроизведением слов в тесте «5 слов», в том числе с семантической подсказкой, а также с тестом «Память» из шкалы Маттиса ($p = 0,0009$), что свидетельствует об усилении первичных нарушений запоминания.

Увеличилось время выполнения ТМТ часть А ($p = 0,043$), что свидетельствует об увеличении выраженности нейродинамических расстройств (Таблица 32).

Таблица 32

Динамика когнитивных нарушений у пациентов 3 группы

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	Достоверность отличий
Общий балл Клинической рейтинговой шкалы деменции	$1,0 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,8$	$p = 0,046$
Субтесты MMSE: «Ориентация во времени»	$3,6 \pm 0,5$	$1,4 \pm 1,6$	$p = 0,05$
Суммарный балл FAB	$12,4 \pm 3,1$	$6,6 \pm 3,3$	$p = 0,039$
«Простая реакция выбора»	$2,4 \pm 0,9$	$0,6 \pm 0,5$	$p = 0,041$
«Сложная реакция выбора»	$2,2 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,5$	$p = 0,038$
«Литеральные ассоциации»	$7,2 \pm 1,9$	$3,8 \pm 2,2$	$p = 0,042$
«5 слов» ОВ сум.	$2,8 \pm 1,3$	$1,2 \pm 0,83$	$p = 0,046$

«Память» из шкалы Маттиса	2,6 ± 0,85	2,0 ± 1,2	p = 0,009
TrailMakingTest (часть А), сек.	125,0 ± 38	482, ± 312	p = 0,043

Не выявлено достоверных отличий между данными первого и последнего осмотров по данным теста «Рисование часов»

Динамика нервно-психических нарушений

Не получено достоверных отличий в частоте нервно-психических нарушений при первом осмотре и через 1,5 года.

Динамика моторных проявлений болезни Паркинсона

Получены данные о нарастании тяжести моторных проявлений БП в течение 18–20 месяцев у пациентов 4 группы, о чем свидетельствует увеличение общего балла в разделе ШУPDRS с $22 \pm 6,6$ до $27 \pm 4,6$ ($p = 0,042$).

Динамика немоторных проявлений болезни Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания и флюктуаций когнитивных функций у пациентов 4 группы при первом и последнем осмотрах.

Неврологические симптомы, не связанные с болезнью Паркинсона

Не получено достоверных отличий между частотой развития псевдобульбарного, бульбарного, пирамидного, атактического синдромов и глазодвигательных нарушений у пациентов при первом и последнем осмотрах.

Не увеличилось количество сосудистых факторов риска у пациентов 4 группы за время исследования.

Таким образом, у пациентов 4 группы выявлено прогрессирование тяжести деменции согласно данным Клинической рейтинговой шкалы деменции: увеличилась выраженность регуляторных расстройств, нарушений письма, ухудшилась

память, при этом ведущим механизмом являлось первичное нарушение запоминания, narosли нейродинамические расстройства.

Также зафиксировано прогрессирование моторных проявлений болезни Паркинсона, в виде увеличения общего балла раздела III «Двигательные нарушения» УШОБП.

Не изменилась частота ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания, пирамидного, вестибуло- и мозжечково-атактического синдромов, псевдобульбарного, бульбарного синдромов, глазодвигательных нарушений. Не изменилась выраженность сердечно-сосудистой патологии, а также представленность сосудистых факторов риска.

Клинический пример 4.

Больной С., 87 лет, имеет среднее специальное образование, работал электриком на автовокзале, на момент осмотра на пенсии.

Жалуется на скованность и замедленность движений, больше в правых конечностях; ухудшение памяти. Со слов жены, у пациента ежедневно возникают зрительные галлюцинации, бредовые идеи ревности и супружеской неверности. В связи с когнитивными нарушениями затруднено самообслуживание.

Анамнез: В течение 4 лет страдает болезнью Паркинсона. Дебют болезни с правой руки. Через 10 месяцев присоединилась скованность, замедленность движений в правой ноге, еще через 2 года — в левой руке, затем левой ноге. Ухудшение памяти, со слов жены, в течение 2 лет. В течение года возникают частые зрительные галлюцинации, а в течение 2 месяцев они стали ежедневными, присоединились бредовые идеи ревности. Принимал кветиапин 25 мг (по назначению психиатра) с кратковременным положительным эффектом. После истощения эффекта кветиапин был заменен на азалеπτин, на фоне чего возник эпизод выраженного снижения АД до 70/50 мм рт. ст., пациент был госпитализирован в неврологическое отделение. При выписке рекомендован прием экселона 1,5 мг × 2 раза в сутки, с повышением дозы через месяц до 3 мг × 2 раза. Пациент строго выполнял рекомендации, при этом галлюцинации и бредовые идеи сохранялись, экселон был заменен на акатинола мемантин.

В течение 3 лет пациент принимает мадопар в дозе 125 мг × 3 раза в сут, на момент осмотра также получает акатинола мемантин 10 мг × 2 раза в сутки; при выраженных галлюцинациях добавляет кветиапин 25 мг на ночь.

Анамнез жизни: раннее развитие без особенностей. Семейный анамнез не отягощен по болезни Паркинсона и деменции.

Сопутствующие заболевания: Атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Хронический пиелонефрит, ремиссия. ДГПЖ. Троякарная эпиэиостомия от 21.10.2014.

При осмотре: сознание ясное. АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС 68 в минуту, тоны сердца ритмичные. Наложена эпицистостома.

Черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением рефлексов орального автоматизма. Легкая гипомимия. Речь разборчива, интонационно не окрашена. Парезов, чувствительных расстройств нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног средней живости $D = S$. Патологических рефлексов нет. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу в конечностях $D > S$, а также легкое повышение мышечного тонуса в аксиальной мускулатуре. Пробы на гипокинезию в конечностях (+) $D > S$. Тремор покоя правой руки низкой амплитуды. Постуральная неустойчивость (-). Чувствительных расстройств нет. Координаторные пробы выполняет правильно. Шаг укорочен, шарканье, ахейрокинез.

Нейропсихологическое тестирование:

Клиническая рейтинговая шкала деменции 1 балл, что соответствует легкой деменции. Краткая шкала оценки психического статуса: 21 балла (допущено 2 ошибки в субтесте «Ориентация во времени», 3 ошибки в счете, в субтесте «Память» — не воспроизвел ни одного слова, не справился с субтестом «Конструктивный праксис»).

В тестах, исследующих лобные функции (Шкала оценки лобных функций, Висконсинский тест), выявлены брадифрения и умеренно выраженные инертность в виде затруднения переключения когнитивных программ и импульсивность мыслительных процессов. В тестах «копирование пятиугольников» и «Рисование часов» выявлено нарушение конструктивного праксиса, в тесте «Ориентации линий» — признаки пространственной агнозии. Время выполнения Trail Making Test 135 секунд, таким образом, нейродинамические нарушения были умеренными.

Тест «5 слов»: непосредственное воспроизведение — 5 слов, отсроченное воспроизведение — 0, многочисленные посторонние вpletения, отсроченное воспроизведение с семантической подсказкой — 1 слово. Семантическая подсказка незначительно улучшала результат воспроизведения, что характерно для нарушений памяти гиппокампального типа. В тесте «Называния предметов» выявлены признаки амнестической афазии.

По данным опросника NPI, у пациента отмечались ежедневные зрительные галлюцинации, бредовые идеи ревности и супружеской неверности, эмоциональная лабильность; апатия в виде снижения мотиваций, уменьшения целенаправленной деятельности, нарушен сон, в виде частых ночных пробуждений, усиления галлюцинаций в ночные часы.

Заключение: у пациента выявлена легкая деменция подкорково-коркового типа, с выраженными нарушениями памяти гиппокампального типа, амнестической афазией, умеренно выраженными регуляторными, зрительно-пространственными, нейродинамическими нарушениями.

МРТ головного мозга 10.12..2014 Атрофия вещества головного мозга, преимущественно в височных долях. Выраженная наружная и внутренняя заместительная гидроцефалия.

Диагноз: Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, 2 стадия по Хен и и Яру, среднепрогрессирующее течение. Сидром легкой деменции.

При осмотре через 1,5 года у пациента усилились проявления гипокинезии и ригидности, появилась ригидность к аксиальной мускулатуре, не изменилась амплитуда тремора покоя. Присоединились: постоуральная неустойчивость, пропульсии вперед при ходьбе, однако падений не возникало.

По данным нейропсихологического тестирования отмечалось прогрессирование когнитивных нарушений: по Клинической рейтинговой шкале деменции на 1 балл, Краткой шкале оценки психических функций 3 балла (суммарный балл «Краткой шкалы оценки психического статуса» составил 18 баллов, что соответствовало умеренной деменции): пациент стал дезориентирован во времени, частично ориентирован в месте.

Несколько увеличилась выраженность инертности мыслительных процессов и импульсивности, нейродинамических нарушений (время выполнения выполнения Trail Making Test увеличилось до 210 сек.), незначительно увеличилась выраженность пространственной агнозии.

Ухудшился результат отсроченного воспроизведения в тесте «5 слов» (при отсроченном воспроизведении не вспомнил ни одного слова, семантическая подсказка не улучшила результат), т. е. усилились нарушения памяти гиппокампального типа.

На фоне проводимой терапии несколько уменьшилась выраженность бредовых идей и зрительных галлюцинаций, сохранялись на прежнем уровне раздражительность и нарушения сна, увеличилась выраженность апатии с 6 до 8 баллов по шкале NPI.

Диагноз: Болезнь Паркинсона, 2,5 стадия по Хен и Яру, акинетико-ригидная форма, средне прогрессирующее течение, синдром умеренной деменции.

3.6 Сравнение динамики когнитивных показателей между группами

Для сравнения динамики когнитивных показателей за 18–20 месяцев между группами использован непараметрический дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса с апостериорным сравнением групп с помощью критерия Манна-Уитни. В таблице 33 для большей наглядности указаны средние арифметические значения со стандартным отклонением.

3.6.1 Динамика когнитивных расстройств

Таблица 33

Динамика когнитивных расстройств

Динамика выполнения тестов	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Δ Клиническая рейтинговая	0 ¹	0,67 ± 0,57	0,3 ± 0,48	0,8 ± 0,4	p = 0,008

Δ MMSE ср. арифм.	-0,18 ± 0,4 ¹	-4,0 ± 2,6	-3,7 ± 2,9	-6,0 ± 5,5	p = 0,007
Δ FAB	-1,7 ± 2,1	-3,0 ± 1,0	-2,7 ± 2,9	- 5,8 ± 2,7 ^{4#}	p = 0,038
Δ «Сложная реакция выбора»	-0,36 ± 0,67	-1,0 ± 1,0	- 0,54 ± 0,66	-1,6 ± 0,5 ⁴	p = 0,025
Δ ОВ сум. «5 слов»	-0,27 ± 0,64 ^{1*}	-1,6 ± 1,2	-1,0 ± 1,3	-1,6 ± 0,9	p = 0,05
Δ ТМТ, часть А, сек.	47,7 ± 45 ¹	292 ± 150	197 ± 179	357 ± 336	p = 0,004

Примечания:

¹ — отличие 1 ото всех остальных групп;

^{1*} — отличие 1 от 2 и 4 групп;

^{4*} — отличие 4 группы от 1 и 2;

^{4#} — отличие 4 группы от 1 и 3.

Полученные данные свидетельствуют о достоверно большем прогрессировании деменции в 2,3,4 группах по сравнению с 1, согласно общему баллу Клинической рейтинговой шкалы деменции ($p = 0,008$). Аналогичным образом прогрессируют нейродинамические нарушения, по данным ТМТ, часть А ($p = 0,004$).

У всех этих пациентов достоверно ухудшилось выполнение теста FAB в виде снижения его суммарного балла ($p < 0,05$), свидетельствующее об увеличении выраженности регуляторных расстройств. Скорость их прогрессии была наибольшей в 4 группе ($p = 0,05$). Скорость прогрессирования когнитивных нарушений, оцененная по шкалам MMSE и КРШД, не отличалась у 2,3 и 4 групп пациентов.

У пациентов 3 и 4 групп достоверно ухудшилось выполнение тестов, исследующих память. Выявлено ухудшение как непосредственного воспроизведения информации, так и отсроченного, при этом семантическая подсказка стала менее эффективной ($p < 0,05$). Следовательно, ухудшились как запоминание информации, так ее хранение, при этом гиппокампальные нарушения памяти были ведущими. Пациенты 3 и 4 групп имели сходный темп прогрессирования зрительно-пространственных расстройств и нарушений памяти.

У пациентов 2 группы нарушение памяти было иным. Непосредственное и отсроченное воспроизведение было затруднено из-за большого количества импульсивных ответов. За время наблюдения описанные нарушения прогрессировали, однако не развилось первичных нарушений памяти, характерных для 3 и 4 групп пациентов. Динамика когнитивных расстройств изображена на рисунке 4.

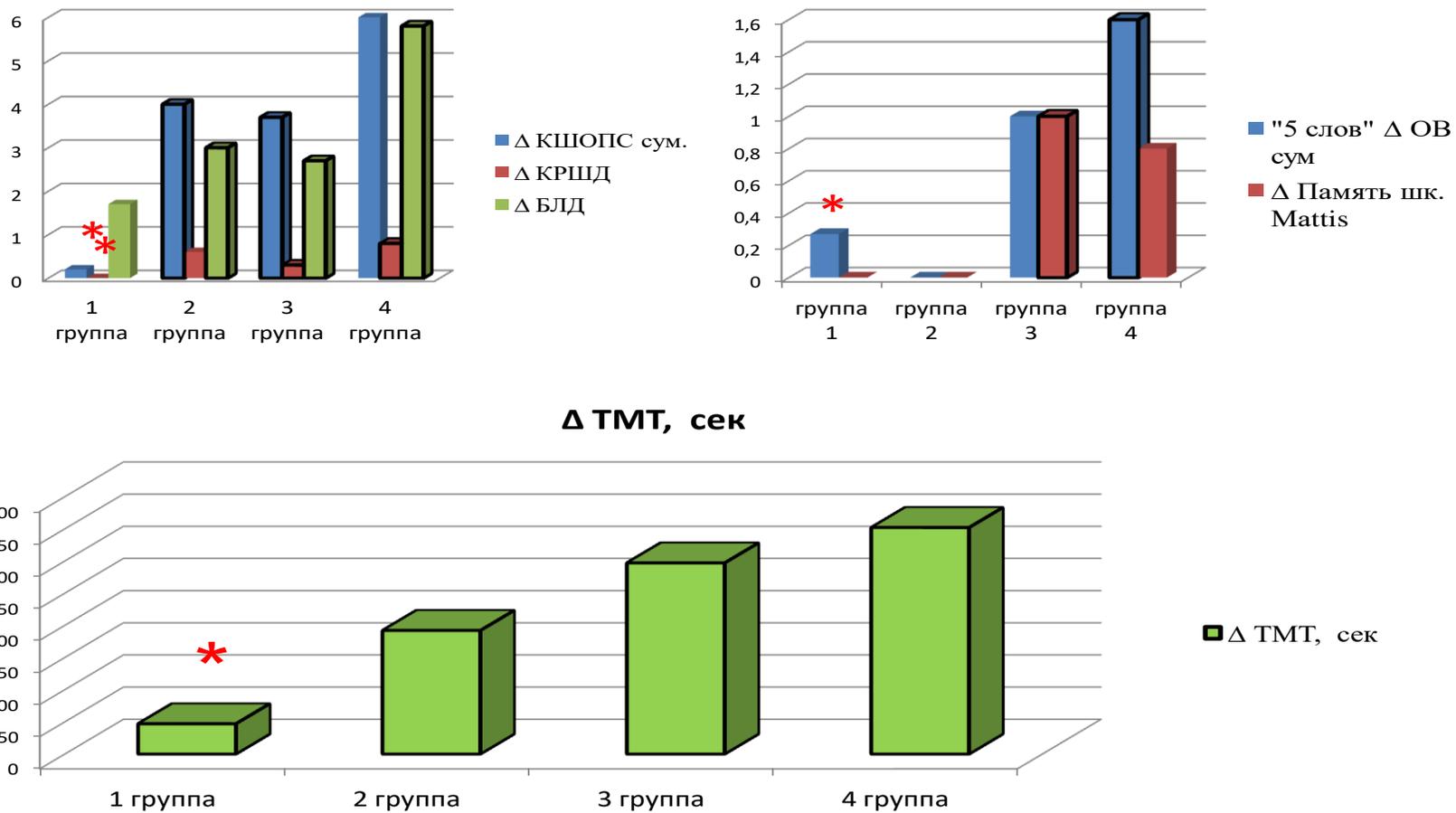


Рисунок 4. Прогрессирование нейропсихологических расстройств на протяжении 18–20 месяцев исследования²

² Черным цветом обведены столбцы, отражающие достоверные изменения показателя через 18–20 месяцев от начала исследования; звездочкой отмечены столбцы, отражающие достоверные отличия темпа прогрессирования когнитивных расстройств в указанной группе от остальных групп выборки.

3.6.2 Нервно-психические нарушения

Таблица 34

Частота нервно-психических нарушений у пациентов через 18-20 месяцев

Нервно-психические нарушения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность-отличий
Возбуждение	2(18,2 %)	3(100 %) ²	7(53,8 %)	1(20 %)	p = 0,047
Расторможенность	0	2(66,7 %) ²	2(15,4 %)	0	p = 0,018
Нарушение пищевого поведения	0	2 (66,7 %) ^{2*}	4(30,8 %)	0	p = 0,027

Примечания:

² — достоверные отличия 2 группы ото всех остальных;

^{2*} — достоверные отличия 2 группы от 1 и 4.

На момент заключительного осмотра, частота возбуждения ($p = 0,047$), расторможенности ($p = 0,018$) и нарушений пищевого поведения ($p = 0,027$) сохранялась по-прежнему наибольшей во 2 группе.

3.6.3 Моторные проявления болезни Паркинсона

Моторные проявления болезни Паркинсона (гипокинезия, ригидность, поствуральная неустойчивость) достоверно выросли у всех пациентов, скорость их прогрессирования была сопоставима во всех группах пациентов ($p < 0,05$) (Рисунок 5).

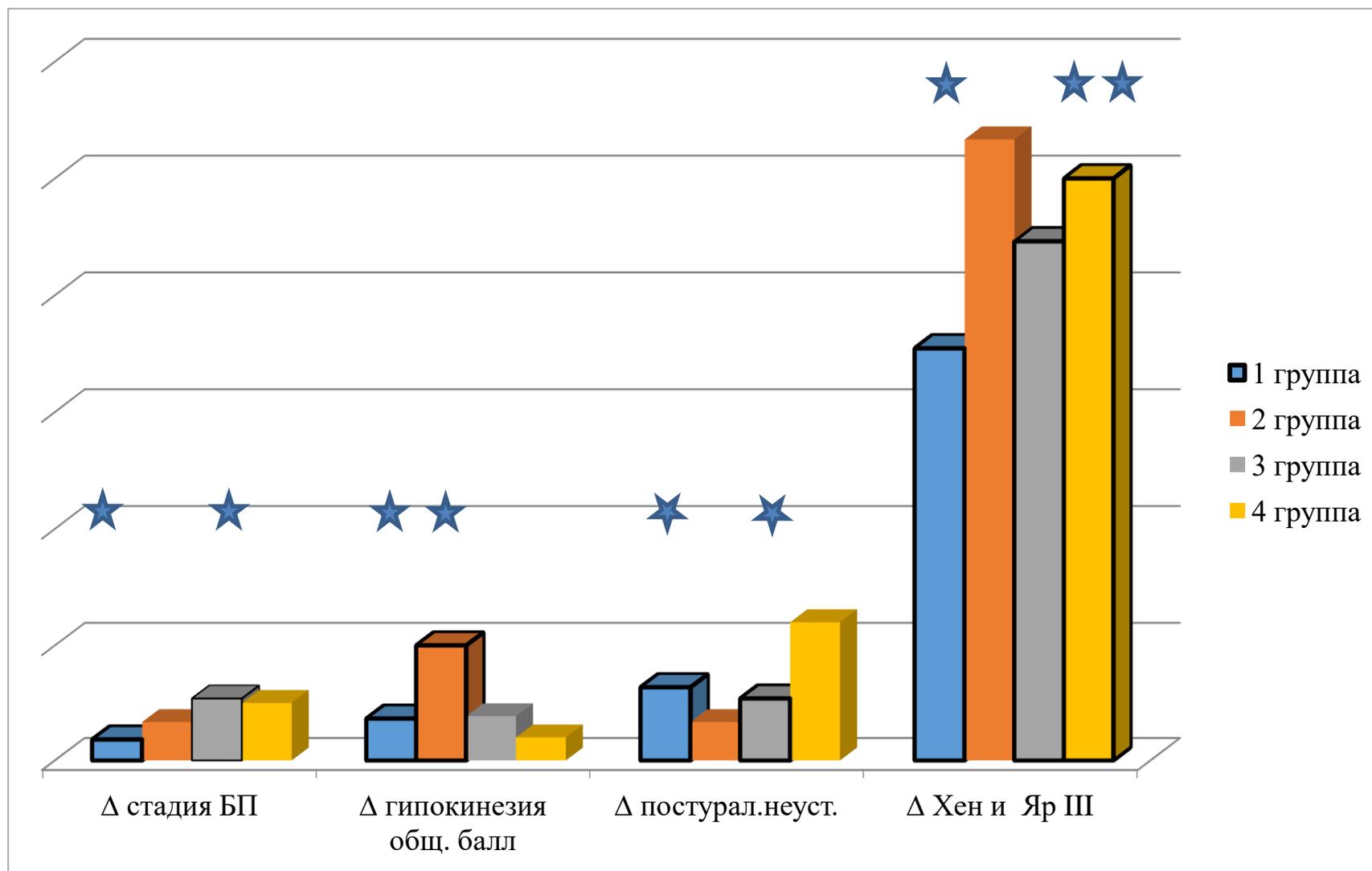


Рисунок 5. Прогрессирование моторных расстройств на протяжении 18–20 месяцев исследования³.

³ Звездочкой отмечены столбцы, отражающие достоверные изменения показателя за 18–20 месяцев наблюдения.

При проведении корреляционного анализа не выявлено связи между нарастанием тяжести когнитивных нарушений по MMSE, Клинической рейтинговой шкале деменции и тяжестью моторных нарушений по данным Раздела III Шкалы UPDRS.

3.6.4 Немоторные проявления болезни Паркинсона

Таблица 35

Динамика немоторных проявлений БП у пациентов 4 группы

Немоторные проявления болезни Паркинсона	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Достоверность отличий
Ортостатическая гипотензия	1(9,1 %)	2 (33,3 %)	11(84,6 %) ³	0	p = 0,027
Флюктуации когнитивных расстройств	0	1(16,7 %)	9(69,2 %) ³	0	p = 0,000

Примечания:

³ — достоверные отличия 3 группы ото всех остальных пациентов.

Частота ортостатической гипотензии и флюктуаций когнитивных функций на момент последнего осмотра пациентов сохранялась достоверно большей у пациентов 3 группы (p = 0,001 и p = 0,002 соответственно). Частота нарушений мочеиспускания достоверно не отличались между группами.

3.6.5 Неврологические синдромы, не связанные с болезнью Паркинсона

Не выявлено достоверных отличий между частотой псевдобульбарного, бульбарного, пирамидного, мозжечкового синдромов, глазодвигательных нарушений в выделенных группах на момент последнего осмотра.

При использовании Т-критерия для зависимых выборок не получено достоверных отличий между количеством сосудистых факторов риска при первом и последнем осмотрах во всех группах, что свидетельствует об отсутствии прогрес-

сирования сердечно-сосудистой патологии и отсутствии увеличения количества сосудистых факторов риска.

Таким образом, получены данные о прогрессировании деменции во 2,3,4 группах за время наблюдения. Скорость прогрессирования не отличалась между этими группами. У пациентов 1 группы деменция не прогрессировала, согласно предыдущему пункту исследования, что согласуется с достоверным отличием 1 группы по скорости прогрессирования от всех остальных групп пациентов. На момент заключительного осмотра (через 18–20 месяцев после начала исследования) у пациентов 1 группы сохранялись нейропсихологические и неврологические особенности, выявленные при первом осмотре.

У всех пациентов достоверно ухудшилось выполнение теста FAB в виде снижения его суммарного балла ($p < 0,05$), свидетельствующее об увеличении выраженности регуляторных расстройств. Скорость их прогрессирования была наибольшей в 4 группе ($p = 0,05$). У пациентов 3 и 4 групп достоверно ухудшилось выполнение тестов, исследующих память. Выявлено ухудшение как непосредственного воспроизведения информации, так и отсроченного, при этом семантическая подсказка стала менее эффективной ($p < 0,05$). Следовательно, ухудшились как запоминание информации, так и ее хранение, при этом гиппокампальные нарушения памяти были ведущими. Пациенты 3 и 4 групп имели сходный темп прогрессирования зрительно-пространственных расстройств и нарушений памяти.

У пациентов 2 группы нарушение памяти было иным. Непосредственное и отсроченное воспроизведение было затруднено из-за большого количества импульсивных ответов. За время наблюдения описанные нарушения прогрессировали, однако не развилось первичных нарушений памяти, характерных для 3 и 4 групп пациентов

Прогрессирование нейродинамических расстройств согласовывалось с прогрессированием тяжести деменции и было сопоставимо у пациентов 2,3,4 групп и достоверно меньше у пациентов 1 группы, чем у всех остальных пациентов.

Частота возбуждения ($p = 0,006$), расторможенности ($p = 0,000$) и нарушений пищевого поведения ($p = 0,007$) сохранялась достоверно большей во 2 группе.

Частота ортостатической гипотензии и флюктуаций когнитивных функций сохранялась достоверно большей у пациентов 3 группы, чем у всех остальных пациентов.

Скорость прогрессирования моторных проявлений болезни Паркинсона сопоставима во всех группах пациентов. Не выявлено связи между нарастанием тяжести когнитивных нарушений по MMSE, Клинической рейтинговой шкале деменции и тяжести моторных нарушений по данным Шкалы УШОБП Раздел 3.

Не выявлено нарастания частоты неврологических симптомов, не связанных с болезнью Паркинсона.

Количество сосудистых факторов риска не увеличилось за время наблюдения пациентов.

3.7 Анализ факторов быстрого прогрессирования деменции

Для выявления факторов быстрого прогрессирования деменции использовался множественный регрессионный анализ с последующей проверкой факторов с помощью простой линейной регрессии.

Анализировались все эпидемиологические показатели, моторные проявления БП, результаты выполнения нейропсихиологических тестов, нейропсихиатрические симптомы, вегетативные проявления БП, неврологические проявления, не связанные с БП, сосудистые факторы риска.

Выявлены факторы, влияющие на прогрессирование деменции:

- временной интервал от появления моторных проявлений БП до развития деменции $R = 0,505$, $R^2 = 0,255$, $p = 0,04$;
- форма болезни Паркинсона $\chi^2 = 6,5$, $p = 0,011$;
- тест «5 слов» суммарное отсроченное воспроизведение $R = 0,45$, $R^2 = 0,2$, $p = 0,009$;
- память на предложения $R = 0,18$, $R^2 = 0,19$, $p = 0,02$;

- «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» количество категориальных ассоциаций $R = 0,42$, $R^2 = 0,18$, $p = 0,015$.

Выявлено что прогрессирование деменции по Клинической рейтинговой шкале деменции наилучшим образом связано с динамикой выполнения тестов MMSE $R = 0,65$, $R^2 = 0,42$, $p = 0,000$; динамика ТМТ часть А $R = 0,59$, $R^2 = 0,35$, $p = 0,000$; «5 слов» ОБ сум $R = 0,56$, $R^2 = 0,35$, $p = 0,001$.

Значительно меньше с динамикой FABR $R = 0,37$, $R^2 = 0,14$, $p = 0,038$ и не связано с динамикой выполнения теста «Рисование часов».

Таким образом, предикторами быстрого прогрессирования деменции являются малый временной интервал (от 1 до 6,5 лет) от дебюта моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона; по данным нейропсихологического тестирования: гиппокампальные нарушения памяти, нарушение номинативной функции речи. На основе полученных данных составлена шкала прогнозирования скорости прогрессирования деменции при болезни Паркинсона.

3.8 Оценка влияния сосудистых факторов на БПД, взаимосвязь БПД с выраженностью перивентрикулярного лейкоареоза по данным нейровизуализации

Количество сосудистых факторов риска и выраженность перивентрикулярного лейкоареоза имели положительную, с высокой теснотой связи корреляцию ($K = 0,7$, $p = 0,001$), что свидетельствует о сосудистом генезе перивентрикулярного лейкоареоза.

Оценка влияния сосудистых факторов и выраженности перивентрикулярного лейкоареоза, по данным нейровизуализации на БПД, выполнялась в выделенных группах, использовался корреляционный анализ Спирмена.

Только в 1 группе количество сосудистых факторов риска имело положительную, со средней теснотой связи корреляцию с тяжестью деменции по данным Клинической рейтинговой шкалы ($K = 0,48$, $p = 0,032$) и аналогичную отрицательную корреляцию с суммарным баллом по MMSE ($K = -0,48$, $p = 0,032$), что в последнем случае свидетельствует о соответствии большему количеству сосудистых

факторов риска меньшего суммарного балла MMSE, а следовательно, большей выраженности деменции.

Кроме того, только в 1 группе доказано, что большему количеству сосудистых факторов риска соответствует более высокая смертность пациентов ($K = 0,5$, $p = 0,024$).

Не выявлено взаимосвязи перивентрикулярного лейкоареоза и тяжести деменции по Клинической рейтинговой шкале деменции, Краткой шкале оценки психических функций, смертности пациентов.

Не выявлено нарастания количества сосудистых факторов риска за время наблюдения ни в одной исследуемой группе. Выявленные у пациентов при первом осмотре сосудистые факторы риска были скомпенсированы в течение всего времени исследования. Также не получено данных о влиянии количества сосудистых факторов риска на скорость прогрессирования когнитивных нарушений. Производилась оценка следующих показателей: Δ общего балла Клинической рейтинговой шкалы деменции, Δ суммарного балла MMSE, Δ суммарного балла FAB, Δ теста «Рисование часов», Δ теста «5 слов», Δ TMT часть А.

Влияние количества сосудистых факторов риска на когнитивные нарушения приведено в таблице 36.

Таблица 36

Влияние количества сосудистых факторов риска на когнитивные нарушения

Признак	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
«Ориентация во времени», MMSE	-	$K = 0,76$, $p = 0,048$	-	
«Ориентация в месте», MMSE	$K = -0,69$, $p = 0,001$	-	-	
«Команды» MMSE	-	-	-	$K = -0,97$, $p = 0,007$
«Концептуализация», FAB	-	-	-	$K = -0,88$, $p = 0,047$
Суммарный балл теста «5 слов»	$K = -0,78$, $p = 0,000$	-	-	

НВП	-	-	-	K = 0,88, p = 0,047
НВ суммарный балл	K = -0,58, p = 0,007	-	-	-
ОВП	K = -0,70, p = 0,001	-	-	-
ОВ+ОВП	K = -0,69, p = 0,001	-	-	-
ОВ, «Запоминание зрительного материала»	K = -0,48, p = 0,032	-	-	-
Правильные ответы, «Недорисованные предметы»	-	-	K = 0,056, p = 0,031	-
ТМТ, часть А	-	K = -0,82, p = 0,023	-	-

У пациентов 1 группы выявлены:

1. Отрицательная, с умеренной теснотой связи корреляция количества сосудистых факторов риска с субтестом «Ориентация в пространстве (K = -0,69, p = 0,001). В тоже время выраженность перивентрикулярного лейкоареоза имела отрицательную, с умеренной теснотой связи корреляцию с выполнением теста «Ориентация линий», часть А. Нарушение выполнения теста свидетельствует о дисфункции теменных долей.
2. Также выявлена отрицательная, с умеренной теснотой связи корреляция количества сосудистых факторов риска с суммарным баллом FAB (K = -0,4, p = 0,069). Однако погрешность вычислений достигает 7 %. Таким образом, наличие сосудистых факторов риска влияет на функционирование лобных долей головного мозга.
3. Достоверные отрицательные корреляции с умеренной и высокой теснотой связи количества сосудистых факторов риска и тестов, характеризующих память: суммарный балл теста «5 слов» (K = -0,78, p = 0,000), непосред-

ственное воспроизведение — сумма самостоятельного воспроизведения и воспроизведения с подсказкой ($K = -0,58$, $p = 0,007$), отсроченное воспроизведение с подсказкой ($K = -0,7$, $p = 0,001$), отсроченное воспроизведение суммарное ($K = -0,69$, $p = 0,001$), отсроченное воспроизведение в тесте «Запоминание зрительного материала» ($K = -0,48$, $p = 0,032$).

Аналогичные корреляции тестов, характеризующих память, получены с показателем выраженности перивентрикулярного лейкоареоза: тест «5 слов»: общий балл ($K = -0,5$, $p = 0,021$), суммарный балл непосредственного воспроизведения ($K = -0,4$, $p = 0,054$); отсроченное воспроизведение в тесте «Запоминание зрительного материала» ($K = -0,48$, $p = 0,032$).

Выявлена положительная с умеренной теснотой связи корреляция выраженности перивентрикулярного лейкоареоза и частотой бредовых идей ($K = 0,46$, $p = 0,043$).

Полученные данные свидетельствуют об отрицательном влиянии сосудистых факторов риска как на запоминание информации, так нарушение ее воспроизведение

У пациентов 2 группы выявлена положительная, с высокой теснотой связи корреляция количества сосудистых факторов риска с субтестом MMSE «Ориентация во времени» ($K = 0,76$, $p = 0,048$) и отрицательная с высокой теснотой связи корреляция с ТМТ часть А ($K = -0,82$, $p = 0,023$). Таким образом, при увеличении количества сосудистых факторов риска улучшается выполнение теста «Ориентация во времени» и уменьшается время выполнения ТМТ часть А, свидетельствующее о меньших нейродинамических нарушениях.

У пациентов этой группы отсутствовали корреляции выраженности перивентрикулярного лейкоареоза с результатами выполнения когнитивных тестов.

Таким образом, сосудистые факторы риска во 2 группе не оказывают негативного влияния на когнитивные функции.

У пациентов 3 группы выявлена лишь положительная, с умеренной теснотой связи корреляция количества сосудистых факторов риска с количеством правильных ответов с тесте «Недорисованные предметы» ($K = 0,56$, $p = 0,031$), т. е.

при увеличении количества сосудистых факторов риска уменьшаются проявления симультанной агнозии. Таким образом, не выявлено негативного влияния сосудистых факторов риска на когнитивные функции.

У пациентов 4 группы существуют отрицательные корреляции, с высокой теснотой связи, количества сосудистых факторов риска с субтестом MMSE «Команды» ($K = -0,97$, $p = 0,007$) и субтестом FAB «Концептуализация» ($K = -0,88$, $p = 0,047$), что свидетельствует об отрицательном влиянии сосудистых факторов риска на регуляторные (исполнительные) функции; и положительная, с высокой теснотой связи корреляция с непосредственным воспроизведением с подсказкой в тесте «5 слов», что свидетельствует о негативном влиянии сосудистых факторов риска на запоминание слов.

Выраженность перивентрикулярного лейкоареоза имела положительные с высокой теснотой связи корреляции с показателями теста «5 слов»: отсроченное воспроизведение ($K = 0,9$, $p = 0,03$) и отсроченное воспроизведение после введения семантической подсказки ($K = 0,9$, $p = 0,04$). Таким образом, при наличии более выраженного перивентрикулярного лейкоареоза пациенты воспроизводят больше слов, и чем меньше его выраженность, тем хуже показатели отсроченного воспроизведения слов.

Выявлено отрицательное влияние сосудистых факторов риска на регуляторные (исполнительные) функции; и, как их проявление, запоминание слов в тесте на вербальную память.

Не получено данных о влиянии сосудистых факторов риска на нервно-психические нарушения у пациентов 2,3,4 групп.

Влияние сосудистых факторов риска на моторные проявления БП

Выявлена лишь достоверная отрицательная, с умеренной теснотой связи корреляция количества сосудистых факторов риска с выраженностью тремора покоя в левых конечностях, т. е. большее количество сосудистых факторов риска связано с меньшей выраженностью тремора покоя. При этом не получено достоверной связи с формой БП.

Выраженность перивентрикулярного лейкоареоза не имела корреляций с моторными проявлениями БП.

В общей выборке получены отрицательные корреляции с умеренной теснотой связи сосудистых факторов риска с частотой ортостатической гипотензии ($K = -0,3$, $p = 0,043$) и флюктуаций когнитивных функций ($K = -0,4$, $p = 0,003$), т. е. количество сосудистых факторов риска не влияет у пациентов с БПД на наличие ортостатической гипотензии и флюктуаций когнитивных функций. Таким образом, описанные симптомы обусловлены дегенеративным процессом.

***Влияние сосудистых факторов риска на неврологические симптомы,
не связанные с БП***

В 1 группе получены достоверные положительные корреляции количества сосудистых факторов риска и частоты псевдобульбарного синдрома ($K = 0,47$, $p = 0,037$), атактического синдрома (вестибуло+ мозжечково-атактического) ($K = 0,3$, $p = 0,038$). Таким образом, большему количеству сосудистых факторов риска соответствует бóльшая частота псевдобульбарного и атактического синдромов. В 1 и 3 группах получены аналогичные корреляции выраженности перивентрикулярного лейкоареоза и частоты псевдобульбарного синдрома ($K = 0,45$, $p = 0,046$) и ($K = 0,6$, $p = 0,007$) соответственно.

Таким образом, сосудистые факторы риска у пациентов 1 группы связаны с большей тяжестью деменции, смертностью пациентов. Не установлено влияния сосудистых факторов риска на скорость прогрессирования когнитивных нарушений, вероятно, в связи с отсутствием прогрессирования сосудистой патологии. Получены данные об отрицательном влиянии сосудистых факторов риска и перивентрикулярного лейкоареоза на ориентацию в месте, запоминание информации и ее воспроизведение.

Большое количество сосудистых факторов риска и выраженность перивентрикулярного лейкоареоза ассоциированы с большей частотой псевдобульбарного и атактического синдромов.

У пациентов 4 группы большее количество сосудистых факторов риска связано с худшей способностью к обобщению, построению алгоритма запоминания слов.

Не выявлено достоверного влияния количества сосудистых факторов риска на проявления БПД у пациентов 2 и 3 групп.

3.9 Анализ факторов, влияющих на смертность пациентов. Клиническая характеристика умерших пациентов

За время исследования умерло 14 пациентов, средний возраст пациентов составил $74,6 \pm 5,7$ лет, из них 11 мужчин (78,6 %) и 3 женщины (21,4 %).

Длительность БП у этих пациентов $5,9 \pm 2,2$ лет. Возраст дебюта БП $68,7 \pm 6,2$ года, длительность деменции $2,7 \pm 1,4$ года, возраст дебюта деменции $72,0 \pm 5,9$ лет.

Длительность деменции у умерших пациентов была больше, чем у повторно осмотренных ($1,8 \pm 1,6$ года), но вероятность ошибки вычислений может достигать 6 % ($p = 0,06$).

По остальным эпидемиологическим характеристикам умершие пациенты достоверно не отличались от осмотренных повторно пациентов.

Наиболее частыми причинами смерти пациентов были острая коронарная недостаточность, восходящая инфекция мочевыводящих путей с развитием острой почечной недостаточности, пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности. При этом у пациентов 1 группы острая сердечная недостаточность была более частой причиной смерти, чем у пациентов других групп. Также в 1 группе было достоверно больше сосудистых факторов риска, чем у пациентов других групп ($p = 0,018$) (Таблица 37).

Таблица 37

Количество сосудистых факторов риска в группах

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество сосудистых факторов риска	$5,5 \pm 1,8$	0	$1,0 \pm 1,3$	$3,0 \pm 0$

Умершие пациенты не отличались по количеству сосудистых факторов риска от повторно осмотренных пациентов (Таблица 38).

Таблица 38

Причины смерти пациентов

Причины смерти (количество пациентов)	Пациенты с преобладанием регуляторных когнитивных расстройств (6 пациентов)	Пациенты с преобладанием регуляторных расстройств в сочетании с поведенческими нарушениями(1 пациент)	Пациенты с сочетанием вырженных регуляторных, зрительно-пространственных, нейродинамических нарушений повышенной чувствительностью следа памяти к интерференции (6 пациентов)	Пациенты с первичными гиппокампальными нарушениями памяти (1 пациент)	Процент ото всех случаев смертности
Острая сердечная недостаточность	2		1		21,4 %
ОНМК	1	1	1		21,4 %
Острая дыхательная недостаточность	1		3	1	35,7 %
Острая почечная недостаточность	2		1		21,4 %

Анализ когнитивных функций

Таблица 39

Распределение умерших пациентов по тяжести деменции

	Выраженность деменции		
	легкая	умеренная	тяжелая
Количество пациентов	5 (35,7 %)	7 (50 %)	2 (14,3 %)

Распределение пациентов по группам с различным паттерном когнитивных расстройств приведено в таблице 40.

Таблица 40

Распределение пациентов по группам с различным паттерном когнитивных расстройств

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество пациентов	6	1	6	1

Для сравнения групп пациентов, умерших в течение 18–20 месяцев, и пациентов, осмотренных повторно через 18–20 месяцев, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, а также выполнено исследование совместного распределения дискретных величин в группах (для наглядности данных в таблице приведены средние арифметические значения со стандартными отклонениями) (Таблица 41).

Таблица 41

Отличия пациентов, умерших в течение 18–20 месяцев, от пациентов, осмотренных повторно через этот временной интервал

Показатели	Осмотренные через 1,5 года пациенты	Умершие в течение 1,5 лет пациенты	p
Клиническая рейтинговая шкала деменции в баллах	1,21 ± 0,40	1,79 ± 0,69	p = 0,002
MMSE (сумма баллов)	21,67 ± 3,0	18,3 ± 5,56	p = 0,009

Счет	2,69 ± 1,26	1,77 ± 1,56	p = 0,035
письмо	0,89 ± 0,32	0,62 ± 0,50	p = 0,031
WT число ошибок	38,9 ± 16,0	51,9 ± 16,4	p = 0,031
TMT часть А (сек)	224,33 ± 143,9	335,17 ± 148,65	p = 0,015

Полученные данные свидетельствуют о наличии у умерших пациентов большей тяжести деменции по данным общего балла Клинической рейтинговой шкалы ($p = 0,002$) и суммарного балла MMSE ($p = 0,009$), более выраженных нарушений счета ($p = 0,035$) и письма ($p = 0,031$) по данным субтестов шкалы MMSE, а также более выраженных нейродинамических нарушений и истощаемости в тесте TMT часть А ($p = 0,015$), что свидетельствует о большем нарушении функций стволовых структур.

Нервно-психические нарушения

Не получено достоверных отличий по данным первого осмотра частоты нервно-психических нарушений у умерших пациентов и повторно осмотренных через 18–20 месяцев.

Моторные проявления БП

Распределение умерших пациентов по стадиям болезни Паркинсона по шкале Хен и Яра приведено в таблице 42, по формам болезни — в таблице 43.

Таблица 42

Распределение умерших пациентов по стадиям болезни Паркинсона по шкале Хен и Яра

	2 стадия	2,5 стадия	3 стадия	4 стадия
Количество пациентов	3 (21,4 %)	3 (21,4 %)	4(28,6 %)	4(28,6 %)

Распределение умерших пациентов по формам болезни Паркинсона

	Акинетико-ригидно-дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма
Количество пациентов	5 (35,7 %)	9 (64,3 %)

Умершие пациенты не отличались от повторно осмотренных пациентов по моторным проявлениям БП (стадии БП по Хен и Яру, гипокинезии в правых, левых конечностях, суммарному баллу гипокинезии; ригидности в аксиальной мускулатуре, правых, левых конечностях, суммарному баллу ригидности; тремору покоя в правых, левых конечностях, суммарному баллу; поструральным нарушениям; по форме БП.

Немоторные проявления БП

Не получено достоверных отличий (взяты данные первого осмотра) по частоте ортостатической гипотензии, тазовых нарушений, флюктуаций когнитивных функций у умерших пациентов и у повторно осмотренных через 18–20 месяцев.

Неврологические симптомы, не связанные с БП

Умершие пациенты отличались большей частотой псевдобульбарного синдрома — 6 пациентов (42,9 %) — от пациентов, осмотренных повторно, — 5 пациентов (13,9 %)($p = 0,026$). Не получено отличий по частоте бульбарного пирамидного, атактического синдромов, глазодвигательных нарушений.

Данные нейровизуализации

Из 14 умерших пациентов, нейровизуализация была выполнена 13 пациентам. У всех пациентов была выявлена наружная атрофия, у 12 пациентов (85,7 %) — внутренняя атрофия, у 5 пациентов выявлена атрофия

преимущественно теменно-затылочных долей (35,7 %), у 9 пациентов (64,3 %) выявлен перивентрикулярный лейкоареоз.

Не получено достоверных отличий по частоте выявления описанных изменений между умершими и повторно осмотренными пациентами.

Лечение

На момент первого осмотра: 12 пациентов получали лечение препаратами L-допы, из них 3 также получали агонисты дофаминовых рецепторов (проноран), 1 пациент — амантадин (мидантан), 2 пациента не получали противопаркинсонических препаратов.

После включения в исследование все пациенты получали препараты L-допы, были отменены агонисты дофаминовых рецепторов и амантадины.

Лечение деменции на момент включения в исследование получали 3 пациента из 14: 1 пациент — ингибиторы ацетилхолинэстеразы (реминил), 2 — ингибиторы NMDA рецепторов (акатинола мемантин).

Не получено достоверных отличий исследуемых групп по лечению деменции и болезни Паркинсона.

Таким образом, смертность ассоциировалась с большей тяжестью деменции (по данным рейтинговой шкалы), большей выраженностью нейродинамических нарушений по данным ТМТ часть А и зрительно-пространственных расстройств по данным субтестов MMSE «Счет» и «Письмо», нарушений счета и письма, большей частотой псевдобульбарного синдрома.

Наиболее частыми причинами смерти пациентов были: острая коронарная недостаточность, восходящая инфекция мочевыводящих путей с развитием острой почечной недостаточности, пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности. При этом у пациентов 1 группы острая сердечная недостаточность была более частой причиной смерти, чем у пациентов других групп.

Обсуждение

Среди нашей выборки преобладали пациенты мужского пола. О.С. Левин и Н.В. Федорова (2015) свидетельствуют, что заболеваемость БП выше у мужчин, чем у женщин, и соотношение мужчин и женщин с болезнью Паркинсона варьирует от 1,1 до 2,1[10]. В нашем исследовании это соотношение составило 2,1. Мужской пол - широко обсуждаемый фактор риска развития деменции, большинство авторов сходятся во мнении, что у мужчин деменция развивается чаще, чем у женщин [75].

В наше исследование вошли пациенты, средний возраст которых составил $73,5 \pm 6,1$ год, что согласуется с данными G. Levy (2002), G.Alves (2004), D.J. Burn (2006), С.Н. Williams-Gray (2012), изучавших пациентов с деменцией и болезнью Паркинсона [35,131,196]. Средний возраст дебюта БП в нашем исследовании - $67,6 \pm 6,1$ года. Этот показатель аналогичен данным литературы, свидетельствующими, что в возрасте до 50 лет БП встречается относительно редко (примерно в 10 % случаев), но с возрастом показатели распространенности и заболеваемости БП неуклонно растут, и среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет - 4% [1].

80% пациентов нашей выборки имели 2,5 -4 стадию БП, согласно шкале Хен и Яра, что также согласуется с данными других авторов: D.J. Burn(2006), MaryJ. Docherty, (2010) [54,139]. Многие авторы сходятся во мнении, что тяжелый паркинсонизм, особенно ригидность, постуральная неустойчивость и нарушения походки ассоциируются с высоким риском развития деменции [54,127,196]. По данным В.В. Захарова (2003) при переходе болезни Паркинсона на 3 стадию (по шкале Хен и Яра) происходит наиболее значимое ухудшение когнитивных способностей, что свидетельствует о наличии распространенного нейродегенеративного процесса в головном мозге [3].

Среднее количество лет от развития моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции у наших пациентов составило $4,6 \pm 2,6$ лет. По данным D. Aarsland, M.Emre (2007), W.G.J. Reid (2011), временной интервал между разви-

тием моторных проявлений БП и деменции очень вариабелен. У некоторых пациентов когнитивное снижение с последующим развитием деменции возникает в пределах малого количества лет после дебюта БП, в то время как у других, деменция развивается через 20 и более лет после дебюта БП [76,170]. По данным D. Aarsland с соавт. (2003), у пожилых пациентов, страдающих болезнью Паркинсона в течение 10 лет, частота развития деменции может достигать 80% [28].

Средний возраст пациентов на момент дебюта деменции в нашем исследовании составил $72,0 \pm 5,6$ года. Аналогичные данные приводятся W. G. J. Reid с соавт. (2011), которые считают, что деменция при БП развивается примерно в 70 лет, независимо от времени развития БП [170].

Средний уровень образования пациентов в нашем исследовании составил $13,9 \pm 2,8$ лет. Лишь 1 пациент имел низкий уровень образования. Этот показатель более высокий и однородный, чем в исследованиях других авторов: D. Aarsland, (2010), T.C. Buter (2008)[26,56].

7 пациентов(14%) выборки имели ближайших родственников (родителей и/или их родных братьев и сестер, и/или родных братьев и сестер пациента), страдающих деменцией. В литературе доложен более высокий риск развития деменции при БП у пациентов, имеющих близких родственников, страдающих деменцией [27,137].

Таким образом, выборка пациентов в нашем исследовании соответствует общей популяции по эпидемиологическим характеристикам и моторным проявлениям БП. Однако, возрастная структура пациентов и уровень их образования в проведенном нами исследовании - более однородны, чем в общей популяции, что накладывает ограничения на изучение их влияния на развитие когнитивных расстройств.

У исследованных нами пациентов выявлены смешанная и акинетико-ригидная формы БП, что согласуется с данными M. Selikova с соавт. (2009) и D.JBurn(2006) свидетельствующих, что акинетико-ригидная и смешанная формы БП ассоциированы с развитием деменции [54,180].

Из вегетативных нарушений оценивались нарушения мочеиспускания, ортостатическая гипотензия. Их частота совпадала с описанной в литературе, была меньше, чем у пациентов с ДТЛ [30,54].

В проведенном нами исследовании наиболее частыми нервно-психическими нарушениями, по данным опросника NPI, были: нарушения сна, галлюцинации, депрессия, тревога и апатия. Соотношение нервно-психических расстройств в нашей выборке согласуется с данными, приведенными D. Arslan (2007), K. Bronnick с соавт. (2005) [31,51], а вот частота галлюцинаций, депрессии, апатии, тревоги у пациентов в нашем исследовании на 20 % выше, доложенных в литературе [31,29, 83]. Более высокие показатели частоты галлюцинаций, депрессии, апатии и тревоги получены, вероятно, вследствие небольшого количества пациентов, включенных в исследование и имевших эти типичные для болезни Паркинсона с деменцией симптомы.

Более высокую частоту галлюцинаций можно также объяснить особенностями терапии пациентов на момент включения их в исследование: 12 пациентов (24%) получали агонисты дофаминовых рецепторов, и 7 пациентов (14%) – амантадин. Эти лекарственные препараты способны провоцировать галлюцинации. Лишь 9 пациентов (18%) на момент первого осмотра принимали ингибиторы ацетилхолинэстеразы, которые, по многочисленным свидетельствам, уменьшают выраженность зрительных галлюцинаций [30,155].

Реже у пациентов проявлялись эмоциональная лабильность - 29 пациентов (58%) и раздражительность - 18 пациентов (36%), бредовые расстройства - 6 пациентов (12%). По данным D. Arslan, K. Bronnick (2007), эти виды психических расстройств менее типичны для пациентов с БПД [31].

Наиболее редкими видами нервно-психических расстройств были: расторможенность - 4 пациента (8%), нарушение пищевого поведения за счет повышения аппетита, изменения пищевых привычек и поведения во время еды - 5 пациентов (10%). Эти симптомы одновременно существовали у 4х пациентов, что также описано в литературе [31].

Таким образом, клинические характеристики пациентов, вошедших в наше исследование, согласовались с данными литературы.

Специфическую противопаркинсоническую терапию на момент первого осмотра получали 90% пациентов, на момент второго осмотра - 100% пациентов. Таким образом, пациентам была подобрана терапия моторных проявлений болезни Паркинсона.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или ингибиторы NMDA рецепторов получали на момент первого осмотра 30% пациентов, на момент второго осмотра - 47% пациентов. Столь низкий процент терапии когнитивных нарушений связан с малой доступностью этих препаратов для пациентов, из-за их высокой стоимости.

Многие исследователи считают, что деменция при болезни Паркинсона неоднородна [3, 170, 180]. Изучены особенности деменции в зависимости от временного интервала между дебютом моторных проявлений БП и ее развитием [170], от возраста развития деменции при БП [120], от формы БП [180]. В нашем исследовании при проведении нейропсихологического тестирования мы выявили гетерогенность когнитивного профиля исследуемых пациентов, из чего следует вывод, что топика поражения головного мозга у этих пациентов отличалась.

Исследователи БП сходятся во мнении, что регуляторные когнитивные расстройства характерны и обязательны для деменции при болезни Паркинсона [9, 24, 30, 45, 76]. Регуляторные расстройства были выявлены у всех пациентов в нашей выборке. Однако, только у части пациентов они были ведущими (пациенты 1 и 2 групп). Основным их механизмом является дисфункция медиобазальных и дорсоатерльных отделов лобных долей. Она вызвана деафферентацией лобной коры в результате нарушения функционирования «фронтостриарных нейрональных кругов» - нейрональных сетей, объединяющих лобные доли, полосатые тела, бледный шар, таламус, черную субстанцию [9, 23, 24, 30, 52, 76].

По данным В. Р. Шток (2002), J. E. Galvin (2006), R. M. Marie (1999), снижение численности дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции приводит к уменьшению содержания дофамина в полосатом теле, что, в

свою очередь, вызывает растормаживание и избыточную активность нейронов внутреннего сегмента бедного шара и ретикулярной части черной субстанции. Это вызывает торможение таламокортикальных нейронов и дефицит активации нейронов дополнительной моторной коры [23,89,138].

V. Menon и L.Q. Uddin (2010) считают, что в нарушение функции лобных долей вносит вклад дегенерация мезокортикальной дофаминергической сети. Нейроны вентральной области покрышки среднего мозга образуют мезокортикальный дофаминергический путь. Он направляется к префронтальной коре, островковой и поясной извилинам. Высвобождение дофамина в этой нейрональной сети модулирует префронтальные D2 рецепторы и, тем самым, обеспечивает когнитивную гибкость [142]. Вероятно, дизрегуляторный синдром появляется, когда нарушается компенсация в этих нейрональных сетевых комплексах [37].

У пациентов 1 группы регуляторные нарушения сочетались с негрубыми зрительно-пространственными расстройствами, преимущественно в виде пространственной дисгнозии и конструктивной диспраксии.

По данным Н. Н. Яхно с соавт. (2011), О.С. Левина (2010) полосатые тела играют важную физиологическую роль в синтезе и обработке информационных потоков и формировании пространственных функций [8, 24]. Нарушение их функционирования может вызывать зрительно-пространственные расстройства. В основе развития зрительно-пространственных расстройств у пациентов с БПД также могут лежать атрофические изменения серого вещества в корковых отделах головного мозга, ответственных за зрительно-пространственное восприятие. J.B. Pereira с соавт. (2009) при выполнении МРТ морфометрии головного мозга пациентам с БПД выявили атрофию серого вещества в обеих затылочно-височных и дорсальной теменной долях головного мозга. Выраженность атрофии серого вещества в этих областях коррелировала с ухудшением выполнения тестов на зрительное восприятие и зрительно-пространственный праксис [160]. Кроме того, J.C. Klein (2010) установил интересный факт, что в затылочно-височной и теменной долях головного мозга у пациентов с БПД имеется значительный холинергический дефицит [121].

Учитывая достоверно меньшую выраженность зрительно-пространственных расстройств в 1 группе пациентов, по сравнению с пациентами 3,4 групп, мы предполагаем, что у пациентов 1 группы ведущие механизмы имеющихся нарушений - дисфункция базальных ганглиев и уменьшение холинергической иннервации задних корковых отделов головного мозга.

По мере прогрессирования атрофии серого вещества в затылочных, теменных и височных долях, зрительно-пространственные расстройства усиливаются, что мы наблюдаем у пациентов 3,4 групп.

В основе нейродинамических расстройств у пациентов 1 группы лежит дисфункция холинергических и норадренергических нейрональных сетей. По данным J. Gratwicke (2013), базальное ядро Мейнерта имеет широко расходящиеся аксоны, обеспечивающие холинергическую иннервацию всей коры головного мозга («кортикопетальная» иннервация) [94]. P. Sarter соавт., (2006); Buschman соавт. (2007), Bentley (2011), L. Pinto (2013), S. Soma (2013) свидетельствуют, что избирательная активация нейрональной сети, исходящей из него, вызывает повышение уровня ацетилхолина в коре больших полушарий, что модулирует обработку информации в сенсорной коре и облегчает ориентацию внимания на важные раздражители [42, 166, 178, 187]. Таким образом, потеря клеток в базальном ядре Мейнерта прочно ассоциируется с кортикальным дефицитом ацетилхолина и ухудшением внимания [96, 161].

Восходящая норадренергическая нейрональная сеть, исходящая из голубого пятна, также влияет на концентрацию внимания, запоминание эмоционально значимых событий. Дегенерация этой сети прогрессирует при БПД, что приводит к колебаниям и недостаточности уровня внимания [29, 153], умственной работоспособности [24].

Однако выраженность нейродинамических расстройств у пациентов 1 группы была значительно меньше, чем во 2 и 3 группах. Следовательно, у пациентов 1 группы норадренергический и ацетилхолинергический дефициты выражены меньше, чем у пациентов 2 и 3 группы, на основании чего можно сделать выводы о меньшем норадренергическом и холинергическом дефиците и меньшем

повреждении клеток голубого пятна и ядра Мейнерта у пациентов 1 группы, чем у пациентов 2 и 3 групп.

Нарушения памяти у пациентов 1 группы проявлялись в виде трудностей непосредственного и отсроченного воспроизведения слов и зрительных образов, при этом семантическая подсказка улучшала результат воспроизведения. По данным О.С. Левина (2010), А. Costa (2014), описанные нарушения памяти являются типичными для пациентов с БП. Они вызваны нарушением исполнительных функций (дефектной внутренней поисковой стратегией), при этом прочность хранения информации не страдает [8,61].

При исследовании функции речи у пациентов 1 группы, тест «литеральные ассоциации» вызывал большие трудности, чем «категориальные ассоциации», что также свидетельствует о подкорково-лобной дисфункции, аналогичные результаты при исследовании пациентов с БП были полученными D. Aarsland, I. Litvan (2003) и J. L. Cumming (1988) [32,62].

В эмоционально-поведенческой сфере у пациентов 1 группы преобладали снижение фона настроения (депрессия), тревога, эмоциональная лабильность. Согласно данным О.С.Левин (2015), D. Aarsland и К. Bronnick, (2007) описанные эмоциональные нарушения характерны для БПД и связаны с недостаточностью моноаминергических (дофаминергических, серотонинергических, норадренергических) восходящих систем, вызванных нейродегенеративным процессом с отложением телец Леви в ядрах ствола головного мозга [10, 31].

Через 1,5 года наблюдения у пациентов 1 группы выявлено лишь небольшое нарастание тяжести зрительно-пространственных расстройств, в виде увеличения выраженности симультанной агнозии, вызванных дисфункцией затылочно-теменных отделов с 2х сторон и нейродинамических нарушений, вследствие дисфункции не специфических стволовых структур. Эти изменения не привели к достоверному увеличению тяжести деменции, согласно MMSE и КРШД. В исследовании D. K. Johnson (2011): при длительном наблюдении пациентов с БПД и БП, также выявлено постепенное нарастание зрительно пространственных и нейродинамических нарушений [113].

Из всех нейропсихиатрических симптомов у пациентов 1 группы увеличилась лишь частота апатии. По данным Aarsland D., Bronnick K. (2007), Grossia D., Santangelo G. (2013), апатия связана с патологией передней части поясной извилины [31, 95], а также с нарушением функционирования фронто-стриарного круга, объединяющего работу передней цингулярной коры, обонятельного бугорка, вентро-медиальной части хвостатого ядра, бледного шара, таламуса, вследствие дофаминергического дефицита [24].

Таким образом, основные когнитивные и эмоциональные расстройства в этой группе пациентов связаны с дисфункцией «фронто-стриарных нейрональных кругов», вызванной гибелью нейронов компактной части черной субстанции и ослаблением ингибирующего влияния черной субстанции на полосатые тела, а также дегенеративными изменениями в ацетилхолинергических (ядро Мейнерта), норадренергических и серотонинергических ядрах ствола головного мозга, что приводит ко вторичной дисфункции коры головного мозга.

Этот тип когнитивных расстройств описан многими исследователями: В.В. Захаров (2003), Emre (2003, 2007), Willams-Gray (2007), Francesca Di Biasio (2012), Beatty W.W.(2003) [3, 40, 76, 196]. Авторы, изучавшие додементные когнитивные расстройства при болезни Паркинсона, описали аналогичные нарушения при БП на стадии умеренных когнитивных расстройств, но выраженность их была меньше, чем при деменции [30, 52, 110].

Любопытным является факт, что именно в этой группе пациентов выявлены прямые корреляции когнитивных нарушений (пространственной дисгнозии, затруднений запоминания информации и ее воспроизведения) с количеством сосудистых факторов риска и выраженностью перивентрикулярного лейкоареоза. А также прямые корреляции тяжести деменции, по данным Клинической рейтинговой шкалы и суммарного балла MMSE, с количеством сосудистых факторов риска. Это свидетельствуют об отрицательном влиянии сосудистых факторов риска и перивентрикулярного лейкоареоза на описанные показатели.

Количество сосудистых факторов риска в этой группе пациентов было достоверно большим, чем у пациентов других групп ($p=0,000$), и частота перивен-

трикулярного лейкоареоза, по данным нейровизуализации, превосходила другие группы.

По данным Т. Hattori (2012), К. Naugarvoll (2005), сосудистое поражение головного мозга, усугубляет когнитивные расстройства, вызванные БП [98,99]. Аналогичные данные получены Литвиненко И.В. соавт. (2011). Больные, имевшие очаги сосудистого происхождения в головном мозге имели более выраженные когнитивные расстройства, чем пациенты без них [11]. В группе больных с БПД в 36% случаев наблюдался выраженный перивентрикулярный лейкоареоз, в то время как среди больных с БП без деменции такая локализация лейкоареоза была отмечена лишь у 6,7% пациентов, что свидетельствует о вкладе сосудистых изменений вещества головного мозга в развитие деменции при БП [11]. По мнению А. D. Korczyn (2010) исследователями уделяется мало внимания дисфункции гематоэнцефалического барьера, возникающей при патологии артериол головного мозга. Изменения белого вещества головного мозга можно оценить по данным нейровизуализации. Дисфункцию гематоэнцефалического барьера невозможно изучить при жизни пациентов, в то время как именно она может усиливать когнитивные нарушения, вызванные нейродегенеративным процессом у пациентов с БПД [123].

Таким образом, полученные нами данные согласуются с данными литературы: сочетание когнитивных расстройств нейродегенеративного и сосудистого генеза может ускорять развитие деменции.

1 группа отличалась от других групп пациентов большей выраженностью неврологической патологии, не связанной с болезнью Паркинсона. В неврологическом статусе была выше частота пирамидного ($p=0,05$) и вестибуло-атактического синдромов ($p=0,001$). Выявлены достоверные положительные корреляции количества сосудистых факторов риска и частоты псевдобульбарного синдрома ($K=0,47$, $p=0,037$), атактического синдрома (вестибуло+ мозжечково-атактического) ($K=0,3$, $P=0,038$). Следовательно, большая выраженность неврологической симптоматики, не связанной с болезнью Паркинсона, обусловлена сосудистыми изменениями в веществе головного мозга.

Не выявлено нарастания количества сосудистых факторов риска за время наблюдения пациентов.

Не получено данных о влиянии сосудистых факторов риска на скорость прогрессирования когнитивных нарушений, вероятно, в связи с отсутствием прогрессирования сосудистой патологии.

Помимо сосудистых факторов риска, тяжесть деменции имела достоверную положительную корреляцию с длительностью БП, свидетельствующую о том, что болезнь Паркинсона, является причиной развития деменции в этой группе пациентов.

Таким образом, в этой группе пациентов отмечается лобно-подкорковая деменция, выраженность которой коррелирует с тяжестью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Наиболее вероятно, эта деменция развивается у пациентов с сочетанием БП и сосудистых когнитивных расстройств, при этом сосудистые когнитивные расстройства являются ведущими.

В случае коррекции сосудистых факторов риска, деменция может не прогрессировать на протяжении 1,5 лет у этих пациентов.

Согласно данным нейропсихологического тестирования, пациенты второй группы в сфере мышления имели регуляторные расстройства в виде инертности психических процессов и импульсивности. Инертность проявлялась в трудностях переключения с одного задания на другое, возвращения к предыдущей стратегии выполнения тестов в Батарее тестов для оценки лобной дисфункции, Висконсинском тесте сортировки карточек. Показатели инертности были сопоставимы у пациентов 2 группы с пациентами 1 группы.

Импульсивность проявлялись в тестах: «Рисование часов» в виде трудностей рисования часов, при сохранном их копировании; «Недорисованные предметы» в виде недостаточности воспроизведения зрительно-пространственных паттернов из-за искажений по типу фрагментарности восприятия; «5 слов» в виде импульсивных ответов при непосредственном и отсроченном воспроизведении. Импульсивность была достоверно больше выражена у пациентов 2 группы, чем у

пациентов 1 группы. Описанные расстройства, по данным литературы, связаны с дисфункцией медиобазальных отделов лобных долей [5,16].

Пациенты 2 группы достоверно отличались от остальных групп участников исследования большей частотой возбуждения, расторможенности и нарушением пищевого поведения, также связанных с нарушением функции медио-базальных отделов лобных долей [4].

Нейродинамические нарушения у пациентов 2 группы были сопоставимы с таковыми у пациентов 1 группы, были связаны с дисфункцией «структур 1 функционального блока», согласно организации высших мозговых функций по А.Р. Лурия [13].

Нарушения памяти и речи у пациентов 2 группы не имели качественных и достоверных количественных отличий от пациентов 1 группы.

Таким образом, при первом осмотре у пациентов 2 группы выявлены признаки выраженной дисфункции лобных долей, преимущественно их медиобазальных отделов в сочетании с нарушением функции структур 1 функционального блока, согласно организации высшей психической деятельности по А.Р. Лурии.

За время наблюдения пациентов 2 группы у них выявлено прогрессирование деменции. Согласно Краткой шкале оценки психического статуса, тяжесть когнитивных расстройств увеличивалась в среднем на 2,5 балла в год.

У 3-х пациентов этой группы 10% от пациентов, пришедших на последний осмотр) выявлено прогрессирование регуляторных нарушений, в виде уменьшения суммарного балла FAB и нейродинамических расстройств в виде увеличения времени выполнения, часть А. Пациенты стали допускать больше ошибок по типу импульсивных решений в тестах, исследующих память и зрительно-пространственные функции, что привело к ухудшению количественных показателей выполнения этих тестов. При этом механизмы нарушения памяти, зрительно-пространственных функций и речи остались прежними.

У оставшихся 3х пациентов этой группы помимозначительного увеличения выраженности регуляторных и нейродинамических нарушений, выявлено усиление зрительно-пространственной агнозии в виде трудностей перерисовывания ча-

сов, что свидетельствует об усилении дисфункции левых теменно-затылочной доли, и определения расположения линий в пространстве, вследствие дисфункции правых теменно-затылочных долей. То есть, при прогрессировании деменции появились признаки дальнейшего распространения нейродегенеративного процесса на ассоциативные зоны теменно-затылочных долей. У пациентов из этой подгруппы также развились нарушения мочеиспускания и ортостатическая гипотензия, флюктуации когнитивных функций. По данным МРТ головного мозга, атрофические изменения у них были больше выражены в задних корковых отделах головного мозга (височно-теменно-затылочных), что сближает клиническую картину заболевания этих пациентов с пациентами 3 группы. Остается не до конца понятной причина выраженных поведенческих нарушений в этой подгруппе пациентов, имевших ДТЛ подобное течение. Для ее уточнения необходимо исследование биомаркеров в ликворе и выполнение генетических исследований.

Единственным фактором, влияющим на тяжесть деменции у пациентов 2 группы, была длительность деменции. В отличие от пациентов 1 группы, сосудистые факторы риска не оказывали влияния на развитие описанной выше симптоматики.

Таким образом, мы выделили группу пациентов, у которых имелось сочетание выраженных когнитивных нарушений лобного характера и поведенческих нарушений (раздражительности, импульсивности, апатии), нараставших на протяжении 1,5 лет. То есть, деменция являлась следствием поражения не только неспецифических ацетилхолинергических, норадренергических и серотонинергических ядер ствола головного мозга и базальных ганглиев, но и, в значительной степени, лобной коры: как ее медиобазальных, так и орбито-фронтальных отделов, что подтверждалось данными МРТ головного мозга, выявляющими атрофию коры, преимущественно в лобной области. То есть, эти пациенты имели черты лобно-височной дегенерации, согласно критериям D. Nearlус соавт. (1998) (Приложение б).

Аналогичные единичные случаи описаны в литературе. Так в клиническом примере, описанном VilasD. с соавт. (2012), продемонстрирован пациент с БПД,

имевший развитие деменции через 4 года после моторных проявлений болезни., По данным опросника NPI, у него были выявлены расторможенность, компульсивное нарушение питания, зрительные галлюцинации. При проведении патологоанатомического исследования у него определялись морфологические изменения, характерные для болезни Пика (микровакуолизация нейронов и баллонообразные клетки в фронтолатеральных и орбитофронтальных кортикальных областях и поясной извилине, тау-позитивные цитоплазматические нейрональные включения) наряду с тельцами Леви и Леви-нейритами, распределение которых соответствовало 5 стадии по Браак, и амилоидными бляшками в височных, теменной, затылочной коре, соответствовавшим 4 стадии отложения амилоида согласно Thal [193]. Этот случай указывает на то, что Пик - патология может быть дополнительным морфологическим субстратом развития деменции при БП. Именно Пик-патология может объяснять наличие выраженной расторможенности, не типичной для болезни Паркинсона. Аналогичный случай описан J.M.Henderson с соавт. (2001) наблюдавшими случай болезни Паркинсона с развитием деменции лобного типа. При патоморфологическом исследовании они выявили изменения, характерные для болезни Пика [101].

Редкость выделения пациентов с данным типом деменции при БП, вероятно, обусловлена их малочисленностью.

Пациенты 3 группы проявляли наибольшую среди всех пациентов выборки инертность мыслительного процесса, связанную с дисфункцией дорсолатеральных отделов лобных долей. По показателям импульсивности они не отличались от 1 группы и уступали пациентам 2 группы, т.е дисфункция дорсолатеральных отделов лобных долей у пациентов 3 группы была выражена больше, чем медиобазальных отделов.

В структуре пространственных нарушений отчетливо выделялись признаки дисфункции левой теменной доли (нарушение расположения стрелок на немом циферблате) ($p=0,003$); и правой теменной доли, в виде трудностей идентификации угла между линиями в тесте «Ориентации линий» [4].

У пациентов выявлены: недостаточность отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью категориальных подсказок в тесте «5 слов» ($p=0,05$) и нарушение запоминания осмысленных предложений, - что может свидетельствовать о первичной недостаточности механизмов хранения информации в слухоречевой памяти, связанной с дисфункцией гиппокампа.

Наличие фонематических подсказок в тесте «Называния предметов» свидетельствует о нарушении номинативной функции речи, как следствие дисфункции медиальных отделов левой височной доли и структур гиппокампового круга [9,24].

Нейродинамические нарушения, в виде замедленности психических процессов и истощаемости, по данным Trail Making Test (часть А) ($p=0,01$), были достоверно грубее выражены, чем у остальных пациентов, что свидетельствует о дисфункции структур 1 функционального блока (согласно модели церебральной организации высших мозговых функций по А.Р. Лурия) [5].

По данным NPI, у 100% пациентов этой группы выявлены зрительные галлюцинации, что достоверно выше, чем у остальных пациентов выборки.

Нейропсихологический профиль пациентов 3 группы свидетельствует о более распространенном нейродегенеративном процессе, чем у пациентов 1 группы. Помимо дисфункции фронто-стриарных кругов, приводящих к регуляторным изменениям (инертности и импульсивности) и повреждения ацетилхолинергических (ядро Мейнерта) норадренергических, серотонинергических ядер ствола головного мозга, ведущих ко вторичной дисфункции коры головного мозга, галлюцинациям и эмоциональным нарушениям, у пациентов 3 группы имелись признаки дисфункции:

- медиальных отделов левой височной доли и гиппокампа. Они проявлялись в виде нарушения хранения вербальной информации, недостаточности номинативной функции речи;
- левых затылочно-нижневисочных отделов головного мозга в виде нарушения целостного восприятия зрительных паттернов;

- левой теменной доли, в виде нарушение расположения стрелок на немом циферблате ($p=0,003$);
- правой теменной доли, в виде трудностей идентификации угла между линиями в тесте «Ориентации линий».

Таким, образом, на момент первого осмотра пациенты 3 группы имели поражение головного мозга, характерное для 5 стадии нейродегенеративного процесса по классификации Н. Braak (2002) [50].

Также у пациентов этой группы достоверно чаще выявлялись флюктуации когнитивных функций ($p=0,000$). Они характеризовались колебаниями выраженности когнитивных расстройств в течение суток и эпизодами спонтанного нарастания клинических проявлений заболевания длительностью от нескольких дней до нескольких недель и заканчивались спонтанным улучшением состояния, если не приводили к смерти больного. В момент флюктуации отмечалось достоверное нарастание выраженности зрительно-пространственных ($p=0,002$), нейродинамических ($p=0,03$), вегетативных расстройств ($p=0,05$), а также выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ($p=0,007$). Аналогичные флюктуации описаны И.С. Преображенской при ДТЛ [16].

Таким образом, по клиническому паттерну пациенты 3 группы имели много черт, общих с ДТЛ.

Ранее выполнялись работы, сравнивающие пациентов с БПД и ДТЛ. В исследованиях И.С. Преображенской (2005), М. Петровой (2015) получены данные, что пациенты с ДТЛ хуже справлялись с тестами на исполнительные функции (модифицированный тест сортировки карт ($p < 0,001$), внимание - Digit span ($p < 0,02$), и конструктивный праксис (копирование пятиугольников) ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами с БПД [16,163].

D. Aarsland с соавт. (2001) выявили, что бредовые идеи и галлюцинации были гораздо более распространены в группе пациентов с ДТЛ, чем БПД (57, 1% и 76%). Как при БПД, так и при ДТЛ наиболее распространенными были слуховые и зрительные галлюцинации, а также параноидальные иллюзии. Частота депрессий не отличалась между этими заболеваниями [29].

То есть, в основном выявлены количественные отличия между пациентами с ДТЛ и БПД.

Через 18-20 месяцев наблюдения у пациентов 3 группы выявлено прогрессирование тяжести деменции, согласно данным Клинической рейтинговой шкалы деменции и Краткой шкалы оценки психического статуса, что свидетельствует о прогрессировании нейродегенеративного процесса.

Увеличилась выраженность регуляторных расстройств, связанная с усилением дисфункции дорсолатеральных отделов лобных долей и премоторной области доминантного полушария, ухудшилась функция письма - показатель дисфункции задне-лобных отделов слева.

Ухудшилась память, при этом ведущим механизмом ее нарушений являлось первичное нарушение запоминания, в связи с нарушением функции гиппокампа, вторичным - трудности воспроизведения информации, связанные с дисфункцией лобных долей.

Усилилась зрительно-предметная агнозия, в виде нарушения целостного восприятия зрительных паттернов, вследствие прогрессирования поражения затылочно-нижневисочных отделов слева.

Наросли нейродинамические расстройства, в связи с дисфункцией структур 1 функционального блока (согласно модели церебральной организации высших мозговых функций по А.Р. Лурия).

Увеличилась частота бредовых расстройств и возбуждения, что также свидетельствует об усилении лобной дисфункции. Не получено достоверных отличий в частоте других нервно-психических нарушений.

Подобный вариант деменции при БП описывают и другие исследователи [29,52,75,89]. Reid W.G.J., Hely M. A. (2011), свидетельствуют, что показатели нейропсихологического тестирования ухудшаются во всех доменах у пациентов с БП через 20 лет после постановки диагноза [170].

Таким образом, за время наблюдения пациентов, у них отмечалось прогрессирование нейродегенеративного процесса с увеличением поражения: стволовых ядерных структур (магноцеллюлярных частей ретикулярной формации, голубова-

того пятна, педункулопонтинного ядра, орального ядра шва, холинергических магноцеллюлярных ядер базальных отделов переднего мозга, в том числе базального ядра Мейнерта. А также увеличилась дисфункция структур гиппокампового круга и ассоциативных зон коры головного мозга: височной, теменной, затылочной и появлением отчетливых признаков дисфункции префронтальной коры головного мозга, в виде ухудшения функции письма, возбуждения, бредовых расстройств. Описанные изменения характерны, по данным литературы, для ДТЛ [16, 25, 30].

Именно в 3 группе пациентов моторные проявления болезни Паркинсона (общий балл раздела III шкалы УШОБП, общий балл ригидности, аксиальная ригидность, общий балл гипокинезии) имели прямые со средней и высокой теснотой связи с тяжестью деменции, а тремор покоя - достоверные отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции, то есть большая выраженность тремора покоя связана с меньшей тяжестью деменции, что согласуется с данными В.В. Захарова, 2003[3].

При исследовании у пациентов 3 группы взаимного влияния моторных и когнитивных расстройств, выявлены следующие факты:

- нарастание ригидности и гипокинезии в конечностях сопровождается усилением дисфункции фронто-стриарных кругов, приводящих к лобной дисфункции и нейродинамическим нарушениям, в виде снижения внимания, снижения работоспособности; увеличению частоты возбуждения по данным теста NPI;
- аксиальная ригидность влияет на частоту развития нарушений пищевого поведения, также связанного с нарушением функции лобных долей;
- тремор покоя не оказывает негативного влияния на когнитивные функции и нарушения сна.

Эти факты свидетельствует о патогенетической общности моторных и когнитивных нарушений в 3 группе больных. Любопытно, что в других группах пациентов не выявлено достоверной связи между моторными и когнитивными расстройствами. Таким образом, у пациентов остальных групп существуют помимо

синуклеинопатии другие механизмы повреждения головного мозга. Следовательно, когнитивные расстройства, выявленные у пациентов 3 группы являются наиболее типичными для деменции при болезни Паркинсона.

При первом осмотре в неврологическом статусе у большинства пациентов этой группы (89%) выявлены нарушения мочеиспускания, и ортостатическая гипотензия (68,4%). Частота последней в исследуемой группе пациентов была достоверно выше, чем у других пациентов выборки ($p=0,002$).

По данным Тишковой И.Г. и Преображенской И.С.(2011), ортостатическая гипотензия также типична для ДТЛ, и возникает уже на ранних стадиях заболевания [21].

За время наблюдения пациентов 3 группы у них не изменилась частота пирамидного, вестибуло-атактического синдромов, псевдобульбарного, бульбарного синдромов, глазодвигательных нарушений. Также у них не выявлено достоверных изменений количества сосудистых факторов риска.

По данным нейровизуализации, у пациентов 3 группы чаще, чем у пациентов 1 группы выявлялась теменно-затылочная атрофия ($p=0,018$).

Эти данные согласуются с результатами И.В. Литвиненко с соавт. (2011), которые продемонстрировали, что пациенты с БПД отличаются от пациентов с БП (при равной выраженности моторных проявлений) более грубыми атрофическими изменениями в теменно-затылочной и височной коре [11].

В то же время, по данным L. Seung-Hwan (2013), для БПД характерно снижение регионального объема префронтальной, островковой, верхней височной извилин и прекунеуса [181]. Таким образом, пациенты 3 группы имели по данным МРТ изменения головного мозга, характерные и для БПД.

Voronni В. с соавт. (2015) выполняли функциональную МРТ головного мозга пациентам с БПД и ДТЛ. Ими получены данные, что структурные и функциональные изменения теменно-затылочных отделов головного мозга наиболее характерны для ДТЛ, в то время как для БПД наиболее типична атрофия в лобных долях с нарушением их функциональных связей с подкорковыми ганглиями [48]. Вероятно, в это исследование включены пациенты с БПД, находившиеся на 4 ста-

дии развития нейродегенеративного процесса по Н.Враак, не достигшие более продвинутых стадий, на которых произойдет повреждение задних корковых отделов головного мозга. Соответственно, эти данные не противоречат гипотезе общности БПД и ДТЛ.

Сосудистые факторы риска не влияли в этой группе на выраженность моторных и не моторных проявлений болезни Паркинсона. Выявлена лишь прямая связь перивентрикулярного лейкоареоза с частотой псевдобульбарного синдрома. Следовательно, когнитивные нарушения у пациентов этой группы обусловлены распространенным нейродегенеративным процессом в нервной системе, а вклад сосудистого поражения головного мозга в развитие когнитивных расстройств не значителен.

Таким образом, деменция при БП в этой группе больных клинически не отличается от ДТЛ. По данным литературы, есть много свидетельств того, что ДТЛ и БПД объединяет много патоморфологических и клинических особенностей [25]: нейропсихиатрические симптомы [31], тип и тяжесть моторных проявлений [30], нарушения сна [31], вегетативные нарушения [16], флюктуации уровня сознания [25], гиперчувствительность к нейролептикам [8,24,30]. Согласно общепринятым международным критериям, ДТЛ должна диагностироваться, когда деменция развивается перед или конкурирует с паркинсонизмом, при этом временной промежуток между развитием деменции и паркинсонизма не превышает 2 лет, и БПД – когда деменция развивается в рамках установленной болезни Паркинсона через два года или более от дебюта двигательных симптомов. По данным литературы, также используется интервал 1 год [76]. Очевидно, что этот временной критерий весьма условен. При динамической оценке совокупности когнитивных, нервно-психических, моторных, не моторных проявлений болезни Паркинсона, выявлено, что пациенты из других групп приобретали черты, характерные для ДТЛ, вследствие чего данная группа оказалась самой многочисленной - 13 пациентов, что составило 40,6 % из всех пациентов, осмотренных через 18-20 месяцев).

Из всего вышеперечисленного можно сделать выводы, что именно данный тип деменции наиболее характерен для БПД. БПД и ДТЛ являются двумя сущно-

стями одного нейродегенеративного процесса [56,75], имеющего в случае БПД меньшую скорость развития, чем при ДТЛ, что согласуется с данными Buter T.C. (2008), Emre M. (2003), Galvin J.E. с соавт., (2006), Halliday G, Hely M. (2008) [56, 75, 89, 97].

Пациенты 4 группы отличались от всех остальных пациентов выборки сочетанием легких регуляторных нарушений в сочетании с первичными гиппокампальными нарушениями памяти и речевыми расстройствами (семантическая, амнестическая афазии).

Согласно исследовательским критериям БА (NINDS-ADRDA – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), для установления болезни Альцгеймера необходимо наличие прогрессирующих нарушений памяти со слов пациента и/или его родственников, подтвержденное нейропсихологическим исследованием. При этом нарушения памяти должны иметь гиппокампальный характер, в виде снижения объема отсроченного воспроизведения заученного материала в сочетании неэффективностью семантического опосредования, наличия посторонних вpletений при воспроизведении информации (пациент может называть слова, которые он не учил). Указанные клинические особенности должны сопровождаться результатами инструментальных исследований, подтверждающими альцгеймеровский характер нейродегенерации: снижение уровня амилоидного белка в спинномозговой жидкости, повышение содержания амилоидного белка в веществе головного мозга (позитронно-эмиссионная томография), атрофия коры височных, теменных и затылочных долей больших полушарий головного мозга (магнитно-резонансная томография).

Болезнь Альцгеймера – самая частая причина деменции и одно из самых распространенных заболеваний пожилого возраста. Заболеваемость ею увеличивается от 1,2 случая на 1000 населения в возрасте 65–69 лет до 53,3 – в возрасте 90 лет и старше [9,24,52].

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить,

что у пациентов 4 группы имело место сочетание БП и БА, при этом деменция была результатом именно БА. Это предположение подтверждает не только характер КН, идентичных таковым при БА, но и тот факт, что наследственный анамнез этих пациентов позволил зафиксировать у них достоверно более частые случаи деменции у близких родственников по сравнению с таковыми других исследуемых групп.

Пациенты с предположительным сочетанием БА и БП были старше других, включенных в исследование пациентов, дебют деменции у них был отмечен в более старшем возрасте, при этом выраженность двигательных симптомов паркинсонизма у них была меньше. По данным нейровизуализации, у пациентов 4 группы чаще, чем у пациентов остальных групп выявлялась височная атрофия ($p=0,018$), что также свидетельствует в пользу нашей гипотезы.

Через 18-20 месяцев наблюдения у пациентов 4 группы выявлено прогрессирование деменции. У них увеличилась выраженность гиппокампальных нарушений памяти в сочетании с нарастанием нейродинамических, зрительно - пространственных и регуляторных расстройств. Интересным является факт, что скорость прогрессирования регуляторных расстройств у пациентов 4 группы была максимальной среди всех остальных пациентов выборки, при том, что скорость общего когнитивного снижения в этой группе пациентов была сопоставима с пациентами, имевшими поведенческие нарушения и ДТЛ подобное течение болезни (2 и 3 группы пациентов).

Описанные когнитивные изменения сближают пациентов с преимущественно амнестическим типом расстройств (пациенты 4 группы) с пациентами, имевшими ДТЛ - подобное течение (пациенты 3 группы).

В литературе описаны аналогичные случаи. В ходе длительного наблюдения (5,7 лет) за пациентами с БПД D. K. Johnson (2011) с соавт. выявили не только нарастание зрительно-пространственных, нейродинамических нарушений, но также быстрое ухудшение выполнения тестов на зрительно-пространственную и вербальную память. При этом ухудшение памяти было более выраженным, чем у пациентов с БА. При выполнении аутопсии этих пациентов с БПД, патоморфоло-

гические находки были неоднородны. Из 30 пациентов этой группы, 27% пациентов имели тельца Леви, широко распространенные в стволе, лимбических структурах и корковых отделах головного мозга, 43% пациентов - тельца Леви и альцгеймеровские изменения в кортикальных и лимбических отделах головного мозга, 30% пациентов - субкортикально расположенные тельца Леви в сочетании с кортикальными альцгеймеровскими изменениями [113]. Именно наличие 2х патологий (с образованием телец Леви и альцгеймеровских изменений) может объяснять более выраженное прогрессирование нарушений вербальной и зрительно-пространственной памяти у пациентов с БПД, чем при БА [113].

Мы предполагаем, что у пациентов 4 группы деменция обусловлена сочетанным отложением в гиппокампальных структурах и ассоциативных зонах коры телец Леви, амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков, что описывается в исследованиях А. U.Edison (2008), Halliday G., Hely M., (2008) [72,97].

Compta с соавт. (2011) количественно оценили, что развитие деменции при БП наиболее сильно коррелирует с отложением в стритальных и кортикальных отделах головного мозга телец Леви, Леви-нейритов, отложений амилоида, тау-стадией по Браак [60]. Процент пациентов с БПД, имеющих описанные морфологические изменения в мозге отличается в разных исследованиях. Так в Сиднейском исследовании только у 17,6% пациентов (из тех, которым было проведено патологоанатомическое исследование), помимо диффузно распространенных телец Леви были выявлены амилоидные бляшки и нейрофибриллярные сплетения [100]. В исследовании А.У. Edison с соавт. (2008) при выполнении позитронно-эмиссионной томографии с питсбургской субстанцией, амилоидные бляшки в кортикальных и лимбических областях были выявлены у 80% пациентов с ДТЛ, в то время как, амилоидная патология нечаста у пациентов с БПД [72].

В литературе описано, что при низких концентрациях альфа-синуклеина в растворе, он не образует фибриллы, если они не были инкубированы с тау - протеином. Альфа-синуклеин также может способствовать полимеризации тау- белка, что поддерживает теорию синергетического взаимодействия между агрегатами белка, связанными с БА и синуклеинопатией [44].

Таким образом, у 16% пациентов с БПД в дебюте развития деменции формируются типичные гиппокампальные нарушения памяти, однако механизмы прогрессирования когнитивных расстройств у этих пациентов не отличается от ДТЛ – подобных пациентов. Вероятно, у этих пациентов имеется сочетание изменений головного мозга, характерных для болезни Паркинсона с изменениями, типичными для болезни Альцгеймера. Несомненно, подтверждение этой гипотезы требует инструментального подтверждения и выявления изменения концентрации амилоидного белка в спинномозговой жидкости и веществе головного мозга.

В нашем исследовании выявлено, что тяжесть деменции нарастает при увеличении ее длительности, что закономерно, и соответствует критериям диагностики деменции при болезни Паркинсона Международного общества расстройств движения (2007 год): БПД - деменция, с постепенным началом, медленно прогрессирующая, развившаяся в контексте установленной болезни Паркинсона.

Высокая теснота связи тяжести деменции с моторными проявлениями БП выявлена лишь в 3 группе пациентов, что свидетельствует о значимости механизмов, вызывающих моторные проявления деменции, для развития когнитивных расстройств именно у пациентов 3 группы. Влияние тяжести моторных проявлений на тяжесть когнитивных расстройств описывают и другие авторы. Xu Y. с соавт (2016) указывают, что большая выраженность моторных проявлений БПД, по данным раздела III шкалы UPDRS, ассоциирована с большим риском развития деменции [200]. По мнению Lee S.J., Lee D.G. (2016), постуральная неустойчивость может быть надежным предиктором развития деменции у пациентов с БП [128].

Отсутствие надежных корреляций тяжести деменции с тяжестью моторных проявлений БП и длительностью заболевания, в большинстве случаев БПД, свидетельствует о том, что в основе развития деменции участвуют механизмы, отличные от восходящего распространения телец Леви в головном мозге, описанного Браак [50].

Большие длительность болезни Паркинсона и большее количество сосудистых факторов риска ассоциированы с большей тяжестью деменции только у па-

циентов 1 группы. Это свидетельствует о развитии у этих пациентов деменции вследствие болезни Паркинсона, но при патогенетическом участии сосудистого повреждения головного мозга. Значимый вклад сосудистой патологии объясняет отсутствие корреляций тяжести деменции с двигательными проявлениями БП.

Поданным литературы, более пожилой возраст [35, 54, 131, 196] и низкий уровень образования [27, 200], являются факторами риска развития деменции. Пациенты, вошедшие в наше исследование, как обсуждалось выше, были однородными по возрасту и в 98 % случае имели образование 11 лет и выше, что не позволяет оценить влияние на тяжесть деменции этих факторов.

В Сиднейском исследовании, больший возраст дебюта БП был ассоциирован с более быстрым прогрессированием когнитивного дефицита и худшим прогнозом, в то время как ранний возраст дебюта БП был связан с большей продолжительностью жизни и поздним дебютом деменции [100]. Отсутствие ожидаемых корреляций с возрастом дебюта БП, свидетельствует о том, что деменция является результатом поражения не только экстрапирамидной системы и ее связей с другими отделами головного мозга, но представляет собой гораздо более распространенный нейродегенеративный процесс, о чем свидетельствуют О.С. Левин (2010), Н.Н. Яхно с соавт. (2011), D. Aarsland, C. A. Ballard (2012), H. Braak (2003), K. Del Tredici (2003) [8,24,30,65].

Многие пациенты с болезнью Паркинсона имеют сосудистые факторы риска, а также изменения в веществе головного мозга сосудистого генеза, в виде перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза. Однако, дискутируется роль этих изменений для развития деменции при болезни Паркинсона. В нашем исследовании получены данные, что сосудистые факторы риска и перивентрикулярный лейкоареоз отрицательно влияют на исполнительные, зрительно-пространственные функции, память в виде ухудшения запоминания и воспроизведения информации, таким образом, они потенцируют развитие деменции у пациентов с болезнью Паркинсона.

Интересен факт наличия положительной с высокой теснотой связи корреляции выраженности перивентрикулярного лейкоареоза с показателями теста «5

слов»: отсроченное воспроизведение ($K=0,9$, $p=0,03$) и отсроченное воспроизведение с семантической подсказкой ($K=0,9$, $p=0,04$). То есть, при наличии выраженного перивентрикулярного лейкоареоза пациенты с БПД из 1 группы воспроизводят больше слов, чем пациенты из 3 и 4 групп при его малой выраженности, что свидетельствует о приоритетном влиянии нейродегенеративных изменений головного мозга, по сравнению с сосудистыми изменениями, на развитие нарушений памяти гиппокампального типа.

Наши данные согласуются с данными других авторов. К. Naugarvoll с соавт. (2005) также свидетельствует о потенцирующем действии сосудистых факторов риска на развитие деменции при БП [99]. В Сиднейском исследовании, по данным нейровизуализации, у части пациентов выявлены сосудистые изменения, но они не являлись основной причиной когнитивных расстройств [100], аналогичные данные получены Lee D.G. (2016) свидетельствующие, что у пациентов с БП лейкоареоз не был основной причиной развития деменции при БП [127].

Нами получены корреляции количества сосудистых факторов риска с тяжестью деменции и смертностью пациентов только у пациентов 1 группы, которые характеризовались меньшей тяжестью деменции, чем пациенты остальных групп, как обсуждалось выше, вследствие меньшего распространения нейродегенеративного процесса. Вероятно, при дальнейшем распространении нейродегенеративного процесса, вклад сосудистых факторов риска в развитие когнитивных нарушений становится менее весомым.

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с преимущественно лобно-подкорковым типом когнитивных расстройств, преобладала смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма БП, в то время как у пациентов, демонстрирующих когнитивный дефект, сходный с таковым при ДТЛ и БА, отмечалась преимущественно акинетико-ригидная форма паркинсонизма.

Согласно результатам гистохимических исследований, проведенных В. Р. Шток и И.А. Ивановой-Смоленской (2002), у больных БП с выраженным тремором покоя, на фоне низкого содержания дофамина в стриатуме и наружном сегменте бледного шара, отмечается нормальное или даже повышенное содержание

дофамина во внутреннем сегменте бледного шара. Тогда как при акинетико-ригидной форме отмечается равномерное снижение содержания дофамина во всех подкорковых структурах [23].

М. Selikhova с соавт. (2009) получили данные о связи морфологических изменений в головном мозге больных с БПД с формой болезни. Они выявили, что пациенты с распределением телец Леви в кортикальных отделах головного мозга имели преимущественно акинетико-ригидную форму заболевания, а пациенты, с отложением телец Леви в стволе головного мозга и в лимбической системе, были более склонны к раннему началу болезни и преимущественно дрожательной форме БП [180].

Таким образом, акинетико-ригидная форма более неблагоприятна в отношении развития и прогрессирования деменции, о чем свидетельствуют Alves G., Larsen J.P., (2006), Burn D.J., Rowan E.N. (2006), Selikhova M., (2009) [35, 54, 180].

В нашем исследовании наиболее сильная связь определялась между выраженностью ригидности, гипокинезии и дизрегуляторных нарушений (суммарный балл БЛД), нейродинамических нарушений (временем выполнения ТМТ часть А), что связано с дефицитом дофамина в стриатуме, приводящего к дисфункции лобных долей [8, 24, 40, 138]. Тремор покоя не оказывал негативного влияния на когнитивные функции, что также согласуется с данными других исследователей [3].

Аксиальная ригидность была взаимосвязана с частотой развития нарушений пищевого поведения, также, вероятно вследствие дисфункции лобных долей. Эти результаты легко объяснимы, учитывая морфологическую общность указанных когнитивных симптомов и двигательных проявлений БП, а также прогрессирующую с течением времени дегенерацию подкорковых и лобных структур и их связей, описанных В.Р. Шток, И.А. Ивановой-Смоленской, (2002), А.А. Kehagia, R.A.Barker (2013) [23, 119].

Не выявлено влияния моторных проявлений болезни Паркинсона на частоту вегетативных нарушений (ортостатической гипотензии, нарушений мочеиспускания) и флюктуации когнитивных нарушений.

В нашем исследовании скорость прогрессирования деменции имела обратную зависимость от временного интервала между развитием моторных проявлений БП и деменции и была максимальной при значении этого показателя от 2 года до 6,5 лет, минимальной - при дебюте деменции через 10 и более лет после начала моторных проявлений БП. В Сиднейском исследовании получены сходные результаты: пациенты, у которых деменция развилась в интервале от 5 до 10 лет после моторных проявлений БП, достоверно отличались худшими показателями выполнения тестов на память и время реакции, большей бедностью словарного запаса, более быстрым прогрессированием деменции от пациентов, с развитием деменции после 10 лет от дебюта моторных проявлений БП. Клинико-патологические исследования выявили у пациентов, с дебютом через 10 и более лет после моторных проявлений БП, меньшую инфильтрацию тельцами Леви лимбической системы [100].

Акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона, как обсуждалось выше, ассоциируется с более быстрым прогрессированием деменции, что согласуется с данными других авторов [36,54,180].

Нами получены данные, что гиппокампальные нарушения памяти ассоциированы с быстрым прогрессированием деменции. Аналогичные данные получены Hobson P. с соавт. (2015) [104]. Данный факт закономерен, поскольку гиппокампальные нарушения памяти являются следствием дисфункции медиальных отделов левой височной доли и структур гиппокампового круга. По данным Hall H., Reyes S. (2014) пациенты с болезнью Паркинсона с деменцией отличались от пациентов без деменции значительным снижением холинергической активности гиппокампа, а также увеличением накопления α -синуклеина в базальном переднем мозге и гиппокампе, что указывает на большую распространенность нейродегенеративного процесса и большую выраженность нейромедиаторных нарушений [96].

Нарушение номинативной функции речи также свидетельствует о дисфункции гиппокампа. Williams-Gray S.H. и Foltynie T. (2007) докладывали, что семантическая беглость речи, но не фонематическая, является предиктором деменции

БПД, и что задняя корковая дисфункция, а не фронтостриарная дисфункция является основой деменции при БП [196]. Аналогичные данные получены Hobson P. с соавт. (2015) [104].

Поражение гиппокампа наиболее характерно для болезни Альцгеймера. Вероятно, у пациентов, имеющих первичные нарушения памяти и амнестическую афазию, помимо телец Леви в гиппокампе и кортикальных отделах головного мозга имеется отложение сенильных бляшек и нейрофибрилярный клубочков.

Возможно, синергия между агрегатами белка приводит к более быстрой гибели клеток, что проявляется более агрессивным фенотипом [97].

По мнению других авторов: Janvin et al. (2006), Aarsland et al. (2010), снижение памяти, исполнительных функций, зрительно-пространственных функций и внимания у пациентов с БП и легкими когнитивными расстройствами являются предикторами развития деменции. Однако, описанные нейропсихологические нарушения выявлены у всех пациентов выборки и не являются специфическим фактором, влияющим на скорость прогрессирования деменции [26, 110]

Schrag A. (1998), Aarsland D.(2004), Francesca Di Biasio (2012), XuY. (2016) считают, что возраст – ключевой фактор развития деменции. У пациентов с ранним началом БП деменция редко развивается в течение первых 10 лет болезни [179, 200]. Существуют исследования, свидетельствующие о преимущественном развитии деменции в возрасте 70 лет и старше (Сиднейское исследование) [100]. В нашем исследовании не получено связи скорости нарастания деменции с возрастом пациентов в связи с возрастной однородностью нашей выборки.

Другим часто обсуждаемым фактором риска является образование пациентов. В отношении этого фактора данные противоречивы, так в исследовании Francesca Di Biasio (2012), Lee S.Y. (2016) образование у пациентов с БПД было достоверно ниже, чем у пациентов без деменции, в исследовании Johnson D.K. (2011), наоборот, выше [129,113]. В нашей выборке был только 1 пациент с низким уровнем образования, что не позволяет оценить влияние образования ниже среднего на тяжесть когнитивных расстройств. По нашим данным, образование

длительностью 10 и более лет не имело влияния на скорость прогрессирования деменции.

Также, по данным литературы, неблагоприятным фактором развития деменции являются зрительные галлюцинации [27, 29, 83, 200], однако нами не получено данных о их влиянии на прогрессирование деменции.

Нами выявлено, что умеренная и тяжелая деменция при болезни Паркинсона, а также выраженные нейродинамические нарушения ассоциированы с высокой смертностью пациентов с БПД. Влияние данных факторов на смертность закономерно, учитывая, что большая выраженность нейродинамических нарушений свидетельствует, по данным Sarter et al., (2006); Buschman and Miller (2007), о большем повреждении холинергических, норадренергических ядер ствола головного мозга, а также черной субстанции, приводящих к более грубым нейромедиаторным нарушениям [55, 178], вызывающим вторичную дисфункцию коры головного мозга, а большая выраженность деменции ассоциируется с более распространенным дегенеративным процессом во всем головном мозге.

Наиболее частыми причинами смерти пациентов в нашем исследовании были острая коронарная недостаточность, восходящая инфекция мочевыводящих путей с развитием острой почечной недостаточности, пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности, что согласуется с данными J. Duarte, O.L. Garcia (2013), M. Shibata, Y. Morita (2009) [71, 182]. При этом у части пациентов с лобно-подкорковым типом деменции и достоверно большим количеством сосудистых факторов риска (1 группа в нашей выборке), острая сердечная недостаточность была более частой причиной смерти, чем у пациентов других групп. Кроме того, именно у этих пациентов частота сердечно-сосудистых факторов риска коррелировала с высокой смертностью пациентов. Значимость сердечно-сосудистых факторов риска для выживаемости больных подтвердили M.A. Hely, W.G. Reid (2008). Они продемонстрировали, что кардиоваскулярные заболевания были наиболее частой причиной смертности у всех пациентов с БП(42%) на протяжении 20 летнего периода наблюдения [100].

Выводы

1. Деменция при болезни Паркинсона гетерогенна, выраженные когнитивные нарушения, нейродинамические расстройства ухудшают прогноз и снижают продолжительность жизни пациентов.
2. Предикторы быстрого прогрессирования деменции при болезни Паркинсона: малый временной интервал (от 1 до 6,5 лет) от появления моторных проявлений до развития деменции, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона, гиппокампальные нарушения памяти, нарушение номинативной функции речи, выраженная импульсивность.
3. Почти в половине (40 %) случаев деменция при болезни Паркинсона клинически неотличима от когнитивных нарушений при деменции с тельцами Леви. В этой группе пациентов выраженность деменции взаимосвязана с тяжестью моторных проявлений. Этот тип деменции, вероятно, связан с развитием нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона.
4. У трети пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией отмечается лобно-подкорковая деменция, выраженность которой коррелирует с тяжестью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; эта деменция развивается при сочетании болезни Паркинсона и сосудистых когнитивных расстройств, которые потенцируют ее развитие. У части (16 %) пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией формируются типичные гиппокампальные нарушения памяти. Около 10 % пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией имеют черты лобно-височной дегенерации.
5. Двигательный дефект при болезни Паркинсона взаимосвязан с типом когнитивных расстройств. При смешанной форме болезни Паркинсона преобладают регуляторные нарушения, при акинетико-ригидной форме — нарушения номинативной функции речи и первичные нарушения памяти.

Практические рекомендации

1. Для оптимальной тактики ведения пациентов с БП необходимо проводить оценку когнитивных функций на всех стадиях болезни.

2. Для диагностики деменции и ее типа при болезни Паркинсона набор нейропсихологических тестов должен включать:

количественную шкалу для оценки тяжести деменции,

шкалы, исследующие регуляторные функции (Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery. –В. Dubois et al., 1999),

шкалы, оценивающие скорость психических процессов (Trail Making Test (часть А). –(Reitan, Wolfson, 1985),

шкалы, оценивающие зрительно-пространственные функции (Тест рисования часов (Lezak M. D., 1983), субтест MMSE «Копирование двух пересекающихся пятиугольников»).

Шкалы для оценки памяти: вербальная память (тест «5 слов» (В. Dubois, 2002), зрительная память - «Запоминание и узнавание зрительного материала» (А. Р. Лурия, 1969).

Шкалы для оценки речи (субтест FAB «Направленные категориальные и литеральные ассоциации»).

3. Учитывая потенцирующее действие сосудистых факторов риска на развитие деменции при болезни Паркинсона, необходимо проводить оценку сосудистых факторов риска, и их своевременную коррекцию.

4. Для выбора тактики лечения рекомендовано использовать разработанный в диссертации опросник, позволяющий прогнозировать скорость прогрессирования деменции при болезни Паркинсона (Приложение 7).

Список использованных сокращений

АД — артериальное давление;

БА — болезнь Альцгеймера;

БП — болезнь Паркинсона;

БПД — болезнь Паркинсона с деменцией;

ДТЛ — болезнь диффузных телец Леви;

ИБС — ишемическая болезнь сердца;

ИХЭ — ингибиторы ацетилхолинэстеразы;

КТ — компьютерная томография;

МСА — мультисистемная атрофия;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

НВ — непосредственное воспроизведение;

НВП — непосредственное воспроизведение с подсказкой;

ОВ — отсроченное воспроизведение;

ОВП — отсроченное воспроизведение с подсказкой;

ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич;

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;

СИОЗСН — селективные ингибиторы серотонина и норадреналина;

ЧСС — частота сердечных сокращений;

УШОБП — Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона;

ЭЭГ — электроэнцефалограмма;

СОМТ — катехол-О-метилтрансфераза;

FAB (Frontal Assessment Battery) — Батарея тестов для оценки лобной дисфункции;

MMSE (Mini Mental State Examination) — Краткая шкала оценки психических функций;

NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Association International epo urla Rechercheet l’Ensiignementen Neurosciences) — критерии диагностики сосудистой деменции;

NMDA — N-Methyl-D-Aspartate-рецепторы;

NPI — нейропсихиатрический опросник;

PET — позитронно-эмиссионная томография;

PBV — Питсбургская субстанция;

FDG-PET — позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордиокси-
глюкозы;

VBM — воксел-ориентированная морфометрия.

Список литературы

1. Голубев В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн – М.: МЕДпресс. – 1999 – 416 с.
2. Дамулин И.В. Болезнь Паркинсона и деменция: патогенетические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин – М. – 2005 – с. 34.
3. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме: дис. ... докт. мед. наук / Захаров Владимир Владимирович М., 2003.
4. Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В.Захаров, Т.Г. Вознесенская – М.: МЕД пресс-информ, – 2013 – с.315.
5. Захаров В.В. Нарушения памяти /В.В. Захаров, Н.Н. Яхно – М.: ГЭОТАР-МЕД, – 2003 – с.157.
6. Иллариошкин С.Н. Современная концепция двигательных расстройств/ под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина.// Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений – 2017.– с. 6-12.
7. Курапин Е.В. Деменция (клиника, диагностика, лечение) // Монография / Е.В. Курапин, Н.С. Баранова.– Ярославль: Ремдер . – 2017. – с.188.
8. Левин О.С. Нейромедиаторные подходы к персонифицированной терапии болезни Паркинсона/ Левин О.С. //Пожилой пациент – 2017– №1 (7) – с.1-8.
9. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин– М.: МЕДпресс-информ, – 2010. – с.254.
10. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова–М.: МЕД-пресс-информ, – 2015.– с. 283.
11. Литвиненко И.В. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона /И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Г. Труфанов, В.А Фокин, И.В.Бойков //Болезнь Паркинсона и расстройства движений. под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина. – НЦН РАМН – 2011. – с.113-130.

12. Лобзин В.Ю. К вопросу о нозологической дифференциации смешанной деменции/ В.Ю. Лобзин // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии, – 2013. – №4(44) – с.77.
13. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия – М.: Академия, – 2007 – 380 с.
14. Науменко А.А. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера/А. А. Науменко, Д.О. Громова, Н.В. Трофимова, И.С. Преображенская // Неврология, психиатрия, психосоматика. – 2016. – 8(4). – с. 91 – 97.
15. Нодель М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни пациентов: автореф. дис. ... д.м.н./ Нодель Марина Романовна. – М., – 2015.
16. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви: дисс. ... докт мед наук /Преображенская Ирина Сергеевна. – М. – 2005.
17. Пономарев В.В. Лабораторные биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона / В.В. Пономарев, А.В. Бойко, О.А. ИONOва //International neurological journal. – 2016. – №3 (81). – с. 54-58.
18. Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона/ С.Н. Пчелина // Анналы неврологии. – 2011. – Том 5 №4. – с.46-51
19. Селиверстов А.Ю. Современные тенденции в изучении двигательных расстройств. Обзор 69-го конгресса Американской академии неврологии (Бостон, 22-28 апреля 2017) / Селиверстов А.Ю. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения. – 2017 – №2 – с. 6-13.
20. Стёпкина Д.А. Ривастигмин (экселон) в лечении болезни Паркинсона с деменцией / Д.А. Стёпкина, В.В.Захаров // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т.15.– №.22. – С.1614-1618.
21. Тишкова И. Г. Деменция с тельцами Леви и вегетативная регуляция сердечной деятельности / И.Г. Тишкова , И.С.Преображенская // Клиническая неврология – 2010 – Том4 №2 – с. 15-23.

22. Труфанов А.Г. Возможности МРТ в диагностике и оценке прогрессирования БП /А.Г. Труфанов, И.В.Литвиненко // Болезнь Паркинсона и расстройства движений Руководство для врачей по материалам III национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения. – М. – 2014– с. 126
23. Шток В.Н. Экстрапирамидные расстройства / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин с соавт. – М.: МЕДпресс-информ, – с.2002–606.
24. Яхно Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н.Яхно, А.Б.Локшина, Н.Н. Кобернская с соавт. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, – 2011. – с. 272.
25. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies / D. Aarsland // Parkinsonism & Related Disorders [Parkinsonism Relat Disord] – 2016 – Jan. - Vol. 22 Suppl 1. – p. 144-8.
26. Aarsland D.The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease /D. Aarsland // J Neurol Sci – 2010.– 289.– p.18-22.
27. Aarsland D. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study /Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. et al. // Neurology – 2001. – 56. – p.730-736.
28. Aarsland D.Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study / Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., Lolk A., Kragh-Sorensen P. //Arch Neurol – 2003. – 60 – p.387–392.
29. Aarsland D.Comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia / Aarsland D., Ballard C., Larsen J.P., McKeith I. A.//Int J Geriatr Psychiatry –2001. –16.– p. 528–536.
30. Aarsland D. Clinical Trials of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia / Aarsland D., Ballard C. A., Broadstock M. // Curr Neurol Neurosci Rep.– 2012.–Vol.12.– p.492–50.
31. Aarsland D. Neuropsychiatric symptom in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress / Aarsland D., Bronnick K.// J.Neurol Neurosurg Psychiat – 2007. – p.36-42.

32. Aarsland D. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease / Aarsland D., Litvan I., Salmon D., Galasko D., Wentzel-Larsen T, Larsen J.P. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* –2003. – Vol.74.–p.1215–1220.
33. Aarsland D. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies / Aarsland D., Mosimann U.P., McKeith I.G. // *J Geriatr Psychiatry Neurol* –2004. –Vol.17. – p.164-17.
34. Alexopoulos G.S. Cornell scale for depression in dementia / Alexopoulos G.S., Abrams R.C., Yang R.C., Shamoian C.A. // *Biol.Psych.* –1988. – 36(3). – p. 271-284 p.
35. Alves G. Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression / Alves G., Kurz M., Lie S.A., Larsen J.P. // *Mov Disord.* – 2004. –Vol.19 – p.1087–1092.
36. Alves G. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease / Alves G., Larsen J.P., Emre M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D. // *Mov Disord*– 2006. – Vol.21 – p.1123–1130.
37. Au W.L. Levodopa and the feedback process onset-shifting in Parkinson's disease / Au W.L., Zhou J., Palmes P., Sitoh Y-Y., Tan L.C., Rajapakse J.C. // *Hum Brain Mapp.* – 2012. – Vol. 33. – p. 27-39.
38. Avrom L. Dementia in Parkinson's Disease / Avrom L., Kurtz M.D., Daniel I. // *Current Treatment Options in Neurology.* – 2011. – Vol. 13 – Issue 3–p. 242-254.
39. Ballard C.G. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism / Ballard C.G., Aarsland D., McKeith I., et al. // *Neurology* – 2002. – Vol.59. – p. 1714–1720.
40. Beatty W.W. Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS / Beatty W.W., Ryder K.A., Gontkovsky S.T., Scott J.G., McSwan K.L., Bharucha KJ. // *Arch Clin Neuropsychol* – 2003. – Vol.18. – p.509–520.

41. Benoit M. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study / Benoit M., Robert P.H., Staccini P et al. // *J Nutr Health Aging* – 2005. – Vol.9. – p.95–99.
42. Bentley P. Cholinergic modulation of cognition: insights from human pharmacological functional neuroimaging / Bentley P., Driver J., Dolan R.J. // *Prog Neurobiol* . – 2011. - Vol. 94. – p. 360-88.
43. Benton A.L. Visuospatial judgement. A clinical test / Benton A.L., Varney N.R., Hamsher K. // *Arch.Neurol.* – 1978. – Vol.35. – p. 364-367.
44. Berlyand Y. An Alzheimer's Disease-Derived Biomarker Signature Identifies Parkinson's Disease Patients with Dementia / Berlyand Y. , Weintraub D., Xie S.X. // *Plos One [PLoS One]* –2016 – Jan 26 – Vol. 11 (1). – p.e 0147319.
45. Biundo R. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia / Biundo R., Weis L., Facchini S., Formento-Dojot P., Vallelunga A., Pilleri M, et al. // *Parkinsonism Relat. Disord* , – 2014, – Vol. 20. – p. 394-9.
46. Boeve B.F.REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies / Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. // *J. Geriatr Psychiatry Neurol* – 2004. – Vol.17 – p.146-157.
47. Bonanni L.EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up / Bonanni L., Thomas A., Tiraboschi P., Perfetti B., Varanese S., Onofrj M. // *Brain* – 2008, — Vol. 131. – p.690-705.
48. Boronni B. Structural and functional imaging study in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia / Boronni B., Premi E. Barbara Formenti A. // *Parkinsonism & Related Disorders.* – 2015. – p.78-85.
49. Bosboom J.L.W. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study/ Bosboom J.L.W., Stoffers D., Stam C.J., van Dijk B.W., Verbunt J., Berendse HW, et al. // *Clin. Neurophysiol* – 2006.–Vol. 117.– p. 2521-31.

50. Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A.I., Jansen Steur E.N.H, Braak // *Neurobiol Aging.*–2003–Vol.24–p.197–210.
51. Bronnick K. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia / Bronnick K., Aarsland D., Larsen J.P. // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol.112.–p.201–207.
52. Bronnick K. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease / Bronnick K., Emre M., Lanne R. et al // *J. Neurol Neurosurg Psychiat.* – 2007.–p.1064-1068
53. Brück A. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus / Brück A., Portin R., Lindell A., Laihin A., Bergman J., Haaparanta M., et al. // *Neurosci Lett.*–2001.–Vol. 311–p. 81-4.
54. Burn D.J. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies / Burn D.J., Rowan E.N., Allan L.M., et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2006. – Vol.77. –p.585–589.
55. Buschman T.J. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices / Buschman T.J., Miller E.K. // *Science.*–2007.–vol. 315 – p. 1860-2.
56. Buter T.C. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study / Buter T.C., van den Hout A., Matthews F.E., Larsen J.P., Brayne C., Aarsland D.// *Neurology*–2008. – Vol.70.–p.1017–1022.
57. Cahn-Weiner D.A. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease / Cahn-Weiner D.A., Grace J., Ott BR, Fernandez H.H., Friedman J.H. // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neuro.*–2002.–Vol.15–p.79–81.
58. Choi S.H. Volumetric analysis of the substantia innominata in patients with Parkinson's disease according to cognitive status / Choi S.H., Jung T.M., Lee J.E., Lee S-K., Sohn Y.H., Lee P.H.// *Neurobiol Aging.*–2012.–Vol. 33.–p. 1265-72

59. Christopher L. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment / Christopher L., Marras C., Du - Canning S., Koshimori Y., Chen R., Boileau I, et al. //Brain . – 2014.–Vol.137–p. 565-75.
60. Compta Y. Lewy and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? / Compta Y., Parkkinen L., O'Sullivan S.S. //Oxford J. Med. Brain – 2011.– 134(5) – p.493 – 1505.
61. Costa A. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment / Costa A., Monaco M., Zabberoni S., Peppe A., Perri R., Fadda L., et al. // PLoSOne – 2014 – Vol. 9. – p. e86233.
62. Cummings J.L. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. / Cummings J.L., Darkins A., Mendez M., Hill M.A., Benson D.F. // Neurology. – 1988–Vol.38 – p. 680–684.
63. Cummings J.L. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / Cummings J.L. Mega M., Gry K. et al. // Neurology.–1994. – Vol. 44. – p.2308-2314.
64. Dalrymple-Alford J.C. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease / Dalrymple-Alford J.C., Livingston L., MacAskill M.R., Graham C., Melzer T.R., Porter RJ, et al. //Mov Disord – 2011.–Vol. 26 – p. 629-36.
65. Del Tredici K. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia / Del Tredici K., Braak H. // J Neurol Neurosurg Psychiatry – 2013.– Vol. 84 – p.774-83.
66. Devos D. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / Devos D., Dujardin K., Poirot I., et al. //Mov. Disord. – 2008. – Vol.23.– p.850-857.
67. Dubois B. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force./ Dubois B., Burn D., Goetz C., et al // Mov. Disord. – 2007 – Vol. 22 – p. 2314–2324.

68. Dubois B. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDA criteria / Dubois B., Feldman H. H., Jacova C. et al. // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol.608. – p. 734-746.
69. Dubois B. The FAB: frontal assessment battery at bedside / Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55. – p.1621-1626.
70. Dubois B. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study / Dubois B., Tolosa E., Katzschlager R., et al. // *Mov Disord.* – 2012. – Vol.27. – p.1230-1238.
71. Duarte J. The natural history of Parkinson's disease in the province of Segovia: mortality in a longitudinal study (20-year follow-up) / Duarte J., Garcia O.L., Mendoza A., Claveria L.E. // *Acta Neurol Scand.* – 2013. – Vol.127.– p.295–300.
72. Edison A.U. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography / Edison A.U., Rowe C.C., Rinne J.O., Ng S., Ahmed I., Kemppainen N.//*Neurol Neurosurg Psychiatry.*–2008.–79(12). – p.1331.
73. Ehrt U. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study / Ehrt U., Broich K., Larsen J.P., Ballard C., Aarsland D.// *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2009.– Vol. 87.–p. 186
74. Engelborghs S. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study / Engelborghs S. Maertens K., Nagels G., et al. // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2005. –Vol.20.–p.1028–1037.
75. Emre M. Dementia Associated with Parkinson's Disease / Emre M. // *Lancet Neurology.*–2003.–Vol.2–p.229-37.
76. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson disease / Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. // *Mov. Disord.* 2007–Vol.22.–p.1689-1707.
77. Emre M. Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease / Emre M. Ford P.J. // *Practical Issues and Management Movement Disorders.* – 2014.–№5.– Vol. 29.–p.131

78. Erkinjuntti T. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials / Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L., et al. // *J Neural. Transm.* – 2000. – Vol 59 (suppl 1) – p.23-30.
79. Fahn S. The UPDRS development committee, in *Recent Developments in Parkinson's Disease* / Fahn S., Elton R. // Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ, USA–1987.–p. 153–163.
80. Fahn S. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor / Fahn S., Libsch L.R., Cutler R.W. // *J NeurolSci.* –1971. –Vol.. 14 –p. 427-55.
81. Farlow M.R. Modern Hypothesis: The Distinct Pathologies of Dementia Associated with Parkinson's Disease versus Alzheimer's Diseases / Farlow M.R. Cummings J.A // *Dement Geriatr Cogn Disord.*–2008 – Vol.25– p.301-308.
82. Fazekas F. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities / Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. // *Neurology.* – 1998.– Vol.43–p.1683-1689.
83. Fenelon G. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors / Fenelon G., Mahieux F., Huon R., Ziegler M. // *Brain* –2000.– Vol.123. -p.733–745.
84. Fernandez H.H. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. / Fernandez H.H., Okun M.S., Rodriguez R.L., et al. // *Int J Neurosci.* –2009. – Vol.119 –p. 2196-2205.
85. Folstein M. F. Mini-Mental State: A practical guide for grading the mental state of patients for the clinic / Folstein M. F., Folstein S.E., Mc Hugh P.R. // *J. Psych. Res.* – 1975. – Vol .12. – p.189-198.
86. Foltynie T. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPAIGN study / Foltynie T., Brayne C.E.G, Robbins T.W., Barker R.A. // *Brain.*– 2004. – Vol.. 127 – p. 550-60.

87. Francis P.T. Biochemical and pathological correlates of cognitive and behavioural change in DLB/PDD / Francis P.T. // *J Neurol.*– 2009 – 256 Supp 3 – p.280–5.
88. Fuller P.M. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system / Fuller P.M., Fuller P., Sherman D., Pedersen N.P., Saper C.B., Lu J. // *J Comp Neurol.*–2011.–Vol. 519. –p. 933–56.
89. Galvin J.E. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia / Galvin J.E., Pollack J., Morris J.C. // *Neurology.*– 2006.– 67(9). – p. 1605-1611.
90. Garcia-Garcia D. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease / Garcia-Garcia D., Clavero P., et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* –2012.–Vol.39 – p. 1767–77.
91. Girotti F. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol. Neurosurg* / Girotti F., Soliveri P., Carella F., et al. // *Psychiatry* –1988.–Vol.51 – p.1498–1502.
92. Goldman J.G. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations / Goldman J.G., Stebbins G.T., Dinh V., Bernard B., Merkitich D., Detolledo-Morrell L., et al. // *Brain.*–2014.–Vol. 137 (Pt 3)–p.849-59.
93. González-Redondo R. Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study / González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. // *Brain.*–2014.–Vol.137.–p. 2356–67.
94. Gratwicke J. Parkinson's disease dementia: a neural network perspective / Gratwicke J., Jahanshahi M., Foltynie T. // *Brain*–2015–138 (6) –p. 1454-1476.
95. Grossia D. Apathy and related executive syndromes in dementia associated with Parkinson's disease and in Alzheimer's disease / Grossia D., Santangelo G., Barbaruloa A.M. // *Behavioural Neurology.* – 2013–(27).–p. 515–522.
96. Hall H. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain: A Journal Of Neurology [Brain].*–2014. –Sep. –Vol. 137 (Pt 9).–pp. 2493-508.

97. Halliday G. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease / Halliday G., Hely M., Reid W., Morris J.// *Acta Neuropathol*–2008,–Vol.115–p.409–415.
98. Hattori T. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease / Hattori T., Orimo S., Aoki S., Ito K., Abe O., Amano A., et al. // *Hum Brain Mapp* – 2012.–Vol. 33.–p.727-39.
99. Haugarvoll K. The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease / Haugarvoll K., Aarsland D., Wentzel-Larsen T., Larsen J.P.// *Acta Neurol Scand.* – 2005.–Vol.112. – p.386– 390.
100. Hely M.A. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years / Hely M.A, Reid W.G., Adena M.A.// *Mov Disord.* – 2008. –Apr 30.–Vol.23(6).–p. 837-44.
101. Henderson J.M. Parkinson's disease with late Pick's dementia /Henderson J.M., Gai W.P., Hely M.A., Reid W.G., Walker G.L.,Halliday G.M. // *Mov. Disord.* – 2001–Vol.16–p. 311–9
102. Henry J.D. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis / Henry J.D., Crawford J.R. // *J Int Neuropsychol Soc.*–2004.–Vol.. 10.–p. 608-22.
103. Hirono N. Neuropsychiatric features in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease / Hirono N., Mori E., Imamura T., Shimomura T., Hashimoto M. // *Brain Nerve*–1998. – Vol.50.–p. 45–49.
104. Hobson P. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int /Hobson P., Meara J // J Geriatr Psychiatry*–2015–Vol.30–p.1048–1055
105. Hoehn M.M. Parkinsonism: Onset, Progression and mortality / Hoehn M.M., Yarh H.D. // *Neurology.*–1967. – Vol 17.–p. 427-442
106. Huang C. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease / Huang C., Mattis P., Tang C., Perrine K., Carbon M., Eidelberg D. // *Neuroimage.*–2007.–Vol. 34.–p. 714-23.

107. Hughes T.A. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease / Hughes T.A., Ross H.F., Musa S., Bhattacharjee S., Nathan R.N., Mindham RH et al // *Neurology*. – 2000. – Vol.54. – p. 1596–1602.
108. Ibarretxe-Bilbao N. Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia / Ibarretxe-Bilbao N., Ramírez-Ruiz B., Tolosa E., Martí M.J., Valldeoriola F., Bargalló N, et al. // *J Neurol* . – 2008 – vol. 255 – p. 1324-31.
109. Inzelberg R. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. / Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E., Miniowich A., Strugatsky R., Ceravolo R. et al. // *Mov Disord* – 2006 – Vol.21 – p.1375–1379.
110. Janvin C.C. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia / Janvin C.C., Larsen J.P., Aarsland D., Hugdahl K. // *Mov Disord* – 2006 – Vol.21 – p.1343–1349.
111. Janvin C.C. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / Janvin C.C., Larsen J.P., Salmon D.P., Galasko D., Hugdahl K., Aarsland D. // *Mov Disord*. – 2006. – Vol.21 – p. 337–342.
112. Janzen J. The pedunculo-pontine nucleus is related to visual hallucinations in Parkinson's disease: preliminary results of a voxel-based morphometry study / Janzen J., van't Ent D., Lemstra A.W., Berendse H.W., Barkhof F., Foncke E.M.J. // *J Neurol* . – 2012. – Vol. 259. – p.147-54.
113. Johnson D. K. Longitudinal Changes in Cognition in Parkinson's Disease with and without Dementia / D. K. Johnson, James E. Galvin B. // *Dement Geriatr Cogn Disord* – 2011 – Vol.31 – p. 98–108.
114. Jones B.E. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex / Jones B.E. // *Prog Brain Res*. – 2004. – Vol. 145. – p. 157-69.
115. Junqué C. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia / Junqué C., Ramírez-Ruiz B., Tolosa E., Summerfield C., Martí M-J, Pastor P., et al. // *Mov Disord*. – 2005. – Vol. 20. – p. 540-4.

116. Kalaitzakis M.E. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease / Kalaitzakis M.E., Christian L.M., Moran L.B., Graeber M.B., Pearce R.K.B., Gentleman SM. // *Parkinsonism Relat Disord* – 2009 – Vol. 15 – p. 196-204.
117. Kalmbach A. Selective optogenetic stimulation of cholinergic axons in neocortex / Kalmbach A., Hedrick T., Waters J. // *J Neurophysiol.* – 2012. – Vol. 107. – p. 2008-19.
118. Kastner S. Mechanisms of visual attention in the human cortex / Kastner S., Ungerleider L.G. // *Annu Rev Neurosci.* – 2000. – Vol. 23 – p. 315-41.
119. Kehagia A.A. Cognitive impairment in Parkinson's Disease: the dual syndrome hypothesis / Kehagia A.A., Barker R.A. // *Neurodegener. Dis* – 2013. – Vol. 11. – p. 79-92.
120. Kim Y. Cognitive and Neuroanatomical Correlates in Early Versus Late Onset Parkinson's Disease Dementia. *Journal Of Alzheimer's Disease* / Kim Y., Lee D., Cho K.H. // *JAD [J Alzheimers Dis]* – 2016 – Nov 19 – Vol. 55 (2) – p. 485-495
121. Klein J.C. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo / Klein J.C., Eggers C., Kalbe E., et al. // *Neurology.* – 2010 – Vol. 74 – p. 885–92.
122. Kormack F. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia / Kormack F., Aarsland D., Ballard C., Tovee M.J. // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2004 – Vol. 19 – p. 371–377,
123. Korczyn A.D. Vascular Contribution to Dementia in Parkinson's Disease / Korczyn A.D. // *Neurodegenerative Dis* – 2010 – Vol. 7 – p. 127–130
124. Kulisevsky J., Cognitive impairment in Parkinson's disease Tools for diagnosis and assessment / Kulisevsky J., Pagonabarraga J. // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24. – p. 1103-1110.
125. Kurlan R. Quetiapin for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism / Kurlan R., Cumming J., Raman R. et al. // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68 – p. 1356-1363.

126. Kuzis G. Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia / Kuzis G., Sabe L., Tiberti C., Merello M., Leiguarda R, Starkstein S.E. // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.*–1999.–Vol.12–p.265–269.
127. Lee D.G. The cross-sectional and longitudinal relationships between white matter hyperintensities and dementia in patients with Parkinson's disease: A retrospective analysis of 132 patients in a single center *Archives Of Gerontology and Geriatrics* /D. G. Lee // *Arch Gerontol Geriatr.*–2016–Jan-Feb.–Vol. 62–p. 133-7.
128. Lee S.H. Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences? / Seung-Hwan Lee, Sam Soo Kim, Woo-Suk Tae at al. // *Acta Radiol.* –2013. – Vol. 54. –p. 581 -7.
129. Lee S.Y. Dementia-Free Survival and Risk Factors for Dementia in a Hospital-Based Korean Parkinson's Disease Cohor /Lee S.Y., Ryu H.J., Seo J.W. // *Journal Of Clinical Neurology (Seoul, Korea) [J Clin Neurol].*–2016 –Oct –Vol.7–p. 1876
130. Lech R.K.The medial temporal lobe: memory and beyond / Lech R.K., Suchan B. // *Behav Brain Res.* – 2013.– Vol.. 254–p. 45-9
131. Levy G.Combined effect of age and severity on the risk of dementia inParkinson's disease /Levy G., Schupf N., Tang M.X., Cote L.J., Louis E.D., Mejia H.et al // *Ann Neurol.* – 2002. – Vol.51 – p.722–729
132. Lin C.H. Plasma a-synuclein predicts cognitive decline in Parkinson s disease / Lin C.H // *J. Neurosurg. Psychiatry.* – 2016. – Pii: jnnp 2016-314857.doi 10/1136.jnnp – 2016-314857.
133. Litvan I. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease / Litvan I., Mohr E., Williams J., Gomez C., Chase T.N. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1991.–Vol.54 – p. 25–29.
134. Lezak M. D. *Neuropsychology assessment* /M. D. Lezak – NY: University Press. – 1983.– p.768.

135. Luk K.C. Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body – like intracellular inclusion in cultured cells / Luk K.C., Song C., O'Brien P. et al. // PNAS. – 2009 – Vol. 106 – p. 20051-20056.
136. Marder K. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease / Marder K., Tang M.X., Cote L., Stern Y., Mayeux R. // Arch Neurol. – 1995. – Vol. 52 – p. 695 – 701.
137. Marder K. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia / Marder K., Tang M.X., Alfaró B., Mejia H., Cote L., Jacobs D., Stern Y., Sano M., Mayeux R. // Neurology. – 1998. – Vol. 50 – p. 1141– 1143.
138. Marié R.M. Relationships between striatal dopaminergic denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease / Marié R.M., Barré L., Dupuy B., Viader F., Defer G., Baron J.C. // Neurosci Lett. – 1999. – Vol. 260. – p. 77-80.
139. Docherty M. J. Parkinson's Disease Dementia / Mary J. Docherty, David J. Burn // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2010. – p. 292–298.
140. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients / Mattis S. // Geriatr Psychol. – NY.: Grune, Stratton. – 1976.
141. McLin D.E. Induction of behavioral associative memory by stimulation of the nucleus basalis / McLin D.E., Miasnikov A.A., Weinberger N.M. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2002. – Vol. 99. – p. 4002-7.
142. Menon V. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function / Menon V., Uddin L.Q. // Brain Struct Funct. – 2010. – Vol. 214. – p. 655-67.
143. Melzer T.R. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease / Melzer T.R., Watts R., MacAskill M.R., Pitcher T.L., Livingston L., Keenan R.J., et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2012. – Vol. 83. – p. 188-94.
144. Meppelink A.M. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations / Meppelink A.M., de Jong B.M., Renken R., Leenders K.L., Cornelissen F.W., van Laar T. // Brain. – 2009. – vol. 132. – p. 2980-93.

145. Middleton F.A. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits / Middleton F.A., Strick P.L. // *Brain Res Rev* . – 2000. – Vol. 31 – p. 236-50.
146. Minett T.S.C. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia / Minett T.S.C., Thomas A., Wilkinson L.M., et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2003. – 18 – p.988-993.
147. Molloy S.A. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies / Molloy S.A., Rowan E.N., O'Brien J.T., McKeith I.G., Wesnes K., Burn D.J. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol.77. – p.1323-1328.
148. MorrisJ. C. The clinical dementia rating (CDR) currentversion and scoring rules / MorrisJ. C. // *Neurology*. – 1993. – Vol 43. – p. 2412-2414
149. Mosimann U.P. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies / Mosimann U.P., Rowan E.N., Partington C.E., et al. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2006. – Vol.14. – p. 153–160.
150. Noe E. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia / Noe E., Marder K., Bell K.L., Jacobs D.M., Manly J.J., Stern Y. // *Mov Disord*. – 2004. – Vol.19. – p. 60 – 67.
151. Nombela C. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study / Nombela C., Rowe J.B., Winder-Rhodes S.E., Hampshire A., Owen A.M., Breen D.P., et al. // *Brain*. – 2014. – Vol. 137. – 2743-58.
152. Oertel W. Effects of rivastigmine on tremor and other motor symptoms in patients with Parkinson's disease dementia: a retrospective analysis of a double-blind trial and an open-label extension /142Oertel W., Poewe W., Wolters E., et al. // *Drug Saf*. – 2008. – Vol.31. – p. 79-94.
153. Ohara K.Changes of monoamines in post-mortembrains from patients with diffuse Lewy body disease /Ohara K., Kondo N. // *Prog Neuropsychopharmacol.Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 22. – p.311–7.

154. Otero J. L. Dementia with Parkinson's disease Clinical diagnosis, neuropsychological aspects and treatment *Dementia /Otero J. L. // Neuropsychologia* –2008 – December –2(4) – p.261-266
155. Owen A.M. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry/ Owen A.M. // *Neuroscientist.* – 2004. –Vol. 10. – p. 525-37.
156. Pagonabarraga J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease / Pagonabarraga J., Kulisevsky J. // *Neurobiol Dis.* – 2012. – Vol. 46. – p. 590-6.
157. Pan P. Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies / Pan P.L., Shi H.C., Zhong J.G., Xiao P.R., Shen Y., Wu L.J., et al. // *Neurol Sci.* – 2013. – Vol. 34. – p. 613-19.
158. Paolo A.M. Differentiation of the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease with the dementia rating scale /Paolo A.M., Troster A.I., Glatt S.L., Hubble J.P., Koller W.C. // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 1995. – Vol. 8. –p. 184–188.
159. Pedersen K.F. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study /Pedersen K.F., Alves G., Aarsland D., Larsen J.P.// *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* –2009 – Vol.80. – p. 1279–1282.
160. Pereira J.B. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease /Pereira J.B., Junqué C., Martí M-J., Ramirez-Ruiz B., Bargalló N., Tolosa E. // *Mov Disord.* – 2009. – Vol. 24. – p. 1193-9.
161. Perry E.K. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to anti-muscarinic drugs /Perry E.K., Kilford L., Lees A.J., Burn D.J., Perry R.H.// *Ann Neurol.* – 2003 – Vol.54. – p. 235–238.
162. Petersen S.E. The attention system of the human brain: 20 years after /Petersen S.E., Posner M.I. // *Annu RevNeurosci .* – 2012. – Vol. 35. – p. 73-89.
163. Petrova M. Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies / Petrova M., Mehrabian-Spasova S., Aarsland D.// *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders Extra [Dement Geriatr Cogn Dis Extra]* –2015 –May 29 –Vol. 5 (2) – p. 212-20.

164. Piggott M.A. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution / Piggott M.A., Marshall E.F., Thomas N., et al. // *Brain*. – 1999. – Vol. 122. – p.1449–68
165. Pillon B. Explicit memory in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease / Pillon B., Deweer B., Agid Y., Dubois B. // *Arch Neurol*. – 1993. – Vol. 50 – p. 374–379.
166. Pinto L, Goard M.J., Estandian D., Xu M., Kwan A.C., Lee S-H., et al. . Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. / Pinto L, Goard M.J., Estandian D., Xu M., Kwan A.C., Lee S-H., et al. // *Nat Neurosci*. – 2013. – Vol. 16. – p. 1857-63.
167. Poliako E. Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition / Poliako E., O'Boyle D.J., Moore A.P., McGlone F.P., Cody F.W.J., Spence C. // *Brain* . – 2003. – Vol. 126. – p. 2081-92.
168. Ponsen M.M. three dimensional anatomical view of oscillatory resting-state activity and functional connectivity in Parkinson's disease related dementia: an MEG study using atlas-based beamforming / Ponsen M.M., Stam C.J., Bosboom J.L.W., Berendse H.W., Hillebrand A. A // *NeuroImage Clin* . – 2012. – Vol. 2 – p. 95-102.
169. Ray M. Involvement of α_6/α_3 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in neuropsychiatric features of dementia with Lewy bodies: [(125)I]-alpha-conotoxin MIII binding in the thalamus and striatum / Ray M., Bohr I., McIntosh J.M., et al. // *Neurosci Lett*. – 2004. – p. 220–5.
170. Reid W.G.J. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study) / Reid W.G.J., Hely M. A., Morris J. G. L., Loy C., Halliday G. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2011. – Vol.82. – p. 1033.
171. Richard I.H. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease / Richard I.H., McDermott M.P., Kurlan R., et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol.78. – p. 1229-1236.

172. Ridha B.H. Delusion and hallucination indementia with Lewy bodies: worsening with memantine / Ridha B.H., Josephs K.A., Rossor M.N. // *Neurology*. –2005. – Vol.65 – p. 481-482.
173. Reitan, R. & Wolfson, D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery / Reitan, R. & Wolfson, D./ – 1985.
174. Rolinski M. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease /Rolinski M., Fox C, Maidment I., McShane R. // *Cochrane Database Syst Rev* – 2012. – Vol.3. – CD006504.
175. Roman G.C. Vasculardementia: diagnostic criteria forresearch stadies. Report of NINDS-AIREN International Workshop. /Roman G.C.,Tatemichi T.K. et al. // *Neurology*. –1993 –Vol.43 –p.250-260
176. Sampson T.R. Gut microbiota regulate motor deficit and neuroinflammation in a model of Parkinson s disease/ Sampson T.R.,Debelius J.W., Thron T. et al// *Cell* – 2016 – Vol. 167. – №6 – p. 1469 – 1480.
177. Santangelo G.A Neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations / Santangelo G., Trojano L., Vitale C., Ianniciello M., Amboni M., Grossi D., et al. // *Mov. Disord* Sampson T.R. 2007. – Vol. 22 – p. 2418-25.
178. Sarter M. More attention must be paid: the neurobiology of attentionale effort / Sarter M., Gehring W.J., Kozak R. // *Brain Res Rev*. – 2006. – Vol. 51. – p. 145-60.
179. Schrag A.Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality /Schrag A., Ben-Schlomo Y., Brown R, Marsden C.D., Quinn N // *Mov Disord*. – 1998. –Vol.13. –p. 885–894.
180. Selikhova M. A clinicopathological study of subtypes in Parkinson's disease / Selikhova M., Williams D.R., Kempster P.A., et al. A // – *Brain*. – 2009. – Vol.132. – p. 2947–2957.

181. LeeSeung-Hwan Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences? / Seung-Hwan Lee, Sam Soo Kim, Woo-Suk Tae, Seo-Young Lee, Kang Uk Lee // *Acta Radiol* . – 2013. – Vol.54. – p. 581 -7
182. Shibata M. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease / Shibata M., Morita Y., Shimizu T., Takanashi K. // *J Neurol Sci*. – 2009. – Vol.276. –p. 79–83.
183. Shimada H. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET / Shimada H., Hirano S., Shinotoh H., Aotsuka A., Sato K., Tanaka N., et al. // *Neurology*. – 2009. –Vol.. 73. – p. 273-8.
184. Shin S. Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with nondemented Parkinson's disease / Shin S., Lee J.E., Hong J.Y., Sunwoo M-K., Sohn Y.H., Lee P.H. // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2012. –Vol.. 83. – p. 1155-61.
185. Sinforiani E. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease / Sinforiani E., Banchieri L., Zucchella C., Pacchetti C., Sandrini G. // *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. – 2004. – p. 387-91.
186. Song S.K. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status / Song S.K., Lee J.E., Park H-J, Sohn Y.H, Lee J.D., Lee P.H.// *Mov Disord* . – 2011. – Vol. 26 – p. 289-96.
187. Soma S. Modulation-specific and laminar-dependent effects of acetylcholine on visual responses in the rat primary visual cortex / Soma S., Shimegi S., Suematsu N., Tamura H., Sato H. // *PLoS One* . – 2013. –Vol.. 8. – p. 68430.
188. Stam C.J. Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease / Stam C.J., Visser S.L., Op de Coul A.A., De Sonneville L.M., Schellens R.L., Brunia C.H., et al. // *Brain*. – 1993. –Vol.116. – Pt 5. – p. 1139-58.
189. Starkstein S.E. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia / Starkstein S.E., Sabe L., Petracca G., et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. –1996. – Vol.61. – p.381 – 387.
190. Tam C.W.C. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies / Tam

- C.W.C., Burton E.J., McKeith I.G., Burn D.J., O'Brien J.T. // *Neurology*. – 2005. –Vol. 64. – p. 861-5.
191. Tierney M.C. Use of the Rey auditory verbal learning test in differentiating normal aging from Alzheimer's and Parkinson's dementia / Tierney M.C., Nores A., Snow W.G., Fisher R.H., Zorzitto M.L., Reid D.W. // *Psychol Assess* – 1994. – Vol.6. –p. 129–134.
192. Vazey E.M. The emerging role of norepinephrine in cognitive dysfunctions of Parkinson's disease / Vazey E.M., Aston-Jones G. // *Front Behav Neurosci*. – 2012. – Vol. 6. – p. 48.
193. Vilas D., Marti M. J., Botta-Orfila T., Colom-Cadena M, Gelpi E. British Neuropathological Society. Pick's pathology in Parkinson's disease with dementia Neuropathology and Applied Neurobiology /Vilas D., Marti M. J., Botta-Orfila T., Colom-Cadena M, Gelpi E. // *NAN*. – 2012. – Vol. 38. –p. 737–743.
194. Vossius C. The Economic Impact of Cognitive Impairment in Parkinson's DiseaseTheeconomicimpactofcognitiveimpairmentinParkinson'sdisease / Vossius C.,Larsen, J.P.,Janvin C.,Aarstrand D.// *Movement Disorders*. – 2011 –Vol. 26. – no. 8. – p. 1541–1544.
195. Williams-Gray C.H. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort / Williams-Gray C.H., Evans J.R, Goris A., et al.// *Brain*. – 2009. – Vol.132. – p. 2958 – 2969.
196. Williams-Gray C.H. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort / Williams-Gray C.H., Foltynie T., Brayne C.E., Robbins T.W., Barker R.A.// *Brain*. – 2007 – Vol.130. – p.1787 – 1798.
197. Williams D.R. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: aretrospective autopsy study / Williams D.R., Lees A.J. // *Lancet Neurol* . – 2005. –Vol. 4. – p.605-10.
198. Whittington C.J. Memory deficits in Parkinson's disease/ Whittington C.J., Podd J., Stewart-Williams S.// *J Clin Exp Neuropsychol*. – 2006. –Vol. 28. – p. 738-54.

199. Wolozin B. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease / Wolozin B., Wang S.W., Li N.C., Lee A., Lee T.A., Kazis L.E. // BMC Med –2007. – Vol.5. – p.20 –25.
200. Xu Y. Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease / Xu Y., Yang J., Shang H. // Translational Neurodegeneration [Transl Neurodegener] – 2016 – Jun 01 –Vol. 5 –p. 11.
201. Yagi S. Progression from unilateral to bilateral parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET / Yagi S., Yoshikawa E., Futatsubashi M., Yokokura M., Yoshihara Y., Torizuka T., et al. // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51. – p. 1250-7.
202. Zarei M. To investigate the pattern of cortical thinning in Parkinson's disease / Zarei M., Ibarretxe-Bilbao N., Compta Y., et al. // J. Neurol Neurosurg Psychiatry . – 2013. –84. –p. 775–882.
203. Zgaljardic D.J. review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry /Zgaljardic D.J., Borod J.C., Foldi N.S., Mattis P. A //Cogn Behav Neurol. – 2003. – Vol. 16 – p. 193-210.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Модифицированная шкала Хачинского

(модификация Захарова В. В., 2005 год)

1) Гипертоническая болезнь:

0 баллов— сердечно-сосудистой патологии не выявляется,

1балл — артериальная гипертония 1 степени,

2 балла — артериальная гипертония 2степени,

3 балла —артериальная гипертония 3 степени.

2). Стенокадия напряжения:

0 баллов — нет,

1 балл — есть.

3). Инфаркт миокарда:

0 баллов — нет,

1 балл — есть.

4). Мерцательная аритмия:

0 баллов-нет,

1 балл-есть.

5). ХСН:

0 баллов-нет,

1балл-ХСН I степени,

2балла-ХСН II степени,

3 балла- ХСН III степени.

6).ОНМК:

0 баллов-нет,

1 балл- перенесено одно ОНМК,

2 балла-перенесено два ОНМК,

3 балла-3 и более ОНМК.

7).Сахарный диабет

0 баллов -нет,

1 балл -есть.

Выбрать вариант,просуммировать баллы.

Пример использования шкалы

1).Гипертоническаяболезнь:

0 баллов– сердечно-сосудистой патологии не выявляется,

1балл – артериальная гипертония 1 степени,

2 балла – артериальная гипертония 2 степени,

3 балла –артериальная гипертония 3 степени.

2). Стенокадия напряжения:

0 баллов -нет,

1 балл -есть.

3). Инфаркт миокарда:

0 баллов-нет,

1 балл-есть.

4). Мерцательная аритмия:

0 баллов-нет,

1 балл-есть.

5). ХСН:

0 баллов-нет,

1балл-ХСН I степени,

2балла-ХСН II степени,

3 балла- ХСН III степени.

6).ОНМК:

0 баллов-нет,

1 балл- перенесено одно ОНМК,

2 балла-перенесено два ОНМК,

3 балла-3 и более ОНМК.

7).Сахарный диабет

0 баллов -нет,

1 балл -есть.

Сумма 6 баллов.

Приложение В. Клиническая рейтинговая шкала деменции

(англ.: **Clinical Dementia Rating scale — CDR**). Morris J. C. , 1993

0 баллов – нет нарушений

0,5 баллов — «сомнительная» деменция

Память: постоянная незначительная забывчивость, неполное припоминание происшедших событий, «доброкачественная» забывчивость

Ориентировка: полностью ориентирован, могут быть неточности при назывании даты

Мышление: незначительные трудности при решении задач, анализе сходств и различий

Взаимодействие в обществе: незначительные трудности

Поведение дома и увлечения: незначительные трудности

Самообслуживание: нет нарушений

1 балл — легкая деменция

Память: более значительная забывчивость на текущие события, которая мешает в повседневной жизни

Ориентировка: не полностью ориентирован во времени, но всегда правильно называет место; в то же время могут быть трудности самостоятельной ориентировки в малознакомой местности

Мышление: умеренные затруднения при решении задач, анализе сходств и различий, которые обычно не затрагивают повседневную жизнь

Взаимодействие в обществе: утрачена независимость, однако возможно осуществление отдельных социальных функций. При поверхностном знакомстве нарушения могут быть неочевидны

Поведение дома и увлечения: легкие, но отчетливые бытовые трудности, потеря интереса к сложным видам активности

Самообслуживание: нуждается в напоминаниях

2 балла — умеренная деменция

Память: выраженная забывчивость, текущие события не остаются в памяти, сохранены лишь воспоминания о наиболее значимых событиях жизни

Ориентировка: дезориентирован во времени, не полностью ориентирован в месте

Мышление: выраженные трудности при решении задач и анализе сходств и различий, которые оказывают негативное влияние на повседневную активность

Взаимодействие в обществе: утрачена самостоятельность вне дома, однако может вступать в социальное взаимодействие под контролем других лиц

Поведение дома и увлечения: крайнее ограничение интереса, способность к выполнению только наиболее простых видов деятельности

Самообслуживание: нуждается в помощи при одевании, гигиенических процедурах, естественных отправлениях

3 балла — тяжелая деменция

Память: фрагментарные воспоминания о жизни

Ориентировка: ориентирован только в собственной личности

Мышление: решение интеллектуальных задач невозможно

Взаимодействие в обществе: нарушения препятствуют социальному взаимодействию за пределами своего дома

Поведение дома и увлечения: не способен к выполнению бытовых обязанностей

Самообслуживание: постоянно нуждается в уходе, часто отмечается недержание.

Приложение С. Краткая шкала оценки психического статуса

(англ.: Mini-Mental State Examination — MMSE)

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975.

КОГНИТИВНАЯ СФЕРА	ОЦЕНКА (баллы)
1. Ориентировка во времени: Назовите (год), (время года), (месяц), (число), (день недели)	0 - 5

2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5
3.Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, монета	0 - 3
4.Концентрация внимания: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз Либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5
5.Память Припомните 3 слова (см п.3)	0 - 3
6.Речевые функции: Называние предметов (ручка и часы) Повторите предложение: "Никаких если, и или но" 3-этапная команда:"Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол" Прочтите и выполните: "Закройте глаза" Напишите предложение Срисуйте рисунок	0 - 2 0 - 1 0-3 (по 1 баллу за каждое верное действие) 0-1 0-1 0-1
Общий балл	0 - 30

ИНСТРУКЦИЯ

1. Ориентировка во времени. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, день недели, месяц, год и время года. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос "Где мы находимся?" Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. За каждое правильно воспроизведенное слово начисляется 1 балл. Следует предъявлять слова столько, сколько это

необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил, однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, его просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл.

5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.

6. Речевые функции. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично — часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл.

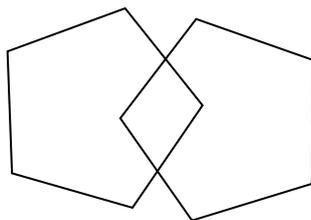
Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в 1 балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное выполнение трех вышеуказанных действий. Каждое действие оценивается в 1 балл.

Дается письменная инструкция (например, «Закройте глаза»), больного просят прочитать ее и выполнить. Инструкция должна быть написана достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги.

Больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение.

Больному дается образец (два перекрещенных прямоугольника с равными углами), который он должен перерисовать на чистой нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. При этом не учитываются искажения фигур, обусловленные тремором.



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. По данным разных исследователей, результаты теста могут иметь следующее значение:

- 28 — 30 баллов - нет нарушений когнитивных функций
- 24 — 27 баллов –преддементные когнитивные нарушения
- 20 — 23 балла- деменция легкой степени выраженности
- 11 — 19 баллов - деменция умеренной степени выраженности
- 0 — 10 баллов- тяжелая деменция

Приложение D. Батарея тестов для оценки лобной дисфункции

(англ.: Frontal Assessment Battery — FAB), Dubois B. et al, 2000.

1. *Концептуализация.* Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?" Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: "Что общего между столом и стулом?" "Что общего между тюльпаном, розой и маргариткой?" Каждое категориальное обобщение (т. е. фрукты, мебель, цветы) оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте - 3, минимальный - 0.
2. *Беглость речи.* Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 6 до 9 - 2 балла, от 3 до 5 - 1 балл, менее 3 - 0 баллов.
3. *Динамический праксис.* Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кость ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кость ставится горизонтально, ладонью вниз). При первых

трех предъявлениях серии больной только следит за врачом, при вторых трех предъявлениях - повторяет движения врача, наконец последующие серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение шести серий движений - 3 балла, трех серий - 2 балла; если сам пациент не справляется, но выполняет три серии совместно с врачом - 1 балл.

4. *Простая реакция выбора.* Дается инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз". Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, персеверативное повторение ритма за врачом - 0 баллов.
5. *Усложненная реакция выбора.* Дается инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы тоже один раз. Если я ударю два раза подряд, Вы ничего не должны делать". Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п.4.
6. *Исследование хватательных рефлексов.* Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае — 0 баллов.

Максимальный показатель данного теста — 18 баллов.

Приложение Е. Корнельская шкала депрессии при деменции
(Cornell Scale for Depression in Dementia)
(SCDD)
(Volk, Wurtz, Sommerfeldt, Kandler & Pflug, 1993).

Тестовые показатели:

А. Аффективные симптомы

- | | |
|---------------------------------------------------|-----|
| 1. Тревога, озабоченность | 012 |
| 2. Печаль, слезливость | 012 |
| 3. Отсутствие реакции на позитивные события | 012 |
| 4. Раздражительность | 012 |

Б. Поведенческие расстройства

- | | |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 5. Возбуждение, беспокойство | 012 |
| 6. Заторможенность (движении, речи, реакции) | 012 |
| 7. Жалобы на физическое состояние | 012 |
| 8. Потеря интереса, отказ от привычных повседневных занятий | 012 |

В. Физические симптомы

- | | |
|--------------------------------------------|-----|
| 9. Снижение аппетита | 012 |
| 10. Потеря веса | 012 |
| 11. Упадок сил, быстрая утомляемость | 012 |

Г. Циклические функции

- | | |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| 12. Суточные колебания настроения | 012 |
| 13. Проблемы засыпания, отход ко сну в более позднее время | 012 |
| 14. Ночные пробуждения | 012 |
| 15. Преждевременные утренние пробуждения | 012 |

Д. Идеаторные нарушения

16. Суицидальные настроения012
17. Снижение самооценки, ощущение вины, самобичевание012
18. Пессимизм012
19. Бред ущерба, болезни или нищеты012

Приложение F. Диагностические критерии лобно-височной лобарной дегенерации

(Neary D. et al., 1998)

I. Обязательные признаки:

- А. Незаметное начало и постепенное прогрессирование.
- Б. Быстрое появление трудностей взаимодействия в обществе.
- В. Ранняя утрата самоконтроля за поведением.
- Г. Эмоциональное уплощение, заметное уже на ранних стадиях заболевания.
- Д. Раннее снижение критики

II. Дополнительные признаки:

А. Поведенческие расстройства:

- 1) неопрятность, несоблюдение личной гигиены;
- 2) снижение гибкости и инертность мышления;
- 3) быстрая отвлекаемость;
- 4) гиперорализм и изменения пищевого поведения;
- 5) стереотипное поведение, персеверации;
- б) импульсивное поведение.

Б. Речевые расстройства:

- 1) уменьшение продуктивности речи:
 - аспонтанная речь, редуцированная до ответов на вопросы;
 - «телеграфный стиль»;
- 2) стереотипии;

- 3) эхолоалия;
- 4) персеверации;
- 5) мутизм.

В. Физикальные признаки:

- 1) оживление примитивных рефлексов (хватательные, рефлекс орального автоматизма, феномен противодержания);
- 2) недержание мочи;
- 3) гипокинезия, ригидность, тремор;
- 4) низкое или лабильное артериальное давление.

Г. Параклинические данные:

- 1) нейропсихологический профиль: когнитивные нарушения лобного характера, отсутствие нарушений памяти или восприятия;
- 2) ЭЭГ: отсутствие специфических изменений;
- 3) нейровизуализация: преимущественная атрофия лобных и/или передних отделов височных долей.

III. Признаки, не противоречащие диагнозу:

- 1) начало до 65 лет, наличие подобного заболевания у родственников первой линии;
- 2) псевдобульбарный паралич, мышечная слабость, фасцикуляции (сочетание с болезнью моторного нейрона отмечается у небольшого числа пациентов).

IV. Признаки, исключаящие диагноз ЛВД:

А. Анамнестические и клинические:

- 1) внезапное начало;
- 2) предшествующая черепно-мозговая травма;
- 3) ранняя выраженная амнезия;
- 4) пространственная дезориентация;
- 5) «разорванность» речи и мышления;

- б) миоклонии;
- 7) парезы и параличи (кроме комплекса «БАС-деменция»);
- 8) мозжечковая атаксия;
- 9) хореоатетоз.

Б. Параклинические:

- 1) нейровизуализация: преимущественная атрофия по: центральных отделов или их функциональный дефицит;
- 2) лабораторные данные, указывающие на системные дисметаболические расстройства или воспалительные заболевания центральной нервной системы, такие как рассеянный склероз, сифилис, СПИД, герпетический энцефалит.

V. Признаки, делающие диагноз ЛВД маловероятным:

- 1) хронический алкоголизм в анамнезе;
- 2) устойчивая артериальная гипертензия;
- 3) наличие в анамнезе сосудистого заболевания.

Приложение G. Шкала прогнозирования скорости прогрессирования деменции при болезни Паркинсона

1. Временной интервал от появления моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции	
Менее 6,5 лет	2балла
От 6,5 лет до 10 лет	1балл
Более 10 лет	0баллов
2. Форма болезни Паркинсона	
Акинетико-ригидная	2 балла
Смешанная	1 балл
Преимущественно дрожательная	0 баллов
3. В тесте «5слов» (B.Dubois, 2002)	

Нарушение отсроченного воспроизведения слов, не улучшающееся после введения семантической подсказки	2 балла
Отсроченное воспроизведение улучшается, но пациент не воспроизводит 5 слов	1 балл
Пациент после подсказки воспроизводит все 5 слов	0 баллов
4. В тесте «Направленные категориальные и литеральные ассоциации» меньшее количество литеральных ассоциаций, чем фонематических.	1 балл
6. Нарушение запоминания предложения	1 балл

От 0 до 4 баллов — медленное прогрессирование деменции (до 1 балла по MMSE за 18 месяцев).

От 5 до 8 баллов — быстрое прогрессирование деменции ($4,4 \pm 3,4$ балла в по MMSE за 18 месяцев).