

На правах рукописи

ШИПИЛОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИМПУЛЬСИВНО-
КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

14.01.11- нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Катунина Елена Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Федорова Наталия Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Смоленцева Ирина Геннадьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, начальник лечебно-реабилитационного центра

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) и ассоциированные с ними поведенческие нарушения привлекают внимание исследователей в течение последних 10 лет в связи с их относительно частой встречаемостью и тесной взаимосвязью с заместительной дофаминергической терапией [Федорова Н.В. и соавт., 2017; Katunina E., Titova N., Chaudhuri K., 2017; Lim S.Y., 2009]. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости ИКР у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) остается неоднозначной и варьирует в широких пределах - от 3,5% до 42,8% [Antonini A. и соавт., 2017; Sarathchandran P. и соавт., 2013]. Данные расстройства могут приводить к разрушительным последствиям, включая финансовый крах, развод, увольнение с работы, нарушение общественной деятельности, антисанитарные условия жизни и соматические осложнения. Симптомы ИКР часто пропускают в клинической практике, поскольку их довольно трудно распознать на начальных этапах. Пациенты и их родственники не связывают развитие поведенческих нарушений с приемом дофаминергических препаратов и поэтому не рассказывают об этих расстройствах [Wong S.H. и соавт., 2007]. Кроме того, из-за чувства стыда и неловкости пациенты не хотят обсуждать подобные проблемы с врачом. Вместе с тем, развитие данных поведенческих расстройств значительно ухудшают показатели повседневной активности и качества жизни больных БП, способствуют усугублению психологического стресса, депрессии, тревоги и нарушений сна.

Цель исследования. Оценить частоту и особенности импульсивно-компульсивных расстройств у больных БП, получающих дофаминергическую терапию.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и структуру поведенческих расстройств у пациентов, страдающих БП, на фоне дофаминергической терапии, а также у больных с впервые диагностированной БП после постановки диагноза и в течение первого года лечения.
2. Провести корреляционный анализ между наличием ИКР, эмоционально-аффективными нарушениями и расстройствами сна (трудности при засыпании, фрагментация сна, повышенная дневная сонливость, нарушения поведения в фазу быстрого сна, синдром беспокойных ног (СБН)) и оценить качество жизни пациентов, страдающих БП и ИКР.
3. Выявить наиболее значимые факторы риска ИКР при БП.

4. Оценить личностный профиль и структуру импульсивности у пациентов с БП, страдающих ИКР.

5. Исследовать распределение аллелей и генотипов генов, вовлеченных в патогенез БП и ИКР (ген *DBH* (замены rs1611115, rs141116007 и rs2097629), *MAOA* (полиморфизм длинных повторов - VNTR), *DRD2* (rs6275, rs1799732), *BDNF* (rs2049046, rs6265)).

Научная новизна

В работе впервые на российской популяции изучены ИКР у пациентов с недавно диагностированной БП, а также частота развития ИКР в течение первого года приема дофаминергической терапии.

Впервые было исследовано влияние личностных характеристик больных БП на развитие ИКР. Выявлен тип темперамента, эмоциональной устойчивости, психологический портрет и структура импульсивности у пациентов с ИКР при БП.

Детально проанализированы эмоционально-аффективные нарушения и расстройства сна у больных БП, течение которых осложнилось ИКР. В работе показан высокий уровень и частота депрессии и личностной тревожности у пациентов с БП и ИКР, преобладание в структуре депрессии тяжелых форм у рассматриваемых больных. У лиц с БП и ИКР чаще выявляются нарушения сна в виде трудностей при засыпании, фрагментации и снижение эффективности сна.

Впервые на российской популяции проведено клинико-генетическое исследование пациентов с БП и ИКР. Выявлена ассоциация аллеля С полиморфизма rs6275 с доминантной моделью наследования гена *DRD2* 11q23 939T>C His313His Exon-7 с развитием ИКР у больных БП.

Теоретическая и практическая значимость работы

QUIP-опросники и диагностические критерии ИКР целесообразно использовать в качестве скрининг-тестирования с целью выявления группы риска пациентов, нуждающихся в углубленном нейropsychологическом обследовании и своевременной коррекции коморбидных с ИКР состояний.

Учитывая высокую значимость личностного профиля пациентов с БП в развитии ИКР, определение психотипа, эмоциональной устойчивости и структуры импульсивности позволит скорректировать дофаминергическую терапию при лечении данной категории больных с целью предотвращения развития ИКР.

Проведенный генетический анализ с выявленной ассоциацией полиморфизма rs6275 гена *DRD2* позволяет определить дополнительные потенциальные клинико-генетические факторы риска развития ИКР у пациентов с БП, а также показания к дифференцированному лечению и осуществлению профилактики данных расстройств.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологических отделений ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», а также в процесс лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов и слушателей на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости ИКР у пациентов с БП в российской популяции составляет 20,2%. Наиболее часто встречаются патологическое переедание и расстройства, связанные с выполнением и простых, и организованных видов деятельности.

2. Факторами риска развития ИКР являются молодой возраст БП, курение в настоящее время и/или в анамнезе, такие индивидуально-личностные характеристики пациента, как высокая импульсивность, ориентация на внутренний субъективный мир, творческое мышление и художественные способности.

3. ИКР оказывают существенное влияние на выраженность эмоционально-аффективных расстройств и нарушений сна.

4. У пациентов с БП генотипы СТ+СС для полиморфизма rs6275 гена *DRD2* при котором аллель С – доминантный, а аллель Т – рецессивный, повышают риск развития ИКР ($p=0,022$) с оценкой $OR=2,85$ (95%, $CI=1,04-7,81$).

Апробация работы

Основные положения научной квалификационной работы были представлены на 21-м международном конгрессе по БП и другим двигательным расстройствам (Канада, Ванкувер, 2017 год) в виде постерного доклада и на 3-м конгрессе Европейской Академии неврологии (Голландия, Амстердам, 2017).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №15 от 11.12.2018).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: из них 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования. Диссертант выполнял клиническое и нейропсихологическое обследование пациентов и забор венозной крови для последующего генетического анализа. Автор освоил нейропсихологические методы исследования, использованные в работе, выполнил статистический анализ и описание результатов клинических и генетических исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 223 страницах, включает 7 глав: обзор литературы, описание материала и методов, 5 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, клинические примеры, библиографический указатель, содержащий 290 источников (36 отечественных и 254 зарубежных) и список сокращений. Диссертация содержит 50 таблиц, 26 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

На базе неврологических отделений ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова и консультативного кабинета по экстрапирамидной патологии ОНО ЦАО г. Москвы был проведен скрининговый опрос 386 пациентов с БП, удовлетворяющих клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества БП Великобритании [Gibb W.R., 1988], с помощью краткого и полного опросников ИКР при БП (QUIP-Short и QUIP-Full) [Weintraub D. и соавт., 2009, 2012]. Симптомы поведенческих расстройств были выявлены у 78 человек (20,2%).

Для набора пациентов использовались критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения: возраст старше 40 лет, прием дофаминергической терапии (для лиц группы контроля обязательным условием являлся прием агонистов

дофаминовых рецепторов (АДР) в течение не менее 3 лет), согласие больного на участие в исследовании и подписание им информированного согласия.

Критерии исключения: деменция любой степени тяжести (критерии DSM-IV [American Psychiatric Association, 2000], общий балл по MMSE < 24).

После применения критериев включения и исключения, из 78 человек был отобран 51 кандидат на формирование основной группы больных. Рассматриваемые пациенты дополнительно оценивались по критериям диагностики каждого в отдельности типа ИКР, по результатам которых, у 2 человек наличие рассматриваемых поведенческих нарушений не подтвердилось. Таким образом, основную группу составили больные БП, страдающие ИКР согласно результатам скрининговых QUIP-опросников и расширенных диагностических критериев, в количестве 49 человек.

Группу контроля составили 36 пациентов с БП без поведенческих расстройств.

Дополнительно было проанализировано 103 пациента с целью оценки частоты встречаемости и структуры ИКР у больных с впервые диагностированной БП, еще не получавших дофаминергическую терапию (группа *de novo*, $n = 50$), и у пациентов, получавших дофаминергическую терапию не более 1 года ($n=53$). Через 1 год после начала приема дофаминергических препаратов пациенты приглашались на повторный осмотр.

Методы исследования

Для стандартизации полученных сведений была использована регистрационная карта больного, которая включала в себя данные о возрасте, профессии, пол, семейное положение, уровень и продолжительность образования, возраст развития БП, форму и стадию заболевания, сторону дебюта, продолжительность заболевания и лечения, принимаемую пациентом в настоящее время дофаминергическую терапию. Из факторов риска фиксировались курение, злоупотребление алкоголем, семейный анамнез ИКР. Отдельно оценивалось наличие СБН.

В качестве дополнительных критериев диагностики ИКР использовались: для подтверждения патологической игромании и компульсивного переедания - критерии DSM-IV [American Psychiatric Association, 2000], гиперсексуальности - критерии V. Voon и соавт. (2004), компульсивного совершения покупок – критерии S. McElroy и соавт. (1994), пандинга и хоббизма – критерии A. Evans и соавт. (2004), дофаминового дисрегуляторного синдрома (ДДС) - критерии G. Giovannoni и соавт. (2000).

С целью количественной оценки выраженности симптомов и тяжести БП использовалась шкала Хен и Яра [Hoehn M., Yahr H., 1967], Унифицированная рейтинговая шкала БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS), 3 версия [Fahn S. и соавт., 1987].

Качество жизни пациентов изучали с помощью самоопросника качества жизни больных БП (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39 — PDQ-39) [Peto V. и соавт., 1995].

С целью исключения пациентов, имеющих выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, использовалась краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination) [Folstein M. и соавт., 1980].

Эмоционально-аффективные расстройства выявляли с помощью Гериатрической шкалы депрессии (ГШД) [Sheikh J., Yeasavage J., 1986], шкалы тревоги Спилбергера (Spielberger C., 1983) и критериев диагностики депрессии и тревоги согласно МКБ-10 (<http://mkb-10.com>).

С целью оценки нарушений сна использовалась шкала нарушений сна при БП – Sleep disorders in Parkinson's disease – PDSS-2 [Chaudhuri K. и соавт., 2002], шкала дневной сонливости Epworth [Johns M. и соавт., 1991], скрининговый опросник на наличие нарушений поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (БДГ) – REM Sleep Behavior Disorder Screen Questionare (RBDSQ) [Stiasny-Kolster K. и соавт., 2007].

Уровень импульсивности оценивался по шкале импульсивности Баррата - The Barratt Impulsiveness Scale – 11 [Patton J. и соавт., 1995].

С целью определения темперамента использовался личностный опросник Ганса Айзенка [Райгородский Д.Я., 1998].

Для унифицированной оценки дозы дофаминергических препаратов использовался показатель суточной эквивалентной дозы леводопы (Levodopa equivalent daily dose - LEDD) по Tomlison C. [Tomlison C. и соавт., 2010].

Генетическое обследование. Молекулярно-генетические исследования проводились сотрудниками кафедры генетики биологического факультета Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

Лабораторное обследование включало забор венозной крови у пациентов основной и контрольной групп с последующим выделением ДНК из образцов цельной крови с использованием магнитных частиц (набор Magna™ DNA Prep 200, производитель ООО «Лаборатория Изоген», Москва). Анализ аллельного состояния генов проводился с

использованием методов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР): ПЦР-ПДРФ (ПЦР и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР). ПЦР проводили с использованием наборов реагентов HS Taq ДНК полимеразы и ScreenMix-HS (производство ЗАО «Евроген», Москва) и прибора T100 (Bio-Rad, USA). Рестрикционный анализ продуктов ПЦР проводили согласно условиям производителя экзонуклеаз рестрикции (НПО «Сибэнзим», Новосибирск). Результаты ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР анализировали в 2% агарозном геле.

Статистический анализ

Статистическая обработка клинических данных проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21. Для сравнения двух независимых выборок по уровню количественных признаков использовался критерий Уитни-Манна. С целью оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных признаков использовался критерий χ^2 (при необходимости показатель рассчитывался с поправкой Йейтса или с использованием точного критерия Фишера). Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска использовался показатель относительного риска (RR) с оценкой значения границ 95% доверительного интервала. Выводы считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи количественных и порядковых признаков проводилась с помощью корреляционного анализа.

Для оценки ассоциации исследованных генетических замен использовали точный двусторонний критерий Фишера (Fi), позволяющий сравнивать выборки небольшого размера, и критерий Пирсона (тест χ^2). При описании взаимосвязи номинальных переменных использовался расчет отношения шансов (OR - Odds Ratio) и его 95% доверительный интервал. Расчёты проводили в пакете программ WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) [Abramson J., 2011]. Выбор моделей наследования (доминантная или рецессивная) производился в соответствии с критерием Акаике (AIC).

Выявление ассоциированных с признаком комплексных генотипов проводили с использованием программы анализа полигенных данных APSampler v3.6 [Favorov A., 2005], в которой помимо наиболее распространённых статистических тестов (точный тест Фишера (односторонний), p-value поправки Бонферрони и FDR) реализован алгоритм пермутационного теста, что позволяет анализировать ассоциации даже в небольших по объёму выборках.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона

Среди 386 пациентов с БП (как у больных с впервые диагностированной БП, так и последовательных больных БП) симптомы ИКР по результатам QUIP-опросников выявлены у 78 человек (20,2%). Патологическое переедание было обнаружено у 40 (10,36%), компульсивное совершение покупок - у 23 (5,95%), хоббизм — у 18 (4,7%), гиперсексуальность — у 18 (4,66%), пандинг — у 15 (3,9%), патологическая игра — у 13 (3,37%), ДДС — у 6 (1,55%), сочетанные расстройства, включающие выполнение и простых, и организованных видов деятельности — у 4 (1%) (рисунок 1).

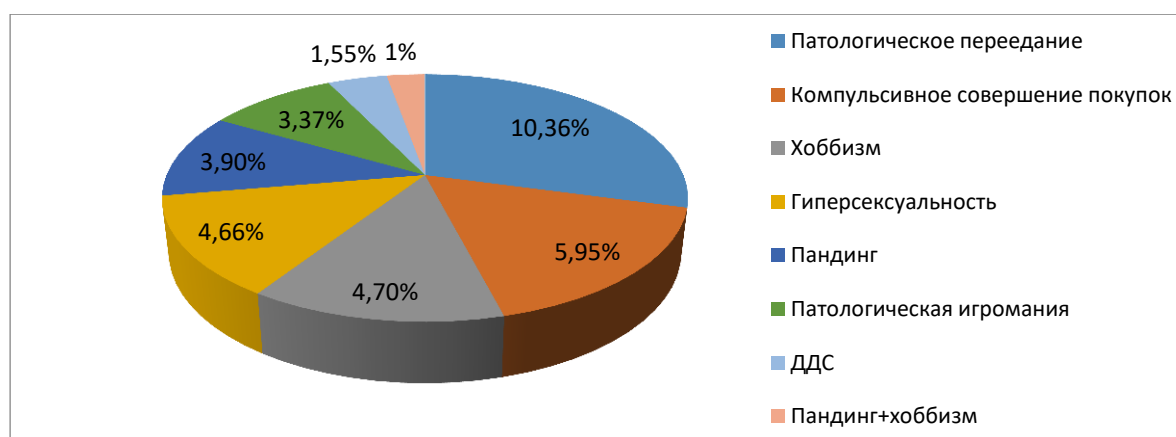


Рисунок 1. Структура ИКР у пациентов с БП по результатам QUIP-опросников (n=386).

После выявления ИКР QUIP-опросниками и применения критериев включения и исключения, с целью подтверждения данных поведенческих расстройств для кандидатов на формирование основной группы, использовались диагностические критерии каждого в отдельности типа ИКР. Структура ИКР по данным двух диагностических методов значительно расходится (рисунок 2).

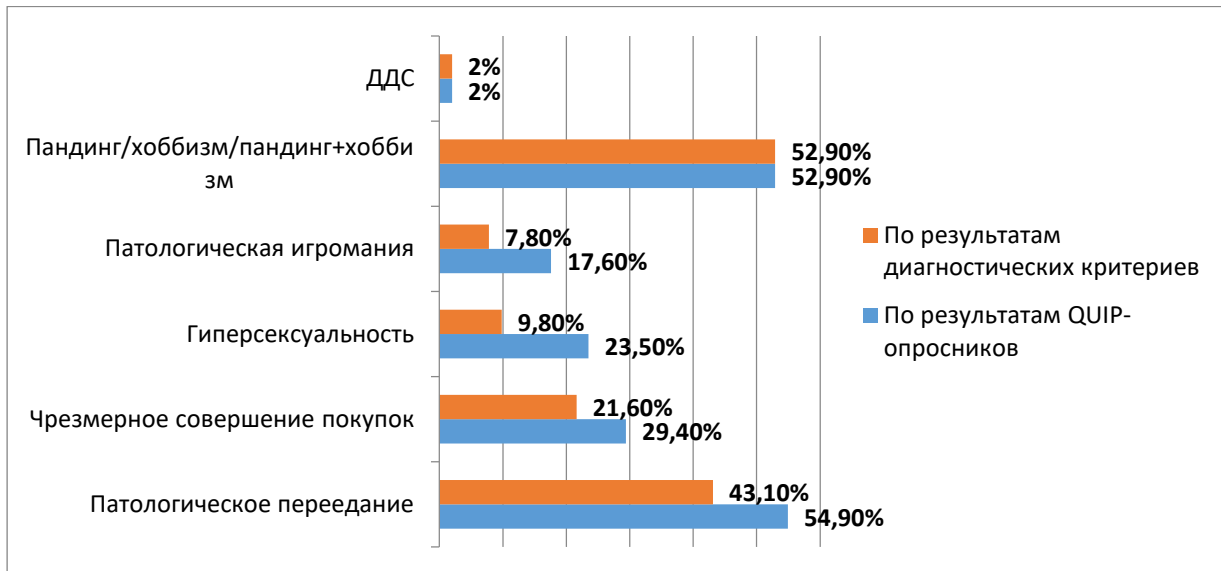


Рисунок 2. Сравнение частоты встречаемости каждого поведенческого нарушения по результатам QUIP-опросников и диагностическим критериям у 51 пациента, опрошенных с помощью этих двух методов исследования (n=386).

Наибольшая разница в диагностике ИКР по данным QUIP и специфическим критериям получена при выявлении гиперсексуальности (12 vs 5 человек), патологического переедания (28 vs 22 человек) и игромании (9 vs 4 человек). Частота встречаемости пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм и ДДС оказалась сопоставима.

В связи с этим, целесообразно предложить введение понятий о степени выраженности ИКР. ИКР «легкой степени», выявленные посредством мягких скрининговых QUIP-опросников, не подтвердившихся диагностическими критериями, и ИКР «тяжелой степени», находящих отражение в положительных критериях. При этом следует учесть, что данная стратификация не может быть применена по отношению к пандингу/хоббизму/пандинг+хоббизм и ДДС в связи со схожестью выявления и подтверждения данных расстройств рассматриваемыми методами. Возможно, это происходит вследствие того, что авторские критерии более жесткие (в связи с расширенным спектром вопросов и необходимостью более длительного сохранения поведенческих нарушений для их подтверждения) и предназначены для тех ИКР, которые в большей степени дискомфортны для пациента и которые наносят больший вред ему самому и окружающим, требуя экстренной компенсации. В то время как ИКР, выявленные посредством скрининговых опросников, зачастую требуют преимущественно пристального внимания, наблюдения и не всегда экстренного терапевтического вмешательства.

В проведенном исследовании комбинации ИКР встречались реже, по сравнению с ИКР в изолированном виде. Данные результаты совпадают по двум примененным диагностическим методам. Частота встречаемости сочетанных видов ИКР уменьшается с увеличением количества поведенческих расстройств у одного пациента.

Самой частой парной комбинацией являлось чрезмерное совершение покупок+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (44,4% встречаемости данной пары ИКР среди пациентов с сочетаниями двух типов поведенческих расстройств по результатам диагностических критериев и 19% - по результатам QUIP). Самым распространенным сочетанием трехкомпонентных комбинаций ИКР оказались патологическое переедание+компульсивное совершение покупок+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (50% по данным QUIP-опросников среди выявленных пациентов с трехкомпонентной терапией, 66,7% - по диагностическим критериям).

С целью оценки частоты и структуры ИКР у пациентов с БП на фоне приема дофаминергической терапии через 1 год лечения, были проанализированы 50 человек с впервые диагностированной БП, и 53 пациента, которые на момент отбора уже получали дофаминергическую терапию не более 1 года и не имели ИКР. У 2 больных из 50 (4%) в группе с впервые диагностированной БП были выявлены симптомы ИКР до начала приема дофаминергической терапии. У пациентов с впервые диагностированной БП определялись такие типы ИКР как пандинг и пандинг+патологическое переедание, причем данные расстройства были выявлены лишь скрининговыми методами. Возможно, эти расстройства имели «легкую» степень и с большой вероятностью не подтвердились бы диагностическими критериями.

У 2 обследованных больных (2% из оставшихся 101 пациента рассматриваемой группы) после назначения дофаминергической терапии в течение 1-го года лечения развились ИКР (у 1% - на фоне приема АДР, у 1% - леводопасодержащих препаратов). У 99 из 101 пациента спустя первый год терапии ИКР не развились. Таким образом, дофаминергическая терапия в течение первого года ее приема пациентами с БП увеличивает вероятность развития ИКР в 1,03 раза ($RR=1,03,95\%, CI=0,148-7,17$).

Клинико-неврологическая характеристика больных

Был проведен анализ социально-демографических показателей пациентов основной и контрольной групп (таблица 1).

Таблица 1.

Анализ социально-демографических показателей пациентов с БП с/без ИКР.

Социально-демографический показатель	Основная группа (n=49)	Группа контроля (n=36)
Женский пол, %	53,1	50
Возраст, лет	65,8±8	70,6±5,9*
- возраст мужчин	65,9±8,3	68,9±6,3
- возраст женщин	65,7±7,8	72,4±5,1*
Высшее образование, %	83,7	88,9
Возраст пациентов с высшим образованием, лет	65,1±7,8	70,8±5,6*
Средне-специальное образование, %	16,3	11,1
Возраст пациентов со средним образованием, лет	69,1±8,8	67,8±4,3 года
Продолжительность обучения, лет	15,9±3	15,8±3,6

* p<0,05

В двух сравниваемых группах не было существенных отличий по полу, уровню образования и продолжительности обучения ($p>0,05$). Пациенты основной и контрольной групп статистически достоверно отличались по возрасту ($p<0,05$), преимущественно за счет лиц, страдающих гиперсексуальностью, чрезмерным совершением покупок, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и ДДС ($p<0,05$).

Среди пациентов, страдающих гиперсексуальностью, компульсивным совершением покупок, патологической игроманией и пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, лиц мужского пола наблюдалось больше, чем женского, однако разница не достигла статистической достоверности ($p>0,05$). Выявлено, что у женщин в 2,75 раза чаще развивается патологическое переедание ($RR=2,75$, 95%, $CI= 1,07-7,1$).

В нашем исследовании впервые проанализирован тип деятельности у лиц с БП с/без ИКР. Согласно типологии профессий Е.А. Климова [9], выделяется 5 объектов труда, с которыми связан человек: природа, техника, человек, художественный образ, знаковая система. Распределение больных обеих групп по типам профессий, полу и возрасту отражено в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение больных основной и контрольной групп по типам профессий.

Тип профессии	Количество человек (% от общего количества человек группы)				Возраст	
	Основная группа (n=49), 100%	м/ж, чел	Группа контроля (n=36), 100%	м/ж, чел	Основная группа (n=49)	Группа контроля (n=36)
Человек-техника	17 (34,7%)	10/7	13 (36,1%)	7/6	66,6±8,7*	71,8±4,2

Человек-человек	10 (20,4%)	2/8	9 (25%)	3/6	69,2±7,5	72,9±6,1
Человек-знаковая система	10 (20,4%)	5/5	10 (27,8%)	7/3	61,3±7,8	65,4±6,7
Человек-художественный образ	12 (24,5%)	6/6	1 (2,8%)	0/1	66,4±6,9*	80
Человек-природа	0	0	3 (8,3%)	1/2	0	67±1,4

* $p < 0,05$ по сравнению с возрастом пациентов группы контроля

Получены достоверные данные о том, что люди, профессия которых классифицируется как тип «человек-художественный образ», достоверно чаще страдают ИКР, нежели пациенты других профессий ($p < 0,05$).

Рассматривая влияние алкоголизма на развитие каждого в отдельности типа ИКР, выявлено, что пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь, статистически достоверно чаще страдали чрезмерным совершением покупок ($p < 0,05$). Курение в настоящее время и/или в анамнезе, а также его продолжительность, статистически достоверно связано с развитием ИКР ($p < 0,05$).

Клинические характеристики БП, эмоционально-аффективных нарушений и расстройств сна у пациентов с БП обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Клинические характеристики БП, эмоционально-аффективных нарушений и расстройств сна у пациентов с БП обеих групп.

Характеристика		Основная группа (n=49)	Группа контроля (n=36)
PDQ-39, балл		36,3±16,3	33,6±17,7
Шкала Хен-Яра, балл		2,2±0,5	2,5±0,5*
Правосторонний дебют БП, %		55,1	69,4
UPDRS	Часть 1	10,3±4,2	2,7±2*
	Часть 2	17,9±7,2	12,8±4,8
	Часть 3	3,7±2,1	19,1±6,4*
	Часть 4	1,2±1,3	1,7±1,9
Сумма баллов по шкале UPDRS		33,4±11,9	36,3±12,2
ГШД, общий балл		12,6±6,9	9,5±4,5*
- мужчины		10,9±6,4	8,8±4,6
- женщины		14,1±6,9	9,8±4,5*
Шкала тревоги Спилбергера	Реактивная тревожность	36,5±9,3	34±7,8
	Личностная тревожность	47,7±10,6	42,4±9,8*
Шкала дневной сонливости Epworth, балл		8,2±4,9	7,7±3,9

RBDSQ, балл	5,3±2,8	4,7±2,7
PDSS-2, балл	17,8±10,2	13±7,9*
СБН, n (%)	14 (28,6%)	10 (27,8%)

* $p < 0,05$

Достоверных отличий по уровню качества жизни по шкале PDQ-39 у пациентов обеих групп не выявлено ($p > 0,05$). Показатели шкалы PDQ-39 во многом зависели от LEDD ($r = 0,216$, $p = 0,05$), уровня депрессии ($r = 0,608$, $p < 0,01$), суммарного значения нарушений двигательной активности по шкале UPDRS ($r = 0,587$, $p < 0,01$), нарушений сна в фазу с БДГ ($r = 0,276$, $p < 0,01$), уровнем реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) ($r = 0,426$, $p < 0,01$ и $r = 0,476$, $p < 0,01$, соответственно), уровнем импульсивности ($r = 0,246$, $p < 0,05$) и нейротизма ($r = 0,384$, $p < 0,01$).

Большая выраженность двигательных расстройств БП у пациентов группы контроля, согласно 3 части шкалы UPDRS и шкале Хен-Яра, а также сопоставимость рассматриваемых групп по уровню качества жизни по шкале PDQ-39, возможно, объясняется тем, что для данных больных использовался более жесткий критерий по длительности приема АДР (не менее 3 лет), в то время как пациенты основной группы включались в исследование независимо от длительности приема противопаркинсонических препаратов (ППП) при наличии ИКР. Данный дизайн использовался с целью набора наиболее достоверных пациентов с БП, течение которой не отяготилось поведенческими расстройствами, и последующим их генетическим сравнением с пациентами с ИКР.

Соотношение больных с БП и ИКР и лиц с БП без ИКР по ведущему двигательному симптому БП (дрожательный/акинетико-ригидный компонент) также оказалось практически идентичным (52,9% и 47,1% для пациентов основной группы, 52,6% и 47,4% для группы контроля, соответственно), что отражает отсутствие связи этого показателя с развитием поведенческих расстройств ($p > 0,05$).

У пациентов с БП, страдающих поведенческими расстройствами, уровень депрессии достоверно выше ($p < 0,05$). Значения депрессивного синдрома статистически достоверно выше у женщин с ИКР, по сравнению с женщинами без ИКР ($p < 0,05$).

Депрессивное расстройство диагностировано у 32 (65,3%) лиц основной группы. При этом депрессия легкой степени тяжести наблюдалась у 25 человек (51%), а депрессия тяжелой степени тяжести – у 7 (14,3%). У 17 пациентов с БП и ИКР (34,7%) не было выявлено симптомов депрессивного расстройства.

Пациенты контрольной группы, согласно значениям ГШД, распределялись следующим образом: у 18 больных из 36 (50%) не было выявлено симптомов депрессивного расстройства, у 18 (50%) - диагностирована депрессия легкой степени тяжести. Не наблюдалось ни одного пациента с БП без ИКР с тяжелой депрессией.

Наибольший уровень депрессии наблюдался у лиц, страдающих патологическим перееданием ($14,4 \pm 6,4$ баллов, $p < 0,05$ по сравнению с пациентами группы контроля).

Уровень депрессии по ГШД во многом определялся степенью двигательных нарушений по шкале UPDRS, часть 3 ($r = 0,371$, $p < 0,01$), уровнем качества жизни больных по PDQ-39 ($r = 0,608$, $p < 0,01$), выраженностью тревожных расстройств (как с РТ, так и с ЛТ: $r = 0,515$, $p < 0,01$ и $r = 0,625$, $p < 0,01$, соответственно), нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r = 0,6$, $p < 0,01$), LEDD ($r = 0,346$, $p < 0,01$). С продолжительностью обучения пациентов с БП получена отрицательная корреляция ($r = -0,252$, $p < 0,05$).

Пациенты с БП, страдающие ИКР, имеют достоверно больший уровень ЛТ ($p < 0,05$). Уровень ЛТ у женщин с БП, страдающих поведенческими расстройствами, выше по сравнению с мужчинами, страдающими БП и ИКР ($p < 0,05$). У женщин группы контроля уровень РТ и ЛТ выше, чем у мужчин с БП и без ИКР ($p < 0,05$).

Наибольший уровень РТ наблюдается у пациентов, страдающих гиперсексуальностью ($43 \pm 9,6$ баллов, $p < 0,05$). Уровень ЛТ наиболее выражен у больных с патологическим перееданием ($51,3 \pm 9,6$ баллов, $p < 0,05$).

Показатели РТ и ЛТ положительно коррелировали с суммарным баллом по шкале UPDRS ($r = 0,308$, $p < 0,01$ и $r = 0,246$, $p < 0,05$, соответственно), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r = 0,399$, $p < 0,01$ и $r = 0,414$, $p < 0,01$), с уровнем качества жизни по шкале PDQ-39 ($r = 0,426$, $p < 0,01$ и $r = 0,474$, $p < 0,01$). С продолжительностью обучения получены отрицательные корреляции ($r = -0,254$, $p < 0,05$ и $r = -0,329$, $p < 0,01$). Показатели ЛТ также положительно коррелировали с подшкалой настроения и поведения (часть 1 шкалы UPDRS) ($r = 0,523$, $p < 0,01$) и с уровнем депрессии по результатам ГШД ($r = 0,625$, $p < 0,01$).

По результатам PDSS-2, выявлено, что у пациентов с БП и ИКР нарушения сна выражены в большей степени по сравнению с пациентами с БП без ИКР ($p < 0,05$).

По уровню дневной сонливости наблюдается тенденция к тому, что у данных больных также чаще развивается значительная и резкая дневная сонливость, расстройства сна в фазу с БДГ ($p > 0,05$).

Пациенты, страдающие пандингом, чаще имеют нарушения поведения в фазу сна с БДГ по сравнению с другими типами ИКР (44,4%). Далее в порядке убывания

встречаемости данных расстройств следуют патологическое переедание (36,4%), игромания (25%), гиперсексуальность (20%) и чрезмерное совершение покупок (18,2%).

Нейропсихологический статус и оценка импульсивности у пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами

Проведя анализ личностного профиля пациентов согласно шкале Айзенка, выявлено, что по показателю экстраверсии/интроверсии обе группы согласуются по результатам ($p>0,05$) и относятся преимущественно к средним значениям шкалы; обнаруживается незначительная тенденция к интровертированному типу личности у пациентов с ИКР. Однако уровень нейротизма у пациентов основной группы статистически достоверно выше, чем у больных группы контроля ($13,1\pm4,5$ vs $9,9\pm4$, $p<0,05$).

Большее количество больных БП и ИКР относились к эмоционально неуравновешенному типу личностей с высоким уровнем нейротизма и ориентацией на внутренний субъективный мир, соответствующий меланхолическому темпераменту. Далее по частоте встречаемости располагался флегматичный тип темперамента, для которого характерны невысокие показатели нейротизма и интровертированность, сангвинический (относящийся к экстравертированному типу с низким нейротизмом) и холерический. Большую часть пациентов контрольной группы составили флегматики (рисунок 3).

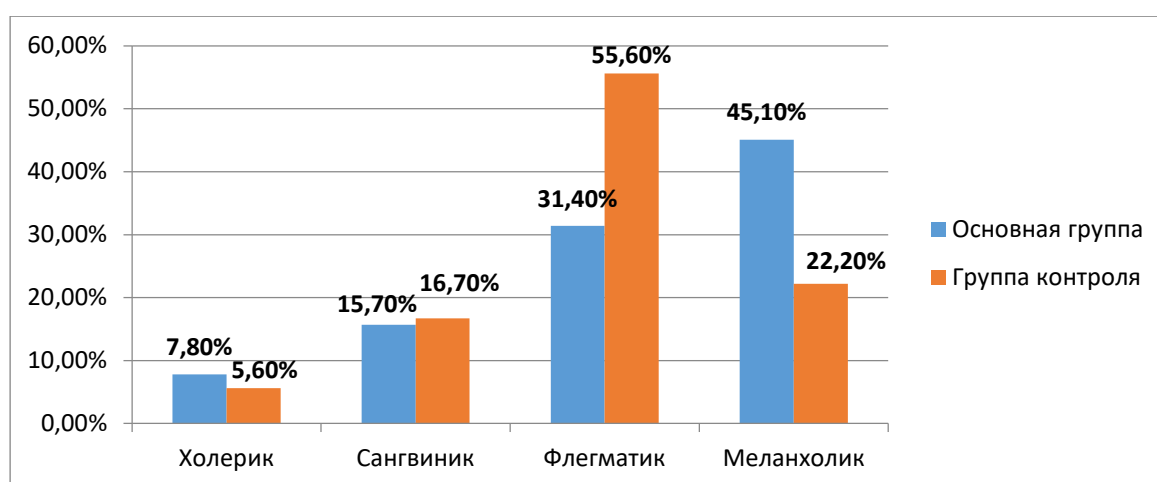


Рисунок 3. Распределение пациентов обеих групп согласно типам темперамента.

Статистически достоверные различия по уровню нейротизма с группой контроля получены для лиц, страдающих чрезмерным совершением покупок, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и патологическим перееданием ($p<0,05$).

Выявлена отрицательная корреляция уровня экстраверсии с депрессией ($r=-0,228$, $p<0,05$), с первой частью шкалы UPDRS ($r=-0,230$, $p<0,05$), и с уровнем тревожности ($r=-0,329$, $p<0,01$).

Нейротизм отрицательно коррелирует с продолжительностью обучения ($r=-0,219$, $p<0,05$), а положительно - с 1 частью шкалы UPDRS ($r=0,306$, $p<0,01$), шкалой PDQ-39 ($r=0,384$, $p<0,01$), уровнем депрессии ($r=0,557$, $p<0,01$), тревоги ($r=0,346$, $p<0,01$ и $r=0,516$, $p<0,01$ соответственно для РТ и ЛТ), нарушениями двигательной сферы по шкале UPDRS ($r=0,477$, $p<0,01$), уровнем импульсивности по шкале Баррата ($r=0,419$, $p<0,05$).

Согласно теории Баррата, в основе импульсивности лежат три фундаментальные составляющие, которые обозначаются факторами 2 порядка - «самоконтроль», «настойчивость, способность к планированию» и «отвлекаемость внимания». Каждая из этих крупных подтипов импульсивности, в свою очередь, состоит из двух компонентов (факторов 1 порядка). Распределение пациентов обеих групп по факторам импульсивности согласно теории Баррата представлено на таблице 4.

Таблица 4.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по факторам импульсивности согласно теории Баррата.

Факторы импульсивности 1 и 2 порядка по шкале Баррата		Рассматриваемая группа, балл	
		Основная группа	Группа контроля
Общий уровень импульсивности		62,1±10	56,6±7,3*
Самоконтроль	Моторная импульсивность	16±3,6	14,1±3*
	Уровень самоконтроля	7,8±2,6	6,9±2,6
Настойчивость, способность к планированию	Общая импульсивность	8,5±2,3	6,8±2,1*
	Способность к планированию	11,8±3,4	10,4±3,3
Внимание	Когнитивная неустойчивость	13,2±2,8	13,5±3,2
	Удовольствие от умственных задач	4,8±1,7	5,2±1,8

* $p<0,05$

По факторам 2 порядка пациенты распределялись следующим образом: уровень нарушений таких составляющих импульсивность как «самоконтроль» и «способность к планированию» приближался к достоверно более высоким показателям у лиц основной группы в отличие от контроля ($p=0,05$), в то время как по составляющей импульсивность «внимание» - разницы в показателях не выявлено ($p>0,05$). Значения факторов 1 порядка, как более мелких структур импульсивности, у пациентов обеих групп отличались в

значительно меньшей степени. Однако выявлено статистически значимое отличие по таким показателям, как моторная импульсивность и общая импульсивность ($p < 0,05$). По показателям когнитивной неустойчивости и получения удовольствия от умственных задач, отражающих внимание пациентов, статистически достоверной разницы не выявлено. Возможно, данные результаты являются следствием использования ограничивающего фактора в качестве выраженных когнитивных расстройств для участия в исследовании по шкале MMSE.

Влияние дофаминергической терапии на развитие импульсивно-компульсивных расстройств

Высокую частоту встречаемости ИКР при БП связывают с широким использованием АДР в терапевтической практике. В нашей работе проводился анализ пациентов, страдающих БП и ИКР, в зависимости от принимаемой дофаминергической терапии (таблица 5).

Таблица 5.

Группы пациентов с БП с/без ИКР в зависимости от принимаемой дофаминергической терапии.

Лекарственная терапия, используемая у пациентов с БП и с ИКР	Количество пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов			
	Основная группа (n=49), 100%		Группа контроля (n=36), 100%	
	n	%	n	%
Леводопа+амантадины	2	4,1	0	0
Монотерапия леводопой	4	8,25	0	0
Амантадины + АДР	4	8,25	4	11,1
Монотерапия АДР	7	14,3	4	11,1
Леводопа+АДР	13	26,5	12	33,3
Леводопа+АДР+амантадины	13	26,5	14	38,9
Леводопа+АДР+амантадины+ингибиторы МАО типа В	1	2	0	0
Леводопа+ингибиторы МАО типа В	1	2	0	0
Леводопа+КОМТ+АДР	1	2	0	0
Леводопа+КОМТ+АДР+ амантадин	3	6,1	1	2,8
Монотерапия амантадинами	0	0	1	2,8

Развитие ИКР на фоне приема комбинации АДР+леводопа+амантадины и АДР+леводопа, а также на фоне монотерапии АДР, у пациентов с БП не достоверно ($p > 0,05$). Зависимость частоты случаев развития ИКР от приема препаратов, содержащих АДР, также не достоверна ($p > 0,05$).

Анализируя АДР (Прамипексол, Ропинирол, Пирибедил) отдельно, ИКР чаще возникали у больных, принимающих Прамипексол (40,8%). Далее в порядке более редкого развития ИКР располагаются Пирибедил (26,5%) и Ропинирол (18,4%). При приеме Прамипексола не было выявлено ни одного случая развития ДДС. При приеме Пирибедила не выявлено ни одного случая развития игромании, гиперсексуальности и ДДС.

Частота развития различных типов ИКР на препаратах, не относящихся к классу АДР, представлена на рисунке 4.

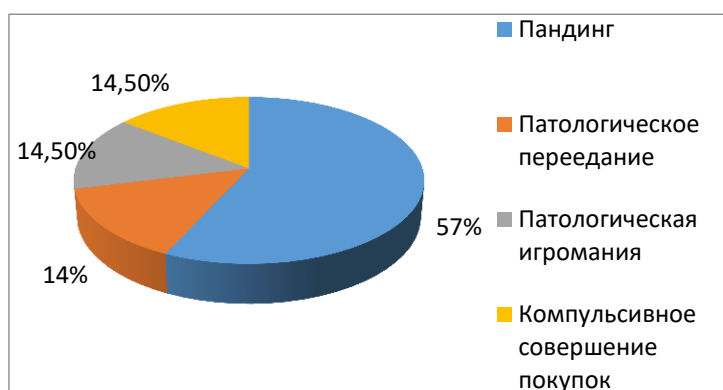


Рисунок 4. Частота развития ИКР на препаратах, не относящихся к классу АДР.

Средняя LEDD у пациентов с ИКР составила $731,5 \pm 454$ мг, без ИКР - $760,4 \pm 342,1$ мг/сут ($p > 0,05$).

Продолжительность приема ППП у пациентов основной группы составила от 0,5 до 22 лет ($6,6 \pm 4,94$ года), у группы контроля – от 3 до 22 ($7,53 \pm 4,9$ года). Полученные различия приближаются к статистически значимым ($p = 0,05$).

Пациенты, страдающие игроманией, имели наибольшую продолжительность лечения ($16,1 \pm 3,3$ лет, $p = 0,05$), далее в порядке убывания располагаются пациенты с гиперсексуальностью, пандингом, чрезмерным совершением покупок ($p > 0,05$). Самая наименьшая продолжительность приема дофаминергической терапии была выявлена у лиц с патологическим перееданием ($4,5 \pm 4,2$ лет, $p < 0,05$).

У больных, страдающих гиперсексуальностью, наблюдаются самые высокие показатели суточных доз всех классов ППП ($p < 0,05$), а у лиц, страдающих патологическим перееданием, самые низкие ($p < 0,05$).

Клинико-генетический анализ пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами

В нашей работе исследовано распределение аллелей и генотипов генов, вовлеченных в патогенез БП и ИКР – в частности, гена *DBH* (rs1611115, rs141116007 и rs2097629), *MAOA* (полиморфизм длинных повторов - VNTR), *DRD2* (rs6275, rs1799732), *BDNF* (rs2049046, rs6265) (таблица 6).

Таблица 6.

Определение ассоциации генотипов и потенциального маркера ИКР.

Ген	ID SNP	Генотип	БП с ИКР	БП без ИКР	Chi, p	Fi (p)	OR	CI95%
DBH	rs2097629	AA	15	6	2.016	0.206	2.14	0.67-7.56
		AG+GG	34	30	0.156		0.47	0.13-1.49
	rs1611115	TT+CT	41	26	1.163	0.304	1.75	0.55-5.58
		CC	8	10	0.281		0.57	0.18-1.81
	rs141116007	II+ID	38	26	0.157	0.803	1.22	0.40-3.60
		DD	11	10	0.692		0.82	0.28-2.47
MAOA	VNTR	SS	10	8	0.062	0.796	0.88	0.27-2.91
		SL+LL	39	28	0.803		1.14	0.34-3.68
DRD2	rs1799732	CC+CD	44	32	0.158	0.722	1.34	0.23-7.77
		DD	5	4	0.691		0.74	0.13-4.33
	rs6275	TT	13	18	5.230	0.026	0.35	0.13-0.96
		CT+CC	36	18	0.022		2.85	1.04-7.81
BDNF	rs6265	AA+AG	30	16	0.974	0.357	1.59	0.57-4.41
		GG	19	16	0.324		0.63	0.23-1.75
	rs2049046	AA+AT	37	25	0.216	0.808	1.25	0.43-3.58
		TT	12	11	0.642		0.80	0.28-2.32

F(p) –критерий Фишера (значение p-value), OR – отношение шансов; CI95% – 95% доверительный интервал; МОД – модели наследования: дом. – доминантная модель наследования; рец. – рецессивная модель наследования.

Выявлена ассоциация аллеля С полиморфизма rs6275 с доминантной моделью наследования гена *DRD2* 11q23 939T>C His313His Exon-7 с развитием ИКР у пациентов с БП. Ген *DRD2* кодирует рецептор дофамина – белок, располагающийся на поверхности нейронов, сопряженный с G-белками и ингибирующий аденилатциклазу под воздействием дофамина. Генотипы СТ+СС данного гена, при котором аллель С – доминантный, а аллель Т – рецессивный, повышают риск развития ИКР у пациентов с БП ($p=0,022$) с оценкой $OR=2,85$ (95%, $CI=1,04-7,81$). Других значимых ассоциаций выявлено не было.

Значимых комплексных паттернов аллелей исследованных замен в результате анализа ассоциаций комплексных генотипов, ассоциированных с ИКР, обнаружено не было.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости ИКР составляет 20,2%, что согласуется с данными большинства зарубежных авторов. У пациентов с впервые диагностированной БП ИКР встречаются с частотой 4%. Дофаминергическая терапия в течение первого года ее приема пациентами с БП увеличивает вероятность развития ИКР в 1,03 раза ($RR=1,03, 95\%, CI=0,148-7,17$).
2. В структуре ИКР наиболее часто встречались: патологическое переедание (10,36%), пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (9,6%), компульсивное совершение покупок (5,95%), гиперсексуальность (4,66%), патологическая игромания (3,37), ДДС (1,55%). Структура пандинга/хоббизма/пандинга+хоббизма представляется следующим соотношением: 40,5% больных страдают пандингом, 48,6% - хоббизмом, у 10,8% определяются сочетанные расстройства, включающие выполнение и простых, и организованных видов деятельности.
3. У пациентов с БП, страдающих ИКР, наблюдается увеличение частоты и выраженности депрессии, личностной тревожности и нарушений сна ($p<0,05$). Достоверного влияния ИКР на качество жизни у пациентов с БП (по результатам опросника PDQ-39) выявлено не было.
4. ИКР чаще развиваются у молодых пациентов с БП ($p=0,003$). У женщин в 2,75 раза чаще развивается патологическое переедание в отличие от мужчин ($RR=2,75, 95\%, CI=1,07-7,1$). Влияния пола больных на развитие гиперсексуальности, чрезмерного совершения покупок, игромании и ДДС не выявлено. Курение в настоящее время и в анамнезе, а также его продолжительность является фактором риска развития ИКР ($p<0,05$).
5. Эмоционально неуравновешенный тип личности с высоким уровнем нейротизма, импульсивности и ориентацией на внутренний субъективный мир коррелирует с развитием ИКР. Психологический портрет людей, обладающих творческим мышлением и художественными способностями, также сочетается с развитием ИКР ($p<0,05$).
6. У пациентов с БП генотипы СТ+СС для полиморфизма rs6275 гена *DRD2* при котором аллель С – доминантный, а аллель Т – рецессивный, повышают риск развития ИКР у пациентов с БП ($p=0,022$) с оценкой $OR=2,85, 95\%, CI=1,04-7,81$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам, страдающим БП, необходимо проводить скрининговый опрос на выявление ИКР, используя опросники QUIP-Short и QUIP-Full. При обнаружении поведенческого расстройства рекомендовано дополнительно использовать критерии диагностики каждого в отдельности типа ИКР (для патологической игромании и компульсивного переедания - критерии DSM-IV [American Psychiatric Association, 2000], для гиперсексуальности - критерии V. Voorn и соавт. (2004), компульсивного совершения покупок – критерии S. McElroy и соавт. (1994), пандинга и хоббизма – критерии A. Evans и соавт. (2004), дофаминового дизрегуляционного синдрома (ДДС) - критерии G. Giovannoni и соавт. (2000), с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента.

2. Пациенты с БП молодого возраста, курящие в настоящее время и/или в анамнезе, имеющие эмоционально неуравновешенный тип личности с высоким уровнем нейротизма, импульсивности и ориентацией на внутренний субъективный мир, составляют группу повышенного риска развития ИКР. Данные пациенты требуют динамического наблюдения с целью своевременного выявления ИКР.

3. Пациенты с БП, течение которых осложнилось ИКР, требуют мультидисциплинарного подхода и оказания нейропсихологической помощи с целью коррекции эмоционально-аффективных нарушений, расстройств сна и ИКР, избавления пациента от социальной изоляции и улучшения качества жизни данной группы больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Титова, Н.В. Коморбидные состояния при болезни Паркинсона: влияние ингибиторов МАО-В / Н.В. Титова, Е.А. Катунина, Н.Н. Сотникова (Шипилова) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2016. – Т.116. - № 4. – С. 90-99.
2. Titova, N. Impulse control disorder, sleep and non motor symptoms in an urban Russian Parkinson's disease cohort: a controlled study / N. Titova, N. Sotnikova (Shipilova), E. Katunina // European Journal of Neurology - 2017. – V.24. – Suppl.1 – P. 641.
3. Titova, N. Neuroticism and depression is associated with impulse control disorder in Parkinson's disease: a controlled study / N. Titova, N. Sotnikova, E. Katunina // Mov Disord – 2017. – V. 32. – S.2. - S1-S1079. Poster No : 899.
4. Шипилова, Н.Н. Импульсивно-компульсивные расстройства при болезни Паркинсона / Н.Н. Шипилова, Д.А. Катунин, Н.В. Титова // РМЖ - 2017. - № 13. - С. 963–967.

5. Шипилова, Н.Н. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию / Н.Н. Шипилова, Н.В. Титова, Е.А. Катунина // РМЖ – 2018. – Т.4. - №2. – С. 85-90.
6. Шипилова, Н.Н. Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных с болезнью Паркинсона / Н.Н. Шипилова, Н.В. Титова, З.Г. Кокаева, А.С. Федосова, Е.А. Климов, Е.А. Катунина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2018. – Т.118. – 10. – С. 4-9.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИКР – импульсивно-компульсивные расстройства

БП – болезнь Паркинсона

QUIP - опросник - Questionnaires for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease – опросник для выявления импульсивно-компульсивных расстройств при БП

СБН – синдром беспокойных ног

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

MMSE – Mini-Mental State Examination – Мини-тест оценки когнитивных функций

DSM-IV

ДДС – дофаминовый дизрегуляционный синдром

ГШД – гериатрическая шкала депрессии

РПБДГ – расстройства сна в фазу с быстрым движением глаз

LEDD – Levodopa equivalent daily dose – средняя эквивалентная суточная доза леводопы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТ – реактивная тревожность

ЛТ – личностная тревожность

ППП – противопаркинсонические препараты