

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА

На правах рукописи

Шипилова Наталья Николаевна

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

14.01.11 Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Елена Анатольевна Катунина

Москва 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Распространенность импульсивно-компульсивных расстройств в общей популяции и у больных болезнью Паркинсона	13
1.2. Виды импульсивно-компульсивных расстройств и ассоциированных с ними состояний при болезни Паркинсона	20
1.3. Патогенез развития импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона на фоне приема дофаминергической терапии	26
1.4. Факторы риска развития импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона.....	31
1.5. Коморбидные с импульсивно-компульсивными расстройствами состояния при болезни Паркинсона	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
ГЛАВА 3. СТРУКТУРА ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА	71
3.1. Структура импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона по результатам QUIP-опросников	73
3.2. Структура импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона по результатам диагностических критериев	78
3.3. Сравнение выявляемости и подтверждения различных импульсивно-компульсивных расстройств с помощью QUIP-опросников и диагностических критериев	84
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ	86
4.1. Характеристика импульсивно-компульсивных расстройств и ассоциированных с ними состояний	86
4.2. Оценка влияния возраста, пола, уровня образования, типа профессии, семейного положения, вредных привычек и отягощенного анамнеза по импульсивно-компульсивным расстройствам у пациентов с болезнью Паркинсона на развитие данных нарушений	92

4.3. Оценка двигательных нарушений и качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами	105
4.4. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами.....	111
4.5. Оценка нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами.....	119
ГЛАВА 5. НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОЦЕНКА ИМПУЛЬСИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	124
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ	136
ГЛАВА 7. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
ВЫВОДЫ	173
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	175
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	176
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	223

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [165]. 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% [49; 227]. 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, 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 врачу [285]. Еще одной проблемой выявляемости ИКР является нежелание пациента обсуждать собственные расстройства побуждений из-за чувства стыда и неловкости по данному вопросу. Вместе с тем, развитие ИКР 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) 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 rs6271), *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 пациентов с БП и ИКР чаще выявляются нарушения сна в виде трудностей при засыпании, фрагментации сна 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.

Практическая значимость работы

QUIP-опросники и диагностические критерии ИКР целесообразно использовать в качестве скрининг-тестирования с целью выявления группы риска пациентов, нуждающихся в углубленном нейропсихологическом 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 клиничко-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 работу 12 и 13 неврологических отделений ГКБ №1 им Н.И. Пирогова, а также в практическую работу кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования представлял собой кросс-секционное и частично проспективное исследование. Методология исследования включала клиничко-неврологическое обследование пациентов с БП с использованием нейропсихологических шкал, оценивающих эмоционально-аффективные нарушения, расстройства сна, личностные характеристики и уровень

импульсивности, а также забор венозной крови у представителей основной (n=49 человек) и контрольной (n=36 человек) групп с целью проведения генетического анализа. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины и использованием статистических методов обработки данных.

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 простых и организованных видов деятельности.

2. Факторами риска развития ИКР являются молодой возраст БП, курение в настоящее время или в анамнезе, такие индивидуально-личностные характеристика 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%, $CI=1.04-7.81$).

Степень достоверности определяется репрезентативностью выборки пациентов, наличием контрольных групп для клинического и генетического анализа пациентов с БП и ИКР, объективными методами исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

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).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол заседания №15 от 11.12.2018 года.

Публикации

По теме научной квалификационной работы опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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 объём 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка альфа-синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (когнитивных, психических, вегетативных, сенсорных, эмоционально-аффективных и пр.) [4; 11; 26; 139].

В структуре немоторных симптомов, возникающих при БП, все большее значение приобретают импульсивно-компульсивные и ассоциированные с ними расстройства (ИКР).

Различными исследователями, в том числе Американской Психиатрической Ассоциацией в 4-ом и 5-ом пересмотрах диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV/DSM-V), было предложено несколько определений, характеризующих данные поведенческие нарушения. Обобщая их, ИКР представляют собой неспособность противостоять импульсу, порыву или искушению выполнить, как правило, приятное занятие, что, в конечном счете, наносит вред самому человеку или окружающим из-за его чрезмерного характера [41; 42; 207; 275].

Традиционно к ИКР, описанным у пациентов с БП, относят патологическую игроманию, гиперсексуальность, неконтролируемую трату денег и патологическое переедание. Ассоциированными с ИКР являются такие состояния как пандинг (простые повторяющиеся бесцельные двигательные акты, выполняемые с предметами, например, перебирание, расстановка и пр.), хоббизм (выполнение организованной деятельности, требующей определенных навыков, опыта, знания в той или иной области, например, рисование, сочинительство, творческая деятельность и пр.), бесцельные прогулки, а также дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС).

В литературе были описаны попытки разделения данных поведенческих расстройств на «импульсивные» и «компульсивные». Так, некоторыми авторами предполагалось, что импульсивные расстройства отличаются от компульсивных тем, что они мотивированы потенциальным получением награды с недостаточной оценкой риска (к таким поведениям относят патологическое переедание, гиперсексуальность, игроманию и бесконтрольное совершение покупок). Основной мотивацией для компульсивных расстройств является попытка уменьшить тревогу и беспокойство (пандинг, хоббизм, бесцельные прогулки) [165]. Другие исследователи описывают импульсивные расстройства как состояния, возникающие вследствие недостатка предусмотрительности или расчета последствий, в то время как компульсивные - в первую очередь связаны с отсутствием самоконтроля [276]. ДДС, возникающий на фоне приема леводопасодержащих препаратов, согласно данной классификации, подобно другим пристрастиям к химическим веществам, относили к смешанным (импульсивно-компульсивным) расстройствам, поскольку в его основе лежит и жажда получения удовольствия, и желание уменьшить тревогу [250]. Однако данное разделение ИКР не вошло в клиническую практику и в большинстве литературных источниках все типы поведенческих расстройств относят к единой группе.

Некоторые авторы одними из редких проявлений ИКР считают поджоги, kleптоманию, импульсивно-агрессивные расстройства и трихотилломанию [128]. В литературе описаны единичные случаи их развития. Sensi M. и соавт. в 2004 году описывали случай развития агрессивного поведения с нарушением импульсного контроля у пациента после билатеральной глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга с неспособностью контролировать гнев, проявляя агрессивное поведение к окружающим, отягощенное kleптоманией, с попытками украсть мелкое оборудование или вещи личного пользования в больнице – электрические провода, полотенца [235]. Во втором случае ИКР развились у молодого мужчины, демонстрирующего kleптоманию (приводящую к повторяющимся арестам) и гиперсексуальность. Эти расстройства полностью

регрессировали после глубокой стимуляции субталамического ядра и полной отмены противопаркинсонической терапии [163]. Трихотилломания описывалась только в единственном сообщении, когда у 58-летней женщины, страдающей в течение 11 лет БП с преобладанием экстрапирамидной симптоматики в левых конечностях и правосторонней трихотилломанией, после перенесенной билатеральной глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга через некоторое время развились симптомы трихотилломании с преимущественным вовлечением левой стороны [170].

Неспособность противостоять данным поведенческим пристрастиям постепенно возрастает и достигает уровня расстройства, при котором нарушается профессиональное и/или социальное функционирование человека. Такие расстройства часто остаются нераспознанным, становясь очевидными только тогда, когда они начинают наносить невосполнимый вред жизни пациентов и их семей [250]. Данные состояния могут приводить к разрушительным последствиям, включая финансовые потери, развод, увольнение с работы, антисанитарные условия жизни, банкротство, лишение свободы, попытки суицида, возрастающий риск ухудшения здоровья [160; 276].

В то время как некоторые пациенты признают, что их поведение является чрезмерным или неуместным [101; 108], другие имеют плохое представление о разрушительном характере данных расстройств. Они могут верить, что их действия являются нормальными или требовать, чтобы данные состояния оставались некупируемыми [110; 184; 185], поскольку не осознают, что их импульсивность выходит за рамки нормального человеческого поведения в обществе. То есть необычные поступки, манеры и привычки иногда сугубо индивидуальны и своеобразны. Например, безрассудная щедрость, импульсивное курение, трансвестизм, клептомания, накопительство, безудержное рисование картин, повторяющиеся убийства животных, блокировка/разблокировка дверей могут являться осложнениями дофаминергической терапии [283]. Так, в литературе описан случай, когда женатый мужчина в возрасте 60-ти лет, страдающий БП, вскоре после начала приема препарата из группы агонистов

дофаминовых рецепторов (АДР; прамипексол) неосознанно для себя проехал несколько сотен миль, периодически посещая стриптиз-клубы и эротические массажные салоны. Прошло немало времени, прежде чем он испытал негативные последствия своего путешествия и признал, что у него были проблемы [165].

В подобных ситуациях выявление данных расстройств возможно только при опросах родственников пациента или ухаживающих лиц [182; 256].

И хотя данные немоторные проявления БП распространены, поражая значительное количество больных, находящихся на дофаминзаместительной терапии, они часто не диагностируются лечащим врачом [124; 283].

Осведомленность о клинических аспектах, факторах риска, патофизиологии и лечении ИКР имеет важное значение для врачей при назначении дофаминергической терапии пациентам с БП.

1.1. Распространенность импульсивно-компульсивных расстройств в общей популяции и у больных болезнью Паркинсона

Частота встречаемости ИКР у пациентов с БП и в общей популяции

ИКР при БП встречаются чаще по сравнению с общей популяцией [165]. Было проведено несколько исследований, изучающих распространенность данных расстройств среди различных групп людей.

Giladi N. и соавт. в 2007 году при сравнении 193 пациентов с БП и 190 человек, не страдающих БП, но сопоставимых по возрасту и полу, выявили у 14% основной группы наличие поведенческих расстройств по сравнению с 0% из группы популяционного контроля [120]. Perez-Lloret S. и соавт. в 2012 году оценивали частоту встречаемости ИКР у пациентов, страдающих БП, и у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. В результате данного исследования было выявлено, что ИКР в первой группе наблюдений встречались в 25% случаев, в то время как в группе контроля частота встречаемости данных расстройств составила 0% [198]. В других работах были продемонстрированы противоположные результаты. De Chazeron I. и соавт. в 2011 году провели исследование с целью выявления распространенности таких

зависимостей, как употребление алкоголя, табакокурение, игромания и гиперсексуальность. По результатам данного анализа не наблюдалось различий между частотой встречаемости данных расстройств у пациентов, страдающих БП, и лиц общей популяции [89].

В исследовании, проведенном в Индии в 2013 году, Sarathchandran P. и соавт. были получены неоднозначные данные касательно встречаемости ИКР среди больных БП и в общей популяции. Частота встречаемости патологического совершения покупок у пациентов с БП и у здоровых лиц группы контроля была сопоставима, в то время как частота встречаемости остальных расстройств (гиперсексуальность, пандинг, компульсивное переедание) была значительно выше у больных БП [227].

Наибольшее количество работ о частоте встречаемости ИКР посвящено патологической игромании. По данным мета-анализа 119 исследований, распространенность компульсивной игромании среди пациентов, не страдающих БП, составила 1,6% [236]. Сопоставимые результаты распространенности игромании были получены и в исследовании Hodgins D. в США в 2011 году - от 0,4% до 1,1% среди взрослого населения [126], и в Великобритании в 2007 году – до 1% среди общей популяции [285; 286]. Avanzi M. и соавт. в 2006 году в своем исследовании выявили наличие патологического пристрастия к азартным играм у 6,1% пациентов с БП и только у 0,25% встречаемости данного расстройства среди посещавших клиники общей практики и схожих по полу и возрасту людей, не страдающих данным заболеванием [48]. Распространенность игромании в Норвегии среди общей популяции оценивается в 0,2%, в Гонк-Конге – 5,3% [276].

По результатам имеющихся исследований частота встречаемости расстройств сексуального поведения варьирует от 3% до 6 % среди взрослого населения [151].

Распространенность компульсивного совершения покупок среди общей популяции по результатам анкетирования 2513 человек в США в 2006 году составила 5,8% случаев [146].

Патологическое переедание в исследовании, проведенном Smink F. и соавт. в 2013 году, было выявлено у 2% общей популяции в США [242].

Распространенность ИКР у больных БП, не получающих дофаминергическую терапию

Изучение частоты встречаемости ИКР у пациентов с впервые диагностированной БП позволит определить повышает ли риск развития данных расстройств сама болезнь в отсутствие приема дофаминергических препаратов. В одном из исследований у 17,5% пациентов с впервые диагностированной БП были выявлены симптомы ИКР по результатам скрининговых опросников, что соответствовало показателям распространенности поведенческих нарушений в группе контроля. При этом ни одно из выявленных ИКР не соответствовало критериям DSM-IV [43]. В международном многоцентровом исследовании Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) из 311 пациентов с впервые диагностированной БП не было выявлено ни одного случая ИКР [281]. Таким образом, можно предположить, что риск развития ИКР увеличивается у пациентов с БП на фоне дофаминергической терапии [43].

Распространенность ИКР у больных БП, получающих дофаминергическую терапию

По результатам множественных исследований, частота встречаемости ИКР среди пациентов с БП значительно расходится и варьирует от 3,5% до 42,8% [49; 117]. Последние исследования показывают, что распространенность данных поведенческих нарушений среди пациентов с идиопатической формой БП составляет более 25% [49; 65]. При этом многими авторами отмечается, что частота встречаемости ИКР значительно превалирует в Европейских странах, нежели в Азии [141].

Распространенность ИКР в Тайвани, Южной Корее, Турции составляет от 3,53% до 5,9%, в то время как в Северной Америке - 13,6%, Бразилии - 18,4%, Испании - 39%, России - 17%, Финляндии - 34,8%, Китае - 31%, Индии - 31,6 %,

Дании - 35,9%, Великобритании - 17,8%, Австралии - 15%, Мексике - 25,6% [20; 30; 117; 130; 203; 221; 222; 238; 257; 273; 279; 289].

По результатам же мета-анализа 29 эпидемиологических исследований, проведенном Callesen M. в 2013 году и суммарно оценившим 14 929 пациентов с БП, включая 1495 пациентов с различными типами ИКР, показатели распространенности данных поведенческих нарушений в азиатских и западных странах были сопоставимы [67]. Так, Lim S. и соавт. в 2011 году показали, что в Малайзии [166] приблизительно у 15% пациентов с БП имеются симптомы ИКР, в то время как по данным, сообщенным Weintraub D. и соавт. в 2010 году в США, этот показатель составил 14% [279].

Частота встречаемости различных типов ИКР у пациентов с БП в разных странах представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Частота встречаемости ИКР у пациентов с БП в различных странах.

Страна, год проведения исследования, количество обследованных больных, метод диагностики ИКР	Частота встречаемости ИКР, %	Патологическое переживание, %	Патологическая игра, %	Гиперсексуальность, %	Компульсивное совершение покупок, %	Пандинг/хоббизм, %	ДДС, %
США, 2010 (n=3090) <i>Massachusetts Gambling Screen, MIDI-DSM-IV-TR</i> (Weintraub D., 2010) [279]	13,6	4,3	5	3,5	5,7	-	-
Дания, 2014 (n=490) <i>QUIP</i> (Callesen M.B., 2014) [68]	35,9	8,6	7,1	9	7,3	10,8/ 16,7	6,9
Финляндия, 2012 (n=552) <i>QUIP</i> (Joutsa J., 2012) [136]	34,8	11,8	8,8	22,8	10,1	15,7/ 22,6	
Турция, 2010 (n=554) <i>DSM-IV и авторские критерии диагностики ИКР</i> (Kenangil G., 2010) [140]	5,9	27,2	12,1	42,4	24,2	57,5	12,1

<i>Продолжение таблицы 1.1.</i>							
Южная Корея, 2010 (n=1167) MIDI (Lee et al., 2010) [156]	10,1	3,4	1,3	2,8	2,5	4,2	-
Южная Корея, 2012 (n=297) QUIP (Kim et al., 2012) [141]	15,5	3	1,34	7	1	4,7/ 1,68	2,35
Китай, 2009 (n=312) SOGS, DSM-IV, Lejoyeux's CS questinnare; specially designed hypersexuality questionnaire (Fan et al., 2009) [104]	3,53	0,32	0,32	1,92	0,32	-	-
Китай, 2017 год (n=142) QUIP (Zhang, Y., 2017) [290]	31	5,6	7	2,8	4,9	9,2/ 6,3	11,3
Мексика, 2014 (n=300) QUIP-RS (Rodriguez-Violante M. et al., 2014) [221]	25,6	8,6	1,3	3	3	14,3/-	0
Россия, 2013 (n=246) QUIP (Никитина А.В. и соавт., 2013) [20]	23	5,3	0,4	3,2	3,2	8,1/-	8,1
Индия, 2015 (n=299) QUIP (Sharma A., 2015) [238]	42,8	5,35	3,3	11,04	8,4	12,4/ 9,4	7,7

Таким образом, помимо различий в общей частоте встречаемости ИКР, распространенность отдельных типов поведенческих расстройств также отличается в популяциях. В Турции, Китае наиболее распространен ДДС, в Индии, Дании, Германии – пандинг, в Финляндии – гиперсексуальность, в Северной Америке, Канаде – патологическая игра.

По результатам мета-анализа Callesen M., патологическая игра и гиперсексуальность являются наиболее распространенными, и их частота встречаемости сопоставима – по 3,5%. Патологическое переживание встречалось у 2,6% пациентов, неконтролируемое совершение покупок - у 2,5%, пандинг и

хоббизм - у 3,7%, а ДДС - у 0,4%. У 2,5% отмечались симптомы двух и более типов ИКР [67].

Причинами столь разнородных данных по частоте встречаемости ИКР могут являться использование различных дизайнов исследований, опросников, шкал и критериев для выявления ИКР, в разном количестве наблюдаемых пациентов. С другой стороны культурные, социальные, религиозные и экономические факторы могут также играть роль в клинических проявлениях ИКР (например, в Китае, Турции казино является незаконным; пациенты дальневосточных стран больше стыдятся сообщать врачу о своих сексуальных поведении, нежели в Европейских странах и т.д.) [68; 141; 290].

Для изучения этнических различий ИКР было проведено сравнительное исследование между пациентами азиатских и европейских стран. Выявлено, что частота встречаемости ИКР в азиатских странах ниже, чем в европейских, при наличии одинаковых факторов риска и одинаковой частоты встречаемости этих факторов [72].

Согласно данным национального исследования здорового населения по вопросам частоты употребления наркотических средств (National Survey on Drug Use and Health - NSDUH), проведенном в США в 2009 году, среди лиц в возрасте 12 лет и старше частота зависимости или злоупотребления наркотическими средствами среди азиатов была самой низкой (3,7%) по сравнению с представителями европейской и других этнических групп (7,9-18,3%) (http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_nat_drug_use_survey.pdf) [216].

Аналогичные результаты были получены среди школьников старших классов в США в период исследования с 1976 по 2000 год [50; 271]. Учитывая сходства между ДДС и наркоманией, низкая распространенность пациентов с ДДС у представителей азиатской популяции может быть отчасти обусловлена генетическими особенностями, культуральными факторами и использованием относительно низких доз АДР по сравнению с европейскими странами [275]. Полученные выводы согласуются с результатами других работ, в которых

наиболее заметным различием среди этнических групп населения считают использование разных доз АДР при лечении пациентов с БП [166].

В одном крупном проспективном обсервационном исследовании изучалась частота ИКР при использовании двух разных шкал для выявления данных расстройств – Миннесотский опросник (Minnesota impulsive disorders interview, MIDI) и QUIP - опросники (Questionnaires for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease). Было показано, что распространенность ИКР по результатам QUIP-опросников выше по сравнению с MIDI примерно на 5% [49]. Аналогичными оказались и результаты исследований по изучению частоты встречаемости ИКР при БП, проведенных в Южной Корее в 2010 и в 2012 годах. Так, в 2010 году распространенность ИКР в данной популяции среди пациентов с БП по результатам MIDI составила 10,1%, в то время как в 2012 году при использовании QUIP-опросников данный показатель оказался равным 15,5% таким образом, подтверждая бóльшую выявляемость ИКР по результатам QUIP (так же на 5%) [141; 154]. Одним из возможных объяснений более высокой выявляемости ИКР по результатам QUIP-опросников может быть тот факт, что они оценивают три ассоциированных с ИКР расстройства поведения отдельно (хоббизм, бесцельные прогулки и ДДС), по сравнению с MIDI.

В целом, оценка ИКР с использованием MIDI и QUIP в вышеуказанных исследованиях дала сопоставимые результаты, подтверждая, что оба опросника могут использоваться как инструмент для скрининга данных расстройств у пациентов с БП [49].

Важно также отметить, что для патологической игромании и чрезмерного переживания существуют общепринятые критерии DSM-IV, в то время как для компульсивного совершения покупок или гиперсексуальности формальных критериев в рамках данного руководства нет, что может объяснять вариации показателей распространенности данных нарушений [276]. Кроме того, выявлено, что гораздо более высокие значения распространенности ИКР обнаруживаются в случаях, когда скрининг проводится с помощью опроса лица, осуществляющего уход за больным или члена семьи, а не только пациента с БП [56]. Также, одним

из возможных объяснений высокой частоты встречаемости пандинга и хоббизма является то, что, как правило, члены семьи не препятствуют данным занятиям, и даже одобряют их, в то время как навязчивые покупки, игромания и гиперсексуальность активно сдерживаются, запрещаются или зачастую просто недооцениваются в неврологической практике [227].

1.2. Виды импульсивно-компульсивных расстройств и ассоциированных с ними состояний при болезни Паркинсона

Пандинг

Пандинг представляет собой сложное стереотипное поведение, характеризующееся совершением повторяющихся манипуляций с техническим оборудованием, изучением и сортировкой общих объектов, участием в расширенных монологах, лишенных содержания. Пандинг, как правило, представляет собой выполнение простых видов деятельности и ассоциируется с приемом леводопасодержащих препаратов [100; 110; 113]. Данное расстройство проявляется в период «включения» и не связано с созданием чего-либо целенаправленного и организованного.

Пандинг был впервые описан Rylander G. в Калифорнии и Schiorring E. в Дании как хроническое поведение у наркоманов, зависимых от наркотических препаратов из группы амфетаминов. «Punding» происходит от шведского сленга и буквально переводится как "блок головы". Под воздействием психостимуляторов человек теряет способность выполнять комплекс последовательных действий и становится дезорганизованным и персеверативным в мыслях и поступках. В первоначальном описании данного состояния у пациентов, которые злоупотребляли препаратом Preludin (фенметразин), бесцельные занятия затяжного характера были обнаружены у 40 из 154 больных (26%) [226]. По некоторым данным, развитие пандинга может быть связано и с употреблением кокаина [64]. Частота встречаемости данного расстройства среди пациентов с БП варьирует от 1,4% до 14% [24; 101; 185]. Как правило, пандинг возникает из доминантных своеобразных привычек и развлечений и только в исключительных

случаях меняется с течением времени. Такие пациенты одержимы уборкой, чисткой, сортировкой предметов, коллекционированием, демонтировкой камер, ручек, фотоаппаратов, компульсивным курением, постоянным заполнением карманов ненужными вещами [19; 59]. Например, одна женщина, делая маникюр, подпиливала свои ногти пилочкой до тех пор, пока они не стали кровоточить [95], а другая представительница женского пола, страдая данным расстройством, делая пилинг кожи, терла ее до изъязвления [230]. В некоторых сообщениях описывались люди, которым нравилось купаться в ванне в течение всего дня, или перепевать одну и ту же фразу из песни в течение суток [95]. В одной из публикаций описывалась группа скандинавских мотоциклистов и лиц, злоупотребляющих амфетаминами, которые ездили по 200 раз вокруг одного и того же дома [231]. Пандинг описывают как успокаивающие действия, зачастую связанные с выраженным любопытством. Люди, подвергнутые пандингу, часто подробно описывают, как им нравится исследовать, сортировать и разбирать что-либо. Пациентам трудно контролировать свою увлеченность данными занятиями, создавая проблемы на работе, в семье и мешая повседневной деятельности.

По данным литературы пандинг наиболее часто встречается у пациентов с дискинезиями [100], что, возможно, свидетельствует о наличии схожих механизмов развития пандинга и дискинезий.

Интересным фактом является и то, что на развитие данных расстройств также оказывают влияние культуральные факторы. Так, например, в индийском исследовании наиболее распространенными действиями среди мужчин было коллекционирование вырезок из газет, среди женщин – перестановка и раскладка обуви и одежды (что отличается от классических представлений повторяющихся действий при пандинге в западных публикациях) [227].

Хоббизм

Хоббизм, в отличие от пандинга, представляет собой более организованную деятельность, направленную на создание чего-то нового, на выполнение определенных задач, хобби. Такие пациенты чрезмерно посвящают себя

рисованию, живописи или игре на музыкальных инструментах, написанию стихов, садоводству. Подобно пандингу, совершая данные действия, такие люди уходят в себя, становятся молчаливыми и создают впечатление рассеянности. Голод, жажда и необходимость опорожнения кишечника часто игнорируются [225]. При этом человек может отвлекаться от навязчивого поведения, но становится раздражительным, если его не возобновлять. Это часто вызывает социальное уклонение и распад семейных отношений. Со временем, в дополнение к социальной изоляции, у таких людей часто развивается мания преследования, болезненная зависть, зрительные, слуховые и обонятельные галлюцинации, дезориентация, гиперактивность и агрессивность [96].

Гиперсексуальность

Гиперсексуальность при БП может проявляться неадекватным поглощением мыслями о сексе, неуместными сексуальными требованиями в отношении супруга или незнакомых людей, раскованным непристойным поведением, эксгибиционизмом, компульсивной мастурбацией, грубой распущенностью, проституцией, одержимостью порнографией, расстройством гендерной идентичности (трансфестизм), педофилией, частым использованием услуг «секс-по телефону» или соответствующих компьютерных порталов. Другие феномены сексуальных девиаций, такие как парафилия и зоофилия, встречаются намного реже, однако возникновение данных расстройств у пациентов с БП также были описаны в литературе [213; 243]. Данные состояния сопровождаются выраженным дистрессом, неудачными попытками контролировать свои поступки, занимая много времени и мешая профессиональной и социальной деятельности. Как правило, данный тип ИКР чаще встречается у лиц мужского пола с ранним началом БП.

Патологическая игромания (луддиомания)

Патологическая игромания – одно из самых первых описанных ИКР. У пациентов с БП она проявляется в виде неадекватного и чрезмерного поглощения

мыслями об азартных играх, неудачными попытками уйти от данных навязчивых идей. Лудииомания подталкивает больных на совершение незаконных действий с финансами во время игр, увеличивает количество потраченных денег на данные увлечения. Игра для пациента становится средством ухода от проблем, приводя к раздражению и дистимии при уменьшении времени на данное увлечение вследствие какого-либо отвлекающего фактора. Как правило, пациенты стараются скрыть от окружающих свою зависимость и вернуть потраченные деньги, усугубляя социальные, профессиональные и родственные взаимоотношения.

По данным литературы, частота встречаемости патологической игромании среди пациентов с БП составляет от 1,7 до 8% [173; 278; 279].

Обычно лица, страдающие лудииоманией, предпочитают азартные игры, которые требуют повторяющихся простых действий, невысокой мозговой деятельности, предполагают сомнительное получение крупного вознаграждения и позволяют быстро отыгаться [93]. К данным играм можно отнести скáчки, лото, компьютерные игры, игры в казино (слот-машины, покер, блэк-джек, настольные игры), на бирже, компьютерные игры, игры на мобильных телефонах, планшетах, такие, как «рулетка», «кристаллы», «косынка», «пасьянс», предполагающие частые промахи. Такие развлечения могут быть моментально продолжены и создают возможность быстро «поднять» деньги. Игромания часто ассоциируется с ложью, воровством и другими непорядочными поведениями и зачастую о них становится известно только тогда, когда крупные финансовые неудачи не представляется возможным скрыть. Родственники пациента начинают догадываться о проблемах, к которым привела патологическая игромания, только после того, как семейные сбережения полностью растрочены или когда фискальное управление начинается судиться за неуплату налогов [283].

Для некоторых лиц, страдающих патологической игроманией, характерно развитие особенных действий, носящих ритуальный характер и, по мнению пациентов, увеличивающих их шансы на выигрыш (например, выполнение повседневных занятий в одном порядке и в одно и то же время, облачение в определенную одежду и пр.) [91].

Использование интернета как возможность участвовать в азартных играх появилась относительно недавно. Многие люди, страдающие БП, являются активными пользователями мировой сети. Часто пациентам бывает трудно игнорировать всплывающие окна, рекламирующие процентные ставки и различные виды поощрений, что усугубляет и увеличивает развитие данных расстройств. Консультирование пациентов по вопросам использования брандмауэров, блокирующих интернет-сайты азартных игр и рекламные окна, могло бы предотвратить усугубление и развитие патологической игромании [285].

Патологическое переедание (гиперфагия)

Гиперфагия у больных БП проявляется приемом больших порций еды, не поддающихся контролю. При компульсивном переедании пациенты часто употребляют пищу в вечернее и ночное время и в ситуациях, когда больной не голоден, что приводит к значительному увеличению веса [189]. Это контрастирует с развернутыми стадиями БП, при которых пациенты теряют вес в результате повышенного расхода энергии при наличии выраженных дискинезий, снижения аппетита, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и депрессии. Для патологического переедания также характерны высокая скорость употребления пищи с последующим чувством вины и отвращения к самому себе, чувством тяжести в животе, приемом пищи в одиночестве из-за стыда перед другими по поводу большого количества съеденного [41]. В некоторых исследованиях подчеркивается наличие непреодолимой тяги к сладкому [20]. Так, в исследовании Wolz M. в 2009 году было показано, что употребление шоколадных конфет было значительно выше у пациентов, страдающих БП, по сравнению с группой контроля, которую составляли лица, не страдающие БП, независимо от сопутствующего депрессивного синдрома, что может указывать на развитие патологического переедания и увеличения склонности к приему сладких продуктов [284].

Чрезмерное совершение покупок (ониомания)

В развитых странах чрезмерное совершение покупок - это основное времяпрепровождение, и частые приобретения не обязательно являются компульсивным расстройством. Поэтому некоторые авторы предпринимают попытки разделения совершения покупок в рамках нормального поведения с патологическим пристрастием к чрезмерной трате денег [158]. Однако данный подход не рассматривает случаи, при которых безудержная трата денег может быть экстремальной и способна приводить к значительным последствиям [60]. Лица с ониоманией часто совершают чрезмерные, бессмысленные покупки, приобретают ненужные вещи. Пациенты, страдающие данным расстройством поведения, описывают возрастающее желание к данному действию или беспокойство, которые исчезают только при совершении приобретения. Такое поведение зачастую заканчивается финансовыми проблемами, отнимает много времени, мешает адекватной профессиональной и социальной деятельности. Некоторые исследователи считают, что клептомания может быть тесно связана с ониоманией [128]. Частота встречаемости чрезмерного совершения покупок у пациентов с БП составляет по различным данным от 0,4% до 3% [176].

Дофаминовый дизрегуляционный синдром (ДДС)

ДДС – ранее именуемый как hedonic homeostatic dysregulation – лекарственное пристрастие, возникающее при самолечении пациента неадекватно высокими дозами дофаминергических препаратов, особенно леводопой или АДР короткого действия (например, подкожные инъекции апоморфина) [276]. Частота встречаемости данного расстройства у пациентов с БП составляет от 0,6% до 4% [121; 282]. ДДС обычно сопровождается циклическим характером перемены настроения – от состояния эйфории и радости в периоды «включения», до состояния снижения эмоционального фона (уныние, грусть, усталость, апатия, ангедония и пр.) в период «выключения» [176]. При этом во время периода «включения» пациенты могут совершать бесцельные прогулки [164; 176].

Добавление дополнительного приема лекарств обычно используется с целью избежания неприятных периодов «выключения», несмотря на неблагоприятные последствия этих действий в виде дискинезий. Пациенты, страдающие ДДС, часто скрывают самопроизвольное увеличение доз дофаминергических препаратов, способствуют их накоплению и формированию тайников, приобретают короткодействующие и быстрорастворимые формы, что приводит к нарушению профессиональной и социальной деятельности в виде драк, насильственного поведения, уменьшению количества друзей, снижению работоспособности и отлыниванию от работы. Считается, что пациенты с наличием расстройств настроения в анамнезе более привержены развитию ДДС. И хотя данное нарушение наблюдается у пациентов, получающих все классы дофаминергических препаратов, у тех из них, кто принимает леводопу и апоморфин, риск развития данного расстройства поведения выше [65].

1.3. Патогенез развития импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона на фоне приема дофаминергической терапии

Стриатум – часть базальных ганглиев, главная функция которых – сознательный контроль и управление движениями, а так же обучение этому. Обычно стриатум разделяют на две части – дорсальную, которая представлена хвостатым ядром (*caudate nucleus*), чечевицеобразным ядром (*lentiform nucleus*) и скорлупой, и вентральную, которая содержит прилежащее ядро (*nucleus accumbens*). Дорсальная часть стриатума важна для процесса принятия решений и для выбора того, как реагировать на какое-либо событие. Прилежащее ядро связано с системами вознаграждения, подкрепления, и в зависимости от правильности его работы может происходить переход от простого выполнения действий, приносящих удовольствие, к постоянным нацеленным желаниям производить эти самые действия (аддикции).

Именно при проблемах с прилежащим ядром развивается навязчивая потребность в какой-либо определённой деятельности. Это может выражаться в

том, что человек привыкает к лекарственным средствам и ощущает постоянную потребность в них, либо это может проявляться в желании выполнять однообразные действия.

Тот факт, что ИКР могут возникать при БП – нейродегенеративным заболеванием с четко выраженным нейротрансммиттерным дисбалансом - привел к повышенному интересу к этим состояниям с целью лучшего понимания их развития. По литературным данным, дофаминергическая дисфункция часто рассматривается как один из факторов развития ИКР.

Weintraub D. и соавт. в 2002 году представили результаты, подтверждающие гипотезу о том, что ИКР при БП обусловлены дисбалансом между истощением дорсального стриатума и доминированием относительно неповрежденного вентрального полосатого тела [277]. Дофаминергическое лечение на ранних стадиях БП относительно успешно восстанавливает нормальную функцию в дорсальном стриатуме, вовлеченном в сенсорно-моторную цепь, однако дофаминергические агенты могут «передозировать» вентральный стриатум, что потенциально приводит к нарушению самочувствия и развитию ИКР [84].

Существует прямая связь между развитием ИКР и приемом дофаминергической заместительной терапии. Так, в одном из исследований, частота развития поведенческих нарушений у пациентов с БП, получающих АДР, составила 13,7% по сравнению с 0,7% встречаемости ИКР у больных, находящихся на монотерапии леводопой [269].

Предположение о том, что АДР представляют бóльший риск для развития ИКР, по сравнению с леводопой, вероятно, связан с локализацией различных подтипов рецепторов в мезокортикальных и мезолимбических путях. В то время как D1 и D2-рецепторы в основном расположены в пределах моторной цепи, D3-рецепторы распределены как внутри двигательного, так и внутри лимбического кругов. Основной эффект от дофамина приурочен к стимуляции D2-рецепторов. Стимуляция D1-рецепторов синергична D2. D3-рецепторы также опосредуют механизмы D1- и D2-, но в связи с их расположением принимают участие в процессах пристрастия. В некоторых случаях увеличение агонизма рецепторов D3

ослабляет механизмы, которые обычно сдерживают поведения, связанные с риском и поиском новизны.

По сравнению с дофамином, который синтезируется из леводопы, используемые в настоящее время АДР имеют повышенную аффинность к D3-рецепторам по сравнению с D1- и D2-рецепторами (примерно от 20 до 100 раз большую аффинность к D3 по сравнению с D2 и минимальную аффинность к D1). Более высокое сродство к D3-рецепторам может объяснять не только повышение риска к развитию ИКР, но и их возрастающая взаимосвязь с галлюцинациями, делирием и сонливостью [13; 68; 130; 136; 203]. Дофамин, метаболизируемый из леводопы, имеет более высокое сродство к D1 и D2-рецепторам, вследствие чего леводопа является более эффективным лекарственным препаратом, чем АДР, и «золотым стандартом» в лечении двигательных расстройств при БП [8; 250].

Таким образом, АДР стимулируют пути, регулирующие поведенческие пристрастия [283], а вентральный стриатум, в частности прилежащее ядро, играет ключевую роль в развитии ИКР, эмоциональных, познавательных и аддиктивных процессах [79; 261].

Результаты исследования Graef S. и соавт. в 2010 году поддерживают гипотезу «передозировки», предполагающую пагубные эффекты дофаминергических препаратов на оценку вознаграждения у пациентов с БП на ранних стадиях заболевания [78; 79; 81; 122; 224].

Frosini D. и соавт. в 2010 году в своем исследовании показали повышение уровня оксигенации крови в передней части поясной извилины и в левом вентральном стриатуме после участия в азартных играх у пациентов с БП и ИКР, по сравнению с пациентами с БП без ИКР [114].

Используя функциональную магнитно-резонансную томографию, Рао Н. и соавт. в 2010 году показали снижение активности орбитофронтальной и префронтальной коры головного мозга во время принятия рискованных решений у пациентов с БП и ИКР. Они продемонстрировали связь между агонистами дофамина и повышением чувствительности к риску у пациентов основной группы

[214]. Аналогичные результаты получили в своем исследовании Voon V. и соавт. в 2011 году [264].

В последующих работах с использованием функциональной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), было показано аномально повышенное высвобождение фазового дофамина в вентральном полосатом теле у лиц, страдающих аддикциями, при намеке на их зависимости [101; 144; 167; 199; 208; 261]. В одном из исследований с ^{11}C -раклоприд ПЭТ было продемонстрировано усиление высвобождения дофамина в вентральном стриатуме у пациентов с патологической игрой во время азартных игр [245], а также у пациентов с ДДС в ответ на введение леводопы [100].

Эти результаты согласуются с изменениями в дофаминовом гомеостазе [262] и нейрональной активностью [217], найденных у пациентов без БП, но имеющих химические и поведенческие аддикции.

Недавние исследования показали, что даже если люди, страдающие от зависимости, потенциально получают дофаминергическое усиление от участия в аддиктивном поведении, они могут не почувствовать какого-либо удовольствия от совершения этого действия. Фактически это происходит в группе пациентов с ДДС. Используя ПЭТ-визуализацию, Evans A. и соавт. в 2006 году продемонстрировали повышенное выделение дофамина в вентральном полосатом теле при приеме леводопы у пациентов с БП и ДДС, что коррелировало с субъективным желанием пациента принять очередную дозу препарата, но не доставляло удовольствия [99]. Таким образом, «желание получить удовольствие» и «ощущение удовольствия» связаны с различными системами нейротрансмиттеров, где желание кажется тесно связанным с дофаминергической системой, а получение удовольствия, похоже, связано с опиатной системой [58]. Таким образом, можно утверждать, что система вознаграждения – это система, включающая в себя комбинацию дофаминергической части, ответственной за мотивацию, и опиоиднозависимой части, отвечающей за ощущение удовольствия [122].

Еще одним важным нейротрансмиттером, истощенным при БП, является серотонин, воздействие которого на немоторные проявления БП активно обсуждается [62; 93; 249]. Нейроны, являющиеся источником путей серотонинергической системы, рассеянно находятся в коре головного мозга и в агломерированном виде в ростральном и каудальном ядрах шва мозгового ствола. Пути, берущие начало от заднего ядра шва, обеспечивают примерно 80% серотонинергической иннервации префронтальной и моторной коре, а также структурам, вовлеченным в патологический процесс при БП (стриатум, паллидум, субталамическое ядро, черная субстанция и ножкомостовое ядро покрышки) [90].

При БП роль серотонина очень важна в отношении развития как ИКР, так и эмоциональных нарушений, связанных с заболеванием, таких как депрессия, апатия и тревога [138]. В сочетании с дофамином, серотонин играет существенную роль в модуляции импульсного контроля, оценки риска и принятия решений, а также в отношении активности, связанной с процессами обучения и переключением внимания [80; 82; 86]. Long A. и соавт. в 2009 году продемонстрировали на обезьянах, что снижение синтеза серотонина приводит к уменьшению выбора консервативных вариантов при участии в азартных играх и более рискованному принятию решений [169]. Macoveanu J. и соавт. в 2013 году показали, что высокий и низкий уровень серотонина оказывает противоположное воздействие на активность в дорсомедиальной префронтальной коре и миндалину, связанное с отрицательными последствиями после принятия решений при участии в азартных играх. В дорсомедиальной префронтальной коре низкий уровень серотонина увеличивал нервную активность, в то время как высокий - приводил к снижению активности в данных областях [171]. Miyazaki K. и соавт. в 2012 году продемонстрировали, что в дополнение к последствиям истощения дофамина, низкий уровень серотонина, например, в результате серотонинергической дегенерации при БП, может оказывать существенное влияние на неспособность пациентов с ИКР оценивать риски при получении вознаграждения и, следовательно, способствовать их неадаптивному поведению [185]. Кроме того, исследования осторожно указывают на потенциально-

зависимые психотерапевтические методы лечения данных расстройств. В соответствии с доклиническими результатами в одном из примеров был продемонстрирован положительный эффект флувоксамина при лечении патологической игромании [74].

Не только патофизиологические, но и генетические изменения в стриатуме могут вести к отклонениям в его функционировании. Например, слишком высокая экспрессия генов рецепторов дофамина D3 в стриатуме нарушает мотивацию и поведение у мышей, но не затрагивает другие проявления их поведения.

Независимо от всех факторов, влияющих на импульсивно-компульсивное поведение, по-прежнему остается множество нерешенных проблем и недостающих звеньев.

1.4. Факторы риска развития импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона

Факторами риска развития ИКР по данным большинства литературных источников являются мужской пол, молодой возраст, раннее начало развития БП, наличие в анамнезе ИКР, злоупотребление психоактивными веществами и алкоголем, биполярное расстройство, депрессия, курение, нахождение не в браке [115; 136; 240; 258; 265; 266; 276; 279; 290]. В недавно проведенном исследовании ICARUS (Impulse Control disorders And the association of neuropsychiatric symptoms, cognition and quality of life in Parkinson's disease) группа пациентов с БП и ИКР, помимо молодого возраста, курения, регулярного приема алкоголя и нахождения не в браке, имела большую продолжительность обучения и более высокий уровень профессионального образования по сравнению с группой пациентов с БП без ИКР [49].

Также, во многих исследованиях в качестве факторов риска развития ИКР описываются этнические и культуральные особенности, социальные причины, экономические факторы, уровень оказания медицинской помощи, ограниченная доступность лекарственных препаратов и различия в назначении доз АДР [72; 104; 136; 166; 204; 248; 257; 279].

Возраст (преимущественно с 40 лет) является важным фактором риска развития аддиктивных зависимостей, как среди лиц общей популяции, так и среди пациентов с БП [209]. Связь между растормаживающими психопатологиями и молодым возрастом может отражать возраст-зависимую восприимчивость к импульсивности или компульсивности, к большей пластичности ответа нейротрансмиттеров [153; 275]. Молодые пациенты склонны к развитию дискинезий и моторных флуктуаций [211], поэтому им чаще назначают терапию АДР, что позволяет отсрочить данные осложнения.

Пол играет неоднозначную роль в развитии ИКР. По некоторым данным литературы, поведенческие нарушения наиболее распространены среди мужчин [120; 133; 140; 240]. Однако в исследовании, проведенном А.В. Никитиной и Н.В. Федоровой [20] в 2013 году, так же, как и в исследовании Rezella F. и соавт. в 2005 году [202] среди рассматриваемых пациентов с БП влияния пола на развитие ИКР выявлено не было.

По результатам большинства научных работ половые различия в степени риска для конкретного ИКР заключаются в том, что мужчины более склонны к гиперсексуальным поведениям и патологической игромании, а женщины - к совершению импульсивных покупок или патологическому перееданию [65; 189; 250; 290]. Однако встречаются и противоположные заключения – так, в китайском исследовании, патологическая игромания чаще встречалась у женщин [290]. Что касается пандинга и ДДС, большинство авторов склоняются к отсутствию гендерных различий при развитии данных расстройств поведения [98; 153]. Таким образом, вопрос о предрасположенности того или иного пола к развитию ИКР остается до конца не изученным.

О влиянии тяжести заболевания на развитие ИКР на сегодняшний день также имеются неоднозначные суждения. Последние исследования указывают на отсутствие корреляций между стадией БП согласно классификации Хен-Яра и ИКР [65; 290].

Касательно двигательных нарушений по шкале UPDRS (III часть) также высказаны разные предположения. Некоторые авторы описывают наличие

корреляционных связей между тяжестью заболевания БП по шкале UPDRS (III часть) и развитием ИКР [54; 141; 206; 257; 281]. Другие исследователи напротив, утверждают об отсутствии разницы между выраженностью моторных проявлений по шкале UPDRS III у пациентов с БП и ИКР и больными с БП без ИКР [49].

Другими факторами риска для возникновения ИКР у пациентов с БП, получающих дофаминергическую терапию, являются наличие в анамнезе поведенческих пристрастий у себя или у членов семьи, преморбидное стремление к новизне, импульсивные черты характера и высокий уровень нейротизма [205; 265; 279]. Привычки и манеры поведения, доминирующие и проявляющиеся у человека в течение жизни, играют немалую роль в развитии ИКР. У лиц, демонстрирующих поведенческие нарушения до развития БП, во время прогрессирования заболевания данные расстройства обостряются [189; 275]. Например, пандинг и хоббизм чаще всего проявляются на основании преморбидных интересов личности [63; 98]. Однако у некоторых больных развиваются поведения, полностью не соответствующие их характеру [165; 182; 219; 283].

Одно проспективное исследование из клиники Майо (штат Миннесота) заключалось в учете 7216 анкет самоотчета людей с 1960-х годов. Были подробно рассмотрены 5 шкал опросника, оценивающих такие показатели, как поиск новых ощущений, гипомания, позитивное настроение, социальная интроверсия и стеснительность. В течение 4 десятилетий участников исследования наблюдали активно и/или пассивно (изучая медицинскую документацию) и впоследствии у 227 человек было выявлено развитие паркинсонизма (156 участникам была диагностирована БП). При этом, ни у первой, ни у второй группы испытуемых не было отмечено повышения баллов по каким-либо шкалам личностных характеристик. Однако те, у кого позднее был установлен паркинсонизм, показали незначительное повышение интроверсивных черт психических процессов [44].

Интересны литературные данные, в которых в качестве факторов риска развития ИКР считают наличие моторных осложнений, употребление кофеина и большой стаж курения [204].

Эффект от проведения глубокой стимуляции мозга (Deep Brain Stimulation – DBS) пациентам с БП предполагает существование отличных от дофаминергической терапии факторов, приводящих к развитию ИКР. Теоретически, после проведения данного оперативного вмешательства следует уменьшение доз принимаемой дофаминергической терапии с целью контроля моторных симптомов, что также должно иметь благоприятный эффект на выраженность ИКР. Однако такая тенденция наблюдается далеко не у всех пациентов. Например, в исследовании Lum S. и соавт. в 2009 году сообщалось, что среди 21 человека, подвергшихся DBS, симптомы ИКР не улучшились или даже ухудшились в 71% случаев. У некоторых лиц поведенческие расстройства впервые развились после операции [164].

Возможно, определенную роль в развитии ИКР играют генетические факторы, в частности гены, регулирующие активность ферментов, участвующих в трансформации дофамина, серотонина и норадреналина [75; 252; 270].

Проведенные ранее генетические исследования подтверждают роль полиморфизмов гена, кодирующего фермент дофамин-бета-гидроксилазу (DBH), осуществляющий превращение дофамина в норадреналин [118], в развитии различных неврологических расстройств и расстройств личности. В ряде исследований дофамин и норадреналин были указаны как основные нейротрансмиттеры, связанные с функцией внимания [70] и с импульсивностью, играющих ведущую роль в формировании поведения у больных ИКР. Норадреналин синтезируется в разных областях мозга, таких как дорсальное ядро блуждающего нерва продолговатого и области голубого пятна ствола головного мозга. Норадреналин при совместной инъекции с NPY (нейропептид Y) в паравентрикулярное ядро гипоталамуса увеличивает потребление пищи. Повторная инъекция может привести к увеличению веса [105], что указывает на роль норадреналина как нейромедиатора, ответственного за пищевое поведение.

rs1611115 (замена - 1021C/T) находящаяся в области промотора, изменяет транскрипционную активность гена и снижает уровень DBH в плазме.

Гомозиготы по аллелю Т имеют самые низкие уровни активности DBH в плазме [147; 288].

rs141116007 делеция *DBH*5'-ins/del delGA(GCT)2CAA(GA)3GG располагается в 5 интроне гена *DBH*. Гетерозиготы данной замены ассоциированы со средним уровнем активности DBH в плазме, в то время как гомозиготы del/del и ins/ins ассоциированы с низким и высоким уровнем активности DBH в плазме, соответственно [85].

Ген *DRD2* представляет собой ген, кодирующий белок - подтип D2 рецептора дофамина. Этот рецептор, связанный с G-белком, ингибирует активность аденилатциклазы. Делеция в этом гене может вызывать миоклоническую дистонию, другие мутации в некоторых исследованиях ассоциируются с шизофренией. Заболевания, связанные с патологией *DRD2*, включают дистонию, миоклонию и зависимость от кокаина. Мутации в гене *DRD2* снижают обратный захват дофамина. Короткая изоформа этого рецептора находится на пресинаптической мембране и регулирует обратный захват и выброс дофамина по принципу обратной связи.

rs6275 – синонимичная замена (NM_000795.3:c.939T>C, NP_000786.1:p.His313=), расположена в 7 экзоне гена *DRD2* и влияет на стабильность транскрипта *DRD2* и эффективность трансляции [92]. Можно предположить, что пониженная активность гена *DRD2* приводит к снижению количества рецепторов как на пресинаптической, так и на постсинаптической мембране. Наиболее патологический эффект следует ожидать на пресинаптической мембране, где рецептор дофамина D2 осуществляет функцию активации обратного захвата дофамина. При снижении количества *DRD2* на пресинаптической мембране наиболее вероятно накопление дофамина в синаптической щели. Это может приводить к избыточному эффекту активации нижележащих рецепторов дофамина, и приводить к завышенному ответу на выброс дофамина.

rs1799732 – замена расположена в промоторной области гена *DRD2* и представляет собой делецию (D) одного нуклеотида – С (NM_000795.3:c.-486_-

485insC). Делеция (аллель D) снижает транскрипционную активность гена *in vitro* [46]. Показано, что делеция ассоциирована с повышением плотности рецепторов в стриатуме *in vivo* [135]. Было также обнаружено, что реакция на антипсихотические препараты понижена у носителей аллеля D [289].

Ген *MAOA* локализован на X-хромосоме в районе Xp11.3-Xp11.4, обеспечивая важные функции в метаболизме нейроактивных и вазоактивных аминов в центральной нервной системе и периферических тканях. Ген *MAOA* также связан с рядом других психических расстройств, включая антиобщественное поведение. Предыдущие исследования показывают, что аномальная активность *MAOA* может играть роль в патофизиологии ИКР [159]. Чуть позже была установлена ассоциация между полиморфизмом интрона 1 гена *MAOA* и патологической игрой у мужчин [131].

uVNTR гена *MAOA* - полиморфизм вариабельного числа tandemных повторов, затрагивающий промоторный участок гена. Данный полиморфизм оказывает влияние на транскрипционную активность гена и таким образом, регулирует уровень моноаминов. *uVNTR*-полиморфизм проявляется в наличии 30-нуклеотидных повторов, которые встречаются 2, 3, 3,5, 4 и 5 раз. Энзиматическая активность моноаминоксидазы выше у носителей 3,5 и 4 повторов участка (335 и 350 п.н. соответственно). Показано, что полиморфизм ***uVNTR*** промотора гена *MAOA*, приводящий к снижению активности моноаминоксидазы А, может влиять на характер поведения человека, в том числе на нейробиологическую модуляцию агрессивного поведения [232].

Молекулярный нейротрофический фактор мозга (brain – derived neurotrophic factor – BDNF) относится к семейству нейротрофинов и играет ключевую роль в регуляции выживаемости и дифференциации нейронов во время их развития. BDNF широко экспрессируется в гиппокампе, коре и базальном отделе переднего мозга. Активация BDNF облегчает процесс синаптической пластичности, нейрогенеза и памяти через сигнал тропомиозинового тирозинкиназного рецептора В (TrkB). Мутации в гене *BDNF* вызывают аномальный сигнал BDNF/TrkB и снижают продукцию BDNF [51].

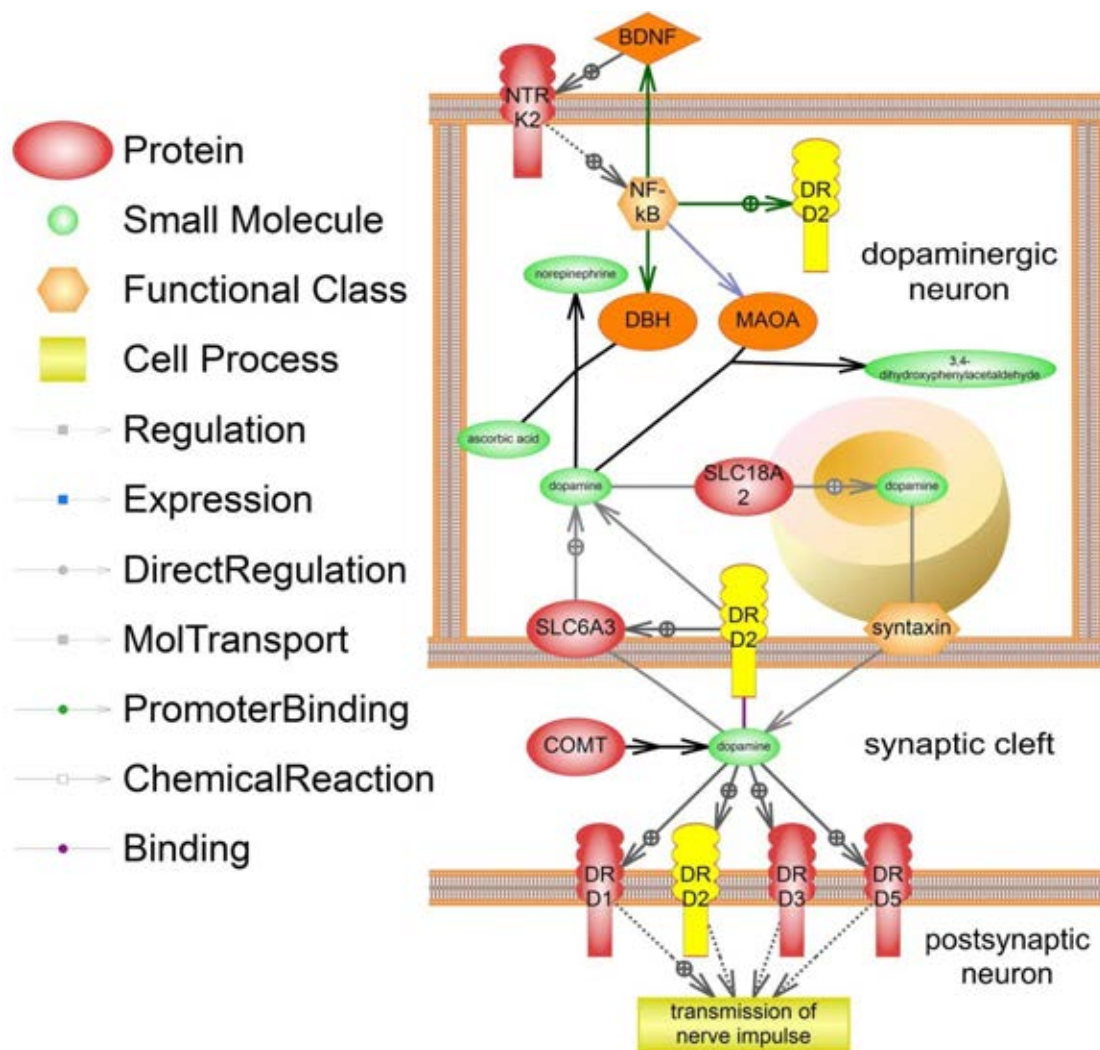
Ген *BDNF* человека локализован в области 11p14.1. Он имеет 9 промоторов и 11 экзонов. Кодирующая функциональную часть белка последовательность располагается в последнем экзоне. Многочисленные исследования подтверждают роль гена *BDNF* в развитии поведенческих и неврологических расстройств. В гене *BDNF* найдено шесть однонуклеотидных замен, коррелирующих с депрессией [162].

rs2049046 – однонуклеотидная замена, расположенная непосредственно перед третьим экзоном гена *BDNF*, замена А на Т. В 2003 году в исследовании, изучавшем наличие ассоциаций между обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР) и комплексным гаплотипом гена *BDNF* (комбинация шести замен), замена rs2049046 вошла в состав маркера, достоверно ($P=0,009$) увеличивающего риск развития ОКР [123]. Ассоциация данной замены с ИКР или БП не изучалась.

rs6265 (Val66Met) – однонуклеотидная замена G на A в позиции 196 п.н. в гене *BDNF*. При наличии G-аллеля кодируется аминокислота валин (Val) в позиции 66 белка, тогда как при аллеле A – аминокислота метионин (Met). Мутация влияет на внутриклеточный транспорт препро-BDNF, аллель A (Met) уменьшает транспорт и секрецию BDNF в нейронах [51; 70; 94].

Схема межмолекулярных взаимодействий с участием белков, кодируемых генами *DBH*, *MAOA*, *DRD2*, *BDNF*, представлена на рисунке 1.1.

Рисунок 1.1. Схема межмолекулярных взаимодействий с участием белков, кодируемых генами DBH, MAOA, DRD2, BDNF.



Примечание к рисунку 1.1 - действие BDNF через рецептор NTRK2 приводит к активации комплекса транскрипционных факторов NF-каппаВ (NF-kB), мишенями которого являются ферменты DBH и MAOA (происходит активация их экспрессии). Оба фермента расщепляют внутриклеточный дофамин. Также внутриклеточный дофамин закачивается в секреторные везикулы с помощью белка-транспортера дофамина (SLC18A2). Слияние везикул с дофамином, с клеточной мембраной и выброс нейромедиатора осуществляется с участием комплекса белков syntaxin. Синаптический дофамин активирует рецептор D2 (DRD2), что приводит к активации мембранного переносчика дофамина SLC6A3 и обратному захвату нейромедиатора. Также в синаптической щели дофамин может расщепляться растворимой формой фермента катехол-О-метилтрансфераза (COMT). На постсинаптической мембране дофамин активирует свои рецепторы (DRD1, DRD2, DRD3 или DRD5). Белки, кодируемые исследованными в данной работе генами, отмечены оранжевым. Ассоциированный с ИКР рецептор дофамина D2 (DRD2) – жёлтым.

Наиболее широко изученными в контексте ИКР являются однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) дофаминергических рецепторов D1, D2, D3 и глутаматного рецептора N-метил-D-аспартат (NMDA) [176]. ОНП генов *DRD1* rs4867798, *DRD1* rs4532, *DRD/ANKK1* rs1800497 и *GRIN2B* rs7301, кодирующего NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора, ассоциируются с высоким риском развития ИКР [39].

Также, в сравнительном исследовании Lee J. и соавт. в 2009 году у 58 пациентов с БП и ИКР и 346 больных с БП без ИКР показана достоверная связь между ОНП дофаминовых рецепторов D3 и 2B-субъединицами рецептора глутамата NMDA (*GRIN2B*) с развитием ИКР [155]. Последующий анализ позволил выявить дозозависимую ассоциацию с ОНП гена рецептора серотонина 2A (*HTR2A*) [157]. Однако в других исследованиях не сообщалось о каких-либо различиях потенциальных генов, включая *DRD1*, *DRD4* и *COMT* [77; 83; 112; 168].

Krishnamoorthy S. и соав. в 2016 году обнаружили новую связь между С/Т генотипом дофаминового рецептора типа 3 (*DRD3*) p.S9G (rs6280) и возникновением ИКР у пациентов с БП в индийской популяции [149]. Однако большое проспективное исследование показало, что роль полиморфизма гена *DRD3* в отношении риска ИКР при БП среди европеоидной расы незначительна [180].

Краеммер J. и соавт. в 2016 году предположили, что генотип генома Т/С опиоидного рецептора каппа 1 (*OPRK1*) rs702764 увеличивает риск развития ИКР во всей популяции пациентов с БП [148].

Таблица 1.2. обобщает результаты исследований по полиморфизму генов, ассоциированных с развитием ИКР при БП.

Таблица 1.2. Гены, ассоциированные с развитием ИКР при БП и в общей популяции

Нейротрансмитер	Белок	Ген/Аллель	Общая популяция	БП
Дофамин	DAT	SLCA3/VNTR	+	-
	DRD1	800 T/C DRD1rs4867798, rs4532	+	НД
			Не определялось	+
			Не определялось	+
	DRD2	Taq1A DRD2/ANKK1 rs1800497	+	-
			НД	+
	DRD3	P-S9G DRD3 rs6280	+	+
				+
	DRD4	Exon3		НД
	COMT	Val158Met	+	+/-
Серотонин	MAO-A	Промотор	+	НД
	Транспортер	SLC6A4	+	-
	Триптофан	TPH1	+	НД
		TPH2 rs7305115		-
		TPH2 rs 1800497 G/A		-
	Гидроксилаза	HTR2A	(импульсивность)	+/-+
	5HT2A-рецептор		+	+
Глутамат	NMDA-рецептор	GRIN2B rs7301 GRIN2B rs7301328	+	+
				+

+ значимая связь с ИКР; - нет значимой связи с ИКР; НД - нет данных [24].

По данным литературы, генетические факторы играют роль только в 15-21% случаев развития наследственных форм поведенческих расстройств [24].

Недавно были описаны ИКР у пациентов, являющихся носителями мутации в гене PINK1. У каждого из них наблюдались гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок и чрезмерное переедание. Пандинг выявлялся только у одного больного [218]. Аналогичные расстройства были зарегистрированы у 2 братьев с мутацией PINK1, страдающих патологической игроманией, которая

развилась за многие годы до начала БП с последующим присоединением гиперсексуальности, пандинга и гипомании [97].

В одном мультицентровом исследовании изучали частоту и тяжесть ИКР у пациентов с паркин-ассоциированной БП (биаллельные мутации в генах *Parkin*) и пациентов без наличия мутаций по данному гену (дополнительно в данном исследовании исключались мутации в генах *PINK1*, *DJ-1*, *GBA* и *SNCA*). В ходе исследования рассматривались 22 пациента из основной группы и 28 человек из группы контроля, сопоставимые по возрасту, полу, продолжительности заболевания, возрасту развития болезни и средним суточным дозам дофаминергической терапии. Частота развития ИКР у данных групп пациентов оказалась сопоставимой, однако при анализе фенотипического различия данных расстройств было выявлено, что показатели чрезмерного совершения покупок, компульсивного переедания и пандинга (хоббизма) у пациентов с паркин-ассоциированной БП превосходила показатели группы контроля. Логистический регрессионный анализ также показал, что наличие мутаций в гене *Parkin* связано с курящим статусом и более высокой выявляемостью ИКР с помощью QUIP-опросников [188].

Влияние дофаминергической терапии на развитие ИКР

Выше уже говорилось о том, что в литературе была отмечена связь между использованием заместительной терапии при БП, особенно дофаминергической, и развитием ИКР. В исследовании DOMINION показано, что ИКР встречались чаще у пациентов, получавших дофаминергические препараты (17,1%), по сравнению с пациентами, не принимавшими данной терапии (6,9%). Считается, что риск развития поведенческих расстройств при БП увеличивается в 3 раза при приеме АДР [29; 234; 269]. Однако ни одно из этих исследований не указывало продолжительность приема дофаминергической терапии, через которую начинает увеличиваться риск развития поведенческих расстройств. Лишь в одной работе сообщалось о том, что среднее время от начала приема АДР до развития ИКР оставляет 23 месяца [54].

В исследовании ICARUS, проводившемся с 2011 по 2014 год, пациентов с БП разбивали на 4 группы в соответствии с принимаемым противопаркинсоническим лечением: 1) получавших леводопасодержащие препараты (без АДР), 2) получавших АДР (без леводопы), 3) АДР+леводопа и 4) другие препараты (без АДР и леводопы). По результатам исследования было показано, что наибольшая частота встречаемости ИКР среди пациентов с БП наблюдалась в группе больных, принимавших комбинацию АДР+леводопа (30,1%), в то время как в группах 1 и 2 распространенность поведенческих нарушений была сопоставима (26,5% и 26% соответственно) [49]. Другие исследования также указывают на то, что риск развития ИКР возрастает, если пациент принимает АДР, но он значительно больше при приеме комбинации АДР+леводопа [7; 212]. Монотерапия леводопой преимущественно провоцирует такие расстройства поведения как пандинг или ДДС [101; 283].

Было отмечено, что риск развития ИКР повышается при использовании дофаминергических препаратов и при других неврологических расстройствах, например, при синдроме беспокойных ног (СБН) [87; 193], фибромиалгии [117; 129] и пролактиномы [179].

По данным литературы выявлено, что прием различных типов АДР по-разному влияет на развитие ИКР. Так, в исследовании DOMINION частота развития ИКР была сопоставима у пациентов, принимавших прамипексол и ропинирол, и составила 17,7% и 15,5% соответственно. Использование леводопы, особенно в высоких дозах, и амантадина также повышало риск развития поведенческих расстройств, но в меньшей степени, чем АДР [272; 274; 279]. Тем не менее, роль амантадина в развитии ИКР остается спорной. Одно небольшое исследование показало, что прием лекарственных средств данной группы привел к уменьшению денежных затрат при патологической игромании на 75-90% в течение 2-3 дней [251]. С одной стороны, амантадин обладает усиливающим дофамин эффектом, приводя к повышению риска развития ИКР, а с другой – он также обладает антиглутаматергическим эффектом, защищающим пациентов от развития поведенческих расстройств [274].

Большинство авторов утверждают, что ИКР во многом зависят от дозы назначаемой противопаркинсонической терапии с улучшением или полным регрессом данных расстройств при снижении или отмене АДР [174]. Другие сообщают о феномене «все или ничего», который заключается в полной отмене АДР для разрешения ИКР [143; 174; 240; 269]. Дозозависимые наблюдения указывают на причинно-следственные связи между АДР и развитием ИКР.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, средняя эквивалентная суточная доза леводопы (Levodopa equivalent daily dose - LEDD) для комбинации препаратов леводопа+АДР у пациентов с БП и ИКР составляла 1030 мг/день, в то время как у больных с БП без ИКР - 679 мг/день. LEDD по АДР у пациентов с БП и ИКР приближается к 243 мг/день, у больных без ИКР – к 132 мг/день [67]. Важно заметить, что расчет LEDD в различных исследованиях производился на основании разных формул, что затрудняет прямое сравнение данных показателей [49; 254].

До настоящего времени остается неясным влияние альтернативных лекарственных форм и средств (трансдермальные системы, пролонгированные формы, ингибиторы КОМТ) на развитие ИКР [276]. Сообщалось о возникновении поведенческих расстройств при приеме ингибиторов МАО-В [198]. В литературе описаны только 2 случая ИКР (гиперсексуальность) у пациентов, страдающих БП на фоне приема монотерапии селегилина [237]. Кветиапин (атипичный антипсихотик, обладающий бóльшей афинностью к рецепторам серотонина 5-HT₂, чем к D₁ и D₂-рецепторам) вызвал пандинг у двоих больных БП (один из них находился на монотерапии леводопой, другой принимал комбинацию леводопы, АДР и дроксидопы) [184].

Существует мнение о том, что короткодействующие лекарственные препараты (такие как подкожное введение апоморфина и леводопа) могут служить запускающим механизмом пульсирующей дофаминергической стимуляции, которая играет важную роль в развитии ИКР [101; 152; 247]. Инъекция апоморфина (вещества со скоростью действия 15 минут) по сравнению

с леводопой, которая начинает работать спустя 30 и более минут, является катализатором для прогрессирования ДДС [27; 121].

Наоборот, трехлетнее клиническое наблюдационное исследование показало относительно низкий уровень (9,7%) новых случаев развития ИКР у пациентов, получающих инфузии апоморфина [253]. García Ruiz и соавт. в 2008 году [116] сообщили, что только у 1 из 82 пациентов, получавших терапию с апоморфином в течение длительного времени, развились гиперсексуальные расстройства. В многоцентровом проспективном исследовании Martinez-Martin P. и соавт. в 2015 году [178] сообщалось, что ИКР развились только у 4 больных после инфузии апоморфина, при этом никому из пациентов не пришлось прекращать прием терапии. В 10-летнем обзоре Moore T. и соавт. в 2014 году [187] было обнаружено, что апоморфин является наименее редко связанным с развитием ИКР по сравнению с другими АДР. И хотя использование инфузий апоморфина выглядит многообещающим, он нуждается в дальнейшем изучении, чтобы определить его роль в генерации или лечении ИКР.

Также было показано, что прием незерголиновых АДР в таблетированной форме способствует повышенному риску развития ИКР по сравнению с трансдермальными формами [260]. При этом АДР в таблетированной форме короткого действия по сравнению с АДР длительного действия (как таблетированной, так и трансдермальной формы) имеют одинаковую корреляцию с развитием ИКР [233]. Исходя из результатов, полученных в вышеуказанных работах, можно сделать вывод о том, что фармакокинетика и фармакодинамика АДР играет важную роль в развитии ИКР.

Более продуманное назначение АДР пациентам с БП и более активные усилия по информированию пациентов и членов их семей о рисках расстройств контроля над побуждениями помогут уменьшить частоту их возникновения.

1.5. Коморбидные с импульсивно-компульсивными расстройствами состояния при болезни Паркинсона

Расстройства сна (парасомния, инсомния, гиперсомния)

ИКР и нарушения сна являются важными немоторными проявлениями БП, которые оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [1; 21; 31]. Проведенные исследования указывают на более высокое количество жалоб на нарушения сна у больных БП и ИКР, однако, характер данных расстройств остается до конца не изученным. К ним, как правило, относят фрагментацию сна, расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), повышенную дневную сонливость, трудности при засыпании.

РПБДГ характеризуются сложной двигательной активностью во время REM-фазы сна (Rapid eye movement - REM) и связаны с аномальным сохранением мышечного тонуса и/или повышенной физической мышечной активностью [229]. РПБДГ проявляются 3 основными симптомами: вокализацией, двигательным беспокойством и специфическим характером сновидений (чаще всего устрашающих). Сны, которые снятся больным с РПБДГ, необычайно реалистичные, красочные, сюжетные, эмоционально наполненные. Со временем содержание снов становится все более устрашающим, больным часто снятся проявления агрессии и нападения, они стараются убежать, защититься, оттолкнуть опасность и именно в эти моменты могут нанести повреждения себе или партнеру по постели [16]. Впервые это нарушение было описано американскими учеными Schenck С. и соавт. в 1986 г. [228]. В общей популяции частота РПБДГ составляет примерно 0,05%. РПБДГ может манифестировать уже на втором десятилетии жизни, хотя обычно оно возникает в возрасте от 52 до 62 лет, причем мужчины составляют 87% [61;192]. Частота эпизодов варьирует от многократных за ночь до единичных в течение месяца. По разным источникам, частота РПБДГ у больных с БП варьирует в пределах от 35 до 50% [16; 241]. Механизм поддержания мышечной атонии во время сна с БДГ связывают с ядрами моста и продолговатого мозга. Остается неясным, с поражением каких именно структур связано развитие РПБДГ у человека.

Клиническим особенностям течения БП у больных с РПБДГ посвящено много исследований. У таких больных чаще наблюдается акинетико-ригидная форма заболевания, чем дрожательная, чаще встречаются постуральные расстройства, ортостатическая гипотензия и депрессия [150; 241]. В среднем они старше, имеют бóльшую продолжительность заболевания и более позднюю стадию БП. Такие больные принимают более высокие дозы леводопы, у них чаще наблюдаются моторные флуктуации и встречаются психические нарушения [172; 241]. По данным других литературных источников, у больных БП с РПБДГ имеется более отчетливое снижение когнитивных функций, сильнее выражена дневная сонливость и чаще наблюдаются галлюцинации [215].

Исследование, проведенное Fantini M. и соавт. в 2014 году показало, что нарушения поведения в REM-фазу сна ассоциируются с повышенным риском развития ИКР у пациентов с БП. При этом наибольшее количество пациентов с РПБДГ имели ИКР в виде хоббизма (22%), далее в порядке убывания следовали пандинг (17%), компульсивное переедание (19,8%), компульсивное совершение покупок (15,1%), гиперсексуальность (11,3%) и патологическая игра (10,4%). При рассмотрении каждого синдрома, пациенты с БП и РПБДГ имели повышенный риск развития патологической игры (RR:4,87; $p=0,049$) по сравнению с пациентами с БП без РПБДГ, а также наблюдалась тенденция к увеличению риска развития симптомов безудержной траты денег ($p=0,06$) и ДДС ($p=0,07$) [106].

Однако связь между нарушениями сна и поведенческими расстройствами носит двунаправленный характер [175; 195]. Аддикции могут также влиять на так называемые «часовые гены», которые отвечают за регуляцию цикла «сон-бодрствование». Главный генератор циркадных ритмов расположен в супрахиазматическом ядре переднего гипоталамуса, а часовые гены координируют работу других областей головного мозга и периферических органов [194]. Психоактивные препараты и поведенческие расстройства могут вызвать изменение экспрессии этих часовых генов, что, в свою очередь, приводит к нарушениям сна и увеличению приверженности к аддиктивным состояниям [37;

103]. Кроме того, предполагается, что эти часовые гены также могут быть вовлечены в мезолимбическую дофаминергическую регуляцию, вызывающую нейропластические изменения, которые могут способствовать развитию зависимости [194]. Патофизиология нарушений сна и импульсивности, однако, по-прежнему остается до конца не изученной. Вполне вероятно, что нарушение сна приводит к дисфункциям префронтальной коры и ее связей с лимбической системой [287], что способствует дальнейшему снижению нисходящего тормозного контроля у восприимчивых людей. Расстройства сна также распространены среди заключенных, психических больных, пациентов, страдающих наркоманией, и коррелируют с повышенной самооценкой, агрессией и импульсивностью [132; 137]. В исследовании Fantini M. и соавт. в 2017 году было показано, что РПБДГ ассоциируются с более чем двукратным риском развития симптомов ИКР, и более чем четырехкратным риском развития патологической игровой зависимости [107]. В другом исследовании, проведенном Bayard S. и соавт. в 2014 году [57], связи РПБДГ с ИКР выявлено не было. Выявленные расхождения могут быть объяснены различными методами, используемыми для подтверждения наличия РПБДГ (в исследовании Fantini M. и соавт. данный диагноз был полностью основан на анкетах, в то время как в исследовании Bayard S. и соавт. у 30% пациентов была проведена полисомнография).

Инсомния при БП встречается в 60-98% случаев [76] и представлена нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хен-Яра [196]. Причинами вторичной инсомнии могут быть ночная скованность, тремор, дискинезии, СБН [210]. Депривация и фрагментация сна, как правило, связаны с нарушениями контроля над собственным поведением у здоровых лиц вследствие нарушения нисходящего тормозного контроля от префронтальной коры [183; 287].

Кроме того, было выявлено, что фрагментация сна также связана с импульсивностью у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Pontone G. и соавт. в 2006 году описывали в своем

исследовании тенденцию к развитию нарушений сна у лиц с ИКР [207]. O'Sullivan S. и соавт. в 2011 году в своей работе выявили увеличение баллов по модифицированной шкале оценки сна у пациентов с БП (Parkinson's disease sleep scale - PDSS) и ИКР, по сравнению с больными БП без ИКР [191].

Гиперсомния представлена повышенной дневной сонливостью, которая встречается у 15-50% пациентов с БП [5; 125]. У некоторых из них развиваются приступы внезапных засыпаний, подобных нарколепсии (быстрое засыпание в дневное время и наступление быстрой фазы сна) [55]. Патогенез повышенной дневной сонливости при БП до конца не изучен. Рассматривается вопрос о нарушении цикличности уровня ацетилхолина как одного из возможных механизмов развития данного расстройства. В обеспечении цикличности сон-бодрствование участвуют несколько групп нейронов, расположенных в стволе мозга. Во время бодрствования доминантна аминергическая система (норадреналин и серотонин), однако гистаминергическая и холинергическая системы также находятся в активном состоянии. Уровень ацетилхолина в мозге подвержен циркадным колебаниям. При максимальных концентрациях в период пробуждения и бодрствования, он существенно снижается в период медленного сна. Эксперименты на животных показали, что пик высвобождения ацетилхолина из первичных соматосенсорных корковых полей коррелирует с максимальными уровнями поведенческой активности [88]. Эксперименты на кошках также продемонстрировали, что продукция ацетилхолина в коре и гиппокампе увеличивается во время бодрствования и быстрого сна, по сравнению с медленным сном. Можно предположить, что у больных БП, осложненной дневной сонливостью, происходит снижение концентрации ацетилхолина [14]. Nirenberg M. и Waters C. в 2006 году сообщали о развитии патологической дневной сонливости у пациентов с компульсивным перееданием [189].

Более частые ночные пробуждения, повышенная частота СБН и высокая дневная сонливость также чаще встречаются у пациентов с БП и ИКР по сравнению с пациентами с БП без ИКР [233]. Однако остается неясным, способствуют ли нарушения сна повышению риска развития ИКР или же они

являются результатом аддиктивного поведения. Например, было описано, что люди, подверженные патологической игромании, могут играть в течение нескольких дней подряд без сна [195]. Кроме того, пациенты с поведенческой зависимостью могут потерять контроль над временем. Таким образом, комбинация психосоциальных и биологических факторов играет ключевую роль у пациентов с нарушениями сна, страдающих БП и ИКР. В исследовании, проведенном Scullin M. и соавт. в 2013 году при сравнении двух групп - пациентов с БП и ИКР и пациентов с БП без ИКР - было выявлено, что у больных первой группы чаще развиваются такие расстройства как нарушение эффективности сна (в частности, фрагментация сна), повышенная дневная сонливость и СБН [233]. При этом нарушения эффективности сна также связывали с трудностями при засыпании и с никтурией.

Депрессия и тревога

Депрессия – одно из самых частых нейропсихиатрических проявлений БП. По данным различных исследований, частота депрессии у больных БП варьирует от 4% до 76%. В среднем она встречается у 40% пациентов [8; 12; 45]. Клинически депрессия при БП проявляется угнетенным настроением, ангедонией (утратой способности получать удовольствие от ранее субъективно приятных событий или действий), чувством вины и жизненного краха, низкой самооценкой, пессимистической оценкой прошлого и будущего, повышенной тревожностью и раздражительностью, быстрой утомляемостью, суицидальными намерениями.

В исследовании DOMINION у пациентов с БП, течение которых осложнилось ИКР, сообщалось о значительном повышении уровня депрессии, тревоги, импульсивности и поиска новизны [268]. В других исследованиях также выявлялась ассоциация ИКР с депрессией [68; 136; 203; 269] и тревогой [130].

Тревога у больных БП наблюдается в 40% случаев и может возникать в рамках панического синдрома, фобических расстройств, генерализованного тревожного расстройства. Она может отмечаться в структуре симптомов депрессии, либо представлять собой самостоятельное расстройство. Как и

депрессия, тревожные расстройства в ряде случаев предшествуют моторным проявлениям БП. Повышенная тревожность – одна из характерных черт так называемой «паркинсонической личности». У больных с моторными флуктуациями уровень тревожности нередко колеблется в зависимости от фазы действия препарата леводопы. Иногда симптомы тревоги развиваются при относительной передозировке дофаминергических средств [45].

В ряде работ депрессия и тревога были добавлены в список факторов риска возникновения ИКР [136].

В исследовании ICARUS также рассматривалась корреляция между симптомами депрессии и ИКР у пациентов с БП. Было выявлено, что лица, страдающие поведенческими расстройствами, имеют более тяжелые проявления депрессивных нарушений (и их тяжесть прямо пропорциональна количеству ИКР) [49]. Однако в другом исследовании сообщалось о наличии ассоциации между повышенным уровнем депрессивных расстройств как у пациентов с БП и ИКР, так и у пациентов с БП без ИКР, из чего был сделан вывод о том, что данные взаимосвязи не специфичны для БП [281].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках НИР кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на клинической базе ГКБ№1 им. Н.И.Пирогова и консультативного кабинета по экстрапирамидной патологии ОНО ЦАО г. Москвы. Молекулярно-генетические исследования проводились на кафедре генетики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

За период с 2015 по 2018 год проведен скрининговый опрос 386 пациентов с БП, удовлетворяющих клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества БП Великобритании [119], с помощью краткого и полного опросников ИКР при БП (QUIP-Short и QUIP-Full) [280; 282]. Симптомы поведенческих расстройств были выявлены у 78 человек (20,2%).

В исследование включались больные старше 40 лет, получающие дофаминергическую терапию (для лиц группы контроля обязательным условием являлся прием АДР в течение не менее 3 лет), согласившиеся участвовать в исследовании и подписавшие информированное согласие. Критериями исключения являлся возраст пациентов моложе 40 лет и деменция любой степени тяжести (критерии DSM-IV [41], общий балл по MMSE (Mini-Mental State Examination - мини-тест оценка когнитивных функций) < 24).

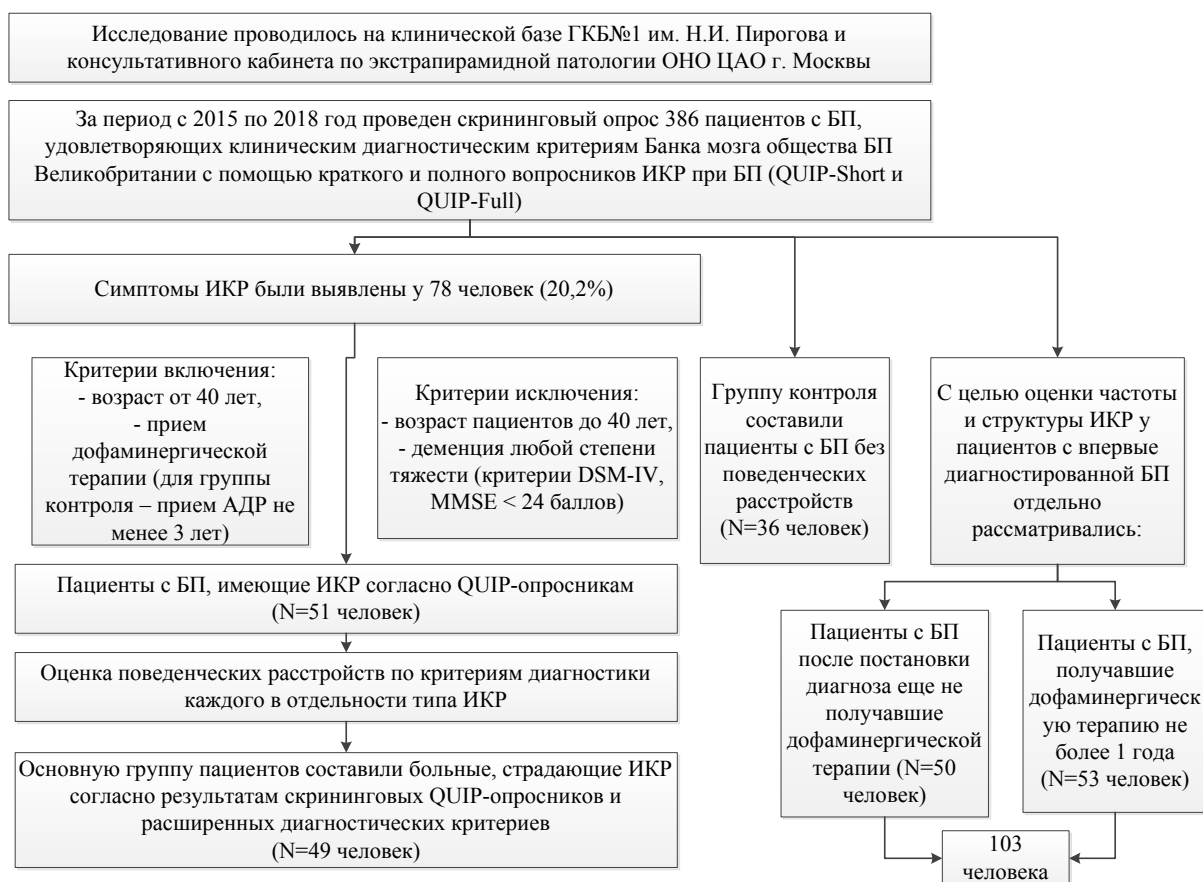
После применения критериев включения и исключения, из 78 человек был отобран 51 кандидат на формирование основной группы пациентов, которые имели ИКР согласно QUIP-опросникам. В последующем данные больные дополнительно оценивались по критериям диагностики каждого в отдельности типа поведенческого расстройства. Патологическая игра и компульсивное переедание подтверждались диагностическими критериями DSM-IV [41], гиперсексуальность - критериями V. Voon и соавт. [263], компульсивное совершение покупок – критериями S. McElroy и соавт. [181], пандинг и хоббизм – критериями A. Evans и соавт. [101], дофаминовый дисрегуляторный синдром - критериями G. Giovannoni и соавт. [121].

У 2 пациентов после выявления ИКР посредством QUIP-опросников наличие поведенческих расстройств не подтвердилось при применении указанных выше диагностических критериев. Таким образом, основную группу составили больные, 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 дофаминергической терапии (группа *de novo*, $n = 50$), и у пациентов, получавших дофаминергическую терапию не более 1 года ($n=53$). Дизайн исследования наглядно представлен на рисунке 2.1.

Рисунок 2.1. Дизайн исследования.



Для стандартизации обследования, а также с целью возможности сопоставления информации была разработана унифицированная регистрационная карта больного.

Унифицированная регистрационная карта больного включала в себя данные о возрасте пациента, пол, семейное положение, уровень (начальное, среднее, высшее) и продолжительность образования, данные о профессии, о возрасте развития БП, форме и стадии заболевания, стороне дебюта, продолжительности заболевания и лечения, и о принимаемой пациентом в настоящее время дофаминергической терапии.

Из факторов риска фиксировались курение, злоупотребление алкоголем, семейный анамнез ИКР.

Курящим считался тот, кто выкуривает, по крайней мере, одну сигарету в день.

Злоупотребление алкоголем считалось систематическим при регулярности приема алкоголя не реже одного раза в неделю в дозе, вызывающей значительное опьянение (в дозе 200 г водки – эквивалент 80 мл 96° спирта). Кроме того, учитывались лица, употребляющие алкоголь чаще одного раза в неделю, но в дозах, не вызывающих значительного опьянения.

При наличии у кровных родственников больного таких проявлений как злоупотребление алкоголем, наркотическими средствами, патологическая склонность к азартным играм - наследственность считаласьотягощенной.

Отдельно оценивалось наличие СБН. Диагностика данного расстройства в рамках исследования основывалась на жалобах больного и оценивалась согласно критериям диагностики СБН, предложенным Международной исследовательской группой по СБН [40].

Каждый QUIP-Short-опросник состоит из 3 разделов:

Первый раздел включает в себя оценку четырех основных ИКР: патологической игромании, гиперсексуальности, чрезмерного совершения покупок и компульсивного переедания. Второй раздел оценивает

ассоциированные с ИКР поведения, такие как пандинг, хоббизм и бесцельные прогулки. Третий раздел отдельно оценивает ДДС.

Критериями диагностики ИКР с помощью опросника QUIP-Short являлось наличие хотя бы 1 положительного ответа по каждому из пунктов.

QUIP-Full состоит из 5 вопросов первого раздела, 3 вопросов второго раздела и 5 вопросов на выявление ДДС. Критериями диагностики патологической игромании и компульсивного переедания являлись 2 и более положительных ответа на представленные вопросы из первого раздела; для гиперсексуальности и компульсивного совершения покупок - наличие 1 и более положительного ответа; ассоциированных с ИКР расстройств - наличие хотя бы одного положительного ответа на вопросы из 2 раздела. Критериями постановки ДДС являлись положительные ответы как минимум на вопросы 1 и 4.

Наличие ИКР с помощью опросников QUIP-Short и QUIP-Full устанавливалось при выявлении данных расстройств у пациента в настоящее время и их сохранении в течение не менее 4 недель.

Для оценки степени выраженности расстройств движений при БП использовалась расширенная шкала М. Hoehn, М. Yahr в модификации О. Lindvall и соавт. 1989 года [32;127] и Унифицированная шкала оценки степени тяжести БП (Unified Parkinson's Disease Scale - UPDRS, Fahn et. al., 1987) [28; 102].

Детализированная шкала М. Hoehn и М. Yahr в модификации О. Lindvall и соавт. (1989)

Шкала оценки М. Hoehn и М. Yahr является международным критерием для определения степени выраженности расстройств движений при БП. Данная классификация определяет уровень только двигательных нарушений паркинсонизма и не затрагивает другие изменения, которые могут также наблюдаться в период болезни. Шкала построена на четырех основных характеристиках двигательных проявлений БП – односторонние и двухсторонние функциональные нарушения и устойчивость к сохранению постурального баланса при ходьбе и посадке. В нашем исследовании использовалась шкала Хен и Яра в

модификации O.Lindvall и соавт. (1989), в которой предусмотрено выделение степени тяжести в 1,5 и 2,5 балла ([https://ru.wikipedia.org/wiki/Болезнь_Паркинсона#Стадии_паркинсонизма_по_Хё_н_и_Яру_\(Hoehn,_Yahr,_1967\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Болезнь_Паркинсона#Стадии_паркинсонизма_по_Хё_н_и_Яру_(Hoehn,_Yahr,_1967))) [32; 127].

***Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Scale – UPDRS)
(Fahn et.al., 1987)***

Для более точной оценки степени и динамики БП использовалась Унифицированная шкала оценки БП. Многолетняя практика подтвердила ее валидность и чувствительность к изменениям состояния больного, демонстрируя высокую стабильность в оценках и высокую сравнимость при оценках разными исследователями. Данная шкала оценивает 42 признака, характеризующих состояние двигательной активности, психическое состояние и эффект от проводимого лечения. Каждый признак оценивается от 0 до 4 баллов. Максимально неблагоприятная оценка состояния больного на поздней стадии болезни по шкале UPDRS составляет 147 баллов (<http://neuronews.ru/index.php/spravochnye-materialy/shkaly-i-testy/item/412-unifitsirovannaya-rejtingovaya-shkala-bolezni-parkinsona>) [28; 102].

***Шкала качества жизни больных с болезнью Паркинсона PDQ-39
(Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39)
(Peto V. et al, 1995)***

PDQ-39 представляет собой анкету, состоящую из 39 вопросов, в которой оценивается качество жизни пациентов с БП, связанное со специфическими проявлениями данного заболевания. PDQ-39 является наиболее широко используемой шкалой оценки статуса здоровья пациентов с БП. Больным предлагается ответить на вопросы касательно их состояния, которое они испытывали на протяжении последнего месяца, выражая степень согласия с предлагаемыми утверждениями по 5-бальной шкале, где 0 – «никогда не

испытывал данные состояния в течение последнего месяца», 1 – «редко», 2 – «иногда», 3 – «часто», 4 – «всегда». Общий индекс статуса здоровья оценивается путем сложения баллов по каждому вопросу с последующим делением полученного результата на максимальное количество баллов данного вопросника ($4 \times 39 = 156$ баллов), умноженных на 100. Результат ранжируется от 0 (пациент никогда не испытывает трудности) до 100 % (трудности есть всегда). Более низкие показатели отражают лучшее качество жизни пациента с БП (<https://web.archive.org/web/20101128020017/http://parkinson.org/Professionals/Professional-Resources/Screening-Instruments>) [33; 200; 201].

Нейропсихологическое обследование

У всех пациентов проводилось нейропсихологическое обследование с качественной и количественной оценкой полученных результатов.

Применялись следующие методики:

1. Мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE), адаптированный Беловой А.Н. (2000) (<https://memini.ru/tests/23789>) [17; 111].
2. Гериатрическая шкала депрессии - Geriatric Depression Scale (GDS) (<http://mylektsii.ru/10-114609.html>) [2; 239].
3. Шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (<http://psy-clinic.info/index.php/testy/103>) [34; 244].
4. Критерии диагностики депрессии и тревоги согласно МКБ-10 (<http://mkb-10.com>) [10].
5. Модифицированная шкала оценки сна при БП (Parkinson's disease sleep scale – 2 – PDSS-2) (<https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/01/1-2013-23.pdf?download=1>) [18; 255].
6. Шкала дневной сонливости Эпуорта (Epworth sleepiness scale (ESS) (<http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>) [35; 134].
7. Скрининговый опросник на выявление наличия нарушений поведения в фазу с быстрым движением глаз (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

Screening Questionnaire – RBDSQ) (<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/rem-sleep-behavior-disorder-screening-questionnaire>) [25; 246].

8. Шкала импульсивности Баррата (The Barratt Impulsiveness Scale – 11 - BIS-11) (<http://zozhnik.ru/oprosnik-barrata-dlya-opredeleniya-sobstvennoj-impulsivnosti/>) [3; 36; 197].

9. Личностный опросник Ганса Айзенка (Eysenck Personality Inventory – EPI) (<https://psycabi.net/testy/369-lichnostnyj-oprosnik-g-ajzenka-test-na-temperament-epi-diagnostika-samootsenki-po-ajzenku-metodika-opredeleniya-temperamenta>) [6; 15].

Мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE) (Folstein M.F. et al., 1975), адаптированный Беловой А.Н. (2000)

С целью исключения пациентов, имеющих выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, использовался мини-тест оценки когнитивных функций Mini-Mental State Examination (MMSE), разработанный в 1975 году М. Folstein с соавторами и адаптированный в 2000 году А.Н. Беловой [17; 111]. Данный тест является наиболее широко распространенной, простой и эффективной методикой для оценки состояния когнитивных функций испытуемого в целях выявления синдрома деменции на ранних стадиях его формирования.

Гериатрическая шкала депрессии - Geriatric Depression Scale (GDS) (Sheikh, Yesavage, 1986)

В качестве скринингового теста для выявления и оценки тяжести депрессии в условиях общемедицинской практики использовалась Гериатрическая шкала депрессии (ГШД) [2; 239].

ГШД является самоопросником, состоящим из 30 вопросов, направленных на выявление депрессии у пожилых людей в настоящий момент, а также с целью мониторинга депрессивных симптомов с течением времени. Он не оценивает риск самоубийства. Обнаружено, что ГШД имеет 92% чувствительности и 89% специфичности при оценке по диагностическим критериям депрессии. Достоинство приведенной шкалы в том, что она создана специально для работы с

пожилыми людьми. Депрессивные переживания у людей в пожилом и молодом возрасте могут существенно отличаться. Недостатком методики является то, что ее невозможно использовать на продвинутых стадиях заболевания по причине критического снижения у больного способности к оценке собственного состояния. На каждый вопрос предусматривается только два варианта ответа – «да/нет» для обеспечения того, чтобы шкала была достаточно простой, и чтобы ее можно было использовать при тестировании больных или умеренно когнитивно ослабленных лиц, для которых более сложный набор ответов может приводить к путанице. Каждому ответу присваивается 1 или 0 баллов. Суммарный балл оценивается по сетке, интерпретирующий результаты шкалы. Максимальное количество баллов равно 30. Ориентировочные оценки депрессии: до 10 баллов - отсутствие депрессивного синдрома, 11- 20 баллов – легкая депрессия; 20 баллов и более – выраженная депрессия.

Шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (State-Trait Anxiety Inventory - STAI) [34; 244]

Большинство из известных методов измерения тревожности позволяет оценивать личностную тревожность, либо само наличие состояния тревожности. Единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личное свойство, и как состояние, является методика, предложенная Ч.Д. Спилбергером и адаптированная на русском языке Ю.Л. Ханиным. Данный тест является надежным и информативным способом самооценки уровня реактивной тревожности (РТ) как состояния на момент исследования и уровня личностной тревожности (ЛТ) как устойчивой характеристики человека.

РТ сопровождается субъективно переживаемыми эмоциями (напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью), возникающими как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени.

Под ЛТ понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий спектр ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Очень высокая РТ вызывает нарушение внимания, иногда — тонкой координации. Очень высокая ЛТ прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными, невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями.

Тестирование по методике Спилбергера - Ханина проводится с применением двух бланков: один бланк для измерения показателей РТ (высказывания №1-20), а второй — для измерения уровня ЛТ (высказывания №21-40). Общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. Чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности.

При интерпретации результат оценивался следующим образом: до 30 - низкая тревожность; 31-45 - умеренная тревожность; 46 и более — высокая тревожность.

Модифицированная шкала оценки сна при БП (Parkinson's disease sleep scale – 2 - PDSS-2)

(C. Trenkwalder et al., 2011) [18; 255]

Модифицированная шкала оценки сна при БП представляет собой шкалу оценки ночных нарушений при БП. В данном исследовании использовалась модифицированная версия шкалы PDSS (PDSS-2), валидированная С. Trenkwalder на основе наблюдений пациентов и ухаживающих за ними лиц в 2011 году. Данная шкала включает в себя 15 вопросов, которые отображают различные факторы нарушений сна у пациентов с БП по трем основным субшкалам, каждая из которых состоит из 5 пунктов.

Для более легкого использования пациентами с БП данного самоопросника в новой версии шкалы PDSS-2 визуальную аналоговую шкалу трансформировали в частотную меру. Каждая субшкала может быть максимально оценена в 20

баллов. Общий балл PDSS-2 варьирует от 0 (отсутствие нарушений сна) до 60 (максимальные ночные расстройства).

Шкала дневной сонливости Эпуорта (Epworth sleepiness scale (ESS))
(Johns M.W. et al., 1991) [35; 134]

Шкала дневной сонливости Эпуорта представляет собой самоопросник уровня измерения дневной сонливости [111]. Dr. Johns впервые разработал шкалу дневной сонливости для взрослых в 1990 году, а затем в 1997 году немного ее модифицировал. Он назвал вопросник в честь госпиталя «Эпуорт» в Мельбурне, где он основал одноименный центр по изучению сна в 1988 году.

При использовании данного метода исследования испытуемого просят оценить сонливость или вероятность засыпания от 0 до 3 баллов для восьми различных ситуаций, с которыми большинство людей сталкивается в своей повседневной деятельности, хотя и не обязательно, что ежедневно.

Авторами опросника преднамеренно не уточнялся период, в течение которого у пациента имеется повышенная сонливость. Предполагалось, что он достаточно длинный, чтобы ответчик оценил по крайней мере бóльшую часть повседневной деятельности. Таким образом, «в последнее время» подразумевалось от нескольких недель до нескольких месяцев, а не нескольких часов или дней.

Интерпретация результатов определяется следующим образом:

- 0-10 – нет признаков избыточной дневной сонливости;
- 11-12 – умеренная дневная сонливость;
- 13-15 – значительная дневная сонливость;
- 16-24 – резкая дневная сонливость.

Скрининговый опросник на выявление наличия нарушений поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire – RBDSQ)
(Stiasny-Kolster K., et al., 2007) [25; 246]

RBDSQ - скрининговый самоопросник, разработанный в 2007 году для оценки наиболее важных клинических особенностей РПБДГ в соответствии с международной классификацией расстройств сна [47]. Использование данного опросника при диагностике РПБДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью [190]. Максимальный общий балл RBDSQ составляет 13. Тест является положительным при результате ≥ 5 баллов.

Шкала импульсивности Баррата (The Barratt Impulsiveness Scale – 11 - BIS-11)
(Patton, Stanford, Barratt, 1995)

Шкала импульсивности Баррата – это анкета для самостоятельного заполнения, которая помогает определить степень расстройства контроля импульсивности или патологической импульсивности [197]. Под импульсивностью понимается предрасположенность человека к быстрым, не запланированным заранее реакциям на внешние или внутренние стимулы без учета последующих возможных негативных последствий [186]. Для оценки уровня импульсивности широко используются так называемые «общие опросники», которые позволяют сопоставлять другие личностные характеристики с уровнем импульсивности. Большинство экспертов рекомендуют сочетать общие опросники со специальными, предназначенными только для измерения импульсивности. Специальные опросники, как правило, позволяют точнее определить специфическое влияние конкретного психодиагностического критерия на повседневную деятельность, оценить динамику состояния больного на фоне терапии. Таким инструментом и является шкала импульсивности Баррата [52; 53].

Данная методика позволяет дать объективную оценку уровня импульсивности. Впервые она была разработана в 1950-х годах, и с тех пор претерпела несколько

пересмотров. 11-ая версия шкалы (BIS-11) была выпущена в 1995 году и апробирована на русский язык в 2014 году Ениколоповым С.Н. и Медведевой Т.И. Основная идея доктора Баррата и Международного общества исследований импульсивности при создании данного опросника заключалась в том, что импульсивность является многогранной конструкцией, и эта многомерность отражается в структуре факторов данной шкалы.

Согласно теории Баррата, в основе импульсивности располагаются 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 еще из двух компонентов каждая (факторов 1 порядка).

Интерпретация факторов первого порядка показывает, что в данный блок вошла часть опросника, связанная с моторной активностью испытуемых. Он оказался наполненным такими ситуационно-специфическими особенностями поведения, как совершение действия под влиянием момента, тенденция действовать поспешно без обдумывания, способность к активному вниманию, способность контролировать свои действия.

Во второй фактор, выделенный в 6-ти факторном решении, вошли пункты, характеризующие уровень общей импульсивности: невнимательность к деталям, неорганизованность, спонтанность.

Третий фактор образуют пункты, связанные с когнитивной стабильностью: способность концентрировать и удерживать внимание, готовность к длительному напряжению, стабильность мыслительной деятельности.

Четвертый фактор характеризует уровень самоконтроля. Он отображает процессы, посредством которых человек оказывается в состоянии управлять своими мыслями и поведением, уровни произвольной саморегуляции, оттормаживание импульсивных порывов.

Пятый фактор собрал все пункты, связанные со способностью к планированию, ожиданию отсроченного результата. Они отображают настойчивость и упорство, «последовательный стиль жизни».

Шестой фактор отражает «получение удовольствия от решения умственных задач», способность концентрироваться, усидчивость.

Факторная структура второго порядка включает в себя три фактора, которые, в свою очередь, объединяют факторы первого порядка (таблица 2.1). Первый фактор второго порядка совмещает в себе первый и четвертый факторы первого порядка. В целом, этот фактор можно назвать «Самоконтроль». Второй фактор второго порядка совмещает в себе второй и пятый факторы первого порядка. Он отражает последовательность и настойчивость, способность к планированию. Третий фактор второго порядка совмещает третий и шестой факторы первого порядка. Этот фактор в целом отображает процессы, связанные с вниманием.

Таблица 2.1. Факторная структура русскоязычной версии шкалы импульсивности Баррата.

Факторы первого порядка	Факторы второго порядка
1. Моторная активность испытуемых	1. Самоконтроль (1+4 = моторная активность испытуемых+уровень самоконтроля))
2. Уровень общей импульсивности, невнимательность	2. Способность к планированию (2+5 = уровень общей импульсивности+способность к планированию)
3. Когнитивная стабильность	3. Внимание (3+6 = когнитивная стабильность+получение удовольствия от решения умственных задач)
4. Уровень самоконтроля	
5. Способность к планированию	
6. Получение удовольствия от решения умственных задач	

Опросник содержит 30 вопросов, касающихся хода мыслей человека и манеры поведения без привязки к определенному моменту времени. Респонденту предлагается 4 варианта ответа на каждый из представленных вопросов, где вариант ответа «редко/никогда» составляет 1 балл, «иногда» - 2 балла, «часто» - 3 балла, «почти всегда/всегда» - 4 балла. Полученный результат суммируется по девяти шкалам прямым и обратным подсчетом.

По данным Баррата, общий балл 75 и выше указывает на расстройство контроля импульсивности, балл 70–75 указывает на патологическую импульсивность [3].

Личностный опросник Ганса Айзенка (Eysenck Personality Inventory – EPI)
(Г.Ю. Айзенк, 1963)

С целью определения темперамента с учетом интроверсии и экстраверсии, уровня нейротизма пациентов, страдающих БП с/без ИКР, использовался третий вариант личностного опросника Ганса Айзенка, опубликованный в 1963 году. Этот опросник уверенно занимает одно из первых мест по частоте использования среди психодиагностических методик. Русскоязычная адаптация методики выполнена А. Г. Шмелевым. Ганс Юрген Айзенк, проанализировав материалы обследования 700 солдат-невротиков, пришел к выводу, что всю совокупность описывающих человека черт можно представить посредством 2 главных факторов: экстраверсии (интроверсии) и нейротизма.

Первый из этих факторов биполярен и представляет характеристику индивидуально-психологического склада человека, крайние полюса которой соответствуют ориентации личности либо на мир внешних объектов (экстраверсия), либо на субъективный внутренний мир (интроверсия). Принято считать, что экстравертам свойственны общительность, гибкость поведения, большая инициативность (но малая настойчивость) и высокая социальная приспособляемость. Интровертам же, наоборот, присущи необщительность, замкнутость, социальная пассивность (при достаточно большой настойчивости), склонность к самоанализу и затруднения социальной адаптации.

Второй фактор — нейротизм — описывает некоторое свойство состояния, характеризующее человека со стороны эмоциональной устойчивости, тревожности, уровня самоуважения и возможных вегетативных расстройств. Фактор этот также биполярен и образует шкалу, на одном полюсе которой находятся люди, характеризующиеся чрезвычайной устойчивостью, зрелостью и прекрасной адаптированностью, а на другом — чрезвычайно нервный,

неустойчивый и плохо адаптированный тип. Бóльшая часть людей располагается между этими полюсами, ближе к середине (согласно нормальному распределению). Пересечение этих 2 биполярных характеристик позволяет получать неожиданный и довольно любопытный результат — достаточно четкое отнесение человека к одному из четырех темпераментов (сангвиник, флегматик, холерик, меланхолик).

Также опросник включает девять вопросов, составляющих «шкалу лжи», по которой определяется наличие у обследуемого тенденции представить себя в ином свете.

Разработаны две эквивалентные формы опросника — опросник Айзенка вариант А и опросник Айзенка вариант В, что позволяет проводить повторное исследование. Варианты опросников отличаются друг от друга только текстом методики. Инструкция, ключ, обработка данных полностью идентичны у обоих вариантов. В нашем исследовании в связи с разовым проведением данного опроса использовался только один вариант опросника. Тест состоит из 57 вопросов, направленных на выявление обычного способа поведения обследуемого. Возможные варианты ответов только «да» или «нет». Респонденту предлагается представить типичные ситуации и дать первый «естественный» ответ, который приходит в голову. За каждый ответ, совпадающий с кодом опросника, начисляется 1 балл. Общие баллы по шкалам интерпретируются следующим образом:

Экстраверсия:

- больше 19 – яркий экстраверт,
- больше 15 – экстраверт,
- 12 – среднее значение,
- меньше 9 – интроверт,
- меньше 5 – глубокий интроверт.

Нейротизм:

- больше 19 – очень высокий уровень нейротизма,
- больше 14 – высокий уровень нейротизма,

- 9 – 13 – среднее значение,
- меньше 7 – низкий уровень нейротизма.

Ложь:

- больше 4 – неискренность в ответах, свидетельствующая также о некоторой демонстративности поведения и ориентированности испытуемого на социальное одобрение,
- меньше 4 – норма.

Представление результатов по шкалам экстраверсии и нейротизма осуществляется при помощи системы координат (рисунок 2.1). Интерпретация полученных результатов проводится на основе психологических характеристик личности, соответствующих тому или иному квадрату координатной модели с учетом степени выраженности индивидуально-психологических свойств и степени достоверности полученных данных.

Рисунок 2.2. Представление результатов по подшкалам экстраверсии и нейротизма шкалы Ганса Айзенка.



Таким образом, используя данные обследования по шкалам экстраверсии, интроверсии и нейротизма, можно вывести показатели темперамента личности по классификации Павлова, который описал четыре классических типа: сангвиник (по основным свойствам центральной нервной системы характеризуется как сильный, уравновешенный, подвижный), холерик (сильный, неуравновешенный, подвижный), флегматик (сильный, уравновешенный, инертный, бездеятельный, безинициативный), меланхолик (слабый, неуравновешенный, инертный) [15].

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 (n=49) и контрольной (n=36) 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). Последовательности праймеров представлены в таблице 2.2 (производство праймеров ООО «ДНК-синтез», Москва). ПЦР проводили с использованием наборов реагентов HS Taq ДНК полимеразы и ScreenMix-HS (производство ЗАО «Евроген», Москва) и прибора T100 (Bio-Rad, USA). ПЦР проводили по следующей программе: 1) 94°C - 3 минуты, 2) 39 циклов: 94°C - 20 секунд, T°C - 15 секунд, 72°C - 30 секунд, 3) 72°C - 5 минут, где T° – температура отжига праймеров. Рестрикционный анализ продуктов ПЦР проводили согласно условиям производителя экзонуклеаз рестрикции (НПО «Сибэнзим», Новосибирск). Результаты ПЦР-ПДРФ и АС-ПЦР анализировали в 2% агарозном геле.

Таблица 2.2. Характеристики праймеров и условий ПЦР и рестрикции.

Ген / полиморфный локус	Последовательности праймеров 5'-3'	T°	Рестриктаза и фрагменты
BDNF rs2049046	CAAAGTGTGACTTCAGATTGTCTG AGAATAAGACAGCAGTACCGTACTT	56°C	HinI A=166+35; T=198
BDNF rs6265	GAGGACAAGGTGGCTTGGCCTA GGCCGAACCTTTCTGGTCCTC	61°C	PspCI A=157; G=116+41
DBH rs1611115	CTAGTCCAGCTGGAGAGATCT TTTGCCATCATCCACCCGTG	61°C	FauI C=89+77, T=166
DBH rs141116007	AATCAGGCACATGCACCTCC GGCCCTGAGGAATCTTACAGG	56°C	AC-ПЦР
DBH / DBH-AS1 rs2097629	GGCTTGGTGTGGTTAGGATGA CCAGGGTCTTGTGCCTCACA	60°C	BstMAI C=179+50, T=132+50+47
DRD2 rs6275	ATGGAGATGCTCTCCAGCAC ACCTTTCACAGACCGGGCTG	60°C	BssTII C=343; T=247+96
DRD2 rs1799732	AGGACCCAGCCTGCAATCAC TGCCGGTTCGGCACTGAAG	60°C	AgsI C=273; (-)=148+125
MAOA VNTR	ACAGCCTCGCCGTGGAGAAG GAACGGACGCTCCATTTCGGA	55°C	ПЦР

Методы расчета

Статистическая обработка клинических данных проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21, функционирующей под управлением Windows 10, предназначенной для проведения прикладных исследований для социальных наук. Определение нормальности распределения количественных признаков проводилось с использованием графического способа (QQ-plot), критерия Шапиро-Уилка (для групп до 50 человек) и Колмогорова-Смирнова (для групп более 50 человек). Для сравнения двух независимых выборок по уровню количественных признаков использовался критерий Уитни-Манна. С целью оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных признаков проводился анализ таблиц сопряженности с определением критерия χ^2 Пирсона (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 унифицированной оценки дозы дофаминергических препаратов использовался показатель суточной эквивалентной дозы леводопы (таблица 2.3).

Таблица 2.3. Примерная эквивалентность доз противопаркинсонических препаратов (Tomlison C.L., Stove R, 2005) [254].

Препараты	Доза (мг), эквивалентная 100 мг леводопы
Препараты леводопы	
- Леводопа/ингибитор ДОФА-декарбоксилазы (стандартный препарат)	100
- Леводопа-бенсеразид с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС)	133
Агонисты дофаминовых рецепторов	
- Прамипексол	1
- Ропинирол	5
- Пирибедил	100
- Ротиготин	3,3
- Бромокриптин	10
- Каберголин	1,5
Ингибиторы МАО типа В	
- Разагилин	1
- Селегилин	10
Ингибиторы КОМП	Доза Леводопы
- Энтакapon	
- Толкапон	
Другие	
- Амантадин	100

Для оценки ассоциации исследованных замен использовали точный двусторонний критерий Фишера (Fi), позволяющий сравнивать выборки

небольшого размера, и критерий Пирсона (тест χ^2). Расчёты проводили в пакете программ WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) [23; 38]. Статистически достоверными считались результаты при вероятности ошибки $p < 0,05$. 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 [109], 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.

ГЛАВА 3. СТРУКТУРА ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Было обследовано 386 пациентов с БП, среди которых выявлены разнообразные симптомы ИКР у 78 человек, что составляет 20,2% от общего числа обследованных.

Учитывая критерии включения и исключения из данного исследования (16 человек отказались участвовать в исследовании, 6 человек по результатам MMSE имели выраженные когнитивные нарушения, 4 человека не отвечали на телефонные звонки после их предварительного отбора или оставляли неверный номер телефона, 1 пациентка не была включена в исследование в связи с возрастным критерием исключения из исследования (возраст более 40 лет)) в основную группу пациентов предварительно был отобран 51 человек с БП и ИКР.

У 2 пациентов после выявления ИКР посредством QUIP-опросников наличие поведенческих расстройств не подтвердилось при применении диагностических критериев для каждого в отдельности типа ИКР. Таким образом, основную группу пациентов составили больные в количестве 49 человек. Пациенты, имеющие различные клинические формы ИКР по результатам QUIP-опросников и диагностических критериев в последующем рассматривались только по типу ИКР, подтвержденному двумя диагностическими методами – QUIP и критериями.

Отдельно из 386 обследованных пациентов отбирались и рассматривались больные с впервые диагностированной БП (N=50), а также пациенты с БП без ИКР, получавшие дофаминергическую терапию не более 1 года (N=53). Через год приема дофаминергической терапии для каждого из 103 больных был проведен повторный осмотр.

Больные с впервые диагностированной БП и находящиеся на дофаминергической терапии не более 1 года в соответствии с принимаемой противопаркинсонической терапией распределялись следующим образом (таблица 3.1.):

Таблица 3.1. Распределение пациентов с впервые диагностированной БП и пациентов с БП, находящихся на дофаминергической терапии не более 1 года, в соответствии с принимаемыми противопаркинсоническими препаратами (ППП).

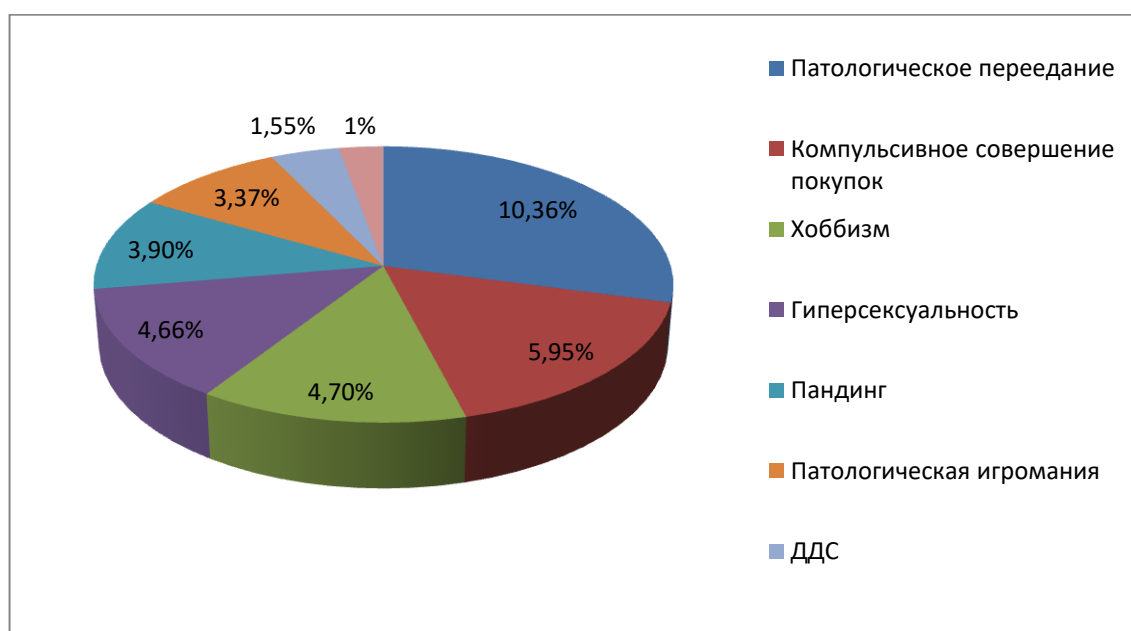
Препараты, получавшие пациенты с БП de novo и пациенты с верифицированной БП в течение менее 1 года	Количество пациентов, n=103 чел, 100%
Препараты леводопы	40 (38,8%)
АДР	50 (48,5%)
Амантадин	1 (1%)
Препараты леводопы+АДР	11 (10,7%)

У 2 пациентов из 50 человек с впервые диагностированной БП (4%) были выявлены симптомы ИКР до начала приема дофаминергической терапии (пандинг и пандинг+патологическое переедание). У 1 пациента (1% среди больных, принимавших ППП в течение 1 года, n=101 человек) через 6 месяцев после начала приема Пирибедила в дозе 150 мг/сут развились ИКР (компульсивное совершение покупок+патологическое переедание+пандинг). Еще у 1 пациентки (1% от общего количества человек подгруппы, получавших дофаминергические препараты до 1 года) через 8 месяцев приема леводопы в суточной дозе 400 мг развилось патологическое переедание. Таким образом, у 2% обследованных пациентов с БП после назначения дофаминергической терапии в течение первого года лечения развились ИКР (из 101 больного). Из них у 1% ИКР развились на фоне приема АДР, у 1% - на фоне приема леводопы. У остальных 99 пациентов спустя 1 год приема дофаминергической 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).

3.1. Структура импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона по результатам QUIP-опросников

Среди 386 пациентов с БП с выявленными ИКР (как у больных с впервые диагностированной БП, так и последовательных больных с БП) по результатам QUIP-опросников компульсивное совершение покупок было обнаружено у 23 (5,95%), патологическая игромания — у 13 (3,37%), патологическое переедание — у 40 (10,36%), гиперсексуальность — у 18 (4,66%), пандинг — у 15 (3,9%), хоббизм — у 18 (4,7%), сочетанные расстройства, включающие выполнение и простых, и организованных видов деятельности — у 4 (1%), дофаминовый дисрегуляторный синдром — у 6 (1,55%) (рисунок 3.1).

Рисунок 3.1. Структура ИКР у пациентов с БП по результатам QUIP-опросников (n=386).



Учитывая, что ИКР могут встречаться как в изолированном виде, так и в сочетании друг с другом, был проведен анализ частоты встречаемости изолированных и комбинированных типов поведенческих расстройств.

С изолированными ИКР среди опрошенных 78 пациентов с БП по результатам QUIP-опросников был выявлен 41 человек (52,6%). У 37 из 78 (47,4%) имелись признаки сочетанных ИКР.

В ходе нашего исследования выявлено, что в изолированном виде в порядке убывания частоты встречаемости различных типов ИКР поведенческие нарушения располагаются следующим образом: патологическое переедание (4,4%), пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (3,6%), гиперсексуальность (1%), компульсивное совершение покупок (0,8%), ДДС (0,5%). Реже всего в изолированном виде среди общей популяции встречается патологическая игромания (0,3%) (таблица 3.2).

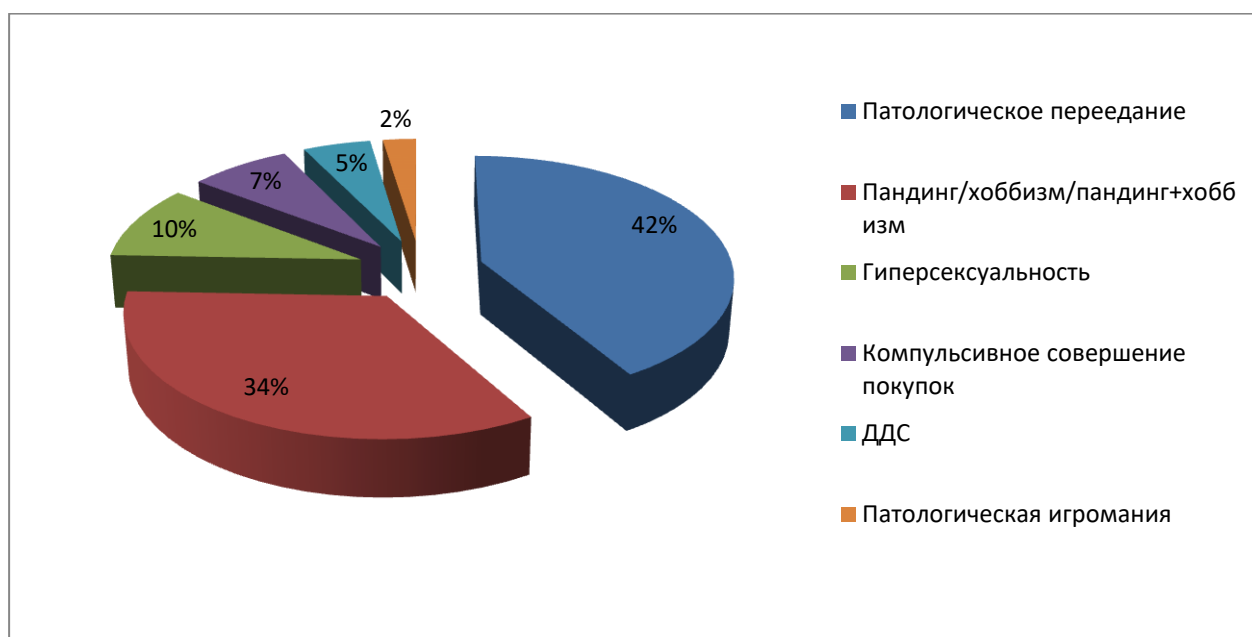
Таблица 3.2. Соотношение встречаемости определенного типа ИКР в изолированном виде по отношению к общей встречаемости данного поведенческого расстройства.

Тип поведенческого расстройства	Количество пациентов, имеющих данный ИКР в изолированном виде/ Общее количество пациентов, имеющих рассматриваемый ИКР, n=386	Частота встречаемости ИКР в изолированном виде по отношению к общей частоте встречаемости данного ИКР, %
Патологическое переедание	17/40	42,5
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм	14/37	37,8
Гиперсексуальность	4/18	22,2
Компульсивное совершение покупок	3/23	13
ДДС	2/6	33,3
Патологическая игромания	1/13	7,7

Из данной таблицы становится очевидно, что каждый тип ИКР чаще всего встречается в комбинациях, нежели в изолированном виде (частота встречаемости всех типов ИКР в изолированном виде составляет от 7,7% до 42,5%). При этом, по данным исследования, патологическое переедание занимает лидирующее место среди встречаемости как в изолированном в виде, так и в комбинациях с другими поведенческими расстройствами.

Как было указано выше, с изолированными ИКР выявлен 41 человек среди 78 пациентов с БП и ИКР по результатам QUIP-опросников. С целью определения частоты встречаемости каждого в отдельности типа ИКР в изолированном виде по отношению к общему количеству пациентов с изолированными ИКР был проведен анализ данных показателей (рисунок 3.2).

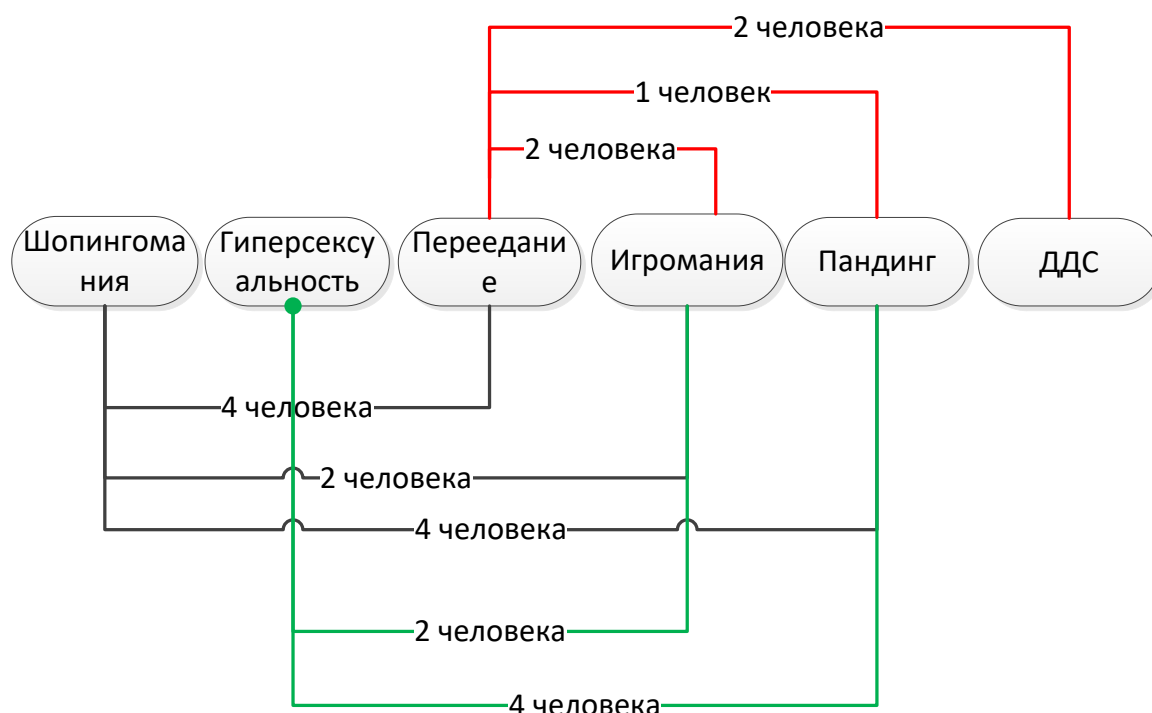
Рисунок 3.2. Структура частоты встречаемости изолированных ИКР у пациентов с БП по результатам QUIP-опросников (n=41).



Из 37 пациентов, имеющих комбинацию различных типов ИКР (от общего количества пациентов с БП и ИКР, n=78), сочетание двух ИКР имели 21 человек (56,8%), сочетание трех различных ИКР – 10 (27%), сочетание четырех ИКР - 1 (2,7%), сочетание 5 ИКР – 5 (13,5%). Сочетание всех 6 ИКР не было выявлено ни у одного пациента (рисунок 3.3).

Компульсивное совершение покупок в составе парных комбинаций ИКР встречалось у 10 пациентов из 21 (47,6%), гиперсексуальность и патологическая игра – у 12 (для каждого из данных ИКР по 28,6%), патологическое переедание и пандинг – у 18 (в равных соотношениях по 9 человек для каждого ИКР (42,9%)), ДДС – у 2 (9,5%).

Рисунок 3.3. Сочетания двух различных ИКР у пациентов с БП, выявленных по результатам QUIP-опросников (n=21).



Примечание к рисунку 3.3 - пандинг в данном случае подразумевает под собой единое понятие, включающее пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм.

Наиболее частыми парными сочетаниями были:

- чрезмерное совершение покупок+патологическое переедание,
- чрезмерное совершение покупок+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм,
- гиперсексуальность + пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (по 19% встречаемости каждой парной комбинации из всех пар, встретившихся у 21 больного).

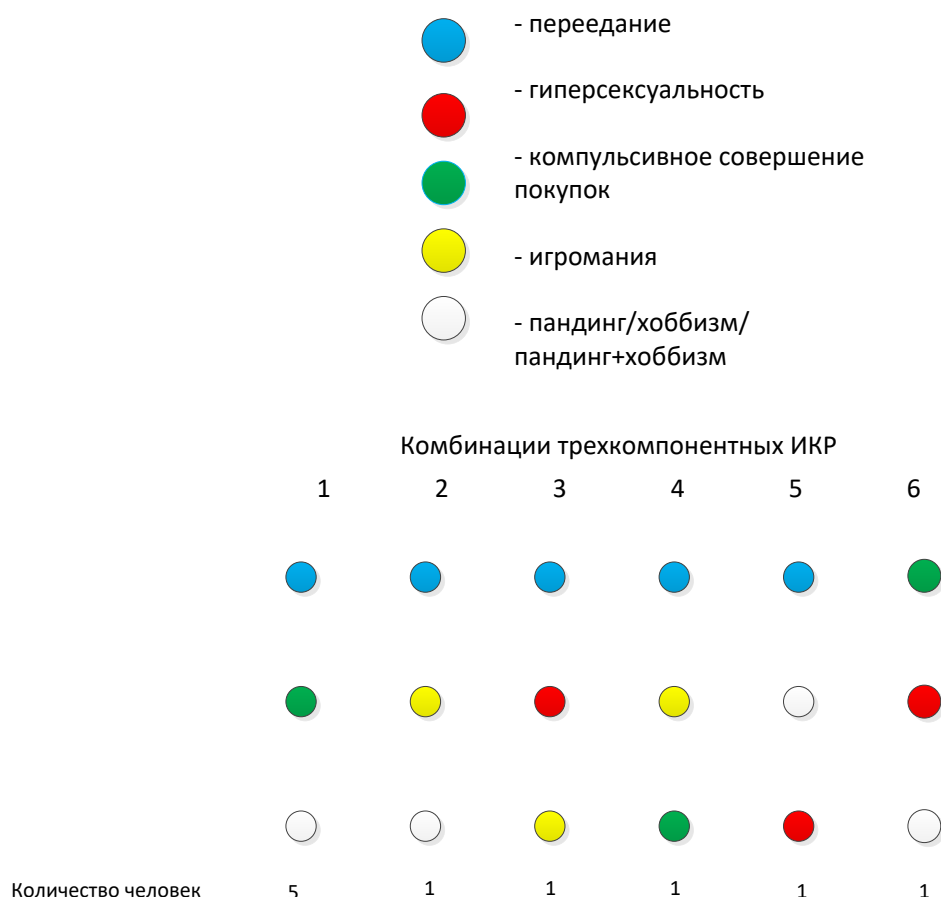
Более редкими комбинациями являлись:

- гиперсексуальность+патологическая игромания,
- чрезмерное совершение покупок+патологическая игромания,
- компульсивное переедание+патологическая игромания и
- компульсивное переедание+ДДС (по 9,5% встречаемости каждого из данных парных сочетаний).

Самой редкой по частоте встречаемости была комбинация патологическое переедание+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (4,8%).

Сочетания трех различных типов ИКР по данным QUIP-опросников имели 10 человек (27% из 37 человек с различными комбинациями ИКР) (рисунок 3.4).

Рисунок 3.4. Комбинации трехкомпонентных ИКР (n=10 человек).



Таким образом, наиболее частой трехкомпонентной комбинацией ИКР у пациентов с БП было сочетание патологического переедания, чрезмерного совершения покупок и пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм (50% встречаемости данной комбинации среди 10 пациентов с сочетаниями трех ИКР).

Чаще всего в трехкомпонентных комбинациях встречалось патологическое переедание, затем в порядке уменьшения частоты встречаемости ИКР в трехкомпонентных комбинациях следует пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм. В одинаковой степени встречаемости ИКР в данной группе сочетаний

располагаются патологическая игромания, гиперсексуальность и чрезмерное совершение покупок.

Сочетания 4 различных ИКР выявлялись только у 1 пациента (2,7% из 37 пациентов с комбинациями различных типов ИКР). Этими расстройствами являлись гиперсексуальность, пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм, патологическое переедание и ДДС.

Сочетания пяти различных ИКР выявлялись у 5 пациентов, что составляет 13,5% от общего количества больных с комбинациями ИКР. Данные сочетания были следующими:

- пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм+патологическое переедание+компульсивная игромания+чрезмерное совершение покупок+гиперсексуальность – 4 человека.
- пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм +патологическое переедание+чрезмерное совершение покупок+гиперсексуальность+ДДС – 1 человек.

3.2. Структура импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона по результатам диагностических критериев

В настоящее время существует довольно ограниченный спектр психодиагностических шкал, направленных на выявление ИКР у пациентов с БП. К таким диагностическим инструментам относятся опросник QUIP, состоящий из скрининговой и полной версий, версия QUIP-опросника в виде оценочной шкалы (QUIP-RS), предназначенная для использования ее исследователем или испытуемым [280], Миннесотский опросник для выявления импульсивных расстройств (Minnesota impulsive disorders interview, MIDI) [72], скрининговый опросник для оценки ДДС (DDS-PC; Dopamine Dysregulation Syndrome-Patient and Caregiver Inventory) [66], опросник Южного Оукса, направленный на оценку поведения, связанного с патологической игроманией (SOGS - South Oak Gambling Screen) [161], шкала оценки психических осложнений при БП (The Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Psychiatric Complications (SCOPA-PC) [259], диагностические критерии DSM-IV и DSM-V [41; 42], критерии V. Voon и соавт. для определения гиперсексуальности [263], критерии S. McElroy и соавт. для

выявления компульсивного совершения покупок [181], критерии А. Evans и соавт. для пандинга и хоббизма [101], G. Giovannoni и соавт. для ДДС [121].

Все они отличаются структурой постановки вопросов, чувствительностью и специфичностью в отношении выявления и подтверждения ИКР.

Структура ИКР по данным QUIP-опросников и диагностическим критериям каждого в отдельности типа ИКР, используемым в нашем исследовании, значительно расходится (таблица 3.3).

Таблица 3.3. Выявляемость отдельных типов ИКР по QUIP-опросникам и диагностическим критериям (n=51).

Пациент №	ИКР по QUIP-опросникам	ИКР по диагностическим критериям
1	патологическая игромания, гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок, патологическое переедание	патологическая игромания, гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок, патологическое переедание
2	патологическая игромания, гиперсексуальность	патологическая игромания
3	патологическое переедание	патологическое переедание
4	патологическая игромания , патологическое переедание, пандинг	патологическое переедание, пандинг
5	компульсивное совершение покупок , патологическое переедание	патологическое переедание
6	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание	компульсивное совершение покупок
7	патологическая игромания , гиперсексуальность , патологическое переедание	патологическое переедание
8	пандинг, хоббизм	пандинг, хоббизм
9	патологическая игромания , пандинг, хоббизм	пандинг, хоббизм
10	пандинг	пандинг
11	патологическое переедание	патологическое переедание
12	патологическое переедание	патологическое переедание
13	патологическое переедание	патологическое переедание
14	патологическое переедание	патологическое переедание
15	хоббизм	хоббизм
16	гиперсексуальность , компульсивное совершение покупок, пандинг	компульсивное совершение покупок, пандинг
17	пандинг, хоббизм	пандинг, хоббизм
18	Хоббизм	хоббизм

Продолжение таблицы 3.3.

19	компульсивное совершение покупок, хоббизм	компульсивное совершение покупок, хоббизм
20	патологическая игромания, компульсивное совершение покупок, патологическое переедание	патологическое переедание
21	хоббизм	хоббизм
22	гиперсексуальность	нет
23	патологическое переедание	патологическое переедание
24	патологическая игромания, патологическое переедание	патологическая игромания
25	пандинг	пандинг
26	патологическое переедание	патологическое переедание
27	гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, ДДС, пандинг	гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок, ДДС, пандинг
28	пандинг	пандинг
29	патологическое переедание	нет
30	патологическое переедание	патологическое переедание
31	патологическая игромания, гиперсексуальность	патологическая игромания
32	хоббизм	хоббизм
33	патологическая игромания, гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, пандинг	гиперсексуальность, компульсивное совершение покупок, пандинг
34	компульсивное совершение покупок, хоббизм	компульсивное совершение покупок, хоббизм
35	патологическое переедание	патологическое переедание
36	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание
37	гиперсексуальность, патологическое переедание, хоббизм	патологическое переедание, хоббизм
38	патологическое переедание	патологическое переедание
39	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, пандинг	компульсивное совершение покупок, пандинг
40	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, пандинг	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, пандинг
41	хоббизм	хоббизм
42	гиперсексуальность,	гиперсексуальность
43	компульсивное совершение покупок, хоббизм	хоббизм
44	гиперсексуальность, пандинг	гиперсексуальность, пандинг
45	патологическое переедание	патологическое переедание
46	хоббизм	хоббизм
47	патологическое переедание	патологическое переедание
48	гиперсексуальность, хоббизм	хоббизм

Продолжение таблицы 3.3.

49	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, хоббизм	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, хоббизм
50	хоббизм	хоббизм
51	компульсивное совершение покупок, патологическое переедание, хоббизм	патологическое переедание, хоббизм

Примечание к таблице 3.3 - красным цветом выделены ИКР, диагностированные QUIP-опросниками, но не подтвержденные критериями

Таким образом, патологическое переедание не подтвердилось критериями DSM-IV у 6 пациентов, гиперсексуальность не подтвердилась критериями V. Voorn и соавт. у 7 пациентов, компульсивный шопинг не подтвердился критериями S. McElroy и соавт. у 4 человек, патологическая игромания не подтвердилась критериями A. Evans и соав. у 5 больных.

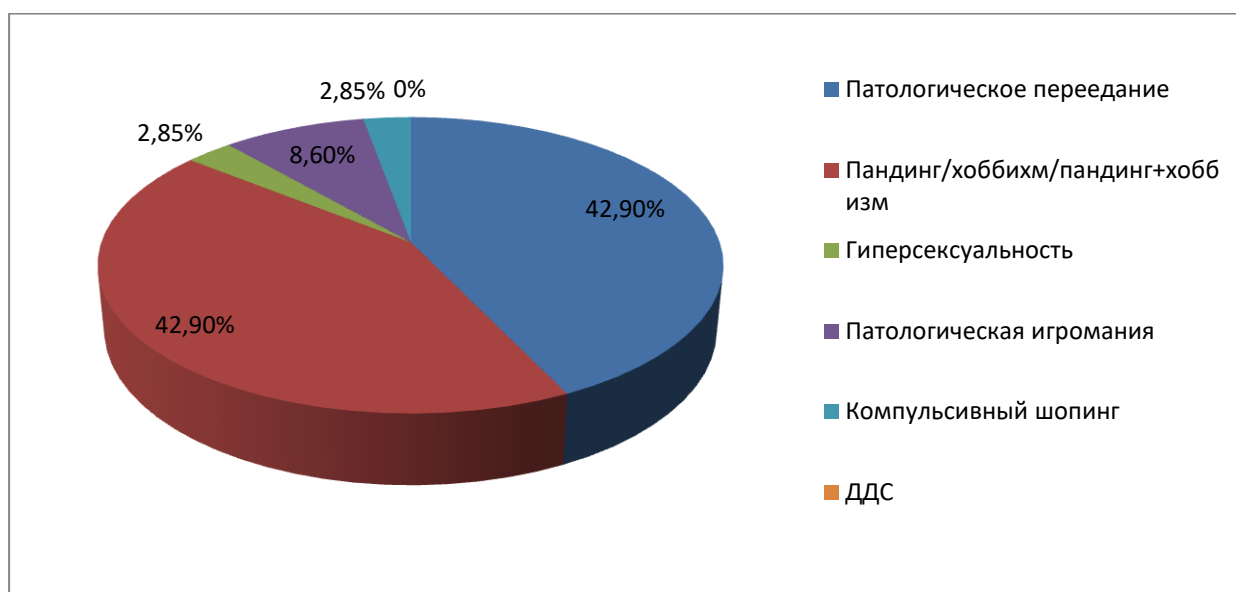
При этом у 2 пациентов, страдающих только 1 типом ИКР по результатам QUIP-опросников, наличие поведенческих расстройств не подтвердилось при применении указанных выше диагностических критериев. Таким образом, основную группу пациентов составили больные, страдающие ИКР согласно результатам скрининговых QUIP-опросников и расширенных диагностических критериев в количестве 49 человек.

Наблюдается полное совпадение QUIP-опросников и диагностических критериев по выявлению таких типов поведенческих расстройств, как ДДС и пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм. Возможно, это объясняется тем, что у двух рассматриваемых методов диагностики критерии подтверждения данных расстройств полностью идентичны. Различия заключаются лишь в продолжительности наличия данных ИКР (по QUIP-опроснику – 4 недели и более; по критериям A. Evans и соавт. для пандинга отсутствуют временные ограничения, по критериям, разработанными G. Giovannoni и соавт. для выявления ДДС – не менее 6 месяцев). В связи с наличием данных поведенческих расстройств у исследуемых пациентов в течение 6 месяцев и более частота выявляемости разными инструментальными методами данных ИКР в нашем исследовании оказалась полностью идентичной.

По результатам диагностических критериев среди 49 человек основной группы изолированные ИКР выявлялись у 35 пациентов (71,4%), а ИКР в комбинациях - у 14 (28,6%).

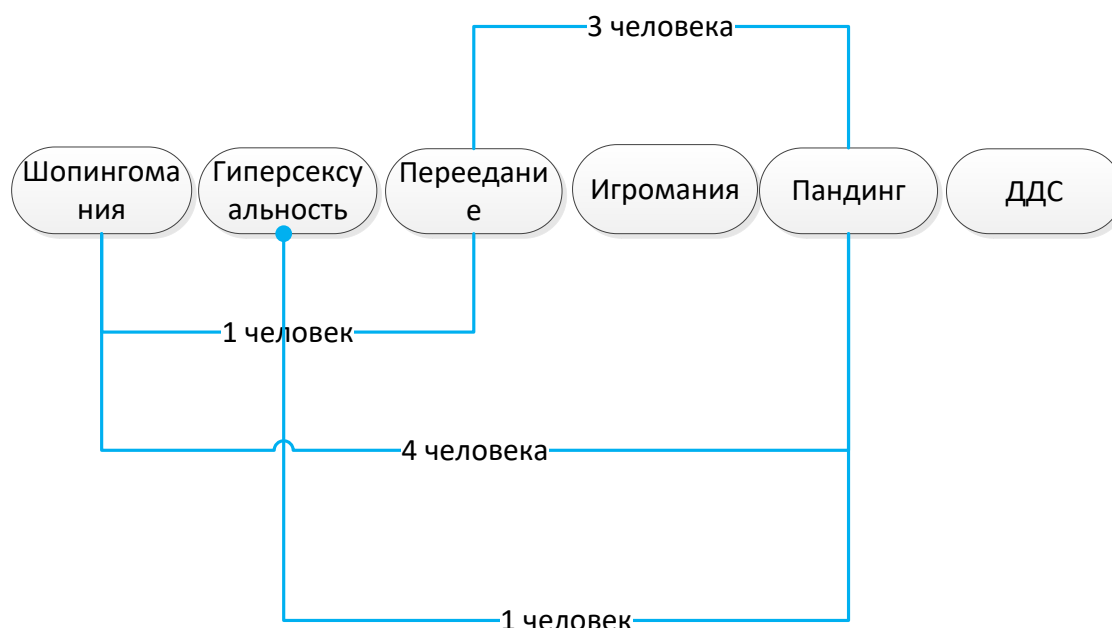
Среди пациентов с изолированными ИКР по диагностическим критериям поведенческие расстройства распределялись следующим образом (рисунок 3.5):

Рисунок 3.5. Структура частоты встречаемости изолированных ИКР у пациентов с БП по результатам диагностических критериев (n=35 человек).



Сочетания двух различных типов ИКР имели 9 человек (64,3%) из 14 пациентов с комбинированными типами поведенческих расстройств. Их сочетания представлены на рисунке 3.6.

Рисунок 3.6. Сочетания двух различных типов ИКР, подтвержденных критериями, у пациентов с БП (n=9).



Примечание к рисунку 3.6 - пандинг в данном случае подразумевает под собой единое понятие, включающее пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм

Таким образом, наиболее часто встречающейся парной комбинацией ИКР по результатам диагностических критериев является чрезмерное совершение покупок + пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (44,4% встречаемости данной пары ИКР среди 9 пациентов с сочетаниями двух типов поведенческих расстройств).

На втором месте по уменьшению частоты встречаемости расположилась комбинация компульсивное переедание+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (33,3%).

Наиболее редкими комбинациями ИКР по результатам критериев стали чрезмерное совершение покупок+патологическое переедание и гиперсексуальность+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (по 11,1%).

Сочетания трех различных ИКР у пациентов с БП по результатам диагностических критериев подтвердилось у 3 пациентов (21,4% среди 14 человек с комбинациями ИКР). При этом сочетание компульсивного совершения покупок, патологического переедания и пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм встретилось

у 2 больных (14,3%), а сочетание компульсивное совершение покупок+гиперсексуальность+компульсивное переедание – у 1 (7,2%).

Сочетание 4 типов ИКР у пациентов с БП по результатам критериев выявлено у 2 человек (14,3%):

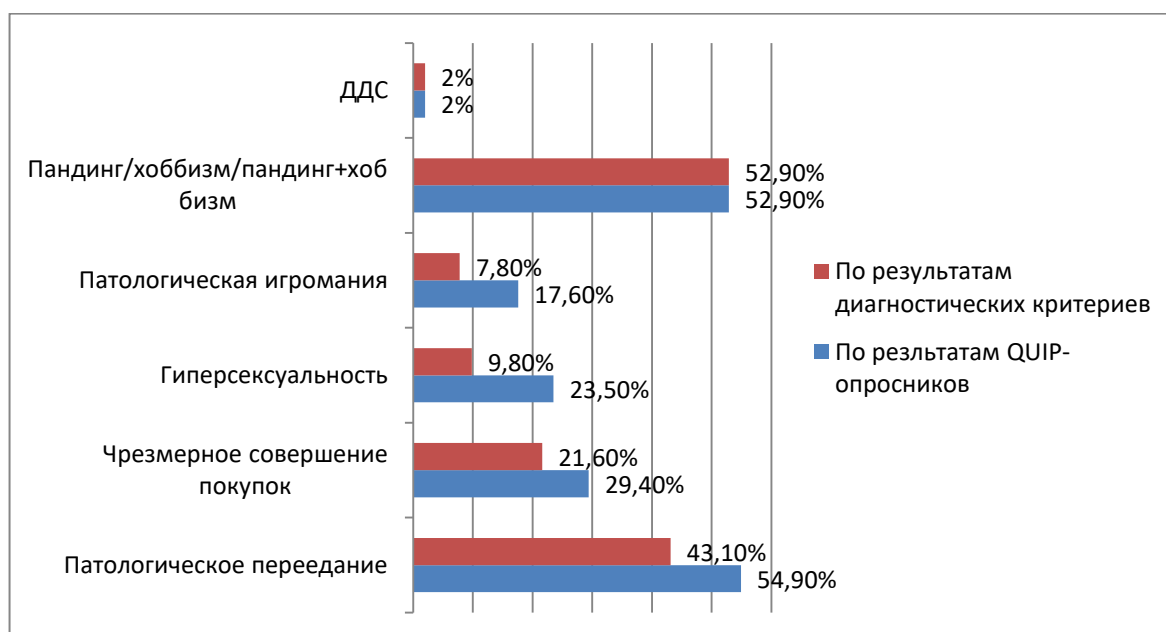
-компульсивное совершение покупок+патологическое переедание+гиперсексуальность+патологическая игра;

- компульсивное совершение покупок+гиперсексуальность+ пандинг/хоббизм/ пандинг+хоббизм+ДДС.

3.3. Сравнение выявляемости и подтверждения различных импульсивно-компульсивных расстройств с помощью QUIP-опросников и диагностических критериев

Учитывая достаточно значимые различия в выявлении ИКР по QUIP-опросниками и диагностическим критериям, проводился анализ расхождений по данным шкалам (рисунок 3.7).

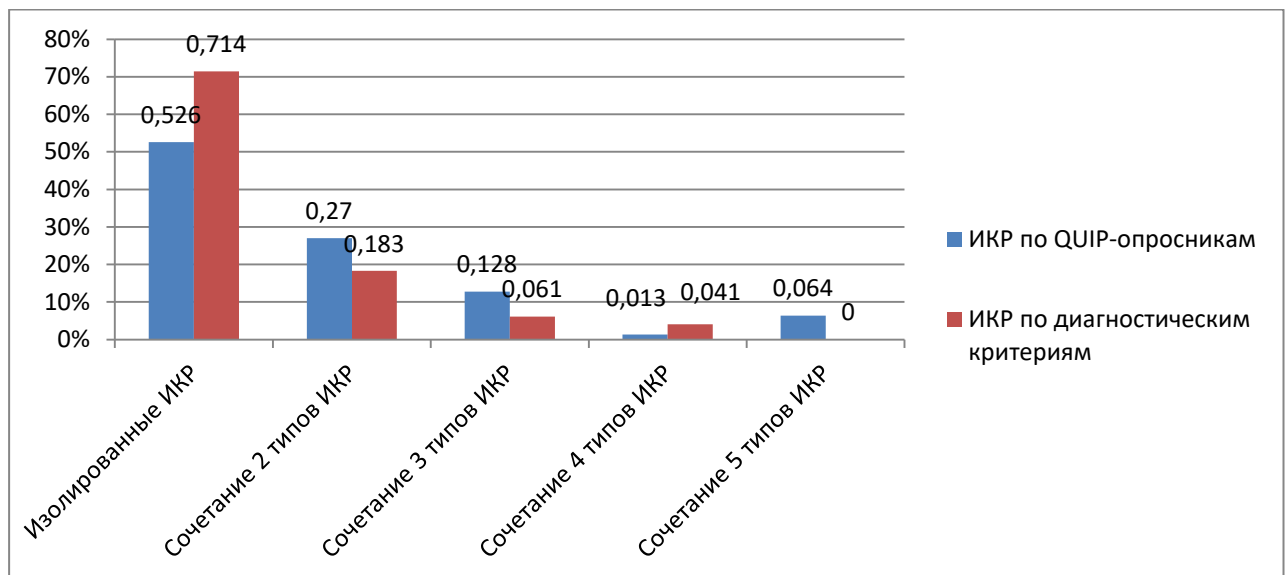
Рисунок 3.7. Сравнение частоты встречаемости каждого поведенческого нарушения по результатам QUIP-опросников и диагностическим критериям у 51 пациента, опрошенного с помощью этих двух методов исследования (n=386).



Наибольшая разница в диагностике ИКР по данным QUIP и специфическим критериям получена при выявлении гиперсексуальности (12 vs 5 человек, что соответствует 23,5% vs 9,8%), патологического переедания (28 vs 22 человек, что соответствует 54,9% vs 43,1%) и патологической игромании (9 vs 4 человек, что соответствует 17,6% vs 7,8%). Частота выявляемости пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм и ДДС оказалась сопоставима (27 человек с пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и 1 пациент с ДДС, что соответствует 52,9% и 2% соответственно).

Диаграмма, отражающая различия выявляемости изолированных и комбинированных ИКР по QUIP-опросникам и диагностическим критериям выглядит следующим образом (рисунок 3.8).

Рисунок 3.8. Гистограмма встречаемости ИКР в изолированном виде и в комбинациях друг с другом у пациентов с БП по результатам QUIP-опросников и диагностических критериев.



Таким образом, за счет более тщательного опроса пациентов по критериям диагностики каждого в отдельности типа ИКР, количество пациентов, имеющих и изолированные формы поведенческих расстройств, и их сочетания, уменьшается по сравнению с количеством пациентов, опрошенных скрининговыми методами.

ГЛАВА 4.КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

4.1. Характеристика импульсивно-компульсивных расстройств и ассоциированных с ними состояний

Пандинг и хоббизм в научных исследованиях нередко объединяют в единое понятие. Оба этих понятия относят к поведением, ассоциированным с ИКР, поскольку их основной мотивацией является попытка уменьшить тревогу или избежать стресс. Пандинг подразумевает под собой выполнение простых видов деятельности, выполняемых с определенными предметами, которые не несут под собой каких-либо целенаправленных результатов (бесцельные действия) или создания чего-то нового. К ним традиционно относят уборку, чистку, сортировку, накопительство, коллекционирование, изучение разнородной информации без ее последующего прикладного применения. Хоббизм представляет собой более организованную деятельность, зачастую требующую творческого подхода, знаний, опыта, навык в той или иной сфере деятельности. К хоббизму относят письмо, рисование, садоводство, ремонт, использование компьютера с какой-либо конкретной целью и др.

Среди 37 человек (из 386 опрошенных) с выявленным пандингом/хоббизмом/пандингом+хоббизмом, пандинг выявлялся у 15 (40,5%) пациентов, хоббизм – у 18 (48,6%), сочетанные расстройства, включающие выполнение и простых, и организованных видов деятельности – у 4 (10,8%) (рисунок 4.1).

Рисунок 4.1. Структура пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм у пациентов с БП (n= 37 человек).



Наиболее частыми занятиями у лиц с выявленным пандингом были чрезмерно повторяющаяся уборка, перебирание вещей, сортировка предметов и бумаг, игра в «судоку», накопительство картин, DVD-дисков, книг, длительное пребывание в социальных сетях, написание писем, скачивание различных программ, аудио-/видеозаписей, с их дальнейшим многочасовым прослушиванием и просмотром. Всем пациентам было трудно контролировать свою увлеченность вышеперечисленными занятиями, она мешала повседневной деятельности и/или создавала проблемы в семье и на работе.

Хоббизм у обследуемых пациентов встречался в виде занятий ремонтом (начиная от ремонта мелких бытовых предметов, часов, и заканчивая капитальным ремонтом и монтажом труб), шитья, вязания, вышивания крестом, лентами, в виде сборки компьютера и техники, цифровой обработки фото-/видео, написания сценариев для театральных постановок, увлечения ландшафтным дизайном, изготовления брошей, украшений из бижутерии, росписи картин по номерам, рисования картин стразами, декупажа, реставрации старых и изготовления новых музыкальных инструментов, работы с физическими приборами, создания коллекционных книг. Все эти действия также были трудноконтролируемы, чрезмерны и пагубны для внутренних и внешних социальных отношений больных.

В нашем исследовании в группу пациентов пандинг+хоббизм входили только те больные, которые помимо хоббизма были увлечены и бесцельными действиями, не связанными с хобби.

Пациенты с выявленной патологической тратой денег описывали безудержную, сложноконтролируемую тягу к покупкам. При этом наиболее частыми приобретениями были продукты питания, одежда, обувь, мелкая бытовая техника, портативные устройства, аксессуары для мобильного телефона, флеш-карты и компакт-диски. Для женщин наиболее характерными были покупки одежды и обуви, нижнего белья, сумок, украшений. У мужчин - запчастей для компьютера, мобильного телефона, инструменты (молотки, сварочные аппараты, плоскогубцы, отвертки и пр.). Все больные отмечали, что «приобретают всякие ненужные вещи», «берут все подряд», говорили о том, что когда совершается покупка, «вещь кажется жизненно необходимой и важной», а по возвращении домой у большинства из пациентов приходило осознание того, что она «совсем не нужна». Многие из них признавали, что «до тех пор, пока все деньги не потрачу, из магазина не уйду». Все пациенты, страдающие чрезмерной тягой к ониомании продуктов питания, жаловались, что бóльшая часть еды впоследствии не успевает съедаться и выбрасывается. В связи с сохраняющейся критикой к собственному расточительству, некоторые стараются брать с собой в магазины определенную сумму денег, чтобы не потратить больше запланированного. Большинство пациентов при этом скрывают от окружающих купленные вещи, другие – сознательно занижают сумму денег, потраченную на них, поскольку данные действия приводят к ссорам и разногласиям внутри семьи. В качестве собственного оправдания пациенты руководствовались надеждами на то, что данные вещи «в будущем обязательно пригодятся им или их детям». Еще у двоих опрошенных компульсивное совершение покупок проявлялось в виде приобретения продуктов «впрок» в связи с боязнью их подорожания.

Около половины больных предпочитают совершать покупки через глобальную сеть Internet или с помощью телевизионных программ «магазин на диване». Этому способствуют множественные «всплывающие окна», которые

рекламируют товары и не дают таким больным оставить их без внимания. Покупки вещей через интернет значительно экономят время, удобны и просты в их осуществлении и не требуют выхода из дома, что является особенно актуальным для пациентов со значительными двигательными расстройствами, склонностью к интроверсии и желанием скрыть свою болезнь от окружающих. Однако это, с другой стороны, способствует все большему совершению покупок в связи с их простотой и доступностью, приводя к порочному кругу и возрастающей трате денежных средств. Особое внимание следует уделить пациентам, страдающим комбинацией ИКР «хоббизм + навязчивое совершение покупок», что приводит к приобретению тех предметов, которыми пациент непосредственно увлекается и использует в своей повседневной деятельности.

Патологическая игромания у обследованных пациентов проявлялась в виде повышенной увлекаемостью разнообразными играми. Данное занятие у больных отнимает много времени и способствует пренебрежению повседневными делами и обязанностями, заставляя «забыть обо всем на свете». При этом не всегда данные развлечения носят характер азартных игр. Зачастую к ним относят игры на планшетах, ноутбуках, портативных компьютерах и мобильных телефонах. Самыми распространенными были игры «Candy», «Конфетки», «Алмазы» и производные от них в жанре «три в ряд», в которых необходимо выстраивать одноцветные линии и расчищать игровое поле. Некоторые из пациентов предпочитали играть в преферанс и косынку. Зачастую такие больные тратят дополнительные суммы денег для покупки определенной «опции и/или комбинации» в данной игре с целью более быстрого прохождения уровней. Один из опрошенных пациентов увлекался игрой на бирже, что зачастую приводило к оформлению кредитов и влезанием в долги (кредиты, с его слов, составляют обычно до 5 млн. рублей). Другой – предпочитал делать ставки на ипподроме, объясняя это тем, что данное мероприятие способствует «выходу в свет и дополнительному общению с людьми». Еще одна из пациенток не могла оставаться в течение длительного времени в детской комнате в связи с огромным количеством настольных и других игр, которые «так и манят к себе». Каждый из

опрошенных с патологической игроманией ощущал чувство вины за свое пристрастие и невозможность себя остановить/ограничить в совершении данных действий.

Патологическое переедание у обследованных пациентов выражалось в неконтролируемом приеме пищи, связанном с увеличением его скорости и кратности. При этом большинство больных отмечали усиление данной тяги в вечерние/ночные часы, что заставляло их есть перед сном или просыпаться посреди ночи с целью утоления голода. Все опрошенные отмечали наличие тяжести и дискомфорта в эпигастральной области в связи с данными пристрастиями, чувство вины и отвращения к себе после этих порывов, увеличение массы тела. Каждый, страдающий гиперфагией, говорил, что им трудно контролировать собственные порывы к приему пищи, которые могут возникать как на фоне ощущения голода, так и без него. Описывая данную тягу, больные использовали такие фразы, как «в последнее время напал жор», «в мозгах выключилось чувство стоп-сигнала», «мозг отключился» и «проще это желание удовлетворить, чем терпеть» для того чтобы «доставить себе удовольствие», «чтобы проще было уснуть», отмечали, что при употреблении пищи «просто забываются». Одна из пациенток объяснила, что желание поесть возникает из-за того, что «мозгом представляется вкус еды», поэтому хочется сразу есть. Другая женщина «постоянно видела перед глазами холодильник» и с этой «иллюзией» ей было очень трудно справиться. Некоторые из больных признались, что покупая в магазине те или иные продукты, начинают их есть, не доходя до дома, другие отмечали, что если покупают их любимый продукт (виноград, конфеты, торт и пр.), то по возвращении домой не могут остановиться до тех пор, пока не съедят все купленное до последнего кусочка. Еще одна пациентка с БП и компульсивным перееданием отметила, что те продукты, которые казались днем не вкусными, ночью становятся «просто божественными». Около 50% процентов опрошенных нашего исследования ощущали тягу к приему сладкого (конфеты, сгущенка, торты, фрукты, пирожные, творог с вареньем,

сдобные булочки), в то время как остальные предпочитали «более полноценную» пищу – котлеты, картошку, бутерброды, супы, мясо.

Пациенты с гиперсексуальностью отмечали наличие у себя чрезмерного количества навязчивых мыслей сексуального характера, которые способствуют бесконтрольному просмотру фото- и видеороликов эротического и порнографического характера, чтению специальной литературы по данной тематике, посещению эротических музеев, использованию услуг «секс по телефону», неуместному или чрезмерному запрашиванию секса от супруга или партнера, на фоне чего возникают ссоры в семье и явный дистресс у пациента. Вышеперечисленные занятия все больше увлекают таких больных, и со временем им становится трудно ограничить и полностью прекратить их выполнение. Такие пациенты отмечали, что у их друзей и ровесников уже нет интереса к женщинам/мужчинам, в то время как у них самих этот интерес остается. Многие из них изыскивают разнообразные способы для знакомства с противоположным полом путем посещения публичных мероприятий, вечеринок, походов в гости. Один пациент отмечал появление эротических снов каждой ночью. Данные расстройства приводят к компульсивной мастурбации (до нескольких раз в сутки), к покупке специальных лекарственных препаратов, усиливающих эрекцию, и значительной трате материальных средств на свои увлечения. В нашем исследовании большинство пациентов, страдающих гиперсексуальностью, были мужчины (по результатам QUIP-опросников: 8 мужчин и 3 женщины). В то время как мужчины не испытывают чувства вины и стыда за данные аддикции, женщины очень болезненно воспринимали это состояние, всячески стараясь скрыть его от окружающих, боясь признаться в собственных мыслях и поведении, опасаясь получить критику со стороны общественности.

4.2. Оценка влияния возраста, пола, уровня образования, типа профессии, семейного положения, вредных привычек и отягощенного анамнеза по импульсивно-компульсивным расстройствам у пациентов с болезнью Паркинсона на развитие данных нарушений

После подтверждения наличия ИКР с помощью диагностических критериев, в основной группе осталось 49 человек с БП и с различными поведенческими расстройствами. Группу контроля составили 36 больных с БП без ИКР.

Возраст пациентов основной группы был от 50 до 84 лет (средний возраст составил $65,8 \pm 8$ лет (Mean +Std Dev)). Возраст больных контрольной группы - от 58 до 81 года (средний возраст - $70,6 \pm 5,9$ лет). Пациенты с БП и с ИКР статистически достоверно были моложе, чем больные без ИКР ($p=0,003$).

Достоверного отличия в среднем возрасте между пациентами группы контроля и групп с патологическим перееданием и патологической игроманией выявлено не было ($p>0,05$), в отличие от пациентов, страдающих гиперсексуальностью, шопингоманией, пандингом и ДДС, возраст которых был достоверно моложе ($p<0,05$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Распределение пациентов по среднему возрасту в зависимости от типа ИКР.

Тип ИКР	Средний возраст пациентов с различными ИКР, лет	Достоверность различий между пациентами с сравниваемым видом ИКР и группой контроля
Гиперсексуальность (n=5)	$64 \pm 3,8$	$p<0,05$
Патологическое переедание (n=22)	$67,6 \pm 7,2$	$p>0,05$
Компульсивное совершение покупок (n=11)	$62,5 \pm 8,7$	$p<0,05$
Игромания (n=4)	$67,5 \pm 5,7$	$p>0,05$
Пандинг, хоббизм, пандинг+хоббизм (n=27)	$64,7 \pm 8,6$	$p<0,05$
ДДС (n=1)	62	$p<0,05$
Основная группа (n=49)	$65,8 \pm 8$	$p=0,003$
Группа контроля (n=36)	$70,6 \pm 5,9$	

Основную группу больных составили 26 женщин (53,1%) и 23 мужчины (46,9%). Средний возраст женщин был $65,7 \pm 7,8$ лет, мужчин – $65,9 \pm 8,3$. Женщины статистически достоверно не отличались по возрасту от мужчин ($p > 0,05$).

Контрольную группу больных составили 18 женщин (50%) и 18 мужчин (50%). Средний возраст женщин контрольной группы - $72,4 \pm 5,1$ лет, мужчин – $68,9 \pm 6,3$ лет. Возраст женщин контрольной группы также статистически достоверно не отличался от среднего возраста мужчин группы контроля ($p < 0,05$).

Выявлена достоверная разница в возрасте среди женщин основной и контрольной групп ($p < 0,05$). Достоверных различий по возрасту мужчин в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Достоверных различий по полу пациентов основной и контрольной групп также не выявлялось ($p > 0,05$).

По полу больные с различными типами ИКР распределялись следующим образом (таблица 4.2):

Таблица 4.2. Соотношение мужчин и женщин в группах, образованных разными типами ИКР.

Тип ИКР	Пол пациентов с различными ИКР (n=49) м/ж		Достоверность различий между количеством мужчин и женщин, страдающих ИКР
	человек	%	
Гиперсексуальность (n=5)	4/1	80/20	$p > 0,05$
Патологическое переедание (n=22)	4/18	18,2/81,8	$p < 0,001$
Компульсивное совершение покупок (n=11)	6/5	54,5/45,5	$p > 0,05$
Игромания (n=4)	3/1	75/25	$p > 0,05$
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	16/11	59,3/40,7	$p > 0,05$
ДДС (n=1)	1/0	100	$p > 0,05$

Таким образом, выявлено, что достоверно чаще патологическим перееданием страдали женщины ($p < 0,001$). Среди пациентов, страдающих гиперсексуальностью, компульсивным совершением покупок, патологической

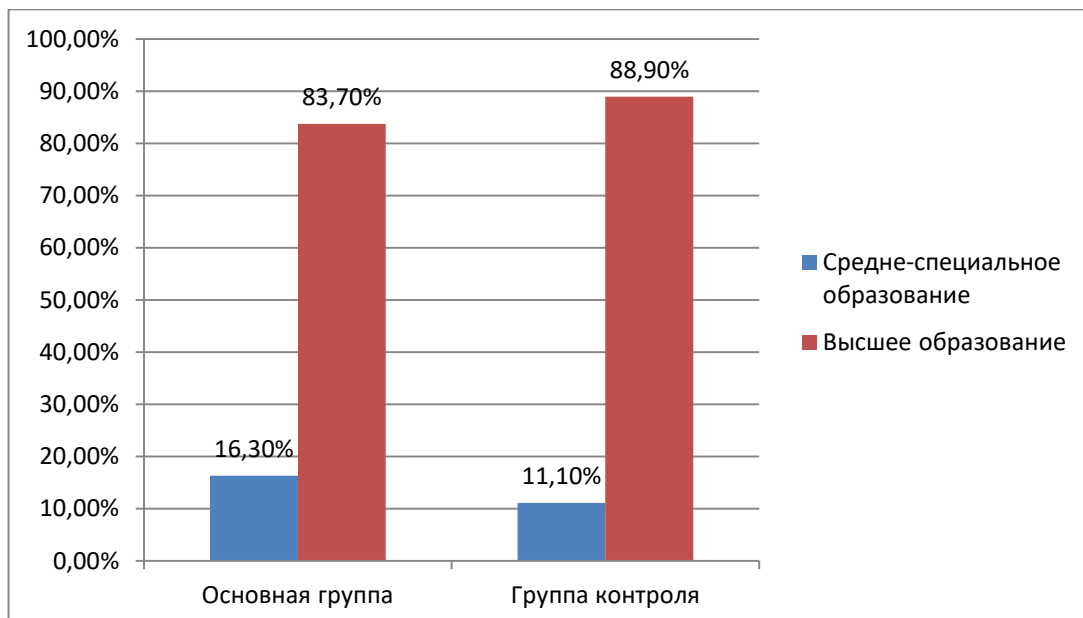
игроманией и пандингом, лиц мужского пола наблюдается больше, чем женского, однако разница не достигла статистической достоверности ($p>0,05$).

Анализ пациентов согласно их образованию и типу профессии.

Средне-специальное образование среди пациентов основной группы имели 8 человек (16,3%), их средний возраст составил $69,1 \pm 8,8$ лет. Высшее образование имели 41 человек (83,7%) со средним возрастом $65,1 \pm 7,8$ лет. Разница в возрасте между пациентами со средним и высшим образованием в основной группе статистически не достоверна ($p>0,05$).

Средне-специальное образование среди пациентов контрольной группы имели 4 человека (11,1%), их средний возраст составил $67,8 \pm 4,3$ года. Высшее образование имели 32 человека (88,9%), средний возраст которых составил $70,8 \pm 5,6$ лет. Пациенты с высшим и средним образованием, составившие контрольную группу, статистически достоверно не отличались по возрасту ($p>0,05$) (рисунок 4.2).

Рисунок 4.2. Уровень образования у пациентов основной и контрольной групп.



Отсутствует статистическая значимость влияния уровня образования на развитие ИКР ($RR=0,842$, 95%, $CI=0,54-1,32$).

Различия в возрасте у пациентов с средним образованием основной и контрольной групп статистически не значимы ($p > 0,05$). Однако пациенты с высшим образованием были достоверно моложе пациентов с высшим образованием группы контроля ($p < 0,05$).

Возраст пациентов отрицательно коррелировал со средней суточной дозой АДР ($r = -0,220$, $p < 0,05$) и амантадинов ($r = -0,380$, $p < 0,01$).

Среди больных основной группы со средне-специальным образованием женщины составили 6 человек (75% от количества человек со средним образованием основной группы), мужчины – 2 (25%). Женщины с высшим образованием в основной группе составили 20 человек (48,8%), мужчины – 21 (51,2%). Достоверной значимости различий между уровнем образования и полом пациентов основной группы не выявлено ($p > 0,05$).

Группу с средним уровнем образования среди пациентов контроля составили 3 женщины (75% от общего количества пациентов с средним образованием группы контроля) и 1 мужчина (25%). С высшим образованием – 15 женщин (46,9%) и 17 мужчин (53,1%). Достоверной значимости различий между уровнем образования и полом пациентов контрольной группы также не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, соотношение мужчин и женщин по уровню образования в обеих группах пациентов было примерно одинаковым.

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. Тип «человек-природа» включает в себя все профессии, связанные с преобразованием, изучением и охраной природы (агроном, ветеринар, эколог, менеджер по туризму и пр.). «Человек-техника» - профессии, связанные с созданием, обслуживанием и эксплуатацией техники (инженер, строитель, механик и др.). Тип профессий «человек-человек» включает в себя сферу деятельности, связанную с обслуживанием, воспитанием, обучением людей (врач, учитель, продавец, юрист и пр.). Тип «человек-знаковая система» в

качестве объекта труда рассматривает знаковые системы (буквенные, числовые, математические и пр.). К этой группе относят такие профессии как бухгалтер, аналитик, финансист, редактор и пр. К последнему типу профессий «человек-художественный образ» относят специальности, связанные с созданием, изучением и воспроизведением художественных образов (актер, певец, музыкант, художник и пр.) (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Типы профессий согласно типологии Е.А. Климова.

Человек-природа	Человек-техника	Человек-человек	Человек-знаковая система	Человек-художественный образ
- Агроном - Ветеринар - Флорист - Геолог - Биолог-исследователь - Садовник - Фармацевт - Кинолог - Менеджер по туризму - Эколог - Лаборант химикобактериологических исследований - Пчеловод	- Пилот - Инженер-механик - Конструктор-энергетик - Радиотехник - Архитектор - Сборщик компьютеров - Бригадир поезда - Строитель - Водитель - Швея - Каменщик - Газосварщик - Машинист - Слесарь	- Продавец - Юрист - Парикмахер - Врач - Учитель - Воспитатель - Тренер - Экскурсовод - Следователь - Адвокат - Прокурор - Психолог - Сотрудник полиции - Няня - Торговый представитель - Официант -Администратор	- Программист - Чертежник-картограф - Закройщик - Контролер производства - Бухгалтер - Нотариус - Почтовый работник - Секретарь-машинистка - Аудитор - Редактор - Инженер-электроник	- Художник - Декоратор - Актер театра - Цветовод - Дизайнер интерьера - Фотограф - Повар - Режиссер - Музыкант - Скульптор - Парикмахер - Маляр

Так, согласно данной типологии, к группе профессий «человек-техника» относилось 34,7% основной группы и 36,1% группы контроля, «человек-человек» - 20,4% и 25%, «человек-художественный образ» - 24,5% и 2,8%, «человек-знаковая система» - 20,4% и 27,8%, «человек-природа» - 0% и 8,3% соответственно.

Распределение больных обеих групп по типам профессий, полу и возрасту отражено в таблице 4.4.

Таблица 4.4. 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	Группа контроля (n=36), 100%	м/ж	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		3 (8,3%)	1/2	0	67±1,4

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

Исходя из данного распределения, можно сделать вывод о том, что среди пациентов с ИКР статистически достоверно больше людей, использующих в своей сфере деятельности предмет труда в виде художественного образа, чем среди пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Возможно, это связано с тем, что определенный психологический портрет представителей данных профессий, которые обладают творческим воображением, наглядно-образным мышлением, хорошо развитым зрительным восприятием и художественными способностями является одним из факторов риска развития ИКР. Получены достоверные данные о том, что люди, профессия которых классифицируется как тип «человек-художественный образ» достоверно чаще страдают ИКР, нежели пациенты других профессий ($p < 0,05$).

Возраст больных основной группы, которые относятся к типам профессий «человек-техника» и «человек-художественный образ», оказался моложе, чем у

больных БП этих же типов профессий из группы контроля ($p < 0,05$). В остальных типах деятельности возраст пациентов обеих группы достоверно не отличается ($p > 0,05$).

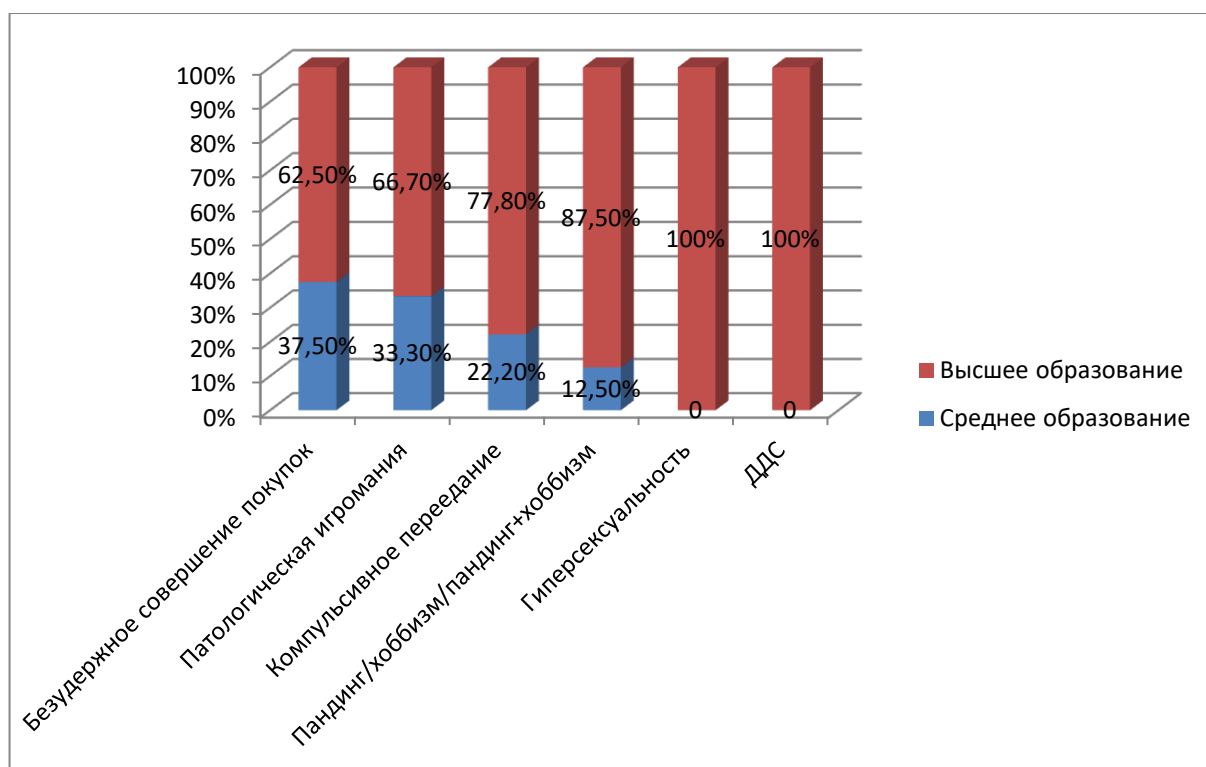
В зависимости от уровня образования и профессии пациенты с различными типами ИКР распределялись следующим образом (таблица 4.5).

Таблица 4.5. Распределение больных БП по типу ИКР в зависимости от уровня образования и типа профессии.

Тип ИКР	Образование (высшее/среднее)	Тип профессии, чел (% от общего количества человек с данным типом ИКР)			
		Человек - техника	Человек - человек	Человек-знаковая система	Человек-художественный образ
Гиперсексуальность (n=5)	5/0	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	0
Переедание (n=22)	18/4	8 (36,4%)	5 (22,7%)	3 (13,6%)	6 (27,3%)
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	24/3	12 (44,4%)	4 (14,8%)	6 (22,2%)	5 (18,5%)
Патологическое совершение покупок (n=11)	8/3	4 (36,4%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)
Игромания (n=4)	3/1	0	2 (50%)	0	2 (50%)
ДДС (n=1)	1/0	1 (100%)	0	0	0

Так, среди пациентов с гиперсексуальностью и ДДС не было выявлено ни одного больного со средним уровнем образования. Среди лиц, страдающих патологическим перееданием, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, компульсивным совершением покупок и игроманией больные со средним образованием занимали следующее количество – 18,2%, 11,1%, 27,3% и 25% (от общего количества пациентов основной группы с тем или иным типом ИКР). Графическое представление данного распределения представлено на рисунке 4.3.

Рисунок 4.3. Распределение больных с различными типами ИКР по уровню образования.



Зависимость продолжительности обучения и развития ИКР у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Распределение пациентов с различными типами ИКР по продолжительности обучения.

Тип ИКР	Продолжительность обучения, лет	Достоверность различий с контрольной группой
Гиперсексуальность (n=5)	19,1±2,4	p>0,05
Компульсивное переедание (n=22)	15,6±2,2	p>0,05
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	16,1±3,4	p>0,05
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	16,5±3,2	p>0,05
Патологическая играмания (n=4)	16,1±3,3	p>0,05
ДДС (n=1)	21	p>0,05
Всего (основная группа), n=49	15,9±3	p>0,05
Всего (контрольная группа), n=36	15,8±3,6	-

Достоверных различий в продолжительности обучения у лиц основной и контрольной групп, а также у пациентов всех типов ИКР и контрольной группы выявлено не было ($p>0,05$).

Обе группы больных также рассматривались и сравнивались между собой по семейному положению.

Количество человек основной группы, состоящих в браке, составило 30 (61,2% от общего количества представителей основной группы), одиноких – 19 (38,8%). Средний возраст состоящих в браке был $65,9\pm 7,8$ лет, одиноких – $65,6\pm 8,5$ лет. Возраст одиноких и состоящих в браке пациентов основной группы практически не отличался ($p>0,05$).

Из 19 одиноких пациентов 12 (63,2%) составляли женщины, 7 (36,8%) – мужчины. Из находящихся в браке 30 человек – 14 – женщины (46,7%), 16 – мужчины (53,3%). Среди одиноких больных большинство составили женщины. Большее количество одиноких женщин по сравнению с одинокими мужчинами основной группы статистически не значимо ($p>0,05$).

Количество больных контрольной группы, состоящих в браке – 24 человека (66,6% от общего количества лиц группы контроля), одиноких – 12 (33,3%). Средний возраст пациентов группы контроля в браке – $69,6\pm 5,54$ лет, одиноких – $72,6\pm 6,4$ лет. Достоверной разницы в возрасте представителей контрольной группы в зависимости от семейного положения не выявлено ($p>0,05$). Также не выявлено достоверной разницы между семейным положением пациента и развитием ИКР ($p>0,05$). Отсутствует статистическая значимость влияния семейного положения на развитие ИКР ($RR=0,173$, 95%, $CI= 0,76-1,60$).

Анализ пациентов, страдающих БП и ИКР в зависимости от семейного положения и пола.

Сравнение пациентов с различными типами ИКР по семейному положению и полу представлено в таблице 4.7.

Таблица 4.7. Сравнение пациентов с различными типами ИКР по семейному положению и полу.

Тип ИКР	Одинокое, чел	м/ж	В браке	м/ж
Всего (основная группа) (n=49)	19 (38,8%)	7/12	30 (61,2%)	16/14
Всего (группа контроля) (n=36)	12 (33,3%)	3/9	24 (66,6%)	15/9
Гиперсексуальность (n=5)	2	1/1	3	3/0
Патологическое переедание (n=22)	10	0/10	12	4/8
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	7	4/3	20	12/8
Компульсивное совершение покупок (n=11)	6	2/4	5	4/1
Игромания (n=4)	3	2/1	1	1/0
ДДС (n=1)	0	0	1	1/0

Отсутствует статистическая значимость влияния пола на развитие гиперсексуальности ($RR=3,5$, 95%, $CI=0,45-28,3$), комппульсивного совершения покупок ($RR=1,15$, 95%, $CI=0,4-3,3$), патологической игромании ($RR=2,7$, 95%, $CI=0,3-23,9$) и ДДС.

У женщин в 2,75 раза чаще развивается патологическое переедание в отличие от мужчин ($RR=2,75$, 95%, $CI=1,07-7,1$).

На развитие гиперсексуальности ($RR=1,3$, 95%, $CI=0,22-6,8$), патологического переедания ($RR=1,36$, 95%, $CI=0,7-2,6$), чрезмерного совершения покупок ($RR=1,93$, 95%, $CI=0,69-5,42$), патологической игромании ($RR=5$, 95%, $CI=0,57-43,8$), пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм ($RR=0,81$, 95%, $CI=0,41-1,58$) статистически достоверных данных о влиянии семейного положения не выявлено. Однако в связи с тем, что для пациентов с патологическим перееданием, чрезмерным совершением покупок, патологической игроманией показатели относительного риска больше 1 – одиночество, как фактор риска, косвенно повышает количество исходов развития данных типов ИКР, в то время как для гиперсексуальности и пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм – наоборот имеется тенденция к тому, что нахождение в браке косвенно повышает развитие данных поведенческих нарушений ($RR<1$).

Анализ вредных привычек и отягощенного по ИКР анамнеза у пациентов обеих групп.

Среди опрошенных, лиц, злоупотреблявших алкоголем, выявлено не было.

Умеренно употребляли алкоголь 10 больных основной группы (20,4%) - 9 мужчин (90% от количества человек основной группы, употребляющих алкоголь), 1 – женщина (10%). 39 человек (79,6%) данной группы не употребляют алкогольные напитки. Мужчины основной группы чаще употребляют алкогольные напитки по сравнению с женщинами ($p < 0,05$).

Среди пациентов контрольной группы – 4 были среди тех, кто умеренно употреблял алкоголь (11,1%), все они были мужского пола, остальные 32 человека на данный вопрос дали отрицательный ответ (88,9%).

Достоверной статистически значимой связи между приемом алкоголя и развитием ИКР получено не было ($p > 0,05$). В таблице 4.8 представлено распределение пациентов по различным типам ИКР в зависимости от употребления алкоголя.

Таблица 4.8. Распределение пациентов основной группы, умеренно употреблявших алкоголь.

Тип ИКР	Количество человек, употреблявших алкоголь, % от количества человек с определенным типом ИКР	Достоверность различий с контрольной группой
Гиперсексуальность (n=5)	2 (40%)	$p > 0,05$
Патологическое переедание (n=22)	2 (9,1%)	$p > 0,05$
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	6 (22,2%)	$p > 0,05$
Компульсивное совершение покупок (n=11)	5 (45,5%)	$p < 0,05$
Игромания (n=4)	2 (50%)	$p > 0,05$
ДДС (n=1)	1 (100%)	$p > 0,05$

Статистически значимых различий между пациентами, употребляющими и не употребляющими алкогольные напитки и развитием гиперсексуальности,

патологического переедания, пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм, игромании не выявлено ($p>0,05$). Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь, статистически достоверно страдали чрезмерным совершением покупок ($p<0,05$).

Из 85 пациентов с БП, вошедших в исследование, у 25 человек наблюдалась отягощенная наследственность по ИКР. Из них - 15 человек (11 женщин и 4 мужчин) – пациенты основной группы, 10 (6 женщин, 4 мужчин) – группы контроля. Достоверной статистической значимости различий между наследственной отягощенностью по ИКР и их развитием получено не было ($p>0,05$). В данном исследовании отягощенная наследственность по ИКР больше наблюдалась у лиц женского пола, однако статистической достоверности различий встречаемости ИКР у женщин с отягощенным по поведенческим расстройствам анамнезом по сравнению с мужчинами не выявлено ($p>0,05$).

Далее рассматривалось наличие зависимости между определенным типом ИКР и отягощенной наследственностью у пациентов основной группы (таблица 4.9).

Таблица 4.9. Распределение пациентов основной группы, имеющих отягощенную наследственность по ИКР.

Тип ИКР	Количество человек, имеющих отягощенную наследственность по ИКР, чел (% от общего количества человек, страдающих данным ИКР)
Гиперсексуальность (n=5)	1 (20%)
Компульсивное переедание (n=22)	11 (50%)
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	6 (22,2%)
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	4 (36,4%)
Патологическая игромания (n=4)	2 (50%)
ДДС (n=1)	0

Исходя из таблицы 4.9, у 50% пациентов с патологическим перееданием наследственность была отягощена. Однако достоверных данных о влиянии отягощенной наследственности по ИКР на развитие гиперсексуальности

(RR=0,68, 95%, CI=0,08-5,5), патологического переедания (RR=1,14, 95%, CI=0,69-1,5), компульсивного совершения покупок (RR=1,35, 95%, CI=0,47-3,88), патологической игромании (RR=2,33, 95%, CI=0,37-14,7), пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм (RR=0,84, 95%, CI=0,41-1,7) не выявлено.

Рассматривая вредные привычки пациентов, помимо злоупотребления алкоголем, проводилась оценка влияния курения на развитие ИКР.

Для более наглядной картины пациентов и их статуса курения, каждый из опрошенных был разделен на три группы: курит; не курит и никогда не курил; не курит, но раньше курил (таблица 4.10).

Таблица 4.10. Соотношение курящих и некурящих пациентов с БП основной и контрольной групп.

Статус курения на настоящий момент	Основная группа, n=49, 100%	Контрольная группа, n=36, 100%
Курит	3 (6%)	1 (2,8%)
Не курит, никогда не курил	23 (45,1%)	27 (75%)
Не курит, но раньше курил	25 (49%)	8 (22,2%)

Выявлено, что 55% пациентов, составивших основную группу, курят и/или курили в анамнезе, в то время как в группе контроля 75% не курят и никогда не пробовали. Курение в настоящее время и курение в анамнезе статистически достоверно связано с развитием ИКР ($p<0,05$).

Продолжительность курения у пациентов основной группы (курящих/курящих в анамнезе) составила $13\pm 17,3$ года, группы контроля – $4,3\pm 11,5$ лет. Статистически достоверно, что пациенты, страдающие ИКР, имеют бóльший стаж курения по сравнению с пациентами группы контроля ($p<0,05$).

4.3. Оценка двигательных нарушений и качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами

Оценка двигательных нарушений пациентов включала в себя определение стороны дебюта заболевания, ведущего двигательного симптома БП, выраженности двигательных нарушений у пациентов с БП по шкале UPDRS, стадии заболевания по шкале Хен-Яра, оценки качества жизни опрошенных больных.

Распределение больных основной группы по стороне дебюта БП и по полу представлено в таблице 4.11.

Таблица 4.11. Распределение больных основной группы по стороне дебюта БП и полу (n=49, 100%).

Сторона дебюта БП	Средний возраст пациентов, лет	Количество пациентов, чел (%)	Мужчины, чел (% от количества пациентов с соответствующей стороной дебюта БП)	Женщины, чел (% от количества пациентов с соответствующей стороной дебюта БП)
Левосторонний дебют	65,96±6,9	22 (44,9%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)
Правосторонний дебют	65,6±8,9	27 (55,1%)	13 (48,1%)	14 (51,9%)

Средний возраст пациентов основной группы с право- и левосторонним дебютом достоверно не отличался ($p>0,05$). Встречаемость право- и левостороннего дебюта БП у пациентов с ИКР различного пола была сопоставима ($p>0,05$).

Распределение больных контрольной группы по стороне дебюта БП и по полу представлено в таблице 4.12.

Таблица 4.12. Распределение больных контрольной группы по стороне дебюта БП и полу (n=36, 100%).

Сторона дебюта БП	Средний возраст пациентов, лет	Количество пациентов, чел (%)	Мужчины, чел (% от количества пациентов с соответствующей стороной дебюта БП)	Женщины, чел (% от количества пациентов с соответствующей стороной дебюта БП)
Левосторонний дебют	71,7±4,83	11 (30,6%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Правосторонний дебют	70,1±6,4	25 (69,4%)	14 (56%)	11 (44%)

Возраст пациентов контрольной группы с разной стороной дебюта был также сопоставим ($p>0,05$).

Правосторонний дебют встречался чаще в обеих группах пациентов (55,1% и 69,4% в основной и контрольной соответственно). Достоверной связи между стороной дебюта БП и развитием ИКР не выявлено ($p>0,05$).

Также рассматривалось наличие зависимости между стороной дебюта БП и развившимся ИКР (таблица 4.13).

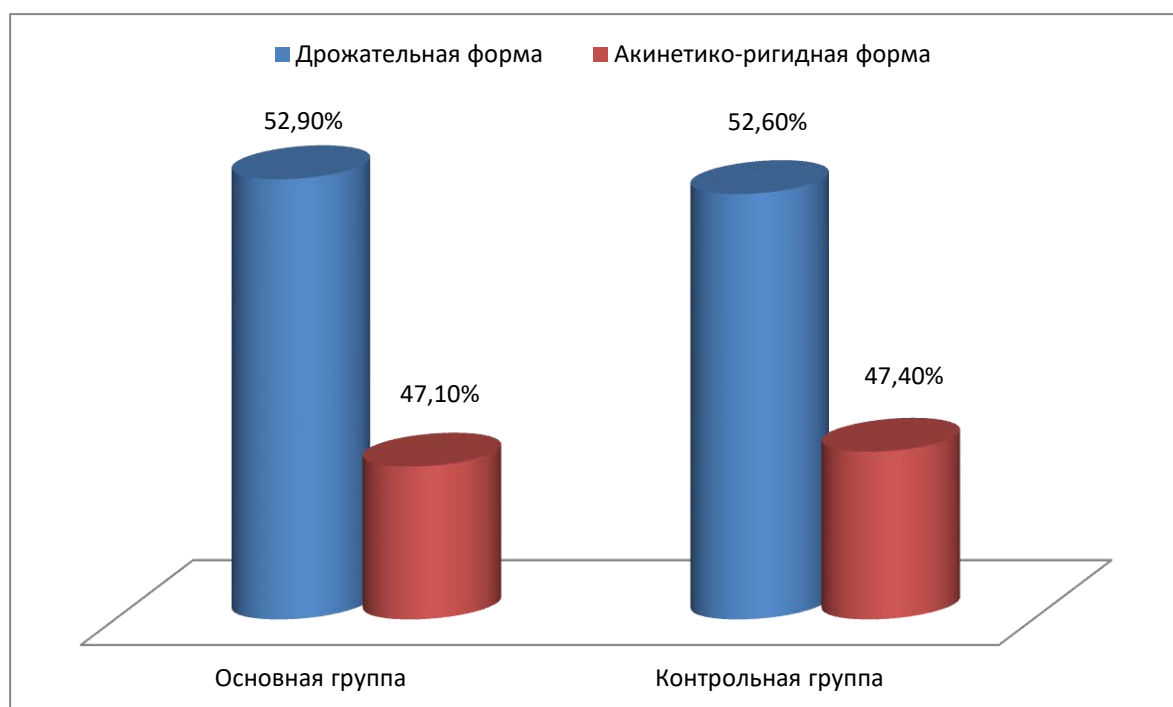
Таблица 4.13. Сравнение пациентов с различными типами ИКР в зависимости от стороны дебюта.

Тип ИКР	Левосторонний дебют	Правосторонний дебют
Всего (основная группа) (n=49, 100%)	22 (44,9%)	27 (55,1%)
Всего (группа контроля) (n=36, 100%)	11 (30,6%)	25 (69,4%)
Гиперсексуальность (n=5)	3 (60%)	2 (40%)
Компульсивное переедание (n=22)	10 (45,5%)	12 (54,5%)
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	11 (40,7%)	16 (59,3%)
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Патологическая игра (n=4)	3 (75%)	1 (25%)
ДДС (n=1)	1 (100%)	-

Таким образом, пациенты, страдающие пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и чрезмерным совершением покупок, имели преимущественно правосторонний дебют (59,3% и 72,7% соответственно), пациенты же с гиперсексуальностью, патологическим перееданием и игроманией были сопоставимы по стороне дебюта заболевания. Статистически достоверных данных о влиянии стороны дебюта БП на тип ИКР не выявлено ($p>0,05$).

В зависимости от преобладания в клинической картине БП того или иного двигательного проявления можно выделить следующие формы: дрожательную и акинетико-ригидную. По ведущему двигательному проявлению пациенты основной и контрольной групп распределялись следующим образом (рисунок 4.4).

Рисунок 4.4. Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от ведущего двигательного симптома БП.



Как видно из диаграммы 4.4, соотношение пациентов с БП и ИКР и пациентов с БП без ИКР по ведущему двигательному симптому оказалось практически идентичным. Достоверной связи между преобладанием в клинической картине пациентов с БП того или иного двигательного проявления и

развитием ИКР не выявлено ($p>0,05$). Зависимость частоты случаев наличия дрожательных форм у больных с тем или иным типом ИКР также статистически не значима ($p>0,05$).

Выраженность двигательных расстройств по шкале UPDRS у пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 4.14:

Таблица 4.14. Выраженность двигательных расстройств у пациентов с БП с/без ИКР.

UPDRS	Основная группа (n=49), балл	Группа контроля (n=36), балл
Часть 1 UPDRS (мышление, поведение, настроение)	10,3±4,2	2,7±2*
Часть 2 UPDRS (повседневная жизненная активность)	17,9±7,2	12,8±4,8
Часть 3 UPDRS (обследование двигательной системы)	3,7±2,1	19,1±6,4*
Часть 4 UPDRS (осложнения)	1,2±1,3	1,7±1,9
Общий балл по UPDRS	33,4±11,9	36,3±12,2

Примечание к таблице 4.13 - * $p<0,05$

Из данных показателей следует, что выраженность нарушений мышления, поведения и ухудшения настроения у пациентов с БП и ИКР статистически достоверно выше, по сравнению с лицами с БП без ИКР ($p<0,05$). При этом выраженность двигательных расстройств БП превалирует у пациентов группы контроля ($p<0,05$). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по сумме UPDRS и осложнениям заболевания выявлено не было ($p>0,05$). У пациентов с ИКР определяется тенденция к ухудшению показателей повседневной жизненной активности, однако статистически значимых различий с группой контроля выявлено не было ($p>0,05$).

Первая часть шкалы UPDRS, отражающая уровень нарушения мышления, настроения и поведения, положительно коррелировала с высоким уровнем достоверности с ухудшением качества жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,484$, $p<0,01$), уровнем РТ и ЛТ по шкале тревоги Спилбергера ($r=0,528$, $p<0,01$, $r=0,523$, $p<0,01$ соответственно), нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,452$, $p<0,01$), с уровнем

импульсивности по шкале Баррата ($r=0,398$, $p<0,01$), уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,538$, $p<0,01$). С меньшей достоверностью прослежена корреляция данной части шкалы с нарушениями сна в REM-фазу сна ($r=0,259$, $p<0,05$).

Уровень ухудшения повседневной жизненной активности по шкале UPDRS (часть 2) положительно коррелировал с продолжительностью лечения ($r=0,408$, $p<0,01$) и LEDD ($r=0,361$, $p<0,01$); со стадией заболевания по шкале Хен-Яра ($r=0,409$, $p<0,01$); качеством жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,521$, $p<0,01$), уровнем РТ по шкале тревоги Спилбергера ($r=0,235$, $p<0,01$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,306$, $p<0,01$).

Корреляции нарушений двигательной системы по шкале UPDRS (часть 3) у пациентов с БП прослеживались с теми же параметрами, что и с частью 2 данной шкалы лишь с незначительными изменениями силы связи: с продолжительностью лечения ($r=0,292$, $p<0,01$) и LEDD ($r=0,267$, $p<0,01$); со стадией заболевания по шкале Хен-Яра ($r=0,466$, $p<0,01$); качеством жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,430$, $p<0,01$), уровнем РТ по шкале тревоги Спилбергера ($r=0,221$, $p<0,05$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,290$, $p<0,01$).

Прослежена отрицательная очень слабая корреляция между результатами 4 части шкалы UPDRS с продолжительностью курения ($r=-0,217$, $p<0,05$) и положительные очень слабые корреляции с продолжительностью лечения ($r=0,217$, $p<0,01$), качеством жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,242$, $p<0,05$). С нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,245$, $p<0,01$), а также с подшкалой данного опросника, направленной на выявление нарушений сна, связанных с БП ($r=0,313$, $p<0,01$) и нарушениями сна в фазу с БДГ ($r=0,302$, $p<0,01$) прослеживается слабая корреляция.

Степень тяжести БП у пациентов с различными типами ИКР представлена в таблице 4.15:

Таблица 4.15. Распределение пациентов основной группы по степени тяжести БП согласно шкале Хен-Яра.

Тип ИКР	Среднее значение по шкале Хен-Яра	Достоверность различий с контрольной группой
Гиперсексуальность (n=5)	2,5±0,5	p>0,05
Компульсивное переедание (n=22)	2±0,5	p<0,05
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	2,3±0,4	p>0,05
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	2,3±0,4	p>0,05
Патологическая игромания (n=4)	2,5±0,6	p>0,05
ДДС (n=1)	3	Не проверялось
Всего (основная группа) (n=49)	2,2±0,5	
Всего (группа контроля) (n=36)	2,5±0,5	p<0,05

Пациенты из группы контроля имели большую степень тяжести по шкале Хен-Яра по сравнению с пациентами основной группы (p<0,05).

Больные, страдающие патологической игроманией и гиперсексуальностью, имели самые высокие показатели стадии развития БП по шкале Хен-Яра (2,5±0,6 и 2,5±0,5 соответственно). Однако данные значения согласуются с показателями пациентов группы контроля (2,5±0,5). У больных, страдающих патологическим перееданием, уровень тяжести БП статистически достоверно ниже по сравнению с группой контроля (p<0,05).

По результатам оценки качества жизни по шкале PDQ-39 средний балл пациентов основной группы составил 36,3±16,3, группы контроля – 33,6±17,7. Уровень качества жизни больных обеих групп статистически достоверно не отличался (p>0,05).

Показатели шкалы PDQ-39 положительно коррелировали с LEDD, уровнем депрессии по ГШД (r=0,608, p<0,01), суммарным значением нарушений двигательной активности по шкале UPDRS (r=0,587, p<0,01), с нарушениями сна в фазу с БДГ по RBDSQ (r=0,276, p<0,01), уровнем РТ и ЛТ по шкале Спилбергера (r=0,426, p<0,01 и r=0,476, p<0,01 соответственно), с уровнем импульсивности,

измеряемой шкалой Баррата ($r=0,246$, $p<0,05$) и уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,384$, $p<0,01$).

Наихудшие показатели качества жизни БП выявляются у пациентов, страдающих патологическим перееданием. В порядке улучшения данного показателя по шкале PDQ-39 располагаются лица с пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, гиперсексуальностью, чрезмерным совершением покупок, патологической игроманией и ДДС. Достоверных различий по уровню качества жизни больных, страдающих тем или иным типом ИКР по сравнению с пациентами из группы контроля, выявлено не было ($p>0,05$).

4.4. Тревножно-депрессивные расстройства у пациентов с болезнью

Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами

Анализ тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с БП с/без ИКР проводился с помощью ГШД и шкалы тревоги Спилбергера.

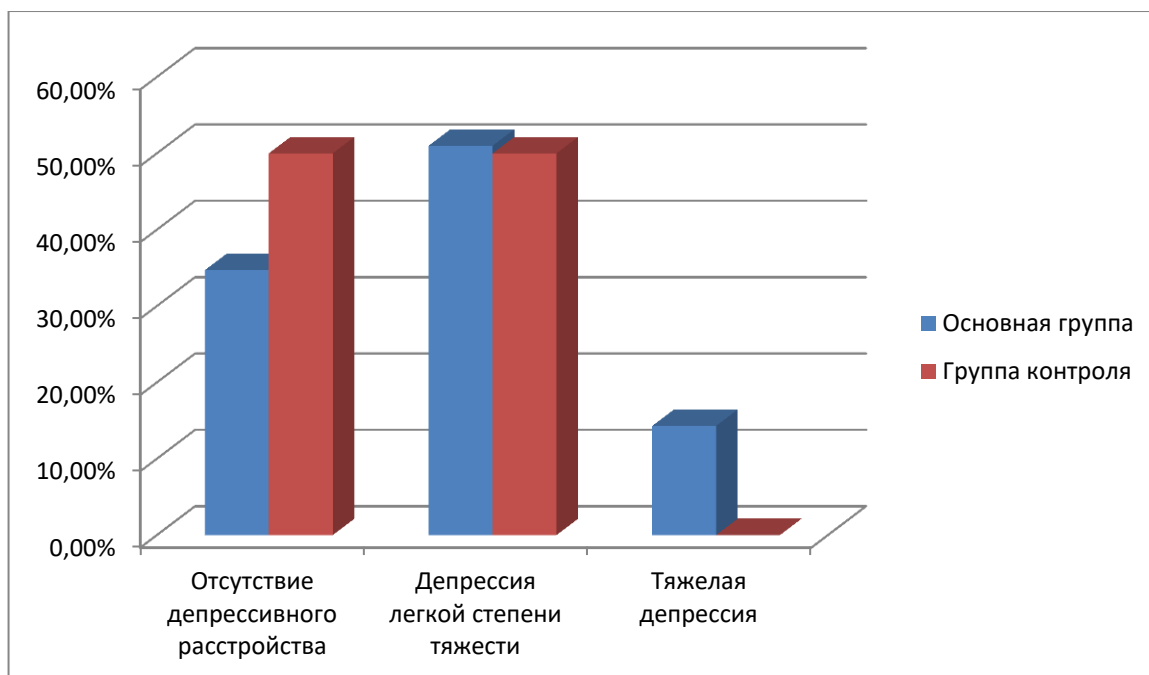
У пациентов основной группы средний балл по ГШД составил $12,6\pm 6,9$. У пациентов группы контроля – $9,5\pm 4,5$. У больных БП, страдающих поведенческими расстройствами, уровень депрессии достоверно выше ($p<0,05$).

Депрессивное расстройство диагностировано у 32 (65,3%) лиц основной группы. При этом депрессия легкой степени тяжести наблюдалась у 25 человек (51% из 49 пациентов основной группы), 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 пациентов 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.

Распределение пациентов обеих групп по уровню депрессии представлено на рисунке 4.5.

Рисунок 4.5. Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от уровня депрессивного расстройства.



У 44 протестированных женщин, вошедших в исследование, средний балл по ГШД составил $12,4 \pm 6,4$, у 41 мужчины - $10 \pm 5,9$. Статистической разницы между уровнем депрессии у мужчин и женщин среди опрошенных пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

Средний балл по ГШД у мужчин и женщин контрольной группы был сопоставим ($8,8 \pm 4,6$ vs $9,8 \pm 4,5$ баллов соответственно) (таблица 4.16).

Таблица 4.16. Уровень депрессии у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от пола.

Группа пациентов/пол		Средний балл по ГШД	Количество пациентов, чел (%)
Основная группа, n=49, 100%	м	$10,9 \pm 6,4$	23 (47%)
	ж	$14,1 \pm 6,9$	26 (53%)
Группа контроля n=36, 100%	м	$8,8 \pm 4,6$	18 (50%)
	ж	$9,8 \pm 4,5$	18 (50%)

Средний балл по ГШД у женщин, страдающих ИКР, был выше, чем у мужчин с ИКР, однако статистически достоверной разницы в показателях выявлено не было ($p>0,05$).

Значения депрессивного синдрома статистически достоверно выше у женщин с ИКР, по сравнению с женщинами без ИКР ($p<0,05$). Среди лиц мужского пола основной и контрольной групп не получено статистически достоверной разницы в выраженности депрессии по данным ГШД ($p>0,05$).

Пациенты основной группы с различными типами ИКР по уровню депрессии распределялись следующим образом (таблица 4.17):

Таблица 4.17. Распределение пациентов основной группы по уровню депрессии.

Тип ИКР	Среднее значение уровня депрессивного расстройства, балл	Достоверность различий с контрольной группой
Гиперсексуальность (n=5)	11,6±5,8	$p>0,05$
Компульсивное переедание (n=22)	14,4±6,4	$p<0,05$
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	11,5±6,5	$p>0,05$
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	12,7±7,1	$p>0,05$
Патологическая игромания (n=4)	13±9,5	$p>0,05$
ДДС (n=1)	5	Не проверялось
Группа контроля (n=36)	9,5±4,5	

Таким образом, наибольший уровень депрессии наблюдался у пациентов, страдающих патологическим перееданием (14,4±6,4 баллов). У данной группы больных выявлены достоверно значимые различия по уровню депрессии по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Уровень депрессии по ГШД положительно коррелировал со степенью двигательных нарушений у пациентов с БП по шкале UPDRS часть 3 ($r=0,371$, $p<0,01$), с уровнем качества жизни больных по PDQ-39 ($r=0,608$, $p<0,01$), выраженностью тревожных расстройств по шкале Спилбергера (как с РТ, там и с

ЛТ: $r=0,515$, $p<0,01$ и $r=0,625$, $p<0,01$ соответственно), нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,6$, $p<0,01$), эквивалентной суточной дозой леводопы ($r=0,346$, $p<0,01$). С продолжительностью обучения пациентов с БП получена отрицательная корреляция ($r=-,252$, $p<0,05$).

Далее рассматривалась взаимосвязь между уровнем депрессивного расстройства и семейным положением пациентов с БП (таблица 4.18).

Таблица 4.18. Выраженность депрессии в зависимости от семейного положения пациентов с БП основной и контрольной групп.

Семейное положение	Уровень депрессивного расстройства по ГШД, балл			
	Основная группа, n=49, 100%		Группа контроля, n=36, 100%	
	Количество человек, %	ГШД, балл	Количество человек, %	ГШД, балл
Одинокие	19 (38,8%)	12,5±7,7	13 (36,1%)	11,1±4,5
В браке	30 (61,2%)	12,7±6,3	23 (63,9%)	8,6±4,4*

Примечание к таблице 4.18 - * $p<0,05$

Из данной таблицы становится очевидно, что пациенты, страдающие БП, находящиеся в браке и не имеющие поведенческих расстройств, имеют самые низкие значения по ГШД. У пациентов с БП находящихся не в браке уровень депрессии возрастает (11,1±4,5 балл). Наибольшие показатели средних величин по ГШД наблюдаются у пациентов с БП и ИКР. У пациентов основной группы нет значимых отличий по уровню депрессий в зависимости от семейного положения ($p>0,05$) в отличие от пациентов группы контроля ($p<0,05$). Разница в показателях между двумя группами не является достоверно значимой ($p>0,05$).

Уровень тревожности у пациентов обеих групп по результатам шкалы Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина представлен в таблице 4.19.

Таблица 4.19. Уровень тревожности по шкале тревоги Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина у пациентов основной и контрольной групп.

Группы пациентов, чел	Уровень тревожности, балл	
	Реактивная тревожность	Личностная тревожность
Основная группа (n=49)	36,5±9,3	47,7±10,6
Группа контроля (n=36)	34±7,8	42,4±9,8*

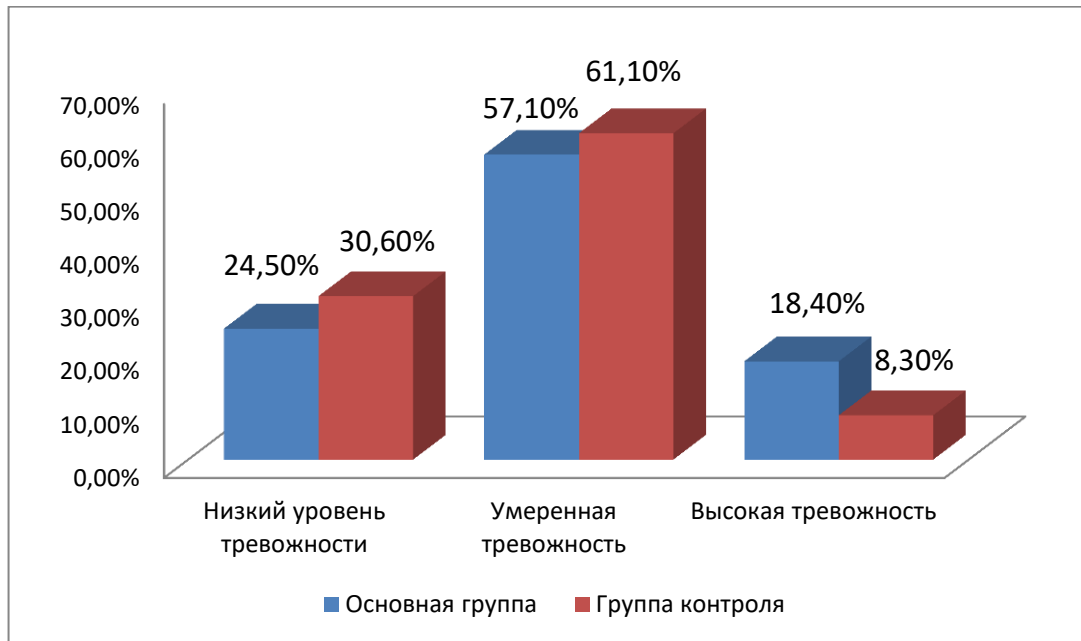
Примечание к таблице 4.19 - * $p < 0,05$

Достоверной разницы показателей РТ у пациентов основной и контрольной групп получено не было ($p > 0,05$). Пациенты с БП, страдающие ИКР, имеют достоверно бóльший уровень ЛТ ($p < 0,05$).

Поскольку уровень тревожности по данной шкале можно рассмотреть исходя из степени ее выраженности, далее проводился анализ выраженности РТ и ЛТ в отдельности.

Низкая РТ была выявлена у 12 пациентов основной группы (24,5% от 49 человек основной группы), умеренная – у 28 пациентов (57,1%), высокая – у 9 (18,4%).

У пациентов контрольной группы уровень РТ был следующим: у 22 человек (61,1%) – умеренная степень, что сопоставимо с количеством пациентов основной группы, имеющих данное тревожное расстройство на том же уровне. Процентное соотношение пациентов с низким уровнем РТ в группе контроля был бóльший (30,6% vs 24,5% человек основной группы), а с высокой – меньший (8,3% vs 18,4%) (рисунок 4.6).

Рисунок 4.6. Уровень РТ у пациентов основной и контрольной групп.

Связь между уровнем РТ и ИКР статистически не значима ($p > 0,05$).

По уровню ЛТ пациенты основной и контрольной групп распределялись следующим образом (таблица 4.20):

Таблица 4.20. Распределение пациентов основной и контрольной групп по уровню ЛТ.

Уровень тревожности	Основная группа (n=49, 100%), чел, %	Группа контроля (n=36, 100%), чел, %
Низкая тревожность	2 (4%)	5 (13,9%)
Умеренная тревожность	20 (40,8%)	18 (50%)
Высокая тревожность	27 (55,1%)	13 (36,1%)

Таким образом, у пациентов с БП и ИКР низкий уровень ЛТ встречается реже, чем у контрольной группы (4% vs 13,9% и 55,1% vs 36,1% соответственно). Связь между уровнем ЛТ и ИКР статистически не значима ($p > 0,05$).

Взаимосвязь между средними показателями РТ/ЛТ и полом.

У 44 женщин, вошедших в исследование, уровень РТ и ЛТ по шкале тревоги Спилбергера составил $37 \pm 8,7$ и $50,6 \pm 9,6$ баллов соответственно, у 41 мужчины - $33,9 \pm 8,5$ и $40,1 \pm 8,6$ баллов. Уровень ЛТ у женщин достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,05$).

Распределение пациентов обеих групп по полу и показателям РТ/ЛТ представлено в таблице 4.21.

Таблица 4.21. Уровень РТ и ЛТ у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от пола.

Группа пациентов/пол		Результат по шкале тревоги Спилбергера, РТ/ЛТ, балл	Количество пациентов, чел (% от общего количества человек основной (n=49) и контрольной групп (n=36))
Основная группа	м	$35,4 \pm 8,7 / 42 \pm 8$	23 (47%)
	ж	$37,5 \pm 9,9 / 52,7 \pm 10$	26 (53%)
Группа контроля	м	$31,7 \pm 8,4 / 37,1 \pm 8,7$	18 (50%)
	ж	$36,3 \pm 6,7 / 47,5 \pm 8,1$	18 (50%)

По уровню РТ не получено достоверной разницы между мужчинами и женщинами основной группы ($p > 0,05$), однако 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 ($p < 0,05$).

У женщин и у мужчин основной и контрольной групп уровень тревожности (и РТ, и ЛТ) статистически достоверно не отличается ($p > 0,05$).

Пациенты основной группы с различными типами ИКР по уровню тревожности распределялись следующим образом (таблица 4.22):

Таблица 4.22. Распределение пациентов основной группы с различными типами ИКР по уровню тревожности.

Тип ИКР	Среднее значение уровня тревожности, РТ/ЛТ, балл	Достоверность различий с контрольной группой
Гиперсексуальность (n=5)	43±9,6 / 42,8±10,8	p<0,05/ p>0,05
Патологическое переедание (n=22)	37±9,8 / 51,3±9,6	p>0,05/ p<0,05
Пандинг/хоббизм/пнадинг+хоббизм (n=27)	35,4±9,2 / 45,4±11,2	p>0,05/ p>0,05
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	38,5±11,1 / 44,4±12,8	p>0,05/ p>0,05
Патологическая игромания (n=4)	41,8±11,7 / 50±10,9	p>0,05/ p>0,05
ДДС (n=1)	41 / 32	Не целесообразно проверять
Всего (группа контроля) (n=36)	34±7,8 / 42,4±9,8	

Из таблицы 4.22 очевидно, что наибольший уровень РТ наблюдается у пациентов, страдающих гиперсексуальностью (43±9,6 баллов). У данной группы больных выявлены достоверно значимые различия по уровню РТ по сравнению с пациентами контрольной группы ($p<0,05$).

Уровень же ЛТ наиболее выражен у больных с патологическим перееданием (51,3±9,6 баллов) и статистически достоверно отличается по сравнению с уровнем данного показателя у пациентов группы контроля ($p<0,05$).

Показатели РТ положительно коррелировали со степенью двигательных нарушений у пациентов с БП по шкале UPDRS ($r=0,308$, $p<0,01$), в частности, выявлена умеренная связь с нарушениями поведения и настроения (часть 1 шкалы UPDRS) ($r=0,528$, $p<0,01$) и очень слабая корреляционная связь с нарушениями повседневной активности (часть 2 шкалы UPDRS) ($r=0,235$, $p<0,05$) и подшкалой, оценивающей расстройства двигательной системы (часть 3 шкалы UPDRS) ($r=0,231$, $p<0,05$). Также выявлена положительная средняя по силе корреляция с уровнем ЛТ ($r=0,541$, $p<0,01$), нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,399$, $p<0,01$), с уровнем качества жизни по шкале PDQ39 ($r=0,426$, $p<0,01$). С продолжительностью обучения пациентов с БП получена отрицательная

корреляция слабая по силе ($r=-,254$, $p<0,05$). С продолжительностью лечения и эквивалентной дозой леводопы корреляций не выявлено.

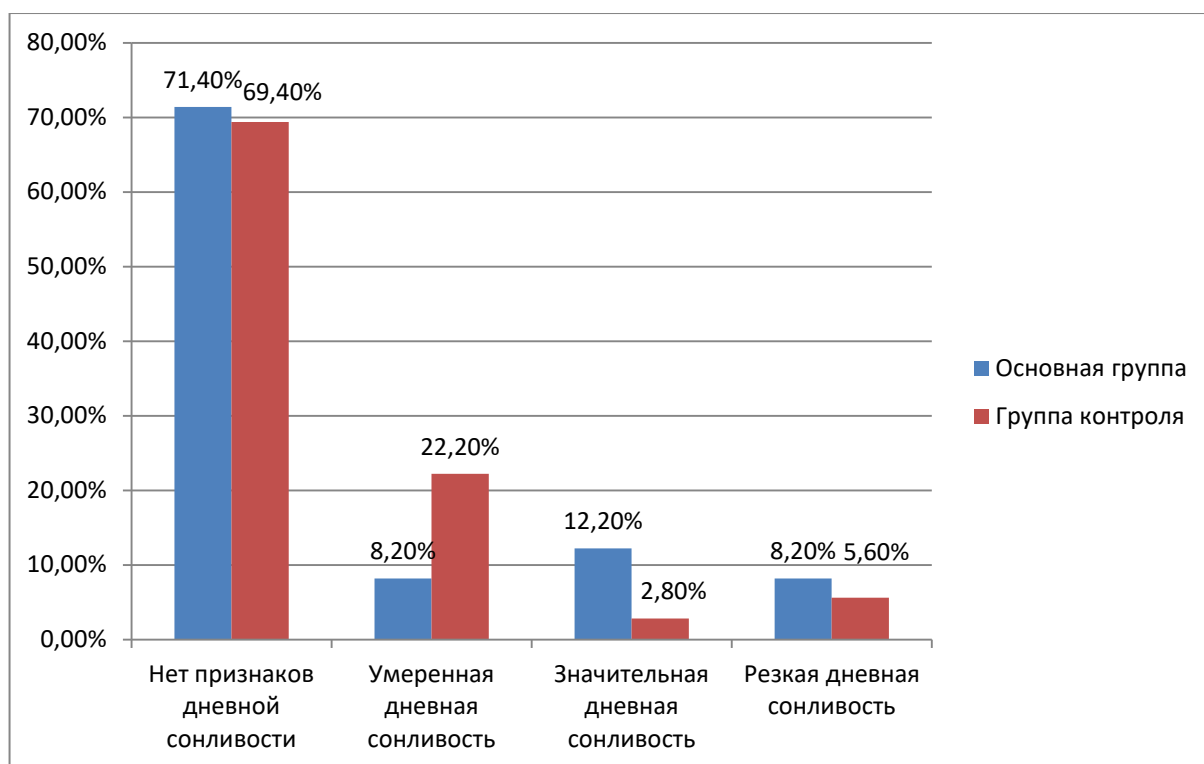
Показатели ЛТ положительно коррелировали с суммарным баллом по шкале UPDRS ($r=0,246$, $p<0,05$), с подшкалой настроения и поведения (часть 1 шкалы UPDRS) ($r=0,523$, $p<0,01$). Также получена корреляция с уровнем депрессии по результатам ГШД ($r=0,625$, $p<0,01$), нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,414$, $p<0,01$), с уровнем качества жизни больных по шкале PDQ-39 ($r=0,474$, $p<0,01$). Отрицательные корреляции показателей ЛТ получены с продолжительностью обучения пациентов с БП ($r=-,329$, $p<0,01$) и с LEDD по АДР ($r=-,259$, $p<0,05$).

4.5. Оценка нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона и импульсивно-компульсивными расстройствами

Оценка нарушений сна у пациентов, принявших участие в исследовании, проводилась с помощью трех опросников: шкалы дневной сонливости Эпуорта, скринингового опросника на выявление нарушений сна в фазу с БДГ - RBDSQ, модифицированной шкалы оценки сна при БП PDSS-2.

По выраженности дневной сонливости пациенты обеих групп распределялись следующим образом: средний балл по шкале Эпуорта у пациентов основной группы составил $8,2\pm 4,9$, у группы контроля - $7,7\pm 3,9$. Статистически достоверной разницы между пациентами основной и контрольной групп по общему уровню дневной сонливости не выявлено ($p>0,05$). Учитывая возможность разного распределения пациентов основной и контрольной групп по уровню выраженности данного расстройства, мы рассмотрели каждый из них в отдельности (рисунок 4.7).

Рисунок 4.7. Выраженность дневной сонливости у пациентов основной и контрольной групп.



Таким образом, отсутствие признаков дневной сонливости встречается одинаково часто как у пациентов с БП и ИКР, так и без ИКР (71,4% vs 69,4%), умеренная дневная сонливость - у пациентов с БП без ИКР (22,2% vs 8,2%), значительная и резкая дневная сонливость - у больных основной группы (12,2% vs 2,8% и 8,2% vs 5,6% соответственно). Связь между уровнями выраженности дневной сонливости между пациентами обеих групп статистически не значима ($p > 0,05$). Статистически достоверной разницы по значениям дневной сонливости у пациентов с различными типами ИКР и группой контроля также не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка нарушения поведения пациентов во сне.

Среди основной группы РПБДГ по результатам опросника RBDSQ было выявлено у 20 пациентов (40,8% от общего количества лиц основной группы), среди контрольной группы – у 10 (27,8%). Зависимость частоты случаев развития ИКР от нарушений поведения в фазу с БДГ статистически не значима ($p > 0,05$).

Разница в среднем значении результатов опросника RBDSQ между пациентами основной ($5,3 \pm 2,8$ баллов) и контрольной группы ($4,7 \pm 2,7$ баллов) также не значима ($p > 0,05$).

РПБДГ положительно коррелировали с суммой баллов по модифицированной шкале оценки сна при БП PDSS-2 ($r=0,474$, $p < 0,01$), с уровнем качества жизни пациентов по шкале PDQ-39 ($r=0,276$, $p < 0,01$), подшкалой UPDRS «осложнения» (часть 4) ($r=0,302$, $p < 0,01$). С меньшей достоверностью была выявлена корреляция с суммарным количеством баллов по шкале UPDRS ($r=0,233$, $p < 0,05$) и ее частью 1, оценивающей нарушения поведения, настроения и мотивацию пациентов ($r=0,259$, $p < 0,05$).

Пациенты, страдающие пандингом, чаще всего имели РПБДГ по сравнению с пациентами с другими типами ИКР (44,4%). Далее в порядке убывания встречаемости данных расстройств следуют патологическое переедание (у 36,4%), патологическая игромания (25%).

Анализ оценки сна при БП по шкале PDSS-2.

Среди пациентов обеих групп показатели данной шкалы распределялись следующим образом (таблица 4.23).

Таблица 4.23. Средний уровень баллов по результатам оценки сна при БП PDSS-2 у пациентов основной и контрольной групп.

Группа пациентов	Подшкала «нарушенный сон», балл	Подшкала «двигательные нарушения во сне», балл	Подшкала «проявления симптомов БП во сне», балл	Суммарный балл по PDSS-2, балл
Основная группа	$9,2 \pm 4,3$	$4,4 \pm 4,2$	$4,3 \pm 4,1$	$17,8 \pm 10,2$
Группа контроля	$7,4 \pm 4^*$	$2,7 \pm 2,9^*$	$3,4 \pm 3,7$	$13 \pm 7,9^*$

Примечание к таблице 4.23 - * $p < 0,05$

В сравниваемых группах выявлена достоверная разница по сумме баллов, набранных пациентами по шкале PDSS-2 ($p < 0,05$), а так же по подшкалам «нарушенный сон» и «двигательные нарушения» ($p < 0,05$). Проявления симптомов

БП во сне у пациентов обеих групп статистически достоверно не различаются ($p>0,05$).

Более высокие максимальные значения по каждой подшкале данного теста, а также по сумме баллов опросника PDSS-2 наблюдались у пациентов основной группы. Так, максимальное значение общего показателя по результатам опросника у основной группы пациентов достигло 48 баллов (из 60), в то время как у пациентов группы контроля - 31 балл. По субшкале «двигательные нарушения во сне» максимальные значения у пациентов обеих групп составили 15 и 10 баллов соответственно (из максимальных 20 баллов по каждой субшкале), по подшкале «проявления БП во сне» - 15 и 12 баллов, а по результатам субшкалы «нарушенный сон» - 19 и 18 баллов.

Статистически значимых различий в структуре нарушений сна по шкале PDSS-2 у пациентов с различными типами ИКР по сравнению с группой контроля выявлено не было ($p>0,05$).

Расстройства сна по шкале PDSS-2 положительно коррелируют с уровнем депрессии по ГШД ($r=0,6$, $p<0,01$), двигательными расстройствами по шкале UPDRS ($r=0,413$, $p<0,01$) за счет наличия корреляций с первыми тремя частями данного опросника ($r=0,452$, $p<0,01$ – часть 1, $r=0,206$, $p<0,01$ – часть 2, $r=0,290$, $p<0,01$ – часть 3, $r=0,245$); с нарушениями сна в REM-фазу по данным RBDSQ ($r=0,474$, $p<0,01$), с уровнем РТ и ЛТ по шкале Спилбергера ($r=0,399$, $p<0,01$ и $r=0,414$, $p<0,01$ соответственно); с нарушениями качества жизни пациентов с БП согласно PDQ-39 ($r=0,619$, $p<0,01$). Корреляция с частью 4 подшкалы UPDRS, отражающей осложнения БП, менее достоверна ($r=0,245$, $p<0,05$).

Анализ взаимосвязи между СБН и ИКР.

СБН клинически выявлялся у 14 пациентов основной группы (28,6%) и у 10 человек группы контроля (27,8%). Достоверной связи между наличием клинических проявлений СБН и развитием ИКР не выявлено ($p>0,05$).

СБН наиболее часто наблюдался у лиц, страдающих чрезмерным совершением покупок (у 45,5% с данным ИКР). Далее в порядке убывания следуют такие типы ИКР как патологическое переедание (41%), патологическая

игромания (25%), пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (22,2%) и гиперсексуальность (20%).

ГЛАВА 5. НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОЦЕНКА ИМПУЛЬСИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Темперамент пациентов, вошедших в исследование, определялся с помощью опросника Ганса Айзенка (Eysenck Personality Inventory – EPI) на основании двух индивидуально-личностных характеристик человека – экстраверсии/интроверсии и уровня нейротизма. Данная методика также подразумевала определение искренности больного при ответе на вопросы с целью оценки демонстративности поведения исследуемых и их ориентированности к высказыванию социально-желаемых ответов.

Анализируя обе группы пациентов по средним значениям каждой из подшкал опросника, становится очевидно, что все опрошенные в подавляющем большинстве давали достоверные (искренние) ответы на вопросы. По шкале экстраверсии/интроверсии обе группы согласуются по результатам ($p > 0,05$) и относятся преимущественно к средним значениям шкалы. Однако уровень нейротизма у пациентов с БП, страдающих ИКР, статистически достоверно выше, чем у пациентов группы контроля ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Выраженность экстравертированности и нейротизма у пациентов основной и контрольной групп.

Подшкалы личностного опросника Ганса Айзенка	Основная группа (n=49)	Группа контроля (n=36)
Экстраверсия/интроверсия	10,4±3,3	11,1±2,9
Нейротизм	13,1±4,5	9,9±4*
Ложь	2,2±2	2,7±1,7

Примечание к таблице 5.1 - * $p < 0,05$

Количественная характеристика пациентов обеих групп по уровню экстравертированности и нейротизма по шкале Айзенка представлена в таблице 5.2.

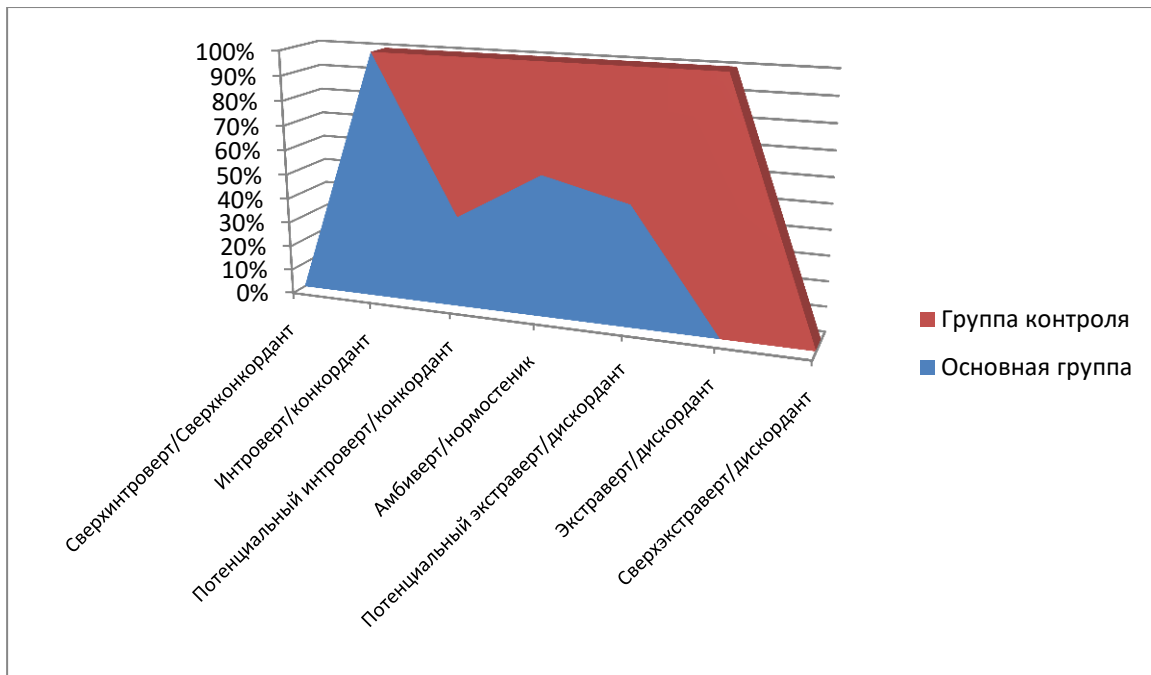
Таблица 5.2. Количественная характеристика пациентов обеих групп по уровню экстравертированности и нейротизма по шкале Ганса Айзенка.

Интерпретация показателей	Экстравертированность		Нейротизм	
	Основная группа (n=49), 100%	Группа контроля (n=36), 100%	Основная группа (n=49), 100%	Группа контроля (n=36), 100%
Сверхинтроверт/Сверхконкордант (0-2 балла)	0	0	0	1 (2,8%)
Интроверт/конкордант (3-6 баллов)	7(14,3%)	0	4 (8,2%)	6 (16,7%)
Потенциальный интроверт/потенциальный конкордант (7-10)	13 (26,5%)	18 (50%)	12 (24,5%)	14 (38,9%)
Амбиверт/нормостеник (11-14)	25 (51%)	14 (38,9%)	14 (28,5%)	11 (30,6%)
Потенциальный экстраверт/дискордант (15-18)	4 (8,2%)	3 (8,3%)	13 (26,5%)	3 (8,3%)
Экстраверт/дискордант (19-22)	0	1 (2,8%)	4 (8,2%)	1 (2,8%)
Сверхэкстраверт/дискордант (23-24)	0	0	2 (4,1%)	0

Для пациентов основной группы обнаруживается незначительная тенденция к интровертированному типу личности.

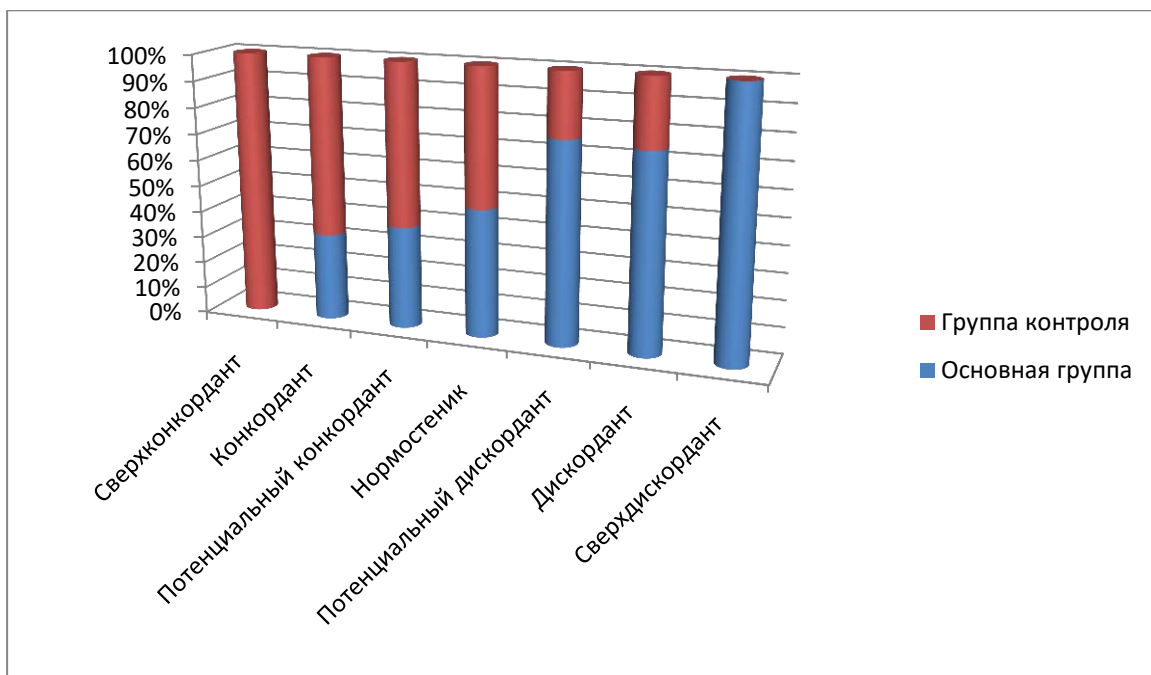
Нагляднее всего данные изменения отражает нормированная диаграмма с накоплением, значения которой приведены к процентам и составляют 100% (рис. 5.1).

Рисунок 5.1. Нормированная диаграмма, отражающая уровень экстравертированности у пациентов основной и контрольной групп.



Графическое изображение увеличения количества пациентов основной группы с ростом дискондартности представлено ниже (рисунок 5.2).

Рисунок 5.2. Изменение количества пациентов основной и контрольной групп с ростом уровня нейротизма.

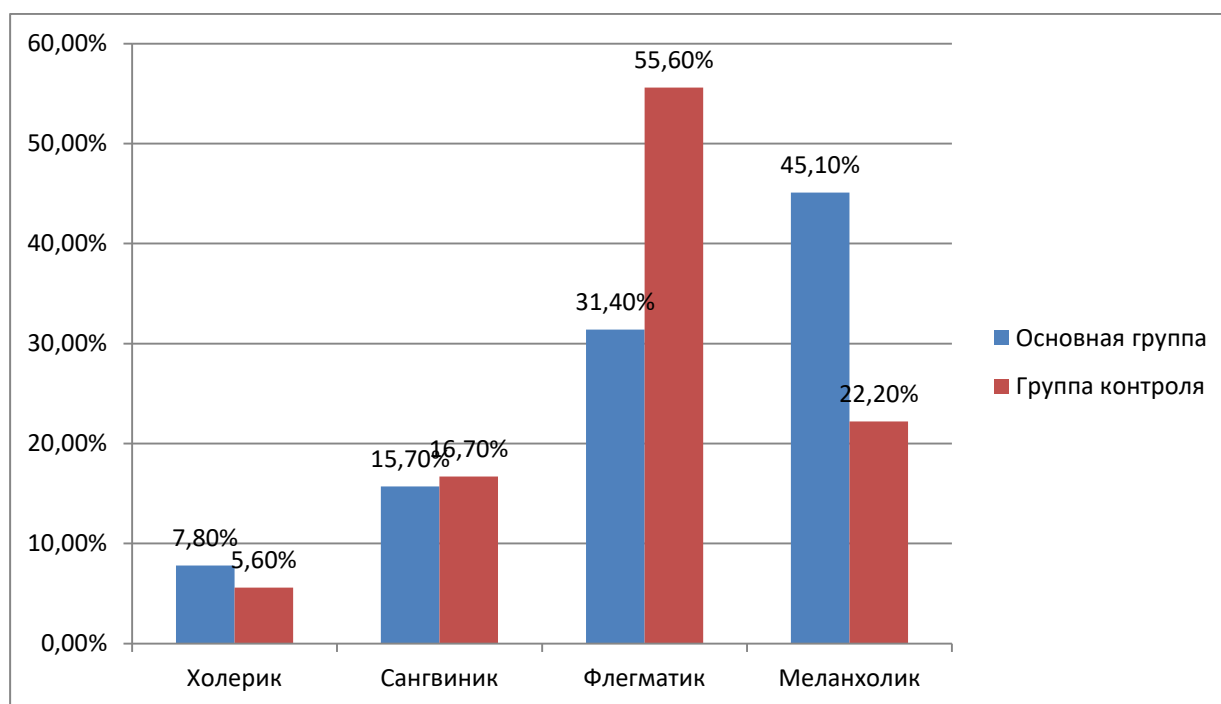


По темпераменту пациенты обеих групп распределялись следующим образом:

Большее количество больных основной группы относилось к эмоционально неуравновешенному типу личности с высоким уровнем нейротизма и ориентацией на внутренний субъективный мир (45,1% от общего количества пациентов данной группы), которому соответствует меланхолик. Далее по частоте встречаемости располагался флегматичный тип темперамента, для которого характерны невысокие показатели нейротизма и интровертированность (31,4% от общего количества пациентов основной группы), сангвиник (16,7%), отличающийся экстравертированным темпераментом с низким нейротизмом и холерик (5,6%).

Большую часть пациентов контрольной группы составили флегматики (низкий уровень нейротизма и интроверсия) – 55,6% (рисунок 5.3).

Рисунок 5.3. Графическое изображение пациентов по темпераменту.



По уровню экстравертированности и нейротизма представители группы контроля распределялись следующим образом (таблица 5.3):

Таблица 5.3. Распределение пациентов с различными типами ИКР по уровню экстраверсии/интроверсии и нейротизма.

Тип ИКР	Экстравертированность (балл)	Нейротизм (балл)
Гиперсексуальность (n=5)	12,2±3,7	12,8±5,1
Патологическое переедание (n=22)	10±3,1	14,1±4,5*
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	10,6±3,8	12,1±4,1*
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	12,2±3,9	13,4±4,2*
Патологическая игромания (n=4)	12,5±4,2	13,75±6,4
ДДС (n=1)	17	11
Всего (группа контроля) (n=36)	11,1±2,9	9,9±4

Примечание к таблице 5.3 - $p < 0,05$ по сравнению с пациентами из группы контроля

Наименишим уровнем экстравертированности страдают пациенты с пандингом/хоббизмом/ пандинг+хоббизм и пациенты с патологическим перееданием.

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

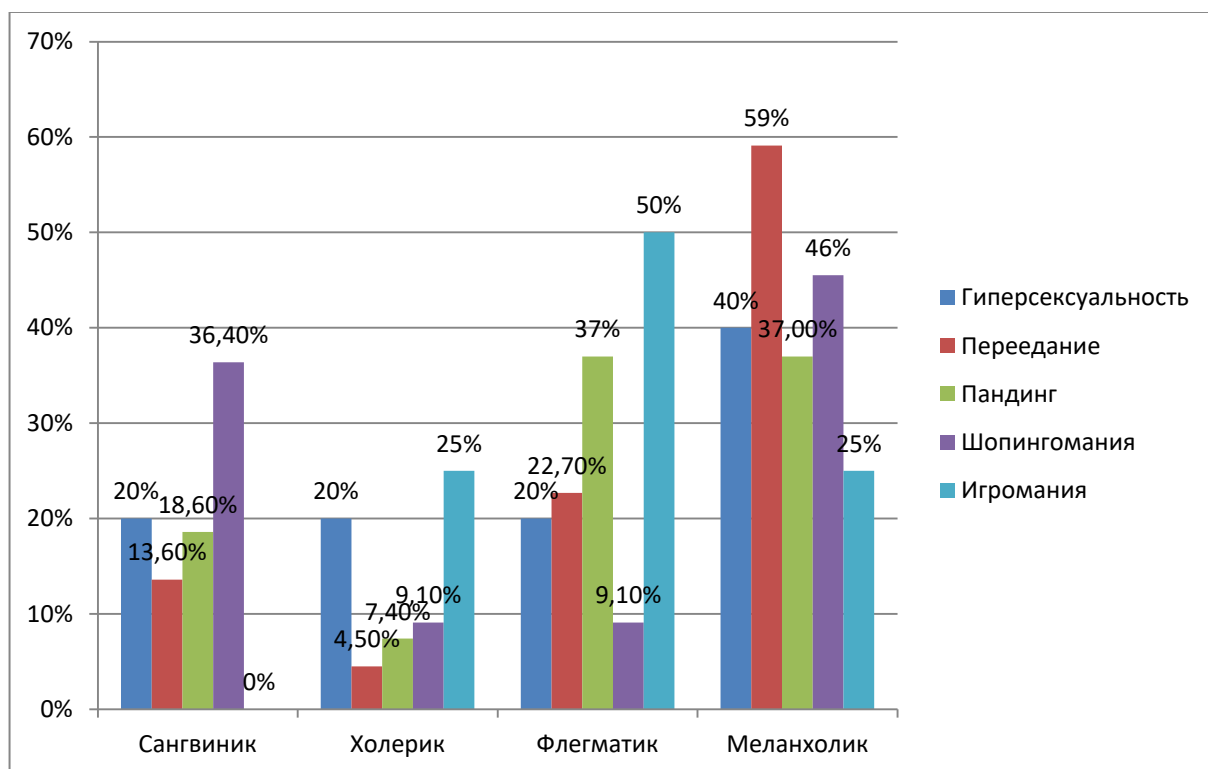
Далее проводился анализ пациентов с БП и ИКР по типу темперамента (таблица 5.4).

Таблица 5.4. Распределение пациентов основной группы по типу ИКР и темпераменту.

Тип ИКР	Меланхол ик, количество пациентов, %	Холерик, количество пациентов, %	Сангвини к, количество пациентов, %	Флегмати к, количество пациентов, %
Гиперсексуальность (n=5, 100%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)
Патологическое переживание (n=22, 100%)	13 (59,1%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27, 100%)	10 (37%)	2 (7,4%)	5 (18,6%)	10 (37%)
Чрезмерное совершение покупок (n=11, 100%)	5 (45,5%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)
Патологическая игромания (n=4, 100%)	1 (25%)	1 (25%)	0	2 (50%)
ДДС (n=1, 100%)	0	0	1 (100%)	0

Графическое представление встречаемости различных типов темперамента у пациентов с ИКР представлено на рисунке 5.4.

Рисунок 5.4. Графическое представление встречаемости различных типов темперамента у пациентов с ИКР.

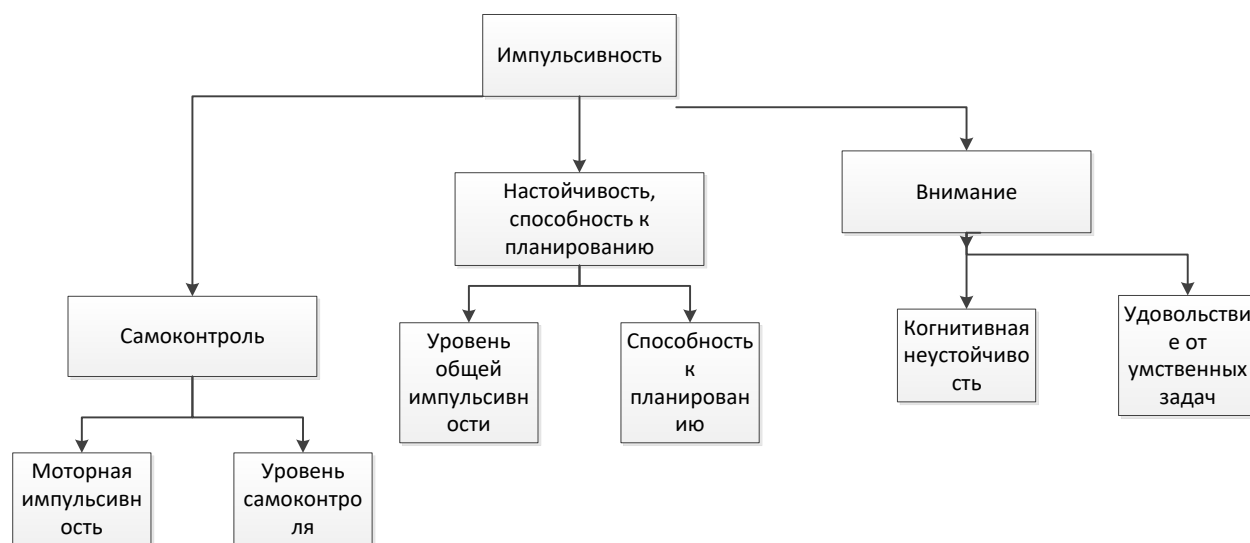


Выявлена отрицательная корреляция уровня экстраверсии по шкале Айзенка с уровнем депрессии по ГШД ($r=-0,228$, $p<0,05$), с первой частью шкалы UPDRS ($r=-0,230$, $p<0,05$), и с уровнем тревожности по шкале тревоги Спилбергера ($r=-0,329$, $p<0,01$).

Нейротизм отрицательно коррелирует с продолжительностью обучения ($r=-0,219$, $p<0,05$), ($r=0,224$, $p<0,05$), а положительно – с показателями первой части шкалы UPDRS ($r=0,306$, $p<0,01$), с уровнем качества жизни больных БП по PDQ-39 ($r=0,384$, $p<0,01$), уровнем депрессии по ГШД ($r=0,557$, $p<0,01$), тревоги по шкале Спилбергера ($r=0,346$, $p<0,01$ и $r=0,516$, $p<0,01$ соответственно для РТ и ЛТ), нарушениями двигательной сферы по шкале UPDRS ($r=0,477$, $p<0,01$), и уровнем импульсивности по шкале Баррата ($r=0,419$, $p<0,05$).

В качестве специального опросника, измеряющего уровень импульсивности, в нашем исследовании использовалась шкала Баррата. В данной шкале существует три крупные подгруппы (факторы 2 порядка), измеряющие специальные типы импульсивности - «самоконтроль», «настойчивость, способность к планированию» и «отвлекаемость внимания». Каждая из подтипов импульсивности, по Баррату, в свою очередь, состоит еще из двух компонентов каждая (факторов 1 порядка) (рисунок 5.5).

Рисунок 5.5. Структура импульсивности по Баррату.



Согласно данным представлениям, пациенты основной и контрольной групп по уровню импульсивности распределялись следующим образом:

Минимальное значение импульсивности у пациентов основной группы составило 37 баллов, максимальное – 87 баллов (среднее значение = $62,1 \pm 10$ баллов). Минимальный показатель импульсивности у пациентов из группы контроля составил 45 баллов, максимальный – 77 баллов (среднее значение импульсивности составило $56,6 \pm 7,3$ баллов).

У пациентов основной группы уровень импульсивности достоверно выше, чем у пациентов с БП без поведенческих расстройств ($p < 0,05$).

По факторам 2 порядка пациенты основной и контрольной групп распределялись следующим образом (таблица 5.5).

Таблица 5.5. Распределение пациентов основной и контрольной групп по факторам импульсивности 2 порядка.

Факторы импульсивности 2 порядка	Рассматриваемая группа		
	Основная группа	Группа контроля	Достоверность по сравнению с пациентами группы контроля
Самоконтроль, балл	$23,9 \pm 4,8$	$20,8 \pm 3,9$	$p = 0,05$
Настойчивость, способность к планированию, балл	$20,2 \pm 5$	$16,9 \pm 4,1$	$p = 0,05$
Внимание, балл	$18 \pm 3,3$	$18,6 \pm 3,5$	$p > 0,05$

Таким образом, уровень нарушений таких составляющих импульсивности как снижение самоконтроля и способности к планированию приближается к статистически достоверной разнице у пациентов из основной группы в отличие от пациентов группы контроля ($p = 0,05$), в то время как по составляющей импульсивности «внимание» разницы в показателях обеих групп не выявлено ($p > 0,05$).

Распределение пациентов основной и контрольной групп по факторам импульсивности 1 порядка представлено в таблице 5.6.

Таблица 5.6. Распределение пациентов основной и контрольной групп по факторам импульсивности 1 порядка.

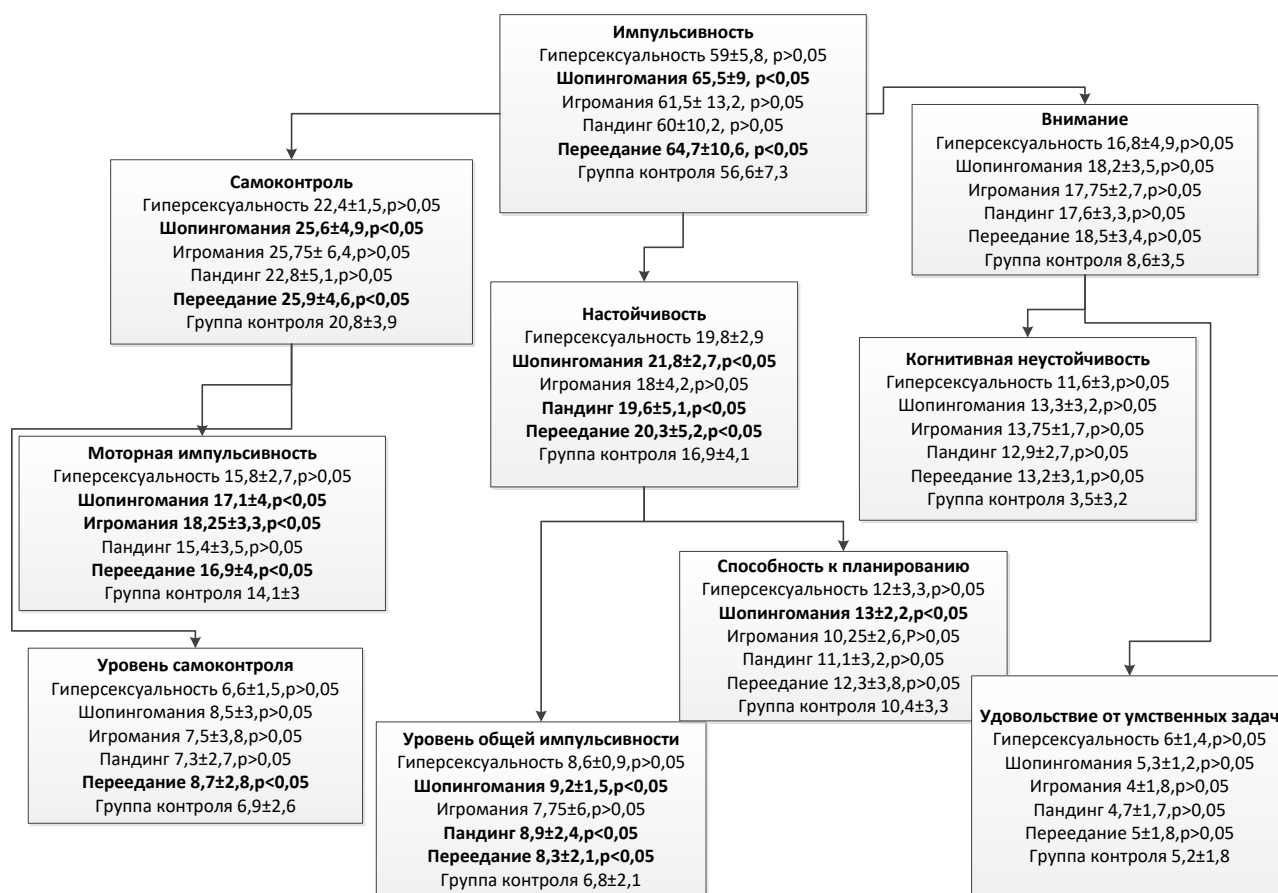
Факторы импульсивности 1 и 2 порядка по шкале Баррата		Рассматриваемая группа, балл		Достоверность показателей с группой контроля
		Основная группа	Группа контроля	
Самоконтроль	Моторная импульсивность	16±3,6	14,1±3	p<0,05
	Уровень самоконтроля	7,8±2,6	6,9±2,6	p>0,05
Настойчивость, способность к планированию	Общая импульсивность	8,5±2,3	6,8±2,1	p<0,05
	Способность к планированию	11,8±3,4	10,4±3,3	p>0,05
Внимание	Когнитивная неустойчивость	13,2±2,8	13,5±3,2	p>0,05
	Удовольствие от умственных задач	4,8±1,7	5,2±1,8	p>0,05

Из таблицы 5.6 видно, что значения составляющих импульсивность факторов 1 порядка как более мелких структур импульсивности у пациентов основной группы значительно меньше отличаются от уровня значений контрольной группы. Однако выявлено статистически значимое отличие по показателям, отвечающим за моторную импульсивность и общую импульсивность ($p<0,05$), отражающих разницу и более крупных структур импульсивности – самоконтроль и настойчивость к планированию.

По когнитивной неустойчивости и получению удовольствия от умственных задач, отражающих внимание пациентов, статистически достоверной разницы не выявлено ($p>0,05$). Возможно, данные результаты являются таковыми вследствие использования ограничивающего фактора в качестве выраженных когнитивных расстройств для участия в исследовании по шкале MMSE.

Анализ фундаментальных составляющих импульсивность у пациентов с БП с различными типами ИКР представлен на рисунке 5.6.

Рисунок 5.6. Структура импульсивности у пациентов с различными типами ИКР.



Примечание к рисунку 5.6 - $p<0,05$ по сравнению уровнем той или иной составляющей импульсивности по отношению к уровню этого значения у пациентов группы контроля

Наибольшим уровнем импульсивности среди всех пациентов с различными типами ИКР обладают лица, страдающие патологическим совершением покупок и патологическим перееданием ($p<0,05$). Обе группы больных с этими расстройствами демонстрируют достоверное повышение показателей импульсивности, соответствующих факторам 2 порядка – нарушение самоконтроля и настойчивости. Однако у лиц, страдающих патологическим совершением покупок нарушение способности к планированию и настойчивости выражаются в более глубокой степени в связи с достоверным повышением всех факторов 1 порядка, отвечающих за данный показатель, в то время как для лиц с патологическим перееданием превалируют показатели нарушения самоконтроля (по факторам 2 порядка).

Пациенты, страдающие пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, имеют расстройства импульсивности преимущественно за счет нарушений настойчивости и способности к планированию, значения которых достоверно превосходят нарушения группы контроля ($p < 0,05$).

Импульсивность у пациентов с патологической игроманией обусловлена расстройством самоконтроля ($p < 0,05$) при полном сохранении способности к планированию и уровня внимания ($p > 0,05$) по сравнению с контролем.

Лидирующих составляющих импульсивности у больных с гиперсексуальностью не обнаружено (уровень всех показателей импульсивности достоверно не отличается от уровня импульсивности пациентов группы контроля ($p > 0,05$)).

Факторы 1 и 2 порядка, отражающие снижение внимания у пациентов обеих групп, статистически достоверно не различались ($p > 0,05$).

Уровень общей импульсивности по шкале Баррата отрицательно коррелирует с продолжительностью обучения ($r = -0,232$, $p < 0,05$) и с подшкалой лжи по опроснику Айзенка ($r = -0,298$, $p < 0,01$). Положительная корреляция выявлена с уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r = 0,419$, $p < 0,01$), нейропсихологическими параметрами по шкале UPDRS ($r = 0,398$, $p < 0,01$), с результатами опросника PDQ-39 ($r = 0,246$, $p < 0,05$), с уровнем депрессии по ГШД ($r = 0,413$, $p < 0,01$), с уровнем ЛТ по шкале тревоги Спилбергера ($r = 0,245$, $p < 0,05$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r = 0,268$, $p < 0,05$), преимущественно за счет подшкалы «двигательные нарушения в течение сна» с высокой долей вероятности ($r = 0,333$, $p < 0,01$).

Нарушение самоконтроля как фактора 2 разряда импульсивности отрицательно коррелирует с продолжительностью лечения ($r = -0,285$, $p < 0,01$), со стадией БП по шкале Хен-Яра ($r = -0,239$, $p < 0,05$). Положительные корреляции выявлены с частью 1 по шкале UPDRS ($r = 0,292$, $p < 0,01$) и всеми шкалами, с которыми коррелирует общая импульсивность; с уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r = 0,330$, $p < 0,01$), с результатами опросника PDQ-39 ($r = 0,221$, $p < 0,05$), с уровнем депрессии по ГШД ($r = 0,326$, $p < 0,01$), с уровнем ЛТ по шкале тревоги

Спилбергера ($r=0,287$, $p<0,01$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,244$, $p<0,05$), преимущественно за счет подшкалы «двигательные нарушения в течение сна» с высокой долей вероятности ($r=0,333$, $p<0,01$).

Нарушения настойчивости как фактора импульсивности 2 порядка положительно коррелирует с частью 1 по шкале UPDRS ($r=0,296$, $p<0,01$), с уровнем депрессии по ГШД ($r=0,35$, $p<0,01$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,235$, $p<0,05$), и по ее подшкале «двигательные нарушения в течение сна» с высокой долей вероятности ($r=0,230$, $p<0,05$), с уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,398$, $p<0,01$).

Корреляций с нарушениями внимания, а также с когнитивной неустойчивостью и получением удовольствия от решаемых задач не выявлено.

Моторная импульсивность, как фактор 1 порядка импульсивности по шкале Баррата коррелирует лишь с уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,213$, $p<0,05$) и подшкалой PDSS-2 «двигательные нарушения в течение сна» ($r=0,253$, $p<0,05$).

Уровень самоконтроля также положительно коррелировал с нарушениями настроения, внимания и мотивации по шкале UPDRS ($r=0,3$, $p<0,01$), с уровнем депрессии по ГШД ($r=0,369$, $p<0,01$), уровнем ЛТ по шкале Спилбергера ($r=0,395$, $p<0,01$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,277$, $p<0,01$), с уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,254$, $p<0,05$) и уровнем лжи по этому же опроснику ($r=0,273$, $p<0,05$).

Способность к планированию коррелировала с частью 1 по шкале UPDRS ($r=0,315$, $p<0,01$), с уровнем депрессии по ГШД ($r=0,373$, $p<0,01$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,238$, $p<0,05$), нейротизмом по шкале Ганса Айзенка ($r=0,332$, $p<0,01$).

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ИМПУЛЬСИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Высокую частоту встречаемости ИКР при БП связывают с широким использованием АДР в современной терапевтической практике. В настоящее время АДР рассматривают в качестве важнейшего фактора риска развития ИКР.

В нашей работе проводился анализ пациентов, страдающих БП и ИКР в зависимости от принимаемой дофаминергической терапии (таблица 6.1).

Таблица 6.1. Группы пациентов с БП и ИКР в зависимости от принимаемой дофаминергической терапии.

Лекарственная терапия, используемая у пациентов с БП и с ИКР	Количество пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов (n=49)	
	Количество человек	%
Леводопа+амантадин	2	4,1
Монотерапия леводопой	4	8,25
Амантадин + АДР	4	8,25
Монотерапия АДР	7	14,3
Леводопа+АДР	13	26,5
Леводопа+АДР+амантадин	13	26,5
Леводопа+АДР+амантадин+ингибиторы МАО типа В	1 (хоббизм)	2
Леводопа+ингибиторы МАО типа В	1 (хоббизм)	2
Леводопа+КОМТ+АДР	1	2
Леводопа+КОМТ+АДР+ амантадин	3	6,1

Таким образом, ИКР преимущественно развивались у лиц, получавших комбинированную терапию АДР+леводопа (26,5%) и АДР+леводопа+амантадин (26,5%). Далее по уменьшению частоты развития ИКР находилась группа пациентов на монотерапии АДР (14,3%), равные позиции по развитию ИКР

заняли монотерапия леводопой (8,25%) и комбинация АДР+амантадин (8,25%). Затем в порядке убывания располагались пациенты, принимающие леводопу+КОМП+АДР+амантадин (6,1%), леводопу+амантадин (4,1%) и на последнем месте - леводопу+КОМТ+АДР (2%), леводопу+ингибиторы МАО типа В (2%), леводопу+АДР+амантадин+ингибиторы МАО типа В (2%).

Пациенты с БП, не имеющие поведенческих расстройств, отдельно рассматривались и анализировались в зависимости от принимаемой медикаментозной терапии (таблица 6.2).

Таблица 6.2. Группы пациентов с БП без ИКР в зависимости от дофаминергической терапии.

Лекарственная терапия, используемая у пациентов с БП без ИКР	Количество пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов (n=36)	
	Количество человек	%
Амантадин + АДР	4	11,1
Монотерапия АДР	4	11,1
Леводопа+АДР	12	33,3
Леводопа+АДР+амантадин	14	38,9
Леводопа+КОМТ+АДР+амантадин	1	2,8
Монотерапия амантадином	1	2,8

Исходя из таблицы 6.2, в нашей группе пациентов с БП без ИКР большинство больных также находились на терапии АДР+леводопа+амантадин (38,9%). На втором месте по количеству представителей контрольной группы были больные, принимающие АДР+леводопу (33,3%). В меньшей степени пациенты находились на монотерапии АДР (11,1%) и на комбинации амантадин+АДР (11,1%). 1 человек группы контроля принимал только амантадин (2,8%), 1 - находился на комбинации леводопа+КОМТ+АДР+амантадин (2,8%).

Развитие ИКР на фоне приема комбинации АДР+леводопа+амантадин и АДР+леводопа, а также на фоне монотерапии АДР не достоверно ($p>0,05$).

Частота встречаемости и не встречаемости ИКР в зависимости от приема лекарственной терапии, содержащей АДР (монотерапия АДР и такие комбинации как леводопа+АДР, амантадин+АДР, леводопа+амантадин+АДР, леводопа+АДР+амантадин+ингибиторы МАО типа В) и не содержащей АДР (монотерапия леводопой, леводопа+амантадин, леводопа+ингибиторы МАО типа В, леводопа+КОМТ+АДР+ амантадин, леводопа+КОМТ+АДР) оказалась следующая (таблица 6.3):

Таблица 6.3. Частота встречаемости поведенческих расстройств в зависимости от приема лекарственной терапии содержащей АДР и не содержащей АДР.

Тип лекарственной терапии	Количество человек, чел			
	Основная группа, n=49, 100%		Группа контроля, n=36, 100%	
	чел	%	чел	%
Лекарственная терапия, содержащая АДР	42	85,7	35	97,2
Лекарственная терапия, не содержащая АДР	7	14,3	1	2,8

Зависимость частоты случаев развития ИКР от приема препаратов, содержащих АДР, не достоверна ($p>0,05$).

Также рассматривалось влияние используемых пациентами АДР на развитие того или иного типа ИКР (таблица 6.4).

Таблица 6.4. Влияние АДР на развитие различных типов ИКР.

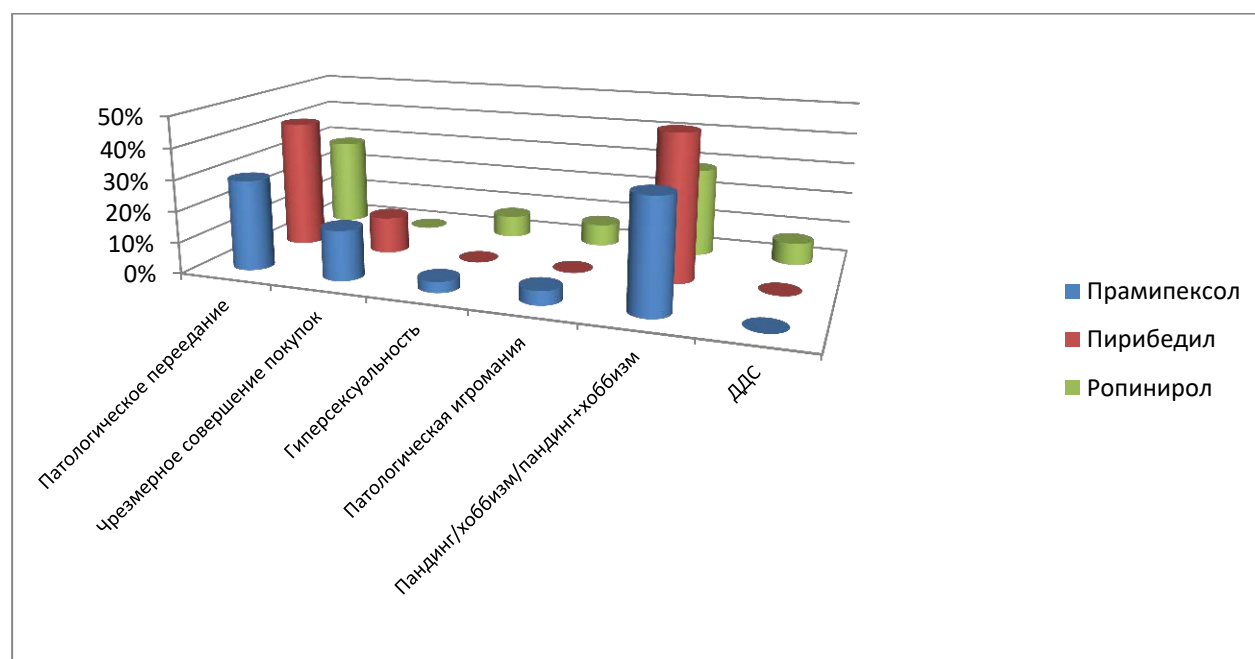
Виды ИКР	АДР	Количество больных
Патологическая игромания (n=4)	Прамипексол	2
	Пирибедил	0
	Ропинирол	1
	АДР не использовались	1
Гиперсексуальность (n=5)	Прамипексол	4
	Пирибедил	0
	Ропинирол	1
	АДР не использовались	0
Чрезмерное совершение покупок (n=11)	Прамипексол	5
	Пирибедил	2
	Ропинирол	3
	АДР не использовались	1
Патологическое переедание (n=22)	Прамипексол	9
	Пирибедил	7
	Ропинирол	4
	АДР не использовались	2
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (n=27)	Прамипексол	11
	Пирибедил	8
	Ропинирол	4
	АДР не использовались	4
ДДС (n=1)	Прамипексол	0
	Пирибедил	0
	Ропинирол	1
	АДР не использовались	0
Всего (n=49)	Прамипексол	20 (40,8%)
	Пирибедил	13 (26,5%)
	Ропинирол	9 (18,4%)
	АДР не использовались	7 (14,3%)
Группа контроля (n=36)	Прамипексол	14 (38,9%)
	Пирибедил	14 (38,9%)
	Ропинирол	7 (19,4%)
	АДР не использовались	1 (2,8 %)

Таким образом, ИКР чаще возникали у пациентов, принимающих Прамипексол (40,8%), далее в порядке более редкого развития ИКР располагаются Пирибедил (26,5%) и Ропинирол (18,4%). У 14,3% пациентов развивались ИКР при отсутствии приема АДР. При приеме Прамипексола не было выявлено ни одного случая развития ДДС. При приеме Пирибедила не

выявлено ни одного случая развития игромании, гиперсексуальности и ДДС. Статистической значимости влияния Прамипексола, Пирибедила и Ропинирола на развитие ИКР не выявлено ($p>0,05$).

Частота развития различных типов ИКР в зависимости от АДР проиллюстрирована на рисунке 6.1.

Рисунок 6.1. Частота развития различных типов ИКР на различных агонистах дофаминовых рецепторов.



Как видно из рисунка 6.1, патологическое переедание и пандинг чаще всего развиваются при приеме Пирибедила, чрезмерное совершение покупок - Прамипексола. Гиперсексуальность, патологическая игромания и ДДС чаще встречались при приеме Ропинирола. Связь между приемом того или АДР и типом ИКР не значима ($p>0,05$).

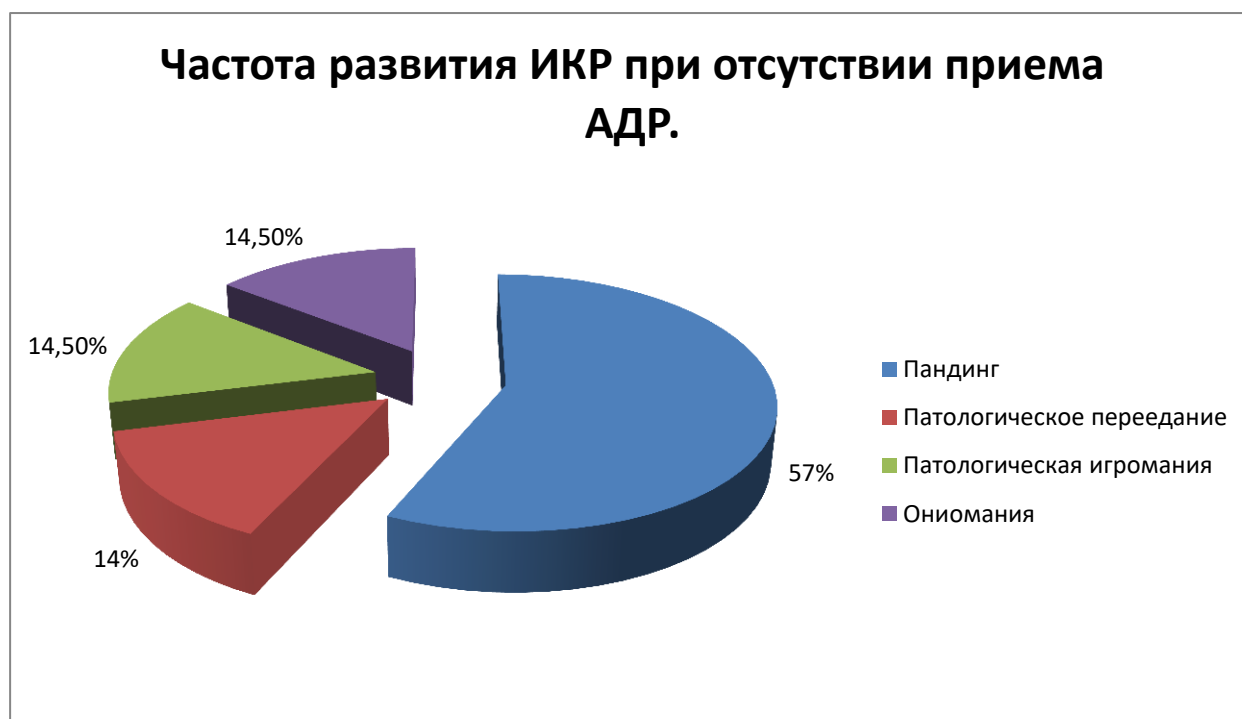
Структура встречаемости различных типов ИКР у больных, не получавших АДР, представлена в таблице 6.5.

Таблица 6.5. Структура встречаемости различных типов ИКР у больных, не получавших АДР.

Лекарственная терапия, не содержащая АДР, у пациентов с БП и с ИКР	Количество пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов, n=7, 100%	Тип ИКР
Леводопа+амантадин	2 (28,6%)	-пандинг+хоббизм - игромания
Монотерапия леводопой	4 (57,1%)	- пандинг - пандинг+шопингомания - патологическое переедание - патологическое переедание
Леводопа+ингибиторы МАО типа В	1 (14,3%)	- хоббизм

Частота развития различных типов ИКР на препаратах, не относящихся к классу АДР, представлена на рисунке 6.2.

Рисунок 6.2. Частота развития различных типов ИКР на препаратах, не относящихся к классу АДР.



Взаимосвязь между ИКР и дозами противопаркинсонических препаратов.

Средняя эквивалентная суточная доза леводопы у пациентов основной группы составляла от 150 до 2080 мг/сут ($731,5 \pm 454$ мг), у пациентов группы контроля - от 150 до 1484 мг/сут ($760,4 \pm 342,1$ мг/сут). Статистически значимых различий по показателям LEDD у пациентов основной и контрольной групп не выявлено ($p > 0,05$).

По классам лекарственных препаратов показатель эквивалентной суточной дозы леводопы распределялся следующим образом (таблица 6.6).

Таблица 6.6. Распределение показателя эквивалентной суточной дозы леводопы у пациентов обеих групп.

LEDD	Основная группа	Группа контроля
LEDD по АДР, мг/сут	$186,9 \pm 115,8$	$189,7 \pm 95$
LEDD по Леводопе, мг/сут	$412,9 \pm 370$	$438,4 \pm 322,5$
LEDD по Амантадинам, мг/сут	$125,5 \pm 140,7$	$141,7 \pm 142,2$
LEDD общая, мг/сут	$731,5 \pm 454$	$760,4 \pm 342,1$

Значимых различий между основной и контрольной группами по показателям LEDD-леводопы, LEDD-АДР и LEDD-амантадина не выявлено, однако значения по данным показателям приближаются к статистически значимым ($p = 0,05$).

Взаимосвязь между продолжительностью лечения и развитием ИКР.

Продолжительность приема противопаркинсонической терапии у пациентов основной группы составила от 0,5 до 22 лет ($6,6 \pm 4,94$ года), контрольной группы - от 2 до 22 лет ($7,53 \pm 4,9$ года). Полученные различия продолжительности приема дофаминергической терапии в двух сравниваемых группах пациентов приближаются к статистически значимым ($p = 0,05$).

Продолжительность лечения у пациентов с различными типами ИКР была следующей (таблица 6.7):

Таблица 6.7. Продолжительность лечения у пациентов с различными типами ИКР.

Тип ИКР	Продолжительность приема дофаминергической терапии, лет	Достоверность различий с пациентами группы контроля
Игромания	16,1±3,3	p=0,05
Патологическое переедание	4,5±4,2	p<0,05
Гиперсексуальность	11,8±6,9	p>0,05
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм	8±5,1	p>0,05
Чрезмерное совершение покупок	5,2±4,2	p>0,05
Группа контроля	7,53±4,9	

Таким образом, пациенты, страдающие патологической игроманией, имели наибольшую продолжительность лечения (средняя длительность приема противопаркинсонической терапией равна 16,1±3,3 лет) (p=0,05), далее в порядке убывания располагаются пациенты с гиперсексуальностью, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, компульсивным совершением покупок (p>0,05). Самая наименьшая продолжительность приема дофаминергической терапии выявлена у пациентов с развившимся патологическим перееданием (4,5±4,2 лет) (p<0,05).

Распределение LEDD по разным классам противопаркинсонической терапии у пациентов с различными типами ИКР представлены в таблице 6.8.

Таблица 6.8. Распределение средних суточных доз различных классов ППП у пациентов основной группы в зависимости от типа ИКР.

Тип ИКР	Основная группа, мг/сут			
	Общая эквивалентная суточная доза леводопы	LEDD-АДР	LEDD-леводопы	LEDD-амантадина
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм	896,1±453,1	185,6±117	560,5±367	138,9±141,6
Патологическая игромания	690±251,1	190±142,8	300±245	200±141,4
Гиперсексуальность	1305,5±614,1*	296±8,9*	789,5±547,8	220±130,4
Чрезмерное совершение покупок	855,9±495,5	213,6±124,5	496,9±434,2	145,5±144
Компульсивное переедание	479,1±355,2*	176,8±108,3	211,4±293,6*	90,0±130,6

Примечание к таблице 6.8 - * $p < 0,05$

Таким образом, у пациентов, страдающих гиперсексуальностью, наблюдаются самые высокие показатели суточных доз всех классов противопаркинсонических препаратов. Выявлена статистически достоверная разница по показателям суточной эквивалентной дозы леводопы и LEDD по АДР у пациентов из группы контроля и пациентов, страдающих гиперсексуальностью ($p < 0,05$). Для патологического переедания показатели LEDD по всем классам препаратов оказались самыми низкими ($p < 0,05$).

ГЛАВА 7. 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 rs6271), *MAOA* (полиморфизм длинных повторов - VNTR), *DRD2* (rs6275, rs1799732), *BDNF* (rs2049046, rs6265) (таблица 7.1).

Таблица 7.1. Частоты распределения генотипов в группах больных и контрольной группе.

Ген	ID SNP	Генотип	Частота генотипа в процентах		
			БП общая	БП с ИКР	БП без ИКР
<i>BDNF</i>	rs6265	AA	2,6	4,55	0
		AG	54,55	56,82	50
		GG	42,86	38,64	50
<i>BDNF</i>	rs2049046	AA	20,93	22	19,44
		AT	51,16	52	50
		TT	27,91	26	30,56
<i>MAOA</i>	VNTR	SS	20,93	20	22,22
		SL	33,72	34	33,33
		LL	45,35	46	44,44
<i>DBH</i>	rs2097629	AA	24,42	30	16,67
		AG	53,49	48	61,11
		GG	22,09	22	22,22
<i>DBH</i>	rs1611115	CC	38,37	38	38,89
		CT	44,19	50	36,11
		TT	17,44	12	25
<i>DBH</i>	rs141116007	II	34,88	34	36,11
		ID	39,53	42	36,11
		DD	25,58	24	27,11
<i>DRD2</i>	rs1799732	CC	42,17	42,55	41,67
		CD	48,19	48,94	47,22
		DD	9,64	8,51	11,11
<i>DRD2</i>	rs6275	TT	36,05	26	50
		CT	41,86	44	38,89
		CC	22,09	30	11,11

I – инсерция, D – делеция, C- цитозин, A – аргинин, G – гуанин, S – 320 п.н., L – 350 п.н.)

Анализ ассоциации генетических маркеров с ИКР

Мы проанализировали частоты генотипов выбранных генов у пациентов, вошедших в исследование (таблица 7.2).

Таблица 7.2. 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

Примечание к таблице 7.2 - Выбор модели наследования осуществляли на основе информационного критерия Акаике (AIC). Верной считалась модель, где Fisher's p наименьшее. *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, повышает 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.

Таким образом, выявлены дополнительные клинико-генетические факторы риска, влияющие на развитие ИКР у пациентов с БП, а также показания к дифференцированному лечению в зависимости от наличия данных факторов.

Анализ ассоциаций комплексных генотипов с ИКР

Анализ ассоциаций комплексных генотипов с ИКР проводили в программе APSampler, которая предназначена для валидации составных генетических биомаркеров, ассоциированных с фенотипами полигенного заболевания. В анализ вошли все исследованные замены: rs6265, rs2049046, VNTR, rs2097629, rs1611115, rs141116007, rs1799732, rs6275.

Значимых комплексных паттернов аллелей исследованных замен, ассоциированных с ИКР, обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе было обследовано 386 последовательных пациентов с идиопатической формой БП. С помощью QUIP-опросников было обнаружено 78 больных с БП и с ИКР, что составляет 20,2% от общего числа вошедших в исследование лиц. Полученные результаты сопоставимы с данными более ранних исследований, проведенных в России (18,7% и 26,6%) [20; 22], Великобритании (17,8%) [130], а также с данными последней работы по изучению ИКР среди пациентов с БП, проведенной в США (18,9%) [69]. Следует отметить, что выявленный показатель превышает распространенность ИКР у лиц с БП в азиатских странах (например, в Южной Корее и Китае частота встречаемости ИКР составляет от 3,53% до 5,9%) [104; 155], но является более низким, чем в европейских странах (Дания – 35,9% [68], Финляндия – 34,8% [136], Германия – 60% [222], Испания – 39% [117]). Вероятнее всего, такие показатели встречаемости поведенческих расстройств в российской популяции связаны с более низким уровнем материальной обеспеченности пожилых пациентов по сравнению с жителями европейских стран (пациенты в РФ не могут себе позволить тратить большие суммы денег на совершение покупок, на азартные игры и какие-либо хобби, требующие вложений), с большей искренностью при ответах на вопросы об абберантных поведениях, связанной с культуральными особенностями по сравнению с жителями азиатских стран, а также с использованием различных доз дофаминергической терапии, применяемой при лечении БП (в азиатских странах средний показатель LEDD значительно ниже, чем у пациентов европейских стран).

На основании результатов одного из самых крупных когортных исследований по выявлению ИКР у пациентов с БП (n=3090), данный показатель составил 14% [279]. Можно предположить, что увеличение показателей распространенности ИКР связано с повышенным вниманием на данные нарушения со стороны врачей, с увеличением доли пожилых пациентов, с влиянием окружающей среды, с ростом накопления генетических мутаций, связанных с развитием БП и поведенческих расстройств.

Согласно результатам нашего исследования самым распространенным типом ИКР, выявленным по QUIP-опросникам, было патологическое переедание (10,36% среди 386 больных), затем в порядке убывания следовали пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (9,6%), чрезмерное совершение покупок (5,95%), гиперсексуальность (4,66%), патологическая игромания (3,37%) и ДДС – 1,55%.

По данным опубликованных работ частота встречаемости патологического переедания варьирует от 3% до 27,2%, пандинга/хоббизма/пандинга+хоббизм – от 0,64% до 57,5%, безудержной траты денег – от 1% до 24,2%, гиперсексуальности – от 1,92% до 42,4%, патологической игромании – 0,32% до 12,1%, ДДС – 0,32% до 12,1% [24; 101; 173; 176; 278; 282].

Столь явные различия в частоте встречаемости ИКР у пациентов с БП можно объяснить рядом факторов: использованием различных методов (мультицентровые и одноцентровые) и дизайнов исследований (крос-секционные или проспективные), источников информации (пациенты/родственники пациентов), использованием различных скрининговых инструментов для выявления ИКР, различной выборки больных (общая популяция или пациенты специализированных центров, с/без деменции), различных доз дофаминергической терапии, демографическими и культуральными особенностями, а также и тем фактором, что в некоторых исследованиях процент выявленных случаев ИКР рассчитывался не исходя из общего количества обследованных больных, а исходя из количества пациентов, уже имеющих ИКР.

На основании мета-анализа 29 эпидемиологических исследований, изучающих распространенность ИКР, оказалось, что патологическая игромания и гиперсексуальность встречаются приблизительно в равных соотношениях с частотой 3,5% каждый, патологическое переедание – в 2,6% случаев, безудержное совершение покупок – в 2,5%, пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм – в 3,7% и ДДС – в 0,4% случаев [67].

Полученные в настоящем исследовании данные о частоте встречаемости ИКР по результатам QUIP-опросников в некоторой степени превосходят

показатели мета-анализа. Однако максимальные расхождения наблюдаются для таких типов поведенческих нарушений как патологическое переедание, ДДС и пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм. Чрезмерное совершение покупок в нашем исследовании встречалось примерно в 2 раза чаще по сравнению с указанными результатами Callesen M. и соавт. в мета-анализе. Выявляемость патологической игромании и гиперсексуальности оказалась сопоставима (таблица 8.1).

Таблица 8.1. Сравнение частоты встречаемости ИКР по результатам QUIP-опросников нашего исследования и результатам мета-анализа Callesen M. и соавт.

ИКР	Мета-анализ (n=14 929)	QUIP-Short (n=386)
Патологическое переедание, %	2,6	10,36
Пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм, %	3,7	9,6
Гиперсексуальность, %	3,5	4,66
Чрезмерное совершение покупок, %	2,5	5,95
Патологическая игромания, %	3,5	3,37
ДДС, %	0,4	1,55

Увеличение частот встречаемости патологического переедания и пандинга по результатам нашего исследования может быть обусловлена увеличением разнообразия товаров, удовлетворяющих потребности каждого покупателя в соответствии с его индивидуальными запросами, с развивающейся рекламой товаров и фирменных знаков, варьированием условий продаж и различными формами стимулирования и реализации сбыта, что делает их с каждым годом более доступными и желанными. С точки зрения пандинга и хоббизма также наблюдается увеличение разнообразия досуговых занятий, стремительно набирающих популярность, возрождение забытых ранее ремесел и их актуализация и популяризация.

Увеличение показателей ДДС в нашем исследовании по сравнению с данными мета-анализа вероятнее всего связано с малым числом обследуемых

(n=386) по сравнению с объединенными результатами M.Callesen и соавт., проанализировавших более 14 тысяч больных.

Результаты настоящей работы также подтвердили, что частота выявляемости ИКР зависит от используемого метода. И хотя данные поведенческие нарушения зачастую не подтверждаются диагностическими критериями, которые являются более жесткими в связи с расширенным спектром вопросов и необходимостью более длительного сохранения поведенческих нарушений для их подтверждения, выявление их QUIP-опросниками играет огромное значение, позволяя диагностировать данные нарушения на ранних стадиях развития, персонифицировать подход к терапии и предотвращать социальные и материальные последствия к которым они могут приводить.

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 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 скринингового опросника, зачастую требуют преимущественно пристального внимания, наблюдения и не всегда экстренного терапевтического вмешательства.

В проведенном исследовании комбинации ИКР встречались реже, по сравнению с наличием поведенческих расстройств в изолированном виде. Данные результаты совпадают по двум примененным диагностическим методам, используемым для выявления ИКР – и QUIP-опросникам, и диагностическим критериям (52,6% встречаемости ИКР в изолированном виде по результатам

QUIP, 71,4% - по результатам критериев по отношению к общему количеству пациентов с выявленными ИКР). Частота встречаемости сочетанных видов ИКР уменьшается с увеличением количества поведенческих расстройств у одного пациента (сочетание 2 типов ИКР - 27% и 18,3% по результатам двух опросников, 3 типов – 12,8% и 6,1%, 5 видов – 6,4% и 0% соответственно). Исключение составила комбинация из 4 типов ИКР – по данным диагностических критериев их распространенность превысила показатели, полученные по QUIP-опросникам (4,1% vs 1,3%). Следует обратить внимание на то, что данные проценты представлены исходя из разного общего количества больных, поскольку QUIP-опросники применялись для скрининга всех пациентов (процент представлен от 78 больных с выявленным ИКР), а диагностические критерии – только для лиц, вошедших в исследование (49 человек).

По результатам мета-анализа Callesen M. и соавт. также наблюдалось преобладание изолированных форм поведенческих расстройств над сочетанными (2,5% против 7,4%).

Существует ряд работ, которые выявили противоположную тенденцию. Так, в исследовании, проведенном в 2013 году в РФ, у 55% пациентов отмечалась комбинация нескольких видов ИКР [20]. В исследовании 2015 года на той же популяции людей также было продемонстрировано преобладание сочетанных видов поведенческих расстройств над изолированными у пациентов с БП [22].

Объяснением таких противоположных результатов может также являться использование различных диагностических критериев.

Самыми частыми парными комбинациями являются чрезмерное совершение покупок+патологическое переедание (44,4% встречаемости данной пары ИКР среди пациентов с сочетаниями двух типов поведенческих расстройств), гиперсексуальность+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (по 33,3%), компульсивное переедание+пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм, компульсивное совершение покупок + пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (по 11,1%). Самым распространенным сочетанием трехкомпонентных комбинаций ИКР по данным обоих диагностических методов оказались патологическое

переедание+компульсивное совершение покупок+пандинг/хоббизм/пандинг +хоббизм (50% по данным QUIP-опросников среди всех выявленных пациентов с трехкомпонентной терапией, 66,7% - по диагностическим критериям).

Вероятнее всего, распространенность таких сочетаний как патологическое переедание и безудержное совершение покупок можно объяснить доступностью данных занятий. Они также тесно взаимосвязаны между собой и находят отражение друг в друге (трата денег на продукты питания неизбежна с целью существования человечества в эпоху индустриализации, и наоборот – отсутствие чувства насыщения стимулирует к постоянному приготовлению пищи и покупке продуктов).

Сочетание гиперсексуальности и пандинга можно объяснить тем, что оба занятия зачастую могут не требовать смены места положения и также имеют взаимосвязь. Например, если первое проявляется чрезмерной мастурбацией с использованием порно-/видеосайтов, то данное расстройство и будет сопровождаться чрезмерным использованием компьютера. Если же гиперсексуальность выражается в поисках знакомств и связано с «выходом в свет», то необходим некоторый повод выхода из дома и налаживания связей, которыми зачастую и являются общие интересы и занятия.

Чрезмерное совершение покупок и хоббизм также взаимосвязаны друг с другом, поэтому их неразрывность проявляется в сочетании этих двух типов ИКР. Коллекционирование, вышивание крестом и ленточками требуют трат и поиска необходимых составляющих любимого занятия.

Хоббизм и патологическое переедание также сопоставимы друг с другом в связи с низкой двигательной активностью, затрачиваемой для их реализации. Зачастую больные настолько увлечены хобби, что незаметно для себя съедают все, что находится рядом (коробки конфет, виноград и пр.).

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, что превышает данные, полученные в когортном исследовании PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) [281]. Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов с впервые диагностированной БП определялись такие типы ИКР как пандинг и пандинг+патологическое переедание и данные расстройства были выявлены лишь скрининговыми методами (QUIP-опросниками). Возможно, данные расстройства имели «легкую» степень и с большой вероятностью не подтвердились бы диагностическими критериями.

У 2 обследованных больных (2% из оставших 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 ($RR=1,03,95\%, CI=0,148-7,17$). Данные результаты согласуются с результатами единственного на сегодняшний день исследования Antonini A. и соавт. 2017 года, продемонстрировавшего отсутствие повышения частоты развития ИКР у пациентов с впервые диагностированной БП спустя первый год приема дофаминергической терапии [49].

Низкий риск развития ИКР в течение 1-года лечения можно объяснить менее выраженным нейродегенеративным процессом, затрагивающим мезолимбические, мезокортикальные пути и, так называемую, «систему вознаграждения». С точки зрения фармакотерапии, вероятнее всего, нейроны черной субстанции и вентральной тегментальной области на ранних стадиях БП не успевают подвергаться избыточной стимуляции низкими дозами дофаминергических препаратов, сдерживая процессы развития ИКР.

Среди 37 человек (из 386 опрошенных) с выявленным пандингом/хоббизмом/пандингом+хоббизмом у 15 (40,5%) пациентов выявлялся пандинг, 18 больных (48,6%) страдали хоббизмом, и 4 человека (10,8%) имели

сочетанные расстройства, включающие выполнение и простых, и организованных видов деятельности. Таким образом, хоббизм, вероятнее всего, встречается у пациентов с БП без выраженных когнитивных расстройств на фоне дофаминергической терапии чаще. Возможно, что с уменьшением когнитивных функций структура пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм имела бы обратную картину, однако исследование зависимости пандинга и хоббизма от когнитивных нарушений требует дальнейшего изучения.

Средний возраст пациентов основной группы составил $65,8 \pm 8$ лет, контрольной группы - $70,6 \pm 5,9$ лет. Пациенты с БП и с ИКР статистически достоверно были моложе, чем больные без ИКР ($p=0,003$). Данные результаты сопоставимы с мнением разных авторов, изучающих ИКР у пациентов с БП, и подтверждают тот факт, что больные, страдающие поведенческими расстройствами, являются более молодыми [49; 153].

Интересным является преобладание определенных типов ИКР в разных возрастных категориях. Достоверного отличия в среднем возрасте пациентов из группы контроля и групп с патологическим перееданием и патологической игроманией выявлено не было ($p>0,05$), в отличие от пациентов, страдающих гиперсексуальностью, чрезмерным совершением покупок, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и ДДС, возраст которых был достоверно моложе ($p<0,05$). Исследований, изучающих зависимость различных типов аббераций от возраста, не проводилось. Вероятнее всего, сопоставимость возрастных показателей у пациентов с/без патологической игромании (наиболее редким типом ИКР по данным нашего исследования) объясняется малым количеством человек, страдающих данным расстройством и принявших участие в исследовании ($n=4$). Имеет место быть предположение о том, что при бóльшей выборке определилась бы иная тенденция в возрастных показателях касательного данного расстройства. Развитие патологического переедания у лиц, возраст которых сравним с пациентами группы контроля, возможно, объясняется тем, что из всех ИКР данный тип расстройства является самым доступным для пожилых

пациентов (ввиду ухудшения состояния здоровья, снижения зрения, мобильности, плохой ориентации в сфере новейших технологий и пр.).

Основную группу больных составили 26 женщин (53,1%) в возрасте $65,7 \pm 7,8$ лет и 23 мужчины (46,9%) возрастом $65,9 \pm 8,3$ лет. Контрольную группу составили 18 женщин (50%) $72,4 \pm 5,1$ лет и 18 мужчин (50%) $68,9 \pm 6,3$ лет. Обе группы пациентов были сопоставимы по полу ($p > 0,05$). В каждой группе не наблюдалось статистически достоверной разницы в возрасте между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$). Более молодой возраст пациентов, страдающих ИКР, определяется только за счет лиц женского пола (выявлена достоверная разница в возрасте среди женщин основной и контрольной групп ($p < 0,05$)). На основании полученных результатов можно предположить, что женщины молодого возраста в большей степени подвержены развитию ИКР по сравнению с мужчинами того же возраста. Однако в ряде публикаций, посвящённых изучению развития ИКР и ассоциированных с ними расстройств и изучающих влияние демографических показателей на данные нарушения, указывается на то, что мужской пол является фактором риска [145; 220].

Были получены и противоположные данные, согласно которым в Европе, США и Азии у пациентов с БП гиперсексуальность и патологическая игромания чаще всего встречаются среди мужчин, в то время как патологическое переедание и компульсивное совершение покупок – среди женщин [65; 176; 278].

Патологическим перееданием по данным нашего исследования статистически достоверно чаще страдают женщины ($p < 0,001$). Выявлено, что у женщин в 2,75 раза чаще развивается патологическое переедание ($RR = 2,75, 95\%, CI = 1,07-7,1$). Это может быть связано с случайным совпадением гендерных характеристик в подгруппе с патологическим перееданием, а также с возможным наличием генетической предрасположенности лиц женского пола к патологическому перееданию. Также, не исключено, что данная зависимость прослеживается в связи с наличием положительной корреляционной связи высокой степени достоверности между патологическим перееданием, уровнем

личностной тревожности и женским полом ($p < 0,01$ между всеми сравниваемыми группами).

Среди пациентов, страдающих гиперсексуальностью, компульсивным совершением покупок, патологической игроманией и пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, лиц мужского пола наблюдается больше, чем женского, однако разница не достигла статистической достоверности ($p > 0,05$).

По результатам проведенного исследования, отсутствует статистическая значимость влияния уровня образования на развитие ИКР ($RR = 0,842, 95\%, CI = 0,54-1,32$). Недавнее исследование, проведенное в Китае, также не показало статистически достоверной разницы в уровне образования у пациентов с ИКР и пациентов без поведенческих расстройств [290]. Однако в Италии в 2015 году были получены и противоположные результаты [176].

В нашем исследовании средний возраст пациентов обеих групп у больных с средне-специальным образованием был сопоставим ($p > 0,05$), в то время как возраст больных, страдающих ИКР и имеющих высшее образование, был достоверно моложе ($p < 0,05$). Вероятнее всего это объясняется тем, что пациенты с высшим образованием составляли основную выборку для первой и второй группы, в то время как лица с средним образованием были немногочисленны (16,3% и 11,1% соответственно). При этом лица со средне-специальным образованием наиболее часто страдали компульсивным совершением покупок (27,3%), патологической игроманией (25%), патологическим перееданием (18,2%) и пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм (11,1%). Среди пациентов с ДДС и гиперсексуальностью не выявлено ни одного человека со средним образованием.

В одном недавнем исследовании Riley M. и соавт., проведенном в 2018 году и изучавшем клинические и демографические предикторы повышения импульсивности у пациентов с БП, было выявлено, что у лиц с высшим образованием развитие импульсивности, как правило, развивается за счет расстройства такой его составляющей как внимание ($p < 0,05$), в то время как для лиц с средним образованием повышение импульсивности происходит

преимущественно за счет нарушения способности к планированию [220]. Таким образом, возможным объяснением развития гиперсексуальности и ДДС преимущественно у лиц с высшим образованием является то, что данные поведения требуют большего планирования, по сравнению с остальными ИКР.

В настоящей работе были получены достоверные данные о том, что люди, профессия которых классифицируется как тип «человек-художественный образ» достоверно чаще страдают ИКР, нежели пациенты других профессий ($p < 0,05$). Возможно, это связано с тем, что определенный психологический портрет представителей данных профессий, которые обладают творческим воображением, наглядно-образным мышлением, хорошо развитым зрительным восприятием и художественными способностями является одним из факторов риска развития ИКР.

Деятельность большинства пациентов, страдающих гиперсексуальностью, была связана со знаковыми системами (60%), страдающих патологическим перееданием, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и компульсивным совершением покупок – с техникой (36,4%, 44,4%, 36,4% соответственно), игроманией – с людьми (50%). Люди с типом профессий, связанным с художественными образами, наиболее часто страдали патологической игроманией (50%), патологическим перееданием (27,3%) и компульсивным совершением покупок (27,3%).

В результате исследования не было выявлено достоверной разницы между семейным положением пациента и развитием ИКР ($p > 0,05$).

Статистически достоверных данных о влиянии семейного положения на развитие гиперсексуальности ($RR=1,3$, 95%, $CI=0,22-6,8$), патологического переедания ($RR=1,36$, 95%, $CI=0,7-2,6$), чрезмерного совершения покупок ($RR=1,93$, 95%, $CI=0,69-5,42$), патологической игромании ($RR=5$, 95%, $CI=0,57-43,8$), пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм ($RR=0,81$, 95%, $CI=0,41-1,58$) не выявлено. Однако в связи с тем, что для пациентов с патологическим перееданием, чрезмерным совершением покупок, патологической игроманией показатели относительного риска больше 1 – одиночество, как фактор риска,

косвенно повышает количество исходов развития данных типов ИКР, в то время как для гиперсексуальности и пандинга/хоббизма/пандинг+хоббизм – наоборот имеется тенденция к тому, что нахождение в браке косвенно повышает развитие данных типов ИКР ($RR < 1$).

Изучая такие возможные факторы риска развития поведенческих расстройств, как прием алкоголя и наличие отягощенной наследственности по ИКР, статистически достоверной значимости между данными факторами в нашем исследовании получено не было ($p > 0,05$). Пациенты, страдающие патологическим совершением покупок, умеренно употребляли алкоголь ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между пациентами, употребляющими и не употребляющими алкогольные напитки, а также между пациентами с отягощенной и не отягощенной по ИКР наследственностью и развитием остальных типов поведенческих расстройств не выявлено ($p > 0,05$).

В литературе есть большое количество работ, посвященных проблеме ИКР у пациентов с БП, и указывающих на то, что отягощенная наследственность по поведенческим расстройствам и злоупотребление алкоголем являются устойчивыми факторами риска развития ИКР [260; 264; 278].

Возможным объяснением различий по данному вопросу, полученных в нашем исследовании и в исследованиях европейских ученых является то, что среди лиц, рассматриваемых в нашей работе, не было ни одного злоупотребляющего алкоголем (лишь больные, умеренно употреблявшие алкогольную продукцию), а также тот факт, что выявление отягощенной наследственности по ИКР трудно диагностировать при опросе самого пациента. Анамнез по ИКР требует тщательного опроса и даже, порой, специальных опросников с целью расширения анамнестических данных по данному вопросу. В нашей работе исследователем не акцентировалось внимание на данный фактор, что отражалось в единичном вопросе о наличии алкоголизма и патологической игромании у родственников больных, что, возможно, не отразило в полной степени достоверных результатов.

55% пациентов, составивших основную группу, курят и/или курили в анамнезе, в то время как в группе контроля 75% не курят и никогда не пробовали. Продолжительность курения у пациентов основной группы (курящих/курящих в анамнезе) составила $13 \pm 17,3$ года, в группе контроля – $4,3 \pm 11,5$ лет. Курение в настоящее время и курение в анамнезе статистически достоверно связано с развитием ИКР ($\chi^2=9,263$, $p < 0,05$). Данные литературы также указывают на наличие ассоциаций курения в настоящее время и в анамнезе у пациентов с БП и с ИКР [257; 267; 279].

Правосторонний дебют встречался чаще среди пациентов обеих групп (55,1% и 69,4% в основной и контрольной группах соответственно). Достоверной связи между стороной дебюта БП и развитием ИКР не выявлено ($p > 0,05$). Более раннее исследование, проведенное в Турции Ozkan N. и соавт. в 2010 году, наоборот показало, что ИКР чаще всего встречаются у пациентов с левосторонним дебютом двигательных расстройств [140].

У лиц, страдающих гиперсексуальностью, патологической игроманией и ДДС чаще отмечается левосторонний дебют заболевания, в то время как у пациентов с другими типами ИКР – правосторонний, однако статистической достоверности между стороной дебюта БП и развитием того или иного ИКР получено не было ($p > 0,05$).

Достоверной связи между преобладанием в клинической картине больных БП того или иного двигательного симптома и развитием ИКР также не выявлено ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий между группами пациентов по сумме UPDRS и осложнениям заболевания, согласно данному опроснику, выявлено не было ($p > 0,05$). По уровню повседневной жизненной активности определяется тенденция к ухудшению данных показателей у пациентов с ИКР, однако статистически значимых различий также выявлено не было ($p > 0,05$). При этом выраженность двигательных расстройств БП больше у пациентов группы контроля ($p < 0,05$). В то время как выраженность нарушений мышления,

поведения и ухудшение настроения у пациентов с БП и с ИКР статистически достоверно выше, по сравнению с пациентами с БП без ИКР ($p<0,05$).

Большая выраженность двигательных расстройств БП у пациентов из группы контроля, 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 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. По этой же причине согласно результатам нашего исследования пациенты из группы контроля имели большую степень тяжести по шкале Хен-Яра по сравнению с пациентами основной группы ($p<0,05$) и уровень качества жизни больных обеих групп статистически достоверно не отличался ($p>0,05$).

Согласно данным литературы, двигательные расстройства у пациентов с БП по шкале Хен-Яра, так же, как и когнитивные показатели, сходны у больных с/без ИКР, однако немоторные проявления, такие как депрессия, тревога, нарушения сна выше у пациентов с БП, течение которых осложнилось ИКР [65].

Первая часть шкалы UPDRS, отражающая уровень нарушения мышления, настроения и поведения, положительно коррелировала с ухудшением качества жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,484$, $p<0,01$), уровнем РТ и ЛТ по шкале тревоги Спилбергера ($r=0,528$, $p<0,01$, $r=0,523$, $p<0,01$ соответственно), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,452$, $p<0,01$), с уровнем импульсивности по шкале Баррата ($r=0,398$, $p<0,01$), уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,538$, $p<0,01$). С меньшей достоверностью прослежена корреляция данной части шкалы с нарушениями сна в REM-фазу сна ($r=0,259$, $p<0,05$).

Уровень ухудшения повседневной жизненной активности по шкале UPDRS (часть 2) положительно коррелировал с продолжительностью лечения ($r=0,408$, $p<0,01$) и эквивалентной средней суточной дозой леводопы ($r=0,361$, $p<0,01$); со стадией заболевания по шкале Хен-Яра ($r=0,409$, $p<0,01$); качеством жизни по

шкале PDQ-39 ($r=0,521$, $p<0,01$), уровнем РТ по шкале тревоги Спилбергера ($r=0,235$, $p<0,01$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,306$, $p<0,01$).

Корреляции нарушений двигательной системы по шкале UPDRS (часть 3) у пациентов с БП прослеживались с теми же параметрами, что и с частью 2 данной шкалы с незначительными изменениями силы связи: с продолжительностью лечения ($r=0,292$, $p<0,01$) и эквивалентной средней суточной дозой леводопы ($r=0,267$, $p<0,01$); со стадией заболевания по шкале Хен-Яра ($r=0,466$, $p<0,01$); качеством жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,430$, $p<0,01$), уровнем РТ по шкале тревоги Спилбергера ($r=0,221$, $p<0,05$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,290$, $p<0,01$).

Прослежена отрицательная корреляция 4 части шкалы UPDRS с продолжительностью курения ($r=-0,217$, $p<0,05$) и положительные корреляции с продолжительностью лечения ($r=0,217$, $p<0,01$), качеством жизни по шкале PDQ-39 ($r=0,242$, $p<0,05$), с нарушениями сна по шкале PDSS-2 ($r=0,245$, $p<0,01$), с подшкалой данного опросника, направленной на выявление нарушений сна, связанных с БП ($r=0,313$, $p<0,01$) и нарушениями сна в фазу с БДГ ($r=0,302$, $p<0,01$).

У пациентов с патологическим перееданием по данным нашего исследования уровень тяжести БП статистически достоверно ниже, чем у пациентов из группы контроля ($p<0,05$). Возможным объяснением данного фактора является то, что риск развития патологического переедания у пациентов на ранних стадиях заболевания выше по сравнению с риском развития других типов ИКР, однако данное предположение нуждается в дальнейшем исследовании и изучении.

Показатели шкалы PDQ-39 положительно коррелировали с эквивалентной суточной дозой леводопы, уровнем депрессии по ГШД ($r=0,608$, $p<0,01$), суммарным значением нарушений двигательной активности по шкале UPDRS ($r=0,587$, $p<0,01$), с нарушениями сна в фазу с БДГ по RBDSQ ($r=0,276$, $p<0,01$), уровнем РТ и ЛТ по шкале Спилбергера ($r=0,426$, $p<0,01$ и $r=0,476$, $p<0,01$).

соответственно), с уровнем импульсивности, измеряемым шкалой Баррата ($r=0,246$, $p<0,05$) и уровнем нейротизма по шкале Айзенка ($r=0,384$, $p<0,01$).

Нарушения сна (повышенная дневная сонливость, РПБДГ, инсомния, СБН) могут играть значительную роль в повышении вероятности развития ИКР у пациентов с БП [177; 233]. С другой стороны, некоторые ИКР могут препятствовать сну и нарушать его непрерывность [107]. В литературе представлены противоречивые результаты об ассоциации расстройств сна и ИКР у пациентов с БП [57; 69; 106; 107; 142; 177; 191; 223; 233].

Повышенная дневная сонливость у пациентов, вошедших в наше исследование, определялась с помощью шкалы дневной сонливости Эпуорта. Согласно результатам данного опросника, отсутствие признаков дневной сонливости встречается одинаково часто как у пациентов с БП и ИКР, так и без ИКР (71,4% vs 69,4%), умеренная дневная сонливость - чаще у пациентов с БП без ИКР (22,2% vs 8,2%), значительная и резкая дневная сонливость - у пациентов основной группы (12,2% vs 2,8% и 8,2% vs 5,6% соответственно). В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий по наличию признаков повышенной дневной сонливости у пациентов с БП и с ИКР и у пациентов с БП без ИКР ($p>0,05$).

Также в работе проводилась оценка РПБДГ у пациентов обеих групп. При обработке полученных результатов среди пациентов основной группы РПБДГ было выявлено у 20 человек (40,8%), среди контрольной группы – у 10 (27,8%). Зависимость частоты случаев развития ИКР от РПБДГ, а также разница в средних показателях данных расстройств по шкале RBDSQ у пациентов обеих групп была статистически не значима ($p>0,05$). Возможным объяснением незначительной разницы в выявлении повышенной дневной сонливости и РПБДГ в нашем исследовании может быть рассмотрение небольшой выборки больных.

РПБДГ положительно коррелировали с высокой достоверностью с суммой баллов по модифицированной шкале оценки сна при БП PDSS-2 ($r=0,474$, $p<0,01$), с уровнем качества жизни пациентов с БП по шкале PDQ-39 ($r=0,276$, $p<0,01$), подшкалой UPDRS «осложнения» (часть 4) ($r=0,302$, $p<0,01$). С меньшей

достоверностью была выявлена корреляция с суммарным количеством баллов по шкале UPDRS ($r=0,233$, $p<0,05$) и ее частью 1, оценивающей нарушения поведения, настроения и мотивацию пациентов ($r=0,259$, $p<0,05$).

Лица, страдающие пандингом, по результатам нашего исследования, чаще всего имели РПБДГ по сравнению с пациентами с другими типами ИКР (44,4%). Далее в порядке убывания встречаемости данных расстройств следуют патологическое переедание (у 36,4%), патологическая игромания (25%), гиперсексуальность (20%) и чрезмерное совершение покупок (18,2%). В связи с литературными данными, указывающими то, что пациенты, страдающие РПБДГ, как правило, получают более высокие дозы леводопы, имеют большую продолжительность заболевания и чаще страдают моторными флуктуациями, данные факторы частично могли бы объяснить полученные показатели [172; 241].

Исследование, проведенное Fantini М. и соавт. в 2014 году, изучающее ассоциации РПБДГ с ИКР у пациентов с БП показало схожее распределение больных по типам ИКР (наибольшее количество пациентов с РПБДГ имели ИКР в виде хоббизма (22%), далее в порядке убывания следовали пандинг (17%), компульсивное переедание (19,8%), компульсивное совершение покупок (15,1%), гиперсексуальность (11,3%) и патологическая игромания (10,4%)) [106].

Согласно же результатам по шкале PDSS-2, оценивающей качество сна у пациентов с БП, в сравниваемых группах выявлена достоверная разница по сумме баллов опросника, и по его подшкалам «нарушенный сон» и «двигательные нарушения» ($p<0,05$). Таким образом, у пациентов с БП, у которых течение заболевания отягощено поведенческими расстройствами, чаще выявляются нарушения сна в виде трудностей при засыпании, фрагментации сна и снижение эффективности сна. Полученные результаты согласуются с литературными данными, описывающими повышенную частоту данных нарушений у пациентов с БП и с ИКР [191; 233].

Проявления симптомов БП во сне у представителей обеих групп по результатам исследования статистически достоверно не различаются ($p>0,05$), что можно объяснить правильно подобранной противопаркинсонической терапией у

рассматриваемых больных и наличие БП у всех исследуемых в стадии компенсации.

Расстройства сна по шкале PDSS-2 положительно коррелируют с высоким уровнем достоверности с уровнем депрессии по ГШД ($r=0,6$, $p<0,01$), двигательными расстройствами по шкале UPDRS ($r=0,413$, $p<0,01$), с РПБДГ по данным RBDSQ ($r=0,474$, $p<0,01$), с уровнем тревожности по шкале Спилбергера (PT: $r=0,399$, $p<0,01$ и ЛТ: $r=0,414$, $p<0,01$); с нарушениями качества жизни пациентов с БП согласно PDQ-39 ($r=0,619$, $p<0,01$).

В нашем исследовании СБН клинически выявлялся у 14 (28,6%) пациентов основной группы, и у 10 (27,8%) больных из группы контроля. Достоверной связи между наличием клинических проявлений СБН и развитием ИКР выявлено не было ($p>0,05$). Наши результаты согласуются с исследованиями, использующими в качестве метода подтверждения СБН полисомнографию (в большинстве из них достоверных данных о наличии взаимосвязи СБН и ИКР получено не было) [57; 69; 223]. Однако в последнем исследовании, проведенном Marques A. и соавт. в 2018 году с использованием диагностических критериев СБН, были выявлены достоверные данные о взаимосвязи СБН с поведенческими расстройствами [177]. Причиной таких расхождений результатов, возможно, является тот факт, что Marques A. и соавт. помимо диагностических критериев использовали и полисомнографию, имея несколько инструментов для выявления данного расстройства у пациентов с БП и повышая, таким образом, чувствительность и специфичность методики выявления СБН.

СБН наиболее часто наблюдается у лиц, страдающих чрезмерным совершением покупок (у 45,5% с данным ИКР). На втором месте по количеству пациентов с данным синдромом по результатам нашего исследования находятся больные БП и патологическим перееданием (41%). Далее в порядке убывания следуют такие типы ИКР как патологическая игромания (25%), пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм (22,2%) и гиперсексуальность (20%).

В крос-секционном исследовании Marques A. и соавт. также определялась взаимосвязь между СБН у пациентов с БП и развитием определенных

поведенческих расстройств. Исследователи наблюдали 30 пациентов с БП и с СБН и 50 пациентов с БП без СБН. Выявлено, что у лиц, страдающих СБН, чаще встречались симптомы ИКР (50% vs 26%, $p=0,03$), и наиболее выявляемым типом поведенческого расстройства среди данных больных являлось патологическое переедание. При этом существенной разницы в дозах дофаминергических препаратов у исследуемых пациентов не было [177]. Таким образом, некоторыми авторами предполагается, что СБН является независимым фактором риска развития ИКР у пациентов с БП [107; 177].

Высокая частота выявляемости депрессии у пациентов с БП, страдающих ИКР, на которые указывают большинство авторов, занимающихся изучением данного вопроса, может объяснять наличие таких сопутствующих симптомов, как расстройства сна, апатия и усталость [49; 68; 130; 136; 203; 269].

Анализируя показатели депрессии у пациентов обеих групп, нами также было продемонстрировано статистически достоверное увеличение выявляемости данного расстройства у пациентов с ИКР ($p<0,05$). Значения депрессивного синдрома оказались достоверно выше у женщин с ИКР, по сравнению с женщинами без ИКР ($p<0,05$), в отличие от мужчин ($p>0,05$). Это может быть связано с тем, что представительницы женского пола больше поддаются депрессии в популяции в целом.

При этом у лиц, страдающих патологическим перееданием, выявлены достоверно значимые различия по уровню депрессии по сравнению с контрольной группы ($p<0,05$). Таким образом, можно предположить, что коморбидность депрессивного синдрома и патологического переедания является наиболее сильной по сравнению с другими поведенческими расстройствами.

Уровень депрессии по ГШД положительно коррелировал со степенью двигательных нарушений у пациентов с БП по шкале UPDRS часть 3 ($r=0,371$, $p<0,01$), с уровнем качества жизни больных по PDQ-39 ($r=0,608$, $p<0,01$), выраженностью тревожных расстройств по шкале Спилбергера (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 ($r=0,6$, $p<0,01$), средним показателям LEDD ($r=0,346$, $p<0,01$). С

продолжительностью обучения пациентов с БП получена отрицательная корреляция ($r=-,252$, $p<0,05$).

При оценке уровня тревожности у пациентов обеих групп выявлено, что количество больных с низким уровнем тревожности в группе контроля был бóльший (30,6% vs 24,5%), а с высоким – меньший (8,3% vs 18,4%). Достоверной разницы показателей РТ у лиц основной и контрольной групп получено не было ($p>0,05$), тем не менее, наблюдается тенденция к усилению РТ у пациентов, страдающих БП и ИКР.

Больные БП, течение которых осложнилось ИКР, имеют достоверно бóльший уровень личностной тревожности ($p<0,05$).

Небольшая разница в показателях РТ между пациентами обеих групп возможно объясняется тем, что данный опросник проводился исследователем у пациентов при их личной беседе и осмотре одним из последних, в связи с чем напряжение и беспокойство, вызванное новыми для пациента обстоятельствами, уже уменьшились по интенсивности и изменились с течением времени. Однако, несмотря на различные проявления данных видов тревожности, корреляция между ними сохраняется, что свидетельствует о достоверности и правильности использования данных диагностических методов.

В настоящей работе впервые рассматривались типы характера и темперамента, определяющих поведение человека в целом, у пациентов с БП и с ИКР и пациентов с БП без ИКР, на основании опросника английского психолога Г. Айзенка. Используя систему подшкал данного метода исследования, определялись личностные характеристики больных.

По шкале экстраверсии/интроверсии было выявлено, что обе группы больных согласуются по результатам ($p>0,05$) и относятся преимущественно к средним значениям шкалы. Однако для пациентов с БП, течение которых осложнилось ИКР, обнаруживается незначительная тенденция к интровертированному типу личности. Уровень нейротизма у пациентов с БП, страдающих ИКР, статистически достоверно выше, чем у представителей группы контроля ($p<0,05$).

Бóльшее количество пациентов основной группы относились к эмоционально неуравновешенному типу личностей с высоким уровнем нейротизма и ориентацией на внутренний субъективный мир (45,1% от общего количества пациентов данной группы), которому соответствует меланхолик. Далее по частоте встречаемости (31,4%) располагался флегматичный тип темперамента (невысокие показатели нейротизма и интровертированность), сангвинический (16,7%) и холерический (5,6%).

Бóльшую часть пациентов контрольной группы составили флегматики (низкий уровень нейротизма и интроверсия) – 55,6%.

Сравнивая больных с разными типами ИКР, нами была замечена тенденция к тому, что наименишим уровнем экстравертированности страдают пациенты с пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и пациенты с патологическим перееданием, однако статистически достоверной разницы с экстравертированностью у пациентов группы контроля выявлено не было ($p>0,05$). Достоверные различия по уровню нейротизма с больными группы контроля получены для лиц, страдающих чрезмерным совершением покупок, пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм и патологическим перееданием ($p<0,05$).

По типу темперамента пациенты с патологическим перееданием и гиперсексуальностью преимущественно относятся к меланхоликам (59% и 40% соответственно), с пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм - к флегматикам и меланхоликам (по 37% пациентов), и лишь небольшая часть разделяется между сангвиниками (18,6%) и холериками (7,4%). Чрезмерное совершение покупок наиболее характерно для пациентов с меланхоличным (46%) и сангвинистическим (36,4%) психотипом. Среди лиц с патологической игроманией не было выявлено ни одного человека с типом темперамента, отличающимся низким нейротизмом и экстравертированностью. Большинство представителей данного типа ИКР составили флегматки (50%) и далее в равных соотношениях меланхолики и холерики (по 25%).

Выявлена отрицательная корреляция уровня экстраверсии по шкале Айзенка с уровнем депрессии по ГШД ($r=-0,228$, $p<0,05$), с первой частью шкалы

UPDRS ($r=-0,230$, $p<0,05$), и с уровнем тревожности по шкале тревоги Спилбергера ($r=-0,329$, $p<0,01$), что указывает на то, что пациенты, отличающиеся интровертированным типом личности в большей степени подвержены чувству тревоги, депрессии и нарушениям настроения и мотивации.

Нейротизм отрицательно коррелировал с продолжительностью обучения ($r=-0,219$, $p<0,05$), а положительно - с первой частью шкалы UPDRS ($r=0,306$, $p<0,01$), результатами шкалы качества жизни пациентов с БП PDQ-39 ($r=0,384$, $p<0,01$), уровнем депрессии по ГШД ($r=0,557$, $p<0,01$), уровнем тревоги по шкале Спилбергера ($r=0,346$, $p<0,01$ и $r=0,516$, $p<0,01$ соответственно для РТ и ЛТ), нарушениями двигательной сферы по шкале UPDRS ($r=0,477$, $p<0,01$), и уровнем импульсивности по шкале Баррата ($r=0,419$, $p<0,05$). Исходя из данных корреляционного анализа, эмоционально неустойчивые пациенты, как правило, имеют меньшую продолжительность обучения, чаще страдают депрессивным синдромом и повышенным уровнем тревожности, более импульсивны и по данным нашего исследования имеют более выраженные двигательные расстройства БП.

Рассматривая отдельно уровень импульсивности у исследуемых с помощью шкалы импульсивности Баррата, получено, что у пациентов основной группы значения данного показателя достоверно выше, чем у больных БП без ИКР ($p<0,05$). При этом, уровень нарушений таких составляющих импульсивность как «снижение самоконтроля и способности к планированию» у пациентов основной группы хуже в отличие от группы контроля и данные показатели приближаются к статистически значимым (вероятность того, что она остается недостоверной составляет 5%). По составляющей импульсивности «внимание» разницы в показателях обеих групп не выявлено ($p>0,05$).

По уровню когнитивной неустойчивости и получения удовольствия от умственных задач, отражающих внимание пациентов, статистически достоверной разницы также не выявлено ($p>0,05$). Возможно, данные результаты являются таковыми вследствие использования ограничивающего фактора в качестве

выраженных когнитивных расстройств для участия в исследовании по шкале MMSE.

Наибольшим уровнем импульсивности среди всех пациентов с различными типами ИКР обладают лица, страдающие патологическим совершением покупок и патологическим перееданием ($p < 0,05$ по сравнению с пациентами из группы контроля). Обе группы больных с этими расстройствами демонстрируют достоверное повышение показателей импульсивности, соответствующих факторам 2 порядка – нарушение самоконтроля и настойчивости.

Однако у пациентов, страдающих патологическим совершением покупок, нарушение способности к планированию и настойчивости выражаются в более глубокой степени в связи с достоверным повышением всех факторов 1 порядка, отвечающих за данный показатель, в то время как для лиц с патологическим перееданием превалируют показатели нарушения самоконтроля (по факторам 2 порядка).

Пациенты, страдающие пандингом/хоббизмом/пандинг+хоббизм, имеют расстройства импульсивности преимущественно за счет нарушений настойчивости и способности к планированию. Различия в показателях с пациентами группы контроля достигают статистической достоверности ($p < 0,05$).

Импульсивность у пациентов с патологической игроманией обусловлена расстройством самоконтроля ($p < 0,05$) при полном сохранении способности к планированию и уровня внимания ($p > 0,05$) по сравнению с пациентами группы контроля.

Лидирующих составляющих импульсивности у пациентов с гиперсексуальностью не обнаружено (уровень всех показателей импульсивности достоверно не отличается от уровня импульсивности у пациентов из группы контроля ($p > 0,05$)).

Высокую частоту встречаемости ИКР при БП связывают с широким использованием АДР в современной терапевтической практике. В настоящее время АДР рассматривают в качестве важнейшего фактора риска ИКР [29; 234; 269].

В нашей работе проводился анализ пациентов, страдающих БП и ИКР в зависимости от принимаемой дофаминергической терапии, однако зависимость частоты случаев развития ИКР от приема препаратов, содержащих АДР, разница по показателям эквивалентной суточной дозы леводопы между пациентами обеих групп, оказалась не достоверна ($p>0,05$), так же, как и развитие поведенческих расстройств на фоне различных комбинаций ППП ($p>0,05$).

В литературе часто описываются противоположные результаты [29; 234; 269; 279], однако данный вывод является подтверждением сопоставимости пациентов обеих групп по принимаемой терапии и, следовательно, повышает репрезентативность выборок для дальнейшего генетического сравнения обеих групп.

Чаще всего при приеме дофаминергической терапии, не содержащей АДР, развивался пандинг (57% пациентов из 7 человек, находящихся на лекарственной терапии, не содержащей АДР). За ним в порядке убывания по частоте развития располагается патологическое переживание (14% встречаемости). Патологическая игра и ониомания встречались с одинаковой частотой, которая соответствовала 14,5% пациентов. Гиперсексуальность и ДДС по данным исследования не выявлялась у пациентов, не принимавших АДР.

Также, анализировалась взаимосвязь между продолжительностью лечения и развитием ИКР.

Продолжительность приема противопаркинсонической терапии у пациентов основной группы составила от 0,5 до 22 лет ($6,6\pm 4,94$ года), контрольной группы - от 2 до 22 лет ($7,53\pm 4,9$ года). Полученные различия продолжительности приема дофаминергической терапии в двух сравниваемых группах пациентов приближается к статистической достоверной разнице ($p=0,05$).

Пациенты, страдающие патологической игрой, имели наибольшую продолжительность лечения ($16,1\pm 3,3$ лет, $p=0,05$), далее в порядке убывания располагаются пациенты с гиперсексуальностью, пандингом и безудержным совершением покупок ($p>0,05$). Самая наименьшая продолжительность приема

дофаминергической терапии была выявлена у пациентов с развившимся патологическим перееданием ($4,5 \pm 4,2$ лет, $p < 0,05$).

У пациентов, страдающих гиперсексуальностью, были выявлены самые высокие показатели суточных доз всех классов противопаркинсонических препаратов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Для патологического переедания наоборот данные показатели оказались самыми низкими ($p < 0,05$).

В нашем исследовании впервые в РФ изучалось распределение аллелей и генотипов генов *DBH* (rs1611115, rs141116007 и rs6271), *MAOA* (полиморфизм длинных повторов - VNTR), *DRD2* (rs6275, rs1799732), *BDNF* (rs2049046, rs6265), вовлеченных в патогенез БП и ИКР. Отобранные функциональные замены генов *DBH*, *MAOA*, *DRD2* и *BDNF* приводят к изменению активности транскрипции, сплайсинга или активности кодируемого белка, поэтому являются потенциальными ДНК-маркёрами ИКР при БП.

В работе 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. Генотипы СТ+СС данного гена повышают риск развития ИКР у пациентов с БП ($p = 0,022$) с оценкой $OR = 2,85$, 95%, $CI = 1.04-7.81$. Аллель С является доминантным, а аллель Т – рецессивным.

Таким образом, выявлен дополнительный генетический фактор риска, влияющий на развитие ИКР у пациентов с БП – доминантный аллель С замены rs6275 в гене *DRD2*. Данный результат является приоритетным, однако требует проверки на независимой выборке большего размера.

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 компульсивного переедания и патологической игромании - критерии DSM-IV [41], для гиперсексуальности - критерии V. Voon и соавт. [263], для компульсивного совершения покупок – критерия, предложенные McElroy и соавт. [181], для пандинга и хоббизма – критериям Evans и соавт. [101], для синдрома дофаминергической дисрегуляции – критерия G. Giovannoni и соавт. [121]) с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента.

2. Пациенты с БП молодого возраста, курящие в настоящее время 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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1.

Больной Я., мужчина 63 лет. Во время получения начального образования поменял несколько школ, затем поступил в техникум, где проучился 2 года и получил среднее специальное образование по профессии «товаровед». Продолжительность обучения составила 12 лет. Пенсионер, не работает. Одинок, живет с взрослым сыном. Анамнез по ИКР, со слов, не отягощен. Не злоупотребляет алкоголем, курит с 18 лет. В 2011 году стал впервые отмечать возникновение трудностей при ходьбе, «непослушание ног», нарушение инициации движений. Сын пациента стал отмечать возникновение шаркающей походки мелкими шагами у отца, нарушение осанки.

В 2013 году больной обратился к неврологу по месту жительства, где впервые был поставлен диагноз «болезнь Паркинсона». Назначен прием Пирибедила в дозе 150 мг/сут и Амантадина 300 мг/сут. Симптомы заболевания прогрессировали, на основании чего в 2014 году к терапии была добавлена Леводопа-бенсеразид 200+50 мг по 1/2т*3р/д и рекомендована замена Пирибедила на Ропинирол в дозе 8 мг/сут. В этот же период больной Я. начал встречаться с женщиной 35 лет, в связи с чем, стали возникать первые разногласия с сыном. В то время пациент отмечает появление навязчивых мыслей сексуального характера, ощущение постоянной нехватки женского внимания и снижение эмоционального фона, что подталкивало к беспорядочным половым связям и использованию порнографии, занимало много времени.

Через полтора года после изменения терапии больной Я. натолкнулся на «заманчивое предложение взятия кредита в банке под минимальный процент». Не нуждаясь в деньгах, будучи лишь заинтересованным предложением, пациент Я. зашел в отделение банка и взял кредит в 10 тысяч рублей. С тех пор прошло уже около 6 месяцев и у больного накопилось 25 кредитов и микрозаймов на общую сумму до 400 тысяч рублей с просрочкой по большинству из них. Пациент рассказывает, что «одержим неведомыми силами», которые зовут его в банки. Когда он проходит мимо одного из них и его взгляд упирается на очередное

рекламное предложение по микрозаймам или кредитам, он «ничего не может с собой поделаться», буквально «теряет голову». Даже если финансовое учреждение будет находиться на другой стороне улицы, или в другом районе, «ноги сами его туда несут», ничто его не может остановить. Он понимает, что не нуждается в дополнительных денежных средствах, но мысль о том, как его встретят на пороге учреждения, как будут оформлять документы и необходимые бумаги, представляет для него огромное наслаждение и интерес. Это занятие становится для пациента средством ухода от проблем и плохого настроения. Он увлечен этими представлениями и процессом настолько, что только вечером начинает осознавать суть произошедшего и «ругать себя за взятые деньги». После получения микрозаймов (они составляют от 5 до 20 тыс. руб), больной Я. начинает покупать более дорогие продукты, угощать друзей и подруг, тратя все без остатка. Первоначально пациент пытался скрыть от сына источник его дополнительного дохода и вернуть взятые деньги в одном банке, беря для его погашения микрозаймы в другом, однако в течение короткого промежутка времени сын узнал правду. Родственник пациента отобрал у своего отца все документы, удостоверяющие личность, забрал все кредитные карты и деньги, оформил документы на получение пенсии за своего отца. Сын ушел из дома, считая, что отец, «испортил ему жизнь и втянул в бесконечные долги». Во время беседы с врачом пациенту постоянно звонят кредиторы, мобильный телефон буквально разрывается от звонков. Больной Я. подавлен, постоянно думает о том, как покрыть кредиты, «которые каждый день растут». Пациент отмечает, что не видит никакого выхода избавиться от сложившейся ситуации кроме самоубийства.

Также в течение последнего месяца стал отмечать бóльшее ощущение голода, отсутствие чувства насыщения, прием пищи в больших количествах. Больной Я. старается не есть больше обычного, если не голоден – грызет морковь, поскольку после переедания отмечает чувство отвращения к себе и ощущение вины.

Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован, эмоционально лабилен, фон настроения снижен. При ориентировочном исследовании гемианопсии не выявлено. Движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки равны. Слабость конвергенции с двух сторон. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметрично. Слух сохранен. Глощает, фонировать. Язык по средней линии. Сила во всех группах мышц сохранена. СПР средней живости, симметричны. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, D>S. Тремора на момент осмотра нет. При выполнении моторных проб отмечается бради- и олигокинезия, D>S. Проба Тевенара – падает. В позе Ромберга устойчив, координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. При ходьбе – нарушения инициации ходьбы, шарканье, микробазия, гипохейрокинез D>S, антеропульсии. Функции тазовых органов контролирует.

Результаты специальных исследований представлены в таблице 9.1.

Таблица 9.1. Результаты исследования пациента Я.

QUIP-опросники		Выявлены патологическая игромания, гиперсексуальность
Критерии диагностики гиперсексуальности V.Voon и соавт., 2004, Критерии диагностики игромании DSM-IV (патологического гемблинга)		Подтверждение патологической игромании и гиперсексуальности
UPDRS	Оценка нарушений поведения, настроения, мотивации	9 баллов
	Поседневная жизненная активность	11 баллов
	Обследование двигательной системы	13 баллов
	Осложнения	1 балл
	Сумма баллов	34 балл
Шкала качества жизни больных с БП – PDQ-39		54,49%
Симптомы СБН		да
ГШД		26 (тяжелая депрессия)
Шкала тревоги Спилберга	Реактивная тревожность	49 балл (высокая тревожность)
	Личностная тревожность	59 балла (высокая тревожность)
Шкала нарушений сна при БП – PDSS-2	Нарушенный сон	12
	Двигательные нарушения в течение ночи	10
	Симптомы БП в течение ночи	9
	Сумма баллов	31

Продолжение таблицы 9.1.

Шкала дневной сонливости Epworth		7 (нет признаков дневной сонливости)
Скрининговый опросник на наличие нарушений поведения в ФБС – RBD Screen Questionare - RBDSQ		5 баллов (положительный тест)
Шкала импульсивности Баррата - The Barratt Impulsiveness Scale – 11		<u>Итоговый балл: 80</u> <u>Факторы второго порядка:</u> - самоконтроль – 35 - способность к планированию – 24 - внимание – 21 <u>Факторы первого порядка:</u> - фактор 1 (моторная импульсивность) – 22 - фактор 2 (уровень общей импульсивности невнимательность к деталям, неорганизованность, спонтанность) – 10 - фактор 3 (когнитивная стабильность) – 16 - фактор 4 (самоконтроль) – 13 - фактор 5 (планирование, ожидание отсроченного результата) – 14 - фактор 6 (получение удовольствия от решения умственных задач) - 5
Личностный опросник Ганса Айзенка (FPI).	Экстраверсия-интроверсия	14 баллов (склонность к экстраверсии)
	Нейротизм	23 баллов (высокое значение)
	Достоверность результатов	0 баллов (результаты достоверны)

Таким образом, у пациента мужского пола, 62 лет, не состоящего в браке, со средним специальным образованием и продолжительностью обучения 12 лет, без отягощенного анамнеза по ИКР (со слов), не злоупотребляющего алкоголем, имеющего большой стаж курения (44 года), страдающего БП, акинетико-ригидной формы, 3 степени тяжести по шкале Хен-Яра с преимущественным вовлечением правых конечностей, получающего дофаминергическую терапию (Леводопа-бенсеразид 200+50 мг по 1/2т*3р/д, Ропинирол 8 мг/сут, Амантадин 300 мг/сут) в суммарной эквивалентной суточной дозе леводопы 760 мг/сут, через 1 год приема терапии развилась гиперсексуальность. Примерно через 2,5 года

приема дофаминергической терапии состояние пациента было отягощено развитием патологической игромании. У больного отмечаются выраженные депрессия и тревога (26 баллов по ГШД, 49 и 59 баллов по шкале тревоги Спилбергера), клинические проявления СБН, средние показатели индекса здоровья, характеризующие качество жизни пациента с БП (по шкале PDQ-39 – 54,49%) и средняя степень тяжести двигательных расстройств (37 баллов по шкале UPDRS). Обращает на себя внимание высокий уровень нарушений поведения, настроения и мотивации (часть 1 шкалы UPDRS=9 баллов из 12).

У пациента отсутствуют признаки дневной сонливости (7 баллов по шкале дневной сонливости Epworth), отмечается наличие не выраженных проявлений сна по шкале PDSS-2 (суммарный балл – 31), наличие расстройств поведения в фазу с быстрым движением глаз (5 баллов по шкале RBDSQ).

Также у больного выявлена патологическая импульсивность (80 баллов по шкале импульсивности Баррата), преимущественно за счет нарушения самоконтроля и способности к планированию (35 и 24 балла соответственно по данной шкале).

Что касается личностного профиля, по результатам опросника Ганса Айзенка, отмечается склонность к экстраверсии (14 баллов по подшкале экстравертированности) и дискордантность (23 балла по подшкале «нейротизм»), что позволяет говорить о холерическом типе темперамента пациента. Данный тип личности характеризуется повышенной чувствительностью, эмоциональностью, тревожностью, неуравновешенностью. Представители данного типа темперамента склонны болезненно переживать неудачи и расстраиваться по мелочам, они беспокойны, возбудимы и порой агрессивны.

Клинический пример №2.

Пациент Д., мужчина 62 лет, женат. После окончания школы поступил в техникум, после которого получил еще два высших образования в ВУЗах. Продолжительность обучения составила 21 год. Работал по профессии «офицер-связист». Не злоупотребляет алкоголем, курит с 18 лет. Живет с супругой и

дочерью. В 1998 году впервые отметил возникновение замедленности, неловкости и дрожания в левых конечностях, общую слабость. Неврологом по месту жительства был назначен Циклодол в дозе 4 мг/сутки, который пациент принимал в течение 4 лет. В 2002 году установлен диагноз: «болезнь Паркинсона», назначен прием Леводопы-карбидопы 250+25 мг по 1т*3р/д. С 2013 года в связи с выраженным прогрессированием симптомов БП пациенту рекомендован прием Леводопы-бенсеразида 200+50 мг до 5 т/сут, Амантадина 300 мг/сут, Прамипексола 1мг по 1т*3р/д, Разагилин 1 мг/сут. С этого момента больной стал отмечать развитие непроизвольных подергиваний в туловище и конечностях, неравномерность действия леводопы. Через пол года при повторном обращении к врачу пациенту отрегулировали схему приема препаратов, к терапии добавлена пролонгированная форма Леводопы по схеме 125 мг*2 р/д, произведена замена Прамипексола на Ропинирол в суточной дозе 8 мг/сут. В 2014 году – вновь увеличение дозы Леводопы-бенсеразида 200+50 мг до 6 т/сут и Ропинирола до 10 мг/сут. Болезнь быстро прогрессировала, продолжительность действия леводопы сократилась до 2,5 часов, возникли застывания. В 2015 году пациенту увеличили дозу Ропинирола до 14 мг/сут. В связи с финансовыми возможностями больной самостоятельно отменил прием пролонгированной формы Леводопы и Разагилин. На момент последнего осмотра (2016 год) пациент принимает Леводопу-бенсеразид 200+25 мг по 6 т/сут, Ропинирол 14 мг/сут, Амантадин 300 мг/сут. Семейный анамнез по ИКР со слов не отягощен. Основными жалобами являются непостоянное действие Леводопы, дрожание в левых конечностях, периодически возникающие непроизвольные «подергивания» в туловище и конечностях, возникающие после приема очередной дозы препаратов и проходящих самостоятельно через 2-3 часа, трудности при инициации ходьбы, при поворотах в постели.

Около 2 лет назад стал отмечать возникновение навязчивых мыслей сексуального характера, в связи с чем, стал часто «приставать» к супруге. Получая отказы из-за неуместных и чрезмерных просьб (до нескольких раз в сутки), пациент Д. поддался компульсивной мастурбации (до 3-5 раз/сут),

чрезмерному использованию порнографии. Данное увлечение реализуется посредством глобальной сети Internet, поэтому больной просиживает за монитором компьютера по 3-4 часа в день, просматривая эротические и порнографические файлы. Отмечает связь приливов «неудержимого желания» с приемом Ропинирола. На фоне вышеописанных действий постоянно принимает препарат, усиливающий эрекцию, до 5 таблеток в неделю. На приеме с сожалением отмечает, что препарат очень дорогой (10 таблеток – 900 рублей), но если его не принимать, то невозможно находиться в «постоянном внутреннем напряжении». С долей хвастовства пациент отмечает, что втайне от жены из-за ее отказов, неоднократно имел близость со всеми ее подругами. На вопрос о возможных парафилиях, отметил, что несколько раз дочь говорила ему о том, что стала его опасаться, из-за того, что он на нее часто и пристально смотрит. Сам пациент отмечает красоту и сексуальность своей дочери. Половые сношения с ней отрицает.

Одновременно с гиперсексуальностью отмечает возникновение «нового увлечения» в виде чрезмерного совершения бессмысленных покупок (продукты, флешки, диски). Пациент оправдывается тем, что данные предметы «обязательно пригодятся в будущем». К финансовым проблемам это пристрастие пока не привело, однако в семье стали чаще возникать ссоры и разногласия.

Больной также признался, что принимает бóльшие дозы ППП, нежели ему было рекомендовано. Дозы лекарственных препаратов пациент увеличивает самостоятельно за счет препарата Леводопы (до 7 т/сут).

Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован. Спокоен. При ориентировочном исследовании гемианопсии не выявлено. Движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки равны. Слабость конвергенции с двух сторон. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметрично. Слух сохранен. Глотает, фонировать. Язык по средней линии. Сила во всех группах мышц сохранена. СПР средней живости, симметричны. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, S>D. Мелкоамплитудный тремор покоя в пальцах рук S>D, постуральный тремор рук S>D. При выполнении моторных проб отмечается

бради- и олигокинезия, $S>D$. Проба Тевенара – не преодолевает вызванную ретропульсию. В позе Ромберга устойчив, координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. Избыточные движения в мышцах конечностей и туловище. При ходьбе – нарушения инициации ходьбы, шарканье, микробазия, гипохейрокинез $S>D$, походка размашистая. Функции тазовых органов контролирует.

Результаты специальных исследований пациента Д. представлены в таблице 9.2.

Таблица 9.2. Результаты исследования пациента Д.

QUIP-опросники		Выявлены гиперсексуальность, непреодолимое совершение покупок, пандинг (чрезмерное использование компьютера), ДДС
Критерии диагностики гиперсексуальности V.Voon и соавт., 2004, компульсивного шопинга McElroy и соавт., 1994, пандинга Evans и соавт., ДДС, разработанные G. Giovannoni и соавт.		Подтверждение гиперсексуальности, чрезмерного совершения покупок, пандинга и ДДС
UPDRS	Немоторные аспекты повседневной жизни	1 балл
	Моторные аспекты повседневной жизни	11 балл
	Исследование двигательных функций	23 балла
	Моторные осложнения	6 баллов
	Сумма баллов	41 балл
Шкала качества жизни больных с БП – PDQ-39		23,71%
Симптомы СБН		нет
ГШД		5 (норма)
Шкала тревоги Спилбергера	Реактивная тревожность	41 балл (умеренная тревожность)
	Личностная тревожность	32 балла (умеренная тревожность)
Шкала нарушений сна при БП – PDSS-2	Нарушенный сон	12
	Двигательные нарушения в течение ночи	0
	Симптомы БП в течение ночи	4
	Сумма баллов	19
Шкала дневной сонливости Epworth		1 (нет признаков дневной сонливости)
Скрининговый опросник на наличие нарушений поведения в ФБС – RBD Screen Questionnaire - RBDSQ		
11 баллов (положительный тест)		

Продолжение таблицы 9.2.

Шкала импульсивности Баррата - The Barratt Impulsiveness Scale – 11		Итоговый балл: 51 <u>Факторы второго порядка:</u> - самоконтроль – 22 - способность к планированию – 18 - внимание – 11 <u>Факторы первого порядка:</u> - фактор 1 (моторная импульсивность) – 14 - фактор 2 (уровень общей импульсивности невнимательность к деталям, неорганизованность, спонтанность) – 9 - фактор 3 (когнитивная стабильность) – 9 - фактор 4 (самоконтроль) – 8 - фактор 5 (планирование, ожидание отсроченного результата) – 13 - фактор 6 (получение удовольствия от решения умственных задач) - 6
Личностный опросник Ганса Айзенка (FPI).	Экстраверсия-интроверсия	17 баллов (экстраверт)
	Нейротизм	11 баллов (среднее значение)
	Достоверность результатов	2 балла (результаты достоверны)

Таким образом, у пациента мужского пола, 62 лет, состоящего в браке, имеющего 2 высших образования (продолжительность обучения - 21 год), не злоупотребляющего алкоголем, имеющего большой стаж курения (44 года), с дебютом БП в 44 года на момент осмотра имеет место быть диагноз: Болезнь Паркинсона, смешанная форма, 3 стадия по шкале Хен-Яра с преимущественным вовлечением левых конечностей. Дискинезии пика дозы. Моторные флуктуации. Умеренная тревожность. РПБДГ. ИКР (гиперсексуальность, пандинг, чрезмерное совершение покупок, ДДС).

У пациента через 11 лет после начала приема дофаминергической терапии с постепенной эскалацией противопаркинсонических препаратов на фоне приема лекарственных средств в суммарной эквивалентной суточной дозе Леводопы 1700 мг/сут (Леводопа-бенсеразид 200+50 мг 6 т/сут, Амантадин 300 мг/сут, Ропинирол

10 мг/сут) развилась гиперсексуальность, пандинг (чрезмерное использование компьютера), чрезмерное совершение покупок, ДДС, приводящие к нарушению социальной и бытовой деятельности.

У пациента отмечается высокая степень тяжести двигательных расстройств (37 баллов по шкале UPDRS), отсутствует депрессия (5 баллов по ГШД), наблюдается умеренный уровень тревожности (41 и 32 балла по шкале тревоги Спилбергера), низкие показатели индекса здоровья, характеризующие качество жизни пациента с БП (по шкале PDQ-39 – 23,7%).

У пациента отсутствуют признаки дневной сонливости (1 балл по шкале дневной сонливости Epworth), отмечается наличие не выраженных проявлений сна по шкале PDSS-2 (суммарный балл – 19), наличие расстройств поведения в фазу с быстрым движением глаз (11 баллов по шкале RBDSQ).

Также у больного выявлены невысокие показатели патологической импульсивности (51 балл по шкале импульсивности Баррата).

Что касается личностного профиля, по результатам опросника Ганса Айзенка у больного отмечается склонность к экстраверсии (17 баллов по подшкале экстравертированности) и средние значения нейротизма (11 баллов по подшкале «нейротизм»), что позволяет говорить о сангвиническом типе темперамента пациента. Данный тип личности характерен для подвижного человека с частой сменой настроения, впечатлений, с быстрой реакцией на все события, происходящие вокруг него.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова, Н.А. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты / Н.А. Амосова, И.Г. Смоленцева, П.М. Гусейнова, О.А. Маслюк, Э.Л. Гаврилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. – Т.116. – №6-2. – С. 77-81.
2. Гериатрическая шкала депрессии - Geriatric Depression Scale (GDS) - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mylektsii.ru/10-114609.html> (дата обращения: 12.12.2018).
3. Ениколопов, С.Н. Апробация русскоязычной версии методики «шкала импульсивности Баррата» (BIS-11) / С.Н. Ениколопов, Т.И. Медведева // Психология и право. – 2015. – Т. 5. - № 3. - С.75-89.
4. Иллариошкин, С.Н. МАО-В и другие факторы прогрессирования болезни Паркинсона: проблема нейропротекции / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2014. - №4. – С. 2-7.
5. Иллариошкин, С.Н. Мелаксен как нейропротектор у пациентов с нарушениями сна в ранней стадии болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2015. - №4. – С. 2-8.
6. Карелин А.А. Энциклопедия психологических тестов / А.А. Карелин – М.: Экспо, 2007. – С. 410.
7. Катунина, Е.А. Агонисты дофаминовых рецепторов: новые формы и новые возможности в лечении болезни Паркинсона/ Е.А. Катунина, Н.В. Титова, Ю.Н. Бездольный, Р.К. Шиккеримов, М.Г. Гасанов, С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. – Т.115. – №5. – С. 34-40.
8. Катунина, Е.А. Применение агонистов дофаминовых рецепторов в клинической практике / Е.А. Катунина // Лечение заболеваний нервной системы. – 2011. – Т.8. - №3. – С. 22-26.

9. Климов, Е.А. Психология профессионального самоопределения: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений. / Е.А. Климов - М.: Академия, 2004. – С. 304.
10. Критерии диагностики депрессии и тревоги согласно МКБ-10 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mkb-10.com/> (дата обращения: 12.12.2018).
11. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. - 4-е издание. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 384с.
12. Левин, О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин - М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 233-256.
13. Левин, О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова, И.Г. Смоленцева // РМЖ. – 2000. – Т.8. - №15-16. – С. 42-51.
14. Литвиненко, И.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона: Патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции / Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Нац. Конгресса // И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова - М., 2011. - С. 93–98.
15. Личностный опросник Ганса Айзенка (Eysenck Personality Inventory – EPI) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://psycabi.net/testy/369-lichnostnyj-oprosnik-g-ajzenka-test-na-temperament-epi-diaagnostika-samootsenki-po-ajzenku-metodika-opredeleniya-temperamenta> (дата обращения: 12.12.2018).
16. Ляшенко, Е.А. Расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона / Е.А. Ляшенко, М.Г. Полуэктов, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. - № 6. – С. 73-79.

17. Мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://memini.ru/tests/23789> (дата обращения: 12.12.2018).
18. Модифицированная шкала оценки сна при БП (Parkinson's disease sleep scale – 2 – PDSS-2 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/01/1-2013-23.pdf?download=1> (дата обращения: 12.12.2018).
19. Никитина, А.В. Дофаминовый дизрегуляционный синдром при болезни Паркинсона / А.В. Никитина, Н.В. Федорова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - №1. – С. 42-46.
20. Никитина, А.В. Импульсивно-компульсивный синдром при болезни Паркинсона / А.В. Никитина, Н.В. Федорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - Т. 7. - №2. – С. 32-38.
21. Никитина, А.В. Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии / А.В. Никитина, Н.В. Федорова // Анналы неврологии. – 2017. – Т.11. - №1. - С. 14-20.
22. Никитина М.А. Немоторные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона: Автореф. ...дис.канд.мед.наук. – И.: 2016. – 24 с.
23. Пакет программ WinPepi [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html> (дата обращения: 12.12.2018).
24. Сапронова, М.Р. Предикторы и модификаторы импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона / М.Р. Сапронова, Н.А. Шнайдер // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. - №11. - С. 145-156.
25. Скрининговый опросник на выявление наличия нарушений поведения в фазу с быстрым движением глаз (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire – RBDSQ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/rem-sleep-behavior-disorder-screening-questionnaire> (дата обращения: 12.12.2018).

26. Смоленцева, И.Г. Моторные и немоторные нарушения на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона: Автореф... дис.док.мед. наук. – М.: 2011. – 46 с.
27. Титова, Н.В. Концепция непрерывной дофаминергической стимуляции в терапии поздних стадий болезни Паркинсона / Н.В. Титова, Е.А. Катунина // Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113. - №12. - С. 105-112.
28. Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Scale – UPDRS) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://neuronews.ru/index.php/spravochnye-materialy/shkaly-i-testy/item/412-unifitsirovannaya-rejtingovaya-shkala-bolezni-parkinsona> (дата обращения: 12.12.2018).
29. Федорова, Н.В. Импульсивно-компульсивные нарушения при болезни Паркинсона / Н.В. Федорова, Е.В. Евдокимова // Болезнь Паркинсона и расстройств движений : рук-во по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / под ред. С.Н Иллариошкина и О.С. Левина. – М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс", 2011. - 402 с.
30. Федорова, Н.В. Импульсивно-компульсивные нарушения при болезни Паркинсона / Н.В. Федорова, А.В. Никитина // Болезнь Паркинсона и расстройств движений : рук-во по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / под ред. С.Н Иллариошкина и О.С. Левина. – М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс", 2014. - 405 с.
31. Федорова, Н.В. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона / Н.В. Федорова, С.М. Омарова // Нервные болезни. – 2016. - №4. – С. 58-64.
32. Шкала стадий паркинсонизма Хен и Яра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Болезнь_Паркинсона#Стадии_паркинсонизма_п_о_Хё́н_и_Яру_\(Hoehn,_Yahr,_1967\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Болезнь_Паркинсона#Стадии_паркинсонизма_п_о_Хё́н_и_Яру_(Hoehn,_Yahr,_1967)) (дата обращения: 12.12.2018).
33. Шкала качества жизни больных с болезнью Паркинсона PDQ-39 [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

- <https://web.archive.org/web/20101128020017/http://parkinson.org/Professionals/Professional-Resources/Screening-Instruments/PDQ-39> (дата обращения: 12.12.2018).
34. Шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://psy-clinic.info/index.php/testy/103> (дата обращения: 12.12.2018).
 35. Шкала дневной сонливости Эпуорта (Epworth sleepiness scale (ESS)) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/> (дата обращения: 12.12.2018).
 36. Шкала импульсивности Баррата (The Barratt Impulsiveness Scale – 11 - BIS-11) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zozhnik.ru/oprosnik-barrata-dlya-opredeleniya-sobstvennoj-impulsivnosti/> (дата обращения: 12.12.2018).
 37. Abarca, C. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm / C. Abarca, U. Albrecht, R. Spanagel // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – V.99. - №13. – P. 9026–9030.
 38. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential / J/H/ Abramson // *Epidemiol Perspect Innov.* - 2011. - V.8. - №1. – P. 1.
 39. Abidin, S.Z. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients / S.Z. Abidin, E.L. Tan, S.C. Chan, A. Jaafar, A.X. Lee, M.H. Abd Hamid, N.A. Abdul Murad, N.F. Pakarul Razy, S. Azmin, A. Ahmad Annuar, S.Y. Lim, P.S. Cheah, K.H. Ling, N. Mohamed Ibrahim // *BMC Neurol.* – 2015. – V.15. – 59.
 40. Allen, R.P. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance / R.P. Allen, D.L. Picchietti, D. Garcia-Borreguero, W.G. Ondo, A.S. Walters, J.W.

- Winkelman, M. Zucconi, R. Ferri, C. Trenkwalder, H.B. Lee; International Restless Legs Syndrome Study Group // *Sleep Med.* – 2014. – V.15. - №8. – P. 860-73.
41. American Psychiatric Association. 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV-TR). American Psychiatric Publishing. Washington, DC.
 42. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Arlington V.A.: American Psychiatric Publishing; 2013.
 43. Antonini, A. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease / A. Antonini, C. Siri, G. Santangelo, R. Cilia, M. Poletti, M. Canesi, A. Caporali, F. Mancini, G. Pezzoli, R. Ceravolo, U. Bonuccelli, P. Barone // *Mov Disord.* – 2011. – V.26. - №3. – P. 464-468.
 44. Arabia, G. Novelty seeking and introversion do not predict the long-term risk of Parkinson's disease / G. Arabia, B.R. Grossardt, R.C. Colligan, J.H. Bower, D.M. Maraganore, J.E. Ahlskog, Y.E. Geda, W.A. Rocca // *Neurology.* – 2010. – V.75. – P. 349-357.
 45. Ardouin, C. Piribedil improves apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease / C. Ardouin, E. Lhomme, S. Thobois // *Mov Disord.* – 2009/ - V. 24. - №1. – S233.
 46. Arinami, T. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia / T. Arinami, M. Gao, H. Hamaguchi, M. Toru // *Hum Mol Genet.* - 1997. - V.6. - №4. - P.577-582.
 47. Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association (ASDA). The International Classification of Sleep Disorders— Diagnostic and Coding Manual. Minnesota: Rochester, 2005.
 48. Avanzi, M. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease / M. Baratti, S. Cabrini, E. Uber, G. Brighetti, F. Bonfa // *Mov Disord.* – 2006. – V.21. -№12. – P. 2068-72.
 49. Antonini, A. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease / A. Antonini, P. Barone, U. Bonuccelli, K.

- Annoni, M. Asgharnejad, P. Stanzione // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2017. – V. 88. - №4. – P. 317–324.
50. Bachman, J.G. Racial/Ethnic differences in smoking, drinking, and illicit drug use among American high school seniors, 1976-89 / J.G. Bachman, J.M. Wallace, P.M. O'Malley, L.D. Johnston, C.L. Kurth, H.W. Neighbors // J Public Health. – 1991. – V. 81. - №3. – P. 372–377.
51. Baj, G. Toward a unified biological hypothesis for the BDNF Val66Met-associated memory deficits in humans: a model of impaired dendritic mRNA trafficking / G. Baj, D. Carlino, L. Gardossi, E. Tongiorgi // Front Neurosci. – 2013. – V.7. – P. 188.
52. Barratt, E.S. Impulsivity: Integrating cognitive, behavioral, biological and environmental data // The Impulsive client: theory, research, and treatment / eds. W.G. McCown, J. Johnson, M.B. Shure, D.C. Washington: American Psychological Association, 1993. - P. 3956.
53. Barratt, E.S. Neuropsychological and cognitive psychophysiological substrates of impulsive aggression/ E.S. Barratt, M.S. Stanford, T.A. Kent, A. Felthous // Biological psychiatry. - 1997. - V.41. - № 10. - P. 1045–61.
54. Bastiaens, J. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease / J. Bastiaens, B.J. Dorfman, P.J. Christos, M.J. Nirenberg // Mov Disord. – 2013. V. 28. - №3. – P. 327–33.
55. Baumann, C. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness – a narcolepsy-like disorder? / C. Baumann, L. Ferini-Strambi, D. Waldvogel // J. Neurol. – 2005. – V. 252. - №2. – P. 139-145.
56. Baumann-Vogel, H. Impulse control disorders in Parkinson's disease: don't set your mind at rest by self-assessments / H. Baumann-Vogel, P.O. Valko, G. Eisele, C.R. Baumann // European Journal of Neurology. – 2015. – V. 22. - №4. – P. 603–609.
57. Bayard, S. Impulse control disorder and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease / S. Bayard, Y. Dauvilliers, H. Yu, M. Croisier-

- Langenier, A. Rossignol, M. Charif, C. Geny, B. Carlander, D. C. Cochen // Parkinsonism and Related Disorders. – 2014. – V.20. - №12. – P. 1411–1414.
58. Berridge, K.C. The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience / K.C. Berridge // Psychopharmacology (Berl). – 2007. – V. 191. - №3. – P. 391–431.
59. Bienfait, K.L. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists / K. L. Bienfait, M. Menza, M.H. Mark, R.D. Dobkin // Journal of Clinical Neuroscience. – 2010. – V. 17. - №4. – P. 539–540.
60. Black, D.W. A review of compulsive buying disorder / D.W. Black // World Psychiatry. – 2007. – V. 6. - №1. – P. 14–18.
61. Boeve, B.F. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions / B.F. Boeve // Ann N Y Acad Sci. – 2010. – V. 1184. – P. 15—54.
62. Bonnet, A.M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: Relevant clinical aspects / A.M. Bonnet, M.F. Jutras, V. Czernecki, J.C. Corvol, M. Vidailhet // Parkinson's Dis. – 2012.
63. Bonvin, C. Compulsive singing: another aspect of punding in Parkinson's disease / C. Bonvin, J. Horvath, B. Christe, T. Landis, P.R. Burkhard // Ann. Neurol. – 2007. – V. 62. - №5. – P. 525–528.
64. Brady, K.T. Cocaine-induced psychosis / K.T. Brady, R.B. Lydiard, R. Malcolm, J.C., J.C. Ballenger // J Clin Psychiatry. – 1991. – V.52. - №12. – P. 509–12.
65. Bhattacharjee, S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges / S. Bhattacharjee // Neurol India. – 2018. – V.66. - №4. – P. 967–975.
66. Cabrini, S. Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease / S. Cabrini, M. Baratti, F. Bonfà, G. Cabri, E. Uber, M. Avanzi // Neurological Sciences. - 2009. - V. 30. - №4. - P. 307–313.

67. Callesen, M.B. A systematic review of Impulse Control Disorders in Parkinson's disease / M.B. Callesen, J. Scheel-Krüger, M.L. Kringelbach, A.J. Møller // *Parkinsons Dis.* – 2013. – V.3. - №2. – P. 105-38.
68. Callesen, M. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality / M.B. Callesen MB, D. Weintraub, M.F. Damholdt, A. Møller // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2014. – V. 20. - №1. – P. 22-26.
69. Carbutaru, S. Impulse control disorders in Parkinson's: sleep disorders and nondopaminergic associations / S. Carbutaru, R.S. Eisinger, A. Ramirez-Zamora, D. Bassan, A. Cervantes-Arriaga, M. Rodriguez-Violante, D. Martinez-Ramirez // *Brain Behav.* – 2018. – V. 8. - №3. - e00904
70. Cetin F.H. Carboxylesterase1, alpha 2a adrenergic receptor and noradrenalin transporter gene polymorphisms and their clinical effects in attention deficit hyperactivity disorder in Turkish children / F.H. Cetin , Y. Isik, Y. T. Torun, E. Alp, A. Yilmaz, I. H. Onen // *Gene Reports.* – 2018. – V.11. – P. 58-68.
71. Chen, Z.Y. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons / Z.Y. Chen, P.D. Patel, G. Sant, C.X. Meng, K.K. Teng, B.L. Hempstead, F.S. Lee // *J Neurosci.* – 2004. – V.24. - №18. – P. 4401-4411.
72. Chiang, H.L. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? / H.L. Chiang, Y.S. Huang, S.T. Chen, Y.R. Wu // *Eur J Neurol.* – 2012. – V. 19. - №3. – P. 494–500.
73. Christenson, G. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity / G.A. Christenson, R.J. Faber, M. de Zwaan, N.C. Raymond, S.M. Specker, M.D. Ekern, T.B. Mackenzie, R.D. Crosby, S.J. Crow, E.D. Eckert // *Journal of Clinical Psychiatry.* - 1994. - V. 55. - №1. - P. 5–11.
74. Chung, S.K. Changes of functional MRI findings in a patient whose pathological gambling improved with fluvoxamine / S.K. Chung, I.H. You, G.H. Cho, G.H.

- Chung, Y.C. Shin, D.J. Kim, S.W. Choi // *Yonsei Med J.* – 2009. – V. 50. - №3. – P. 441-444.
75. Cilia, R. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling / R. Cilia, J.H. Ko, S.S. Cho, T. van Eimeren, G. Marotta, G. Pellecchia, G. Pezzoli, A. Antonini, A.P. Strafella // *Neurobiol Dis.* – 2010. – V.39. - №1. – P. 98–104.
76. Comella, C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview / C. Comella // *Mov. Disord.* – 2007. – V. 22, - №17. – P. 367–373.
77. Comings, D.E. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking / D.E. Comings, L.Ferry, S.Bradshaw-Robinson, R.Burchette, C. Chiu, D.Muhleman // *Pharmacogenetics.* – 1996. – V.6. - №1. – P. 73–79.
78. Cools, R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease / R. Cools // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2006. – V. 30. - №1. – P. 1-23.
79. Cools, R. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease / R. Cools, S.J. Lewis, L. Clark, R.A. Barker, T.W. Robbins // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* – 2007. – V. 32. - №1. – P. 180-189.
80. Cools, R. Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions / R. Cools, K. Nakamura, N.D. Daw // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* – 2011. – V. 36. - №1. – P. 98-113.
81. Cools, R. Striatal dopamine predicts outcome specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration / R. Cools, M.J. Frank, S.E. Gibbs, A. Miyakawa, W. Jagust, M. D'Esposito // *J Neurosci.* – 2009. – V.29. - №5. – P. 1538-1543.
82. Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology.* Oxford University Press: New York. 1986.

83. Cormier, F. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease / F. Cormier, J. Mueliner, J.C. Corvol // *Journal of Neural Transmission*. – 2012. – V. 120. - №4. – P. 665-671.
84. Crossman, A.R. A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Implications for future strategies in treatment / A.R. Crossman // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. – 1990. – V. 5. - №2. – P. 100-108.
85. Cubells, J.F. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia / J.F. Cubells, H.R. Kranzler, E. McCance-Katz., G.M. Anderson, R.T. Malison, L.H. Price, J. Gelernter // *Mol Psychiatry*. – 2000. – V. 5. - №1. – P. 56-63.
86. Dalley, J.W. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement / J.W. Dalley, T.D. Fryer, L. Brichard, E.S. Robinson, D.E. Theobald, K. Lääne, Y. Peña, E.R. Murphy, Y. Shah, K. Probst, I. Abakumova, F.I. Aigbirhio, H.K. Richards, Y. Hong, J.C. Baron, B.J. Everitt, T.W. Robbins // *Science*. – 2007. – V. 315. - №5816. – P. 1267-1270.
87. Dang, D. The emergence of devastating impulse control disorders during dopamine agonist therapy of the restless legs syndrome / D. Dang, D. Cunningham, J. Swieca // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – V. 34. - №2. – P. 66-70.
88. Day, J. Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study / J. Day, G. Damsma, H.C. Fibiger // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1991. – V. 38. - №4. – P. 723-729.
89. De Chazeron I. Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study / I. de Chazeron, P.M. Llorca, I. Chéreau-Boudet, O. Blanc, J. Perriot, L. Ouchchane, M. Ulla, B. Debilly, P. Derost, F. Durif // *Movement Disorders*. - 2011. - V. 26. - №11. - P. 2127-30.

90. Di Matteo, V. Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: Therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders / V. Di Matteo, M. Pierucci, E. Esposito, G. Crescimanno, A. Benigno, G. Di Giovanni // *Prog Brain Res.* - 2008. - V.172. - P. 423-463.
91. Djamshidian, A. Pathological gambling in Parkinson's disease—a review of the literature / A. Djamshidian, F. Cardoso, D. Grosset, H. Bowden-Jones, A.J. Lees // *Mov Disord.* - 2011. - V. 26. - № 11. - P. 1976-84.
92. Duan, J. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor / J. Duan, M.S. Wainwright, J.M. Comeron, N. Saitou, A.R. Sanders, J. Gelernter, P.V. Gejman // *Hum Mol Genet.* - 2003. V.12. - №3.- P. 205-216.
93. Dubois, B. Cognitive deficits in Parkinson's disease / B. Dubois, B. Pillon // *Journal of Neurology.* - 1997. - V.244. - №1. - P. 2-8.
94. Egan, M.F. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott, T.E. Goldberg, B.S. Kolachana, A. Bertolino, E. Zaitsev, B. Gold, D. Goldman, M. Dean, B. Lu, D.R. Weinberger // *Cell.* - 2003. - V.112. - №2. - P. 257-269.
95. Ellinwood, E.H. Evolving behavior in the clinical and experimental amphetamine (model) psychosis / E.H. Ellinwood, A. Sudilovsky, L.M. Nelson // *Am J Psychiatry.* - 1973.- V.130. - №10. - P. 1088–1093.
96. Ellinwood, M.D. Amphetamine psychosis: a multi-dimensional process / M.D. Ellinwood // *Semin Psychiatry.* - 1969. - V.1. - P. 208–22.
97. Ephraty, L. Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations / L. Ephraty, O. Porat, D. Israeli, O.S. Cohen, O. Tunkel, S. Yael, Y. Hatano, N. Hattori, S. Hassin-Baer // *Mov Disord.* - 2007. - V. 22. - №4. - P. 566–569.
98. Evans, A.H. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease / A.H. Evans, A.J. Lees // *Curr Opin Neurol.* - 2004. - V. 17. - № 4. - P. 393-398.

99. Evans, A.H. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission / A.H. Evans, N. Pavese, A.D. Lawrence, Y.F. Tai, S. Appel, M. Doder, D.J. Brooks, A.J. Lees, P. Piccini // *Annals of Neurology*. – 2006. – V.59. - №5. – P. 852-858.
100. Evans, A.H. Factors in fluencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease / A. H. Evans, A. D. Lawrence, J. Potts, S. Appel, A. J. Lees // *Neurology*. – 2005. – V.65. - №10. – P. 1570–1574.
101. Evans, A.H. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome / A.H. Evans, R. Katzenschlager, D. Paviour, J.D. O'Sullivan, S. Appel, A.D. Lawrence, A.J. Lees // *Mov Disord*. – 2004. – V.19. - №4. – P. 397-405.
102. Fahn, S. Unified Parkinson's disease rating scale. In: S Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M Goldstein, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information. – 1987. – P. 153—163.
103. Falcón, E. A role for the circadian genes in drug addiction / E. Falcón, C.A. McClung // *Neuropharmacology*. – 2009. – V.56. – Suppl. 1. – P. 91–96.
104. Fan, W. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population / W. Fan, Y. Ding, J. Ma, P. Chan // *Neurosci Lett*. – 2009. – V.465. - №1. – P. 6–9.
105. Fanghanel, G. Neurosurgery in feeding disorders: a possible option? / G. Fanghanel, L. Sanchez-Reyes, A. Madrigal et al. // *Salud mental*. – 2011. – V.9. - №10 – P. 28-34.
106. Fantini, M.L. Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder / M.L. Fantini, L. Macedo, M. Zibetti, M. Sarchioto, T. Vidal, B. Pereira, A. Marques, B. Debilly, P. Derost, M. Ulla, N. Vitello, A. Cicolin, L. Lopiano, F. Durif // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2014. – V. 86. - №2. – P. 174-9.
107. Fantini, M.L. Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder / M.L. Fantini, M. Figorilli, I. Arnulf, M.

- Zibetti, B. Pereira, P. Beudin, M. Puligheddu, F. Cormier-Dequaire, L. Lacomblez, E. Benchetrit, J.C. Corvol, A. Cicolin, L. Lopiano, A. Marques, F. Durif // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2017. – V. 89. - № 3. – P. 305-310.
108. Fasano, A. Punding and computer addiction in Parkinson's disease / A. Fasano, A.E. Elia, F. Soleti, A. Guidubaldi, A.R. Bentivoglio // *Mov. Disord.* – 2006. – V.21. - №8. – P. 1217–1218.
109. Favorov, A.V. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov, T.V. Andreewski, M.A. Sudomoina, O.O. Favorova, G. Parmigiani, M.F. Ochs // *Genetics*. - 2005. - V.171. - №4.- P.2113-2121.
110. Fernandez, H.H. Punding on L-dopa / H.H. Fernandez, J.H. Friedman // *Mov. Disord.* – 1999. – V. 14. – №5. - P. 836–838.
111. Folstein, M.F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh. *Journal of psychiatric research*. – 1975. – V.12. -№3. – P. 189–98.
112. Foltynie, T. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease / T. Foltynie, S. G. Lewis, T. E. Goldberg, A.D. Blackwell, B.S. Kolachana, D.R. Weinberger, T.W. Robbins, R.A. Barker // *Journal of Neurology*. – 2005. – V.252. - №7. – P. 833–838.
113. Friedman, J.H. Punding on levodopa / J.H. Friedman // *Biol Psychiatry*. – 1994. – V.36. - №5. – P. 350–351.
114. Frosini, D. Parkinson's disease and pathological gambling: Results from a functional MRI study / D. Frosini, I. Pesaresi, M. Cosottini, G. Belmonte, C. Rossi, L. Dell'Osso, L. Murri, U. Bonuccelli, R. Ceravolo // *Movement Disorders*. – 2010. – V.25. - №14. – P. 2449-2453.
115. Gallagher, D.A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series / D.A. Gallagher, S.S. O'Sullivan, A.H. Evans, A.J. Lees, A. Schrag // *Movement Disorders*. – 2007. – V.22. - №12. – P. 1757–1763.

116. García Ruiz, P.J. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study / P.J. García Ruiz, A. Sesar Ignacio, B. Ares Pensado, A. Castro García, F. Alonso Frech, M. Alvarez López, J. Arbelo González, J. Baiges Octavio, J.A. Burguera Hernández, M. Calopa Garriga, D. Campos Blanco, B. Castaño García, M. Carballo Cordero, J. Chacón Peña, A. Espino Ibáñez, A. Gorospe Onisalde, S. Giménez-Roldán, P. Granés Ibáñez, J. Hernández Vara, R. Ibáñez Alonso, F.J. Jiménez Jiménez, J. Krupinski, J. Kulisevsky Bojarsky, I. Legarda Ramírez, E. Lezcano García, J.C. Martínez-Castrillo, D. Mateo González, F. Miquel Rodríguez, P. Mir, E. Muñoz Fargas, J. Obeso Inchausti, J. Olivares Romero, J. Olivé Plana, P. Otermin Vallejo, B. Pascual Sedano, V. Pérez de Colosía Rama, I. Pérez López-Fraile, A. Planas Comes, V. Puente Periz, M.C. Rodríguez Oroz, D. Sevillano García, P. Solís Pérez, J. Suárez Muñoz, J. Vaamonde Gamo, C. Valero Merino, F. Valldeoriola Serra, J.M. Velázquez Pérez, R. Yáñez Baña, I. Zamarbide Capdepon // *Mov Disord.* – 2008. – V.23. - №8. – P. 1130-6.
117. Garcia-Ruiz, P. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study / P.J. Garcia-Ruiz, J.C. Martinez Castrillo, A. Alonso-Canovas, A. Herranz Barcenas, L. Vela, P. Sanchez Alonso, M. Mata, N. Olmedilla Gonzalez, I. Mahillo Fernandez // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2014. – V.8. - №8. – P.840-4.
118. Ghosh, S. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study / S. Ghosh, N.S. Choudhary, A. K. Sharma, B. Singh, P. Kumar, R. Agarwal, N. Sharma, A. Bhalla, Y. K. Chawla, V. Singh // *Liver Int.* – 2013. – V.33. – №8. - P. 1187–1193.
119. Gibb, W.R. Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes / W.R. Gibb // *Postgrad Med J.* – 1988. – V. 64. - № 751. – P. 345-51.
120. Giladi, N. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset / N. Giladi, N.

- Weitzman, S. Schreiber, H. Shabtai, C. Peretz // J Psychopharmacol. – 2007. – V.21. - №5. – P. 501-6.
121. Giovannoni, G. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies / G. Giovannoni, J.D. O'Sullivan, K. Turner, A.J. Manson, A.J. Lees // Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. – 2000. – V.68. -№4. – P. 423–428.
 122. Graef, S. Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease / S. Graef, G. Biele, L.K. Krugel, F. Marzinzik, M. Wahl, J. Wotka, F. Klostermann, H.R. Heekeren // Front Hum Neurosci. – 2010. – V.4. – P. 169.
 123. Hall, D. Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Are Strongly Associated with Obsessive-Compulsive Disorder / D. Hall, A. Dhillia, A. Charalambous, J. A. Gogos, M. Karayiorgou // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – V.73. – P. 370–376.
 124. Hassan, A. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies / A. Hassan, J.H. Bower, N. Kumar, J.Y. Matsumoto, R.D. Fealey, K.A. Josephs, J.E. Ahlskog // Parkinsonism Relat Disord. – 2011. – V.17. - №4. – P. 260-264.
 125. Hobson, D.E. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group / D.E. Hobson, A.E. Lang, W.R. Martin, A. Razmy, J. Rivest, J. Fleming // JAMA. – 2002. – V. 287. – №4. - P. 455-463.
 126. Hodgins, D.C. Gambling disorders / D.C. Hodgins, J.N. Stea, J.E. Grant // Lancet. – 2011. – V. 378. - №9806. – P. 1874-1884.
 127. Hoehn, M.M. Parkinsonism: onset, progression and mortality / M.M. Hoehn, M.D. Yahr // Neurology. – 1967. – V.17. - №5. – P. 427-42.
 128. Holden, C. Behavioral addictions: do they exist? / C. Holden // Science. – 2001. – V. 294. – P. 980-982.

129. Holman, A.J. Impulse control disorder behaviors associated with pramipexole used to treat fibromyalgia / A.J. Holman // *J Gambler Stud.* – 2009. – V. 25. - №3. – P. 425-431.
130. Hurt, C. Motor phenotypes, medication and mood: further associations with impulsive behaviours in Parkinson's disease / C.S. Hurt, F. Alkufri, R.G. Brown, D.J. Burn, J.V. Hindle, S. Landau, K.C. Wilson, M. Samuel; PROMS-PD study group // *J Parkinsons Dis.* – 2014. – V. 4. - №2. – P. 245-254.
131. Ibañez, A. Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes / A. Ibañez, I. Perez de Castro, J. Fernandez-Piqueras, C. Blanco, J. Saiz-Ruiz // *Mol Psychiatry.* – 2000. – V. 5. - №1. – P. 105-9.
132. Ireland, J.L. The relationship between sleeping problems and aggression, anger, and impulsivity in a population of juvenile and young offenders / J.L. Ireland, V. Culpin // *Journal of Adolescent Health.* – 2006. – V.38. - №6. - P. 649–655.
133. Isaias, I.U. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease / I.U. Isaias, C. Siri, R. Cilia, D. De Gaspari, G. Pezzoli, A. Antonini // *Mov. Disord.* – 2008. – V. 23. - №3. – P. 411–415.
134. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M.W. Johns // *Sleep.* – 1991. – V. 14. - №6. – P. 540-5.
135. Jonsson, E.G. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers / E.G. Jonsson, M.M. Nothen, F. Grunhage, L. Farde, Y. Nakashima, P. Propping, G.C. Sedvall // *Mol Psychiatry.* - 1999. - V.4. - P.290–296.
136. Joutsa, J. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease / J. Joutsa, K. Martikainen, T. Vahlberg, V. Voon, V. Kaasinen // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2012. – V.18. - №2. – P. 155–6.
137. Kamphuis, J. The relation between poor sleep, impulsivity and aggression in forensic psychiatric patients / J. Kamphuis, D.J. Dijk, M. Spreen, M. Lancel // *Physiology and Behavior.* – 2014. – V.123. - P. 168– 173.

138. Kano, O. Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease / O. Kano, K. Ikeda, D. Cridebring, T. Takazawa, Y. Yoshii, Y. Iwasaki // Parkinsons Dis. – 2011. – 143547.
139. Katunina E., Titova N. The epidemiology of nonmotor symptoms in PD (cohort and other studies). In Chaudhuri K.R., Titova N. Editors. Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face. International Review of Neurobiology. 1st. Volume 133. Elsevier, Academic Press (OX). 2017.
140. Kenangil, G. Compulsive Behaviors in Patients With Parkinson's Disease / G. Kenangil. O. Sibel, M. Sohtaoglu, E. Ergino // The Neurologist. – 2010. – V. 16. - № 3.
141. Kim, J. Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease / J. Kim, M. Kim, D.Y. Kwon, W.K. Seo, J.H. Kim, J.S. Baik, S.B. Koh // J Neurol. – 2013. – V. 260 . -№2. – P. 429–37.
142. Kim, Y.E. REM sleep behavior disorder: association with motor complications and impulse control disorders in Parkinson's disease / Y.E. Kim, B.S. Jeon, H.J. Yang, G. Ehm, J.Y. Yun, H.J. Kim, J.M. Kim // Parkinsonism and Related Disorders . – 2014. – V.20. - №10. – P. 1081–1084.
143. Kimber, T.E. Resolution of dopamine dysregulation syndrome following cessation of dopamine agonist therapy in Parkinson's disease / T.E. Kimber, P.D. Thompson, M.A. Kiley // J. Clin. Neurosci. – 2008. - V.15. - №2. –P. 205–208.
144. Klos, K.J. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy / K.J. Klos, J.H. Bower, K.A. Josephs, J.Y. Matsumoto, J.E. Ahlskog // Parkinsonism Relat Disord. – 2005. – V. 11. - №6. – P. 381-386.
145. Kon T. The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: A 2-year longitudinal retrospective cohort study / T. Kon, T. Ueno, R. Haga, M. Tomiyama // Brain Behav. – 2018. – V. 8. - №8. - :e01036.
146. Koran, L.M. Estimated prevalence of compulsive buying in the United States / L.M. Koran, R.J. Faber, E. Aboujaoude, M.D. Large, R.T. Serpe // Am J Psychiatry. – 2006. – V. 163. - №10. – P. 1806-1812.

147. Kosten, T.R. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and dopamine β -hydroxylase / T.R. Kosten, G. Wu, W. Huang, M.J. Harding, S.C. Hamon, J. Lappalainen, D.A. Nielsen / *Biol Psychiatry*. – 2013. – V.73. – №3. – P.219-224.
148. Kraemmer, J. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease / J. Kraemmer, K. Smith, D. Weintraub, V. Guillemot, M.A. Nalls, F. Cormier-Dequaire, I. Moszer, A. Brice, A.B. Singleton, J.C. Corvol // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2016. – V. 87. – №10. – P. 1106-11.
149. Krishnamoorthy, S. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients / S. Krishnamoorthy, R. Rajan, M. Banerjee, H. Kumar, G. Sarma, S. Krishnan, S. Sarma, A. Kishore // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2016. – V.30. – P. 13-7.
150. Kumru, H. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder / H. Kumru, J. Santamaria, E. Tolosa, A. Iranzo // *Sleep Med*. – 2007. – V.8. – №7-8. – P. 779–83.
151. Kuzma, J.M. Epidemiology, prevalence, and natural history of compulsive sexual behavior / J.M. Kuzma, D.W. Black // *Psychiatr Clin North Am*. – 2008. – V. 31. – №4. – P. 603-611.
152. Lawrence, A.D. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? / A.D. Lawrence, A.H. Evans, A.J. Lees // *Lancet Neurol*. – 2003. – V.2. – №10. – P. 595–604.
153. Lawrence, A.J. Predictors of punning in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey / A.J. Lawrence, A.D. Blackwell, R.A. Barker, F. Spagnolo, L. Clark, M.R. Aitken, B.J. Sahakian // *Mov. Disord*. – 2007. – V.22. – №16. – P. 2339–2345.
154. Lee, J.Y. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson's disease / J.Y. Lee, J.M. Kim, J.W. Kim, J. Cho, W.Y. Lee, H.J. Kim, B.S. Jeon // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2006. – V.16. – №3. – P. 202-207.

155. Lee, J.Y. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease / J.Y. Lee, E.K. Lee, S.S. Park, J.Y. Lim, H.J. Kim, J.S. Kim, B.S. Jeon // *Mov Disord.* – 2009. – V.24. - №12. – P.1803–10.
156. Lee, J.Y. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease / J.Y. Lee, J.M. Kim, J.W. Kim, J. Cho, W.Y. Lee, H.J. Kim, B.S. Jeon // *Parkinsonism Relat Disord.*– 2010. – V. 16. - №3. – P. 202-7.
157. Lee, J.Y. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease / J.Y. Lee, B.S. Jeon, H.J. Kim, S.S. Park // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2012. – V. 18. – №1. - P. 76-8.
158. Lee, S. The medicalization of compulsive buying / S. Lee, A. Mysyk // *Soc. Sci. Med.* – 2004. – V.58. - №9. – P. 1709–1718.
159. Lenders, J.W. Genetic deficiencies of monoamine oxidase enzymes: a key to understanding the function of the enzymes in humans / J.W. Lenders, H.G. Brunner, D.L. Murphy, H.G. Eisenhofer // *Adv Pharmacol.* – 1998. – V. 42. – P. 297–301.
160. Leroi, I. Behavioural disorders, disability and quality of life in Parkinson's disease / I. Leroi, D.J. Ahearn, M. Andrews, K.R. McDonald, E.J. Byrne, A. Burns // *Age Ageing.* – 2011. – V.40. - №5. – P. 614-21.
161. Lesieur, H.R. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers / H.R. Lesieur, S.B. Blume // *Am J Psychiatry.* – 1987. – V. 144. - №9. – P. 1184-8.
162. Licinio, J. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response / J. Licinio, C. Dong, M.L. Wong // *Arch Gen Psychiatry.* - 2009. – V.66. - №5. - P. 488-97.
163. Lim, S.Y. Compulsive behaviours in Parkinson's disease after deep brain stimulation surgery /S.Y. Lim, K. Kotskhet, R.F. Peppard // Poster presented at

the Impuls Control Disorders in Parkinson's Disease Workshop: July 12-13, 2007, Toronto, ON, Canada.

164. Lim, S.Y. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease / S.Y. Lim, S.S. O'Sullivan, K. Kotschet, D.A. Gallagher, C. Lacey, A.D. Lawrence, A.J. Lees, D.J. O'Sullivan, R.F. Peppard, J.P. Rodrigues, A. Schrag, P. Silberstein, S. Tisch, A.H. Evans // *J Clin Neurosci.* – 2009. – V.16. - №9. – P. 1148-1152.
165. Lim, S.Y. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review / S.Y. Lim, A.H. Evans, J.M. Miyasaki // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – V.1142. – P. 85–107.
166. Lim, S.Y. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: Assessment using the QUIP / S.Y. Lim, Z.K. Tan, P.I. Ngam, T.L. Lor, H. Mohamed, J.P. Schee, A.K. Tan, J.Y. Goh, E. Ooi, P.C. Soh // *Parkinsonism & Related Disorders.* – 2011. – V.17. - №10. – P. 761-764.
167. Linnet, J. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling / J. Linnet, A. Moller, E. Peterson, A. Gjedde, D. Doudet // *Addiction.* – 2011. – V. 106. - №2. – P. 383-390.
168. Lobo, D.S. Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects / D.S. Lobo, R.P. Souza, R.P. Tong, D.M. Casey, D.C. Hodgins, G.J. Smith, R.J. Williams, D.P. Schopflocher, R.T. Wood, N. Guebaly, J.L. Kennedy // *Biological Psychology.* – 2010. – V. 85. - №1. - P. 33–37.
169. Long, A.B. Serotonin shapes risky decision making in monkeys / A.B. Long, C.M. Kuhn, M.L. Platt // *Soc Cogn Affect Neurosci.* – 2009. – V.4. - №4. – P. 346-356.
170. Machado, A.G. Fracture of subthalamic nucleus deep brain stimulation hardware as a result of compulsive manipulation: case report / A.G. Machado,

- G.K. Hiremath, F. Salazar, A.R. Rezai // *Neurosurgery*. – 2005. – V.57. - №6. – E1318.
171. Macoveanu, J. Playing it safe but losing anyway-serotonergic signaling of negative outcomes in dorsomedial prefrontal cortex in the context of risk-aversion / J. Macoveanu, J.B. Rowe, B. Hornboll, R. Elliott, O.B. Paulson, G.M. Knudsen, H.R. Siebner // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – V.23. - №8. – P. 919-30.
 172. Mahlknecht, P. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD / P. Mahlknecht, A. Iranzo, B. Högl, B. Frauscher, C. Müller, J. Santamaría, E. Tolosa, M. Serradell, T. Mitterling, V. Gschliesser, G. Goebel, F. Brugger, C. Scherfler, W. Poewe, K. Seppi, Sleep Innsbruck Barcelona Group // *Neurology*. – 2015. – V.84. - №7. – P. 654–658.
 173. Maloney, E.M. Phenomenology and epidemiology of ICB in PD, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations / E.M. Maloney, A. Djamshidian, S.S. O’Sullivan // *J Neurol Sci*. – 2017. – V.374. – P. 47-52.
 174. Mamikonyan, E. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson’s disease / E. Mamikonyan, A.D. Siderowf, J.E. Duda, M.N. Potenza, S. Horn, M.B. Stern, D. Weintraub // *Mov Disord*. – 2008. – V.23. - №1. – P. 75-80.
 175. Manev, H. Clock genes: influencing and being influenced by psychoactive drugs / H. Manev, T. Uz // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2006. – V. 27. - №4. – P. 186–189.
 176. Marechal, E. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: an overview from neurobiology to treatment / E. Maréchal, B. Denoix, E. Thys, D. Crosiers, B. Pickut, P. Cras // *J Neurol*. – 2015. – V. 262. - №1. – P. 7-20.
 177. Marques, A. Impulse control disorders in Parkinson's disease patients with RLS: a cross sectional-study / A. Marques, M. Figorilli, B. Pereira, P. Derost, B. Debilly, P. Beudin, T. Vidal, F. Durif, M.L. Fantini // *Sleep Med*. – 2018. – V. 48. – P. 148-154.

178. Martinez-Martin, P. EuroInf: A multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease / P. Martinez-Martin, P. Reddy, R. Katzenschlager, A. Antonini, A. Todorova, P. Odin, T. Henriksen, A. Martin, D. Calandrella, A. Rizos, N. Bryndum, A. Glad, H.S. Dafsari, L. Timmermann, G. Ebersbach, M.G. Kramberger, M. Samuel, K. Wenzel, V. Tomantschger, A. Storch, H. Reichmann, Z. Pirtosek, M. Trost, P. Svenningsson, S. Palhagen, J. Volkmann, K.R. Chaudhuri // *Mov Disord.* - 2015. – V.30. - №4. – P. 510-6.
179. Martinkova, J. Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas / J. Martinkova, L. Trejbalova, M. Sasikova, J. Benetin, P. Valkovic // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – V. 34. - №5. – P. 179-181.
180. McGuire, V. Association of DRD2 and DRD3 polymorphisms with Parkinson's disease in a multi-ethnic consortium / V. McGuire, S.K. Van Den Eeden, C.M. Tanner, F. Kamel, D.M. Umbach, K. Marder, R. Mayeux, B. Ritz, G.W. Ross, H. Petrovitch, B. Topol, R.A. Popat, S. Costello, A.D. Manthripragada, A. Southwick, R.M. Myers, L.M. Nelson // *J Neurol Sci.* – 2011. – V.307. – №1-2. - P. 22-9.
181. McElroy, S.L. Compulsive buying: a report of 20 cases / S.L. McElroy, P.E. Keck, H.G. Pope, J.M. Smith, S.M. Strakowski // *J Clin Psychiatry.* – 1994. – V. 55. - №6. – P. 242-248.
182. McKeon, A. Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy / A. McKeon, K.A. Josephs, K.J. Klos, K. Hecksel, J.H. Bower, J. Michael Bostwick, J. Eric Ahlskog // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2007. – V.13. - №8. – P. 516–519.
183. Menz, M.M. Sleep deprivation is associated with attenuated parametric valuation and control signals in the midbrain during value-based decision making / M.M. Menz, C. Büchel, J. Peters // *J Neurosci.* – 2012. – V. 32. - №20. – P. 6937–6946.

184. Miwa, H.S. Stereotyped behaviors or punning after quetiapine administration in Parkinson's disease / H. Miwa, S. Morita, I. Nakanishi, T. Kondo // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2004. – V.10. - №3. – P. 177–180.
185. Miyasaki, J.M. Punding prevalence in Parkinson's disease / J.M. Miyasaki, K.Al. Hassan, A.E. Lang, V.Voon // *Mov. Disord.* – 2007. – V. 22. – №8. - P. 1179–1181.
186. Moeller, F.G. Psychiatric aspects of impulsivity / F.G. Moeller, E.S. Barratt, D.M. Dougherty, J.M. Schmitz, A.C. Swann // *The American Journal of Psychiatry.* – 2001. – V. 158. - №11. – P. 1783–93.
187. Moore, T.J. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs / T.J. Moore, J. Glenmullen, D.R. Mattison // *JAMA Intern Med.* – 2014. – V. 174. - №12. – P. 1930-3.
188. Morgante, F. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson's disease / F. Morgante, A. Fasano, M. Ginevrino, S. Petrucci, L. Ricciardi, F. Bove, C. Criscuolo, M. Moccia, A. De Rosa, C. Sorbera, A.R. Bentivoglio, P. Barone, G. De Michele, M.T. Pellecchia, E.M. Valente // *Neurology.* – 2016. – V.87. - №14. – P.1436-1441.
189. Nirenberg, M.J. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use / M.J. Nirenberg, C. Waters // *Mov. Disord.* – 2006. – V.21. - №4. – P. 524–529.
190. Nomura, T. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients / T. Nomura, Y. Inoue, T. Kagimura, Y. Uemura, K. Nakashima // *Sleep Medicine.* – 2011. – V.12. - №7. – P. 711–13.
191. O'Sullivan, S.S. Sleep disturbance and impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease / S.S. O'Sullivan, C.M. Loane, A.D. Lawrence, A.H. Evans, P. Piccini, A.J. Lees // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2011. – V.82. - №6. – P. 620–622.

192. Olson, E.J. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases / E.J. Olson, B.F. Boeve, M.H. Silber // *Brain*. – 2000. – V.123. – Pt.2. – P. 331—339.
193. Ondo, W. Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists / W. Ondo, D. Lai // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2008. – V.14. - №1. – P. 28-32.
194. Parekh, P.K. Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction / P.K. Parekh, A.R. Ozburn, C.A. McClung // *Alcohol*. – 2015. - V.49. - №4. – P. 341–349.
195. Parhami, I. Sleep and gambling severity in a community sample of gamblers / I. Parhami, A. Siani, R.J. Rosenthal, S.Lin, M. Collard, T.W. Fong // *Journal of Addictive Diseases*. – 2012. – V.31. - №1. – P. 67–79.
196. Parish J.M. Violent dreaming and antidepressant drugs: or how paroxetine made me dream that I was fighting Saddam Hussein / J.M. Parish // *J. Clin. Sleep Med*. – 2007. – V.3. - №5. – P. 529-531.
197. Patton, J.H. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale / J.H. Patton, M.S. Stanford, E.S. Barratt // *Journal of clinical psychology*. - 1995. - Vol. 51. - № 6. – P. 768-74.
198. Perez-Lloret, S. Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson's disease / S. Perez-Lloret, M.V. Rey, N. Fabre, F. Ory, U. Spampinato, C. Brefel-Courbon, J.L. Montastruc, O. Rascol // *Clin Neuropharmacol*. – 2012. – V.35. - №6. – P. 261-265.
199. Peterson, E. Pathological gambling: Relation of skin conductance response to dopaminergic neurotransmission and sensation-seeking / E. Peterson, A. Moller, D.J. Doudet, C.J. Bailey, K.V. Hansen, A. Rodell, J. Linnet, A. Gjedde // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2010. – V.20. - №11. – P. 766-775.
200. Peto, V. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures

- / V. Peto, C. Jenkinson, R. Fitzpatrick // J Neurol. – 1998. – V. 245. – Suppl. 1. – P. 10—14.
201. Peto, V. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease / V. Peto, C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, R. Greenhall // Quality Life Res. – 1995. – V.4. – №3. - P. 241–428.
 202. Pezzella, F.R. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease / F.R. Pezzella, C. Colosimo, N. Vanacore, S. Di Rezze, M. Chianese, G. Fabbrini, G. Meco // Mov Disord. – 2005. – V.20. - №1. – P. 77–81.
 203. Phu, A. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients / A.L. Phu, Z. Xu, V. Brakoulias, N. Mahant, V.S. Fung, G.D. Moore, A. Martin, V. Starcevic, M. Krause // J Clin Neurosci. – 2014. – V.21. - №1. – P. 63-66.
 204. Poletti, M. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson's disease: association with dopaminergic drugs / M. Poletti, C. Logi, C. Lucetti, P. Del Dotto, F. Baldacci, A. Vergallo, M. Ulivi, S. Del Sarto, G. Rossi, R. Ceravolo, U. Bonuccelli // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – V.33. - №5. – P. 691–4.
 205. Poletti, M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: the role of personality and cognitive status / M. Poletti, U. Bonuccelli // J Neurol. – 2012. – V.259. -№11. – P. 2269-77.
 206. Pontieri, F.E. Sociodemographic, neuropsychiatric and cognitive characteristics of pathological gambling and impulse control disorders NOs in parkinson's disease / F.E. Pontieri, F. Assogna, C. Pellicano, C. Cacciari, S. Pannunzi, A. Morrone, E. Danese, C. Caltagirone, G. Spalletta // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – V.25. - №1. – P. 69–76.
 207. Pontone, G. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease / G. Pontone, J.R. Williams, S.S. Bassett, L. Marsh // Neurology. – 2006. – V.67. - №7. – P. 1258-61.

208. Peterson, E. Pathological gambling: Relation of skin conductance response to dopaminergic neurotransmission and sensation-seeking / E. Peterson, A. Moller, D.J. Doudet, C.J. Bailey, K.V. Hansen, A. Rodell, J. Linnet, A. Gjedde // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2010. – V.20. - №11. – P. 766-775.
209. Potenza, M.N. Should addictive disorders include non–substance-related conditions? / M.N. Potenza // *Addiction.* – 2006. – V. 101. - Suppl. 1. – P. 142–151.
210. Pourcher, E. Compulsive habits in restless legs syndrome patients under dopaminergic treatment / E. Pourcher, S. Rémillard, H. Cohen // *J Neurol Sci.* – 2010. – V.290. -№1-2. – P. 52–56.
211. Quinn, N. Young onset Parkinson's disease / N. Quinn, P.Critchley, C.D. Marsden // *Mov.Disord.* – 1987. – V.2. - №2. – P. 73– 91.
212. Rabinak, C.A. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease / C.A. Rabinak, M.J. Nirenberg // *Arch Neurol.* - .2010.- V.67. – P. 58-63.
213. Raina, G. Zoophilia and impulse control disorder in a patient with Parkinson's disease / G. Raina, M.G. Cersosimo, F. Micheli // *Journal of Neurology.* – 2012. – V.259. - №5. – P. 969–970.
214. Rao, H. Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease / H. Rao, E. Mamikonyan, J.A. Detre, A.D. Siderowf, M.B. Stern, M.N. Potenza, D. Weintraub // *Mov Disord.* – 2010. – V.25. - №11. – P. 1660-1669.
215. Ratti, P.L. REM and NREM sleep enactment behaviors in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies / P.L. Ratti, M. Terzaghi, B. Minafra, A. Repetto, C. Pasotti, R. Zangaglia, C. Pacchetti, R. Manni // *Sleep Med.* – 2012. – V.13. - №7. – P. 926—932.
216. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_nat_drug_use_survey.pdf (дата обращения: 12.12.2018).

217. Reuter, J. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system / J. Reuter, T. Raedler, M. Rose, I. Hand, J. Glascher, C. Buchel // *NatNeurosci.* – 2005. – V.8. - №2. – P. 147-148.
218. Ricciardi, L. Phenotypic variability of PINK1 expression: 12 years' clinical follow-up of two Italian families / L. Ricciardi, S. Petrucci, A. Guidubaldi, T. Ialongo, L. Serra, A. Ferraris, B. Spanò, M. Bozzali, E.M. Valente, A.R. Bentivoglio // *Mov Disord.* – 2014. – V. 29. - №12. – P.1561–1566.
219. Riley, D.E. Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline / D.E. Riley // *Clin Neuropharmacol.* – 2002. – V.25. - №4. – P. 234–237.
220. Riley, M. Demographic and Clinical Predictors of Trait Impulsivity in Parkinson's Disease Patients / M. Riley, M. Bakeberg, M. Byrnes, A. Jefferson, S. Ghosh, R. Stell, F.L. Mastaglia, D. Hince, R.S. Anderton // *Parkinsons Dis.* – 2018. – 9472120.
221. Rodriguez-Violante, M. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients / M. Rodríguez-Violante, P. González-Latapi, A. Cervantes-Arriaga, A. Camacho-Ordoñez, D. Weintraub // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2014. – V.20. - №8. – P. 907-10.
222. Rohde, K. Impulsive-compulsive behaviours in a German Parkinson's disease outpatient sample / K. Rohde, O. Riedel, U. Lueken, S. Rietzel, M. Fauser, C. Ossig, H. Reichmann, A. Storch // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2013. – V.81. – P. 503-10.
223. Romenets, S.R. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease / S.R. Romenets, J.F. Gagnon, V. Latreille, M. Panniset, S. Chouinard, J. Montplaisir, R.B. Postuma // *Mov Disord.* – 2012. – V. 27. - №8. – P. 996–1003.
224. Rowe, J.B. Parkinson's disease and dopaminergic therapy – differential effects on movement, reward and cognition / J.B. Rowe, L. Hughes, B.C. Ghosh, D. Eckstein, C.H. Williams-Gray, S. Fallon, R.A. Barker, A.M. Owen // *Brain.* – 2008. – V.131. – Pt.8. – P. 2094-2105.

225. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs / G. Rylander // *Psychiatr Neurol Neurochir.* – 1972. – V.75. - №3. – P. 203–212.
226. Rylander, G. Preludin addiction from the clinical and medical-criminological point of view / G. Rylander // *Lakartidningen.* – 1966. – V. 63. - №52. – P. 4973–4980.
227. Sarathchandran, P. Impulse control disorders and related behaviors in Indian patients with Parkinson's disease / P. Sarathchandran, S. Soman, G. Sarma, S. Krishnan, A. Kishore // *Mov Disord.* – 2013. – V.28. - №13. – P. 1901–2.
228. Schenck, C.H. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia / C.H. Schenck, S.R. Bundlie, M.G. Ettinger, M.W. Mahowald // *Sleep.* – 1986. – V.9. – P. 293—308.
229. Schenck, C.H. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP / C.H. Schenck, M.W. Mahowald // *Sleep.* – 2002. – V.25. - №2. – P. 120–38.
230. Scher, J. Patterns and profiles of addiction and drug abuse / J. Scher // *Arch Gen Psychiatry.* – 1966. – V.15. – P. 539–551.
231. Schierring, E. Changes in individual and social behaviour induced by amphetamine and related compounds in monkeys and man. In: E.H. Ellinwood, M.M. Kilbey, editors. Cocaine and other stimulants. New York: Plenum Press, 1977. - p 481–522.
232. Schlüter, T. MAOA-VNTR polymorphism modulates context-dependent dopamine release and aggressive behavior in males / T. Schlüter, O. Winz, K. Henkel, T. Eggermann, S. Mohammadkhani-Shali, C. Dietrich, A. Heinzel, M. Decker, P. Cumming, K. Zerres, M. Piel, F.M. Mottaghy, I. Vernaleken // *Neuroimage.* – 2016. – V. 15. - №125. – P. 378-385.
233. Scullin, M.K. Sleep and impulsivity in Parkinson's disease / M.K. Scullin, A.B. Sollinger, J. Land, C. Wood-Siverio, L. Zanders, R. Lee, A. Freeman, F.C.

- Goldstein, D.L. Bliwise, S.A. Factor // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2013. – V.19. - №11. – P. 991–4.
234. Seedat, S. Pathological gambling behavior: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents / S. Seedat, S. Kesler, D.J. Niehaus, D.J. Stein DJ // *Depress. Anxiety.* – 2000. – V.11. - №4. – P. 185–6.
235. Sensi, M. Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation / M. Sensi, R. Eleopraa, M.A. Cavallo, E. Sette, P. Milani, R. Quatrone, J.G. Capone, V. Tugnoli, M.R. Tola, E. Granieri, P.G. Data // *Parkinsonism and Related Disorders.* – 2004. – V.10, - P. 247–251.
236. Shaffer, H.J. Estimating the prevalence of disorder gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis / H.J. Shaffer, N.M. Hall, J. Vander Bilt // *American Journal of public health.* – 1999. – V.89. - №9. – P. 1369–1376.
237. Shapiro, M.A. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases / M.A. Shapiro, Y.L. Chang, S.K. Munson, M.S. Okun, H.H. Fernandez // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2006. – V.12. - №6. – P. 392–395.
238. Sharma, A. Impulse control disorders and related behaviours (ICD-RBs) in Parkinson's disease patients: Assessment using "Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP)" / A. Sharma, V. Goyal, M. Behari, A. Srivastva, G. Shukla, D. Vibha // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2015. – V.18. - №1. – P. 49–59.
239. Sheikh, J. I. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version / J.I. Sheikh, J.A. Yesavage // *Clinical Gerontologist.* – 1986. – V.5. – P. 165–173.
240. Singh, A. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists / A. Singh, G. Kandimala, R.B. Dewey, P. O'Suilleabhain // *J. Clin. Neurosci.* – 2007. – V.14. – P. 1178–1181.

241. Sixel-Döring, F. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease / F. Sixel-Döring, E. Trautmann, B. Mollenhauer, C. Trenkwalder // *Neurology*. – 2011. – V.77. - №11. – P. 1048– 1054.
242. Smink, F.R. Epidemiology, course, and out-come of eating disorders / F.R. Smink, D. van Hoeken, H.W. Hoek // *Curr Opin Psychiatry*. – 2013. – V.26. – P. 543-548.
243. Solla, P. Dopaminergic-induced paraphilias associated with impulse control and related disorders in patients with Parkinson's disease / P. Solla, A. Cannas, M.G. Marrosu, F. Marrosu // *J Neurol*. – 2012. – V. 259. - №12. – P. 2752-4.
244. Spielberger, C. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. In: C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R.E. Lushene. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.
245. Steeves, T.D. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: A [11C] raclopride PET study / T.D.L. Steeves, J. Miyasaki, M. Zurowski, A.E. Lang, G. Pellecchia, T. Van Eimeren, P. Rusjan, S. Houle, A.P. Strafella // *Brain*. – 2009. – V.132. - Pt 5. – P. 1376-1385.
246. Stiasny-Kolster, K. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument / K. Stiasny-Kolster, G. Mayer, S. Schäfer, J.C. Möller, M. Heinzel-Gutenbrunner, W.H. Oertel // *Mov Disord*. – 2007. – V.22. - №16. – P. 2386-93.
247. T'ellez, C. Addiction to apomorphine: a clinical casecentred discussion / C. T'ellez, M.L. Bustamante, P. Toro, P. Venegas // *Addiction*. – 2006. – V.101. – №11. - P. 1662–1665.
248. Tanaka, K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease / K. Tanaka, K. Wada-Isoe, S. Nakashita, M. Yamamoto, K. Nakashima // *J Neurol Sci*. – 2013. – V.331. - №1–2. – P. 76–80.

249. Tang, J. The frontostriatal circuitry and behavioral complications in PD / J. Tang, A.P. Strafella // *Parkinsonism Related disorders*. – 2012. – V.18. – Suppl. 1. - S104-S106.
250. Taylor, J. Implications of Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease / J. Taylor, G. Pontone // *Neurology Times*. – 2015. – V.32. - №8.
251. Thomas, A. Pathological gambling in Parkinson's disease is reduced by amantadine / A. Thomas, L. Bonanni, F. Gambi, A. Di Iorio, M. Onofrj // *Ann Neurol*. – 2010. – V.68. - №3. – P. 400-4.
252. Titova, N. Personalized Medicine and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease / N. Titova, K.R. Chaudhuri // *Int Rev Neurobiol*. – 2017. – V.134. – P. 1257-1281.
253. Todorova, A. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson's disease: Clinical experience after 3 years' follow-up / A. Todorova, M. Samuel, R.G. Brown, K.R. Chaudhuri // *Clin Neuropharmacol*. – 2015. – V.38. - №4. – P. 132-4.
254. Tomlison, C.L. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease / C.L. Tomlinson, R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray, C.E. Clarke // *Movement Disorders*. – 2005. – V.25. - №15. – P. 2649-2653.
255. Trenkwalde, C. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2 / C. Trenkwalder, R. Kohnen, B. Högl, V. Metta, F. Sixel-Döring, B. Frauscher, J. Hülsmann, P. Martinez-Martin, K.R. Chaudhuri // *Mov Disord*. – 2011. – V.26. - №4. – P. 644-52.
256. Uitti, R.J. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy / R.J. Uitti, C.M. Tanner, A.H. Rajput, C.G. Goetz, H.L. Klawans, B. Thiessen // *Clin. Neuropharmacol*. – 1989. – V.12. – №5. - P. 375–383.
257. Valenca, G. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease / G.T. Valença, P.G. Glass, N.N. Negreiros, M.B. Duarte, L.M. Ventura, M. Mueller, J. Oliveira-Filho // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2013. – V.19. - №7. – P. 698-700.

258. Vela, L. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study / L. Vela, J.C. Martínez Castrillo, P. García Ruiz, C. Gasca-Salas, Y. Macías Macías, E. Pérez Fernández, I. Ybot, E. Lopez Valdés, M.M. Kurtis, I.J. Posada Rodriguez, M. Mata, C. Ruiz Huete, M. Eimil, C. Borrue, J. Del Val, L. López-Manzanares, A. Rojo Sebastian, R. Marasescu // *J Neurol Sci.* – 2016. – V.15. - №368. – P. 150-4.
259. Visser, M. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC / M. Visser, D. Verbaan, S.M. van Rooden, A.M. Stiggelbout, J. Marinus, J.J. van Hilten // *Mov Disord.* – 2007. – V.22. - №15. – P. 2221-8.
260. Vitale, C. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease / C. Vitale, G. Santangelo, L. Trojano, F. Verde, M. Rocco, D. Grossi, P. Barone // *Mov Disord.* – 2011. – V.26. - №5. – P. 830–6.
261. Volkow, N.D. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction / N.D. Volkow, G.J. Wang, F. Telang, J.S. Fowler, J. Logan, A.R. Childress, M. Jayne, Y. Ma, C. Wong // *The Journal of neuroscience.* – 2006. – V.26. - №24. – P. 6583-6588.
262. Volkow, N.D. Dopamine in drug abuse and addiction: Results of imaging studies and treatment implications / N.D. Volkow, J.S. Fowler, G.J. Wang, J.M. Swanson, F. Telang // *Arch Neurol.* – 2007. – V.64. - №11. – P. 1575-1579.
263. Voon, V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease / V. Voon // *Mov Disord.* – 2004. – V. 19. – P. 367-370.
264. Voon, V. Dopamine agonists and risk: Impulse control disorders in Parkinson's disease / V. Voon, J. Gao, C. Brezing, M. Symmonds, V. Ekanayake, H. Fernandez, R.J. Dolan, M. Hallett // *Brain: A Journal of Neurology.* – 2011. – V.134. – Pt. 5. – P. 1438-1446.
265. Voon, V. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson's disease / V. Voon, T. Thomsen, J.M. Miyasaki, M. de

- Souza, A. Shafro, S.H. Fox, S. Duff-Canning, A.E. Lang, M. Zurowski // Arch Neurol. – 2007. – V.64. - №2. – P. 212-6.
266. Voon, V. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a multicenter case-control study / V. Voon, M. Sohr, A.E. Lang, M.N. Potenza, A.D. Siderowf, J. Whetteckey, D. Weintraub, G.R. Wunderlich, M. Stacy // Ann Neurol. – 2011. – V. 69. - №6. – P. 986–996.
267. Voon, V. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease / V. Voon, S.H. Fox // Arch Neurol. – 2007. – V.64. - №8. – P. 1089-1096.
268. Voon, V. Parkinson's disease: Impulsive choice-Parkinson disease and dopaminergic therapy / V. Voon, J.W. Dalley // Nat Rev Neurol. – 2011. – V.7. - №10. – P. 541-542.
269. Voon, V. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease/ V. Voon, K. Hassan, M. Zurowski, M. de Souza, T. Thomsen, S. Fox, A.E. Lang, J. Miyasaki // Neurology. – 2006. – V.67. - №7. – P. 1254-1257.
270. Vriend, C. Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease / C. Vriend, A.H. Nordbeck, J. Booij, Y.D. van der Werf, T. Pattij, P. Voorn, P. Raijmakers, E.M. Foncke, E. van de Giessen, H.W. Berendse, O.A. van den Heuvel // Mov Disord. – 2014. – V.29. - №7. – P. 904–11.
271. Wallace, J.M. Tobacco, alcohol, and illicit drug use: racial and ethnic differences among U.S. high school seniors, 1976-2000 / Jr. J.M. Wallace, J.G. Bachman, P.M. O'Malley, L.D. Johnston, J.E. Schulenberg, S.M. Cooper // Public Health Rep. – 2002. – V.117. - Suppl. 1. – P. S67–S75.
272. Walsh, R.A. Multiple impulse control disorders developing in Parkinson's disease after initiation of amantadine / R.A. Walsh, A.E. Lang // Mov Disord. – 2012. – V.27. №2.– P. 326-327.

273. Wang, X.P. A survey of impulse control disorders in Parkinson's disease patients in Shanghai area and literature review / X.P. Wang, M. Wei, Q. Xiao // *Translational Neurodegeneration*. – 2016. – V.5. – P. 4.
274. Weintraub, D. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson's disease in cross-sectional study / D. Weintraub, M. Sohr, M.N. Potenza, A.D. Siderowf, M. Stacy, V. Voon, J. Whetteckey, G.R. Wunderlich, A.E. Lang // *Ann Neurol*. – 2010. – V.68. - №6. – P. - 963-8.
275. Weintraub, D. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease / D. Weintraub, A.D. Siderowf, M.N. Potenza, J. Goveas, K.H. Morales, J.E. Duda, P.J. Moberg, M.B. Stern // *Arch Neurol*. – 2006. – V.63. - №7. – P. 969-73.
276. Weintraub, D. Clinical Spectrum of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease / D. Weintraub, A.S. David, A.H. Evans, J.E. Grant, M. Stacy // *Mov. Disord*. – 2015. – V.30. - №2. – P. 121-127.
277. Weintraub, D. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease / D. Weintraub, M.J. Nirenberg // *Neurodegener Dis*. – 2002. – V.11. - №2. – P. 63-71.
278. Weintraub, D. Impulse control and related disorders in PD / D. Weintraub, D.O. Claassen // *Int Rev Neurobiol*. – 2017. – V.133. – P. 679-717.
279. Weintraub, D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients / D. Weintraub, J. Koester, M.N. Potenza, A.D. Siderowf, M. Stacy, V. Voon, J. Whetteckey, G.R. Wunderlich, A.E. Lang // *Arch Neurol*. – 2010. – V.67. - №5. – P. 589-95.
280. Weintraub, D. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale / D. Weintraub, E. Mamikonyan, K. Papay, J.A. Shea, S.X. Xie, A. Siderowf // *Movement Disorders*. - 2012. - V.27. - №2. - P. 242–247.
281. Weintraub, D. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo parkinson's disease: a case-control study / D. Weintraub, K. Papay, A.

- Siderowf, Parkinson's Progression Markers Initiative // *Neurology* – 2013. – V.80. - №2. – P. 176–80.
282. Weintraub, D. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease / D. Weintraub, S. Hoops, J.A. Shea, K.E. Lyons, R. Pahwa, E.D. Driver-Dunckley, C.H. Adler, M.N. Potenza, J. Miyasaki, A.D. Siderowf, J.E. Duda, H.I. Hurtig, A. Colcher, S.S. Horn, M.B. Stern, V. Voon // *Movement Disorders*. – 2009. – V.24. - №10. – P. 1461–1467.
283. Weiss, H.D. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson's disease/ H.D. Weiss, L. Marsh // *Neurol Clin Pract*. – 2012. – V.2. – P. 267-274.
284. Wolz, M. Chocolate consumption is increased in Parkinson's disease. Results from a self-questionnaire study / M. Wolz, A. Kaminsky, M. Löhle, R. Koch, A. Storch, H. Reichmann // *J Neurol*. – 2009. – V. 256. - №3. – P. 488-92.
285. Wong, S.H. Internet gambling and other pathological gambling in Parkinson's disease: a case series / S.H. Wong, Z. Cowen, E.A. Allen, P.K. Newman // *Mov Disord*. – 2007. – V.22. - №4. – P. 591-3.
286. Wong, S.H. Pathological gambling in Parkinson's disease/ Wong S.H, Steiger M.J. // *BMJ*. -2007. – V.334. - №7598. – P. 810-1.
287. Yoo, S.S. The human emotional brain without sleep-a prefrontal amygdala disconnect / S.S. Yoo, N. Gujar, P. Hu, F.A. Jolesz, M.P. Walker // *Curr Biol*. – 2007. – V.17. - №20. - R877–R878.
288. Zabetian, C.P. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus / C.P. Zabetian, G.M. Anderson, S.G. Buxbaum, R.C. Elston, H. Ichinose, T. Nagatsu, K.S. Kim, C.H. Kim, R.T. Malison, J. Gelernter, J.F. Cubells // *Am J Hum Genet*. – 2001. - V.68. - №2.- P.515-522.
289. Zhang, J.P. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis / J.P. Zhang, T. Lencz, A.K. Malhotra // *Am J Psychiatry*. – 2010. – V.167. - №7. – P. 763-772.

290. Zhang, Y. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients / Y. Zhang, A.Q. He, L. Li, W. Chen, Z.G. Liu // BMC Neurol. – 2017. – V.17. - №1. – P. 98.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ИКР – импульсивно-компульсивные расстройства

ДДС – дофаминовый дизрегуляционный синдром

ОНП - одонуклеотидные полиморфизмы

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

DBS – Deep Brain Stimulation – глубокая стимуляция мозга

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

РПБДГ – расстройства сна в фазу с быстрым движением глаз

СБН – синдром беспокойных ног

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ППП – противопаркинсонические препараты

ГШД – гериатрическая шкала депрессии

РТ – реактивная тревожность

ЛТ – личностная тревожность

Mean +Std Dev – среднее значение + среднеквадратическое отклонение

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

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

BDNF - brain – derived neurotrophic factor - Молекулярный нейротрофический фактор мозга