

На правах рукописи

ВЕРЕЮТИНА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
НА РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук и Окружном неврологическом отделении на базе Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Поликлиника № 26» Южного административного округа города Москвы

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

Орлова Ольга Ратмировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней, Государственное образовательное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Боголепова Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное образовательное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится 12 ноября 2013 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80.

Автореферат разослан «___» октября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Е.В.Гнедовская

Общая характеристика работы

Актуальность научного исследования

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, основные проявления которого обусловлены поражением дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции среднего мозга (Яхно, 1994; Голубев и др., 1999). Заболевание сопровождается неуклонной инвалидизацией, ограничением трудоспособности и самообслуживания. БП относится к числу наиболее распространенных в неврологии и встречается в среднем с частотой 100–150 на 100 000 населения (Вейн и др., 2002; Левин, Докадина, 2005). При этом БП является возраст-зависимой патологией: заболевание манифестирует в среднем в 50–65 лет, а распространенность в старших возрастных группах может достигать 1–2% населения и более (Вендрова и др., 2002; Karsten, 2007).

Классическими двигательными проявлениями БП являются брадикинезия, ригидность, дрожание и постуральные расстройства. Однако помимо нарушений моторики при БП широко представлены разнообразные не двигательные (немоторные) изменения – диссомнические, сенсорные, вегетативные, а также расстройства со стороны высших психических функций (поведенческие, когнитивные, эмоционально-аффективные, психотические). Они могут возникать задолго до появления типичных двигательных расстройств и играют существенную диагностическую роль (Иллариошкин и др., 2013; Tetrud, 1991; Chaudhuri et al., 2006; Poewe, 2008). В последние годы немоторным проявлениям БП придается большое медико-социальное значение, поскольку в ряде случаев они снижают качество жизни пациентов даже в большей степени, чем двигательные расстройства (Нодель, Яхно, 2008; Uc et al., 2012). Отдельные немоторные проявления, такие как депрессия, апатия, раннее развитие деменции, в сочетании с поздним возрастом дебюта симптомов и преобладанием в клинике акинетико-ригидного синдрома, могут служить предикторами быстрого течения заболевания и преждевременной тяжелой инвалидизации и смертности (Федорова и др., 2006; Guttman et al., 2003). Особое значение имеет изучение немоторных и, в первую очередь, нейропсихологических проявлений на ранних стадиях БП, поскольку в дебюте заболевания возможности их коррекции максимальны, а анализ частоты и

структуры этих проявлений у пациентов с самой начальной стадией БП может помочь в разработке маркеров латентной фазы нейродегенеративного процесса при данном заболевании.

Последние несколько десятилетий изменили представления о возможностях фармакотерапии БП. Ее основой остаются дофаминергические средства (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы ферментов метаболизма леводопы), но характерной чертой стало внедрение новых форм этих соединений, обеспечивающих возможность проведения постоянной дофаминергической стимуляции (Lees, 2002; Poewe et al., 2010; Rascol et al., 2011). Все указанные средства, однако, обладают сравнительно коротким, ограниченным эффектом (компенсирующая терапия) и воздействуют в основном на двигательную сферу пациента, не влияя при этом они на течение болезни (Голубев и др., 1999; Левин, Федорова, 2012). Нерешенной остается задача предотвращения дальнейшей гибели дофаминовых нейронов среднего мозга (нейропротекция).

Одной из значимых перспектив в лечении БП, как и других нейродегенеративных заболеваний, является использование разнообразных пептидных соединений, обладающих широким спектром регуляторных и нейропротективных функций (Ашмарин и др., 1999; Гомазков, 2004; 2005; Крупина, Хлебникова, 2010). В этой связи новые возможности влияния на естественное течение БП связаны с применением недавно разработанного отечественного пептидного препарата селанк. Селанк является синтетическим гептапептидом, обладающим анксиолитическим и одновременно – отчетливым прокогнитивным эффектом (Зозуля и др., 2008; Телешова и др., 2010; Seredenin et al., 2000). Результаты 5-летних исследований препарата при различных формах тревожных и нейродегенеративных расстройств в клинике и эксперименте весьма благоприятны, но оценка эффектов селанка на самых ранних стадиях БП ранее не проводилась.

Цель исследования – оценка клинических особенностей эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений на ранних стадиях развития БП и анализ возможностей их коррекции при курсовом применении нового пептидного препарата селанк.

Задачи научного исследования

1. Изучение характера и выраженности эмоционально-аффективных нарушений на ранних стадиях БП и их взаимосвязи с различными клиническими формами заболевания.
2. Изучение характера и выраженности когнитивных нарушений на ранних стадиях БП, а также их взаимосвязи с расстройствами в аффективной сфере при различных клинических формах заболевания.
3. Сопоставление спектра эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП с фенотипически близким экстрапирамидным заболеванием – эссенциальным тремором (ЭТ).
4. Клиническое исследование эффективности лекарственного препарата селанк у больных с эмоционально-аффективными и когнитивными расстройствами на ранних стадиях БП при различных формах заболевания – акинетико-ригидной, дрожательной и смешанной.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений и их влияние на качество жизни у пациентов с наиболее ранними стадиями БП, а также сопоставление данных, полученных при различных клинических формах паркинсонизма, с фенотипически близким экстрапирамидным заболеванием – ЭТ.

Установлено, что ранние стадии БП характеризуются развитием совокупности нейропсихологических нарушений: у 84% пациентов выявляются легкие либо умеренные депрессивные симптомы, у 100% – повышение уровня личностной и реактивной тревожности, у 20% – нейродинамические когнитивные расстройства, не затрагивающие общий уровень интеллекта. Выявляемые нарушения в аффективной и когнитивной сферах статистически значимо преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания и влияют на показатели качества жизни. Напротив, отличительной чертой ЭТ является сохранность высших мозговых функций.

Впервые показан статистически значимый положительный эффект нового гектапептидного препарата селанка при курсовом лечении в отношении основных аффективных и когнитивных нарушений, выявленных у пациентов с ранними

стадиями БП. Установлено, что достигаемый эффект стабилен на протяжении, как минимум, двух недель после окончания терапии селанком.

Практическая значимость

В работе обоснована практическая необходимость детальной оценки нейропсихологического статуса у пациентов с начальными стадиями БП. Выявление ранних признаков развития депрессивно-тревожной симптоматики и когнитивного снижения имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение и может способствовать оптимизации комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий при различных формах БП.

Доказанная способность селанка уменьшать выраженность нейропсихологических расстройств, его положительное влияние на качество жизни и хорошая переносимость позволяют рекомендовать включение данного пептидного препарата в качестве ценного и патогенетически обоснованного дополнительного лекарственного средства в комплексную терапию БП у пациентов с ранними стадиями заболевания.

Реализация результатов работы

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическую работу неврологических отделений ФГБУ «НЦН» РАМН и ОНО ФГБУ Городская поликлиника № 26 ЮАО г. Москвы. Основные научно-практические положения диссертации используются при проведении школ для пациентов с паркинсонизмом.

Положения, выносимые на защиту:

1. В начальных стадиях БП с высокой частотой выявляются легкие либо умеренно выраженные депрессивные и тревожные нарушения, а также когнитивные расстройства нейродинамического характера, не достигающие степени деменции и существенно влияющие на качество жизни пациентов. Обнаруженные нарушения преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания, тогда как дрожательная форма БП является более благоприятной по своему влиянию на интеллектуальную сферу.

2. В группе сравнения у пациентов с ЭТ аффективные симптомы выявляются достоверно реже по сравнению с БП и носят легкий характер, а

значимые когнитивные расстройства отсутствуют. В связи с этим выявление ранних признаков развития депрессивно-тревожной симптоматики и когнитивного снижения имеет важное дифференциально-диагностическое значение в рамках наиболее распространенных экстрапирамидных заболеваний и может свидетельствовать в пользу БП.

3. Курсовое 3-недельное применение у пациентов с ранними стадиями БП нового отечественного пептидного препарата селанка приводит к статистически значимому улучшению аффективных и когнитивных показателей, а также показателей качества жизни, временная динамика которых определяется клинической формой заболевания. Достигнутый эффект стабилен на протяжении, как минимум, двух недель после окончания терапии, что с учетом хорошей переносимости изучаемого препарата обосновывает использование повторных курсов интраназального введения селанка в комплексной терапии начальных проявлений БП.

Протокол диссертационного исследования «Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона и возможности их коррекции» был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол №01/10 от 19.01.2010 г.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических, нейрохирургического, научно-консультативного отделений, отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН 12.09.2013 г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на I Национальном конгрессе «Болезнь Паркинсона и расстройства движений» (Москва, 2008), II Национальном конгрессе «Болезнь Паркинсона и расстройства движений» (Москва, 2011), научной конференции «Физиологическая активность регуляторных пептидов» (Москва, 2010), конференции «Актуальные вопросы внебольничной медицинской помощи» (Москва, 2012 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для размещения научных публикаций. Получен патент на изобретение № 2450822 «Применение гептапептида для лечения болезни Паркинсона» от 20.05.2012 г.

Личный вклад

Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов в процессе амбулаторно проводимой терапии, рекомендованной в дальнейшем к проведению повторных курсов, проведено детальное динамическое наблюдение за больными в виде еженедельного тестирования их с помощью набора специфических шкал. Выполнена последующая статистическая и аналитическая обработка и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 13 рисунками. Список литературы включает 224 источника, в том числе 70 отечественных и 154 иностранных.

Содержание работы

Характеристика пациентов и методов исследования

Пациенты. В настоящее исследование были включены 60 пациентов с начальной стадией БП (по 20 человек с каждой формой болезни – акинетико-ригидной, дрожательной и смешанной), что соответствовало стадиям 1–2 по функциональной шкале Хен–Яра (таб. 1). Диагноз БП ставился на основании общепринятых международных критериев диагностики Hughes et al. (1992).

В группу вошли 39 (65%) мужчин и 21 (35%) женщин, в том числе:

- акинетико-ригидная форма – 14 мужчин и 6 женщин;
- дрожательная форма – 12 мужчин и 8 женщин;
- смешанная форма – 13 мужчин и 7 женщин.

У большинства обследованных больных (90%) диагноз БП был выставлен впервые. Возраст больных на момент осмотра составил $59,0 \pm 4,0$ лет (разброс значений – от 57 до 62 лет), возраст дебюта симптомов – $56,0 \pm 4,6$ лет.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика обследованных пациентов с разными формами болезни Паркинсона в начальных стадиях.

Формы болезни	Показатели				
	Возраст (годы)	Возраст начала (годы)	Длительность болезни (годы)	Тяжесть симптомов по UPDRS (баллы)	Пол (м/ж)
Дрожательная	59,0 [58; 62]	55,0 [51; 61]	5,0 [4,0; 7,0]	20,0 [18; 36]	12/8
Акинетико-ригидная	58,0 [57; 62]	56,0 [52; 63]	4,0 [3,5; 5,5]	27,0 [18; 39]	14/6
Смешанная	58,0 [58; 61]	57,0 [51; 65]	4,5 [4,0; 6,5]	25,0 [16; 37]	14/6
Вся группа БП	59,0 [57; 62]	56,0 [51; 65]	5,0 [3,5; 7,0]	27,0 [16; 39]	40/20

Тяжесть симптоматики по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) составила $35,0 \pm 22,0$ баллов (от 13 до 57).

В качестве группы сравнения обследованы 20 пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ), включая 9 мужчин и 11 женщин. Возраст больных на момент осмотра составил $53,7 \pm 9,0$ лет (45–60). У большинства больных диагноз ЭТ был

выставлен впервые. Критериями включения были: клинические симптомы «достоверного» ЭТ по критериям Tremor Investigation Group (Findley, Koller, 1995), информированное добровольное согласие больного, возраст пациентов до 65 лет.

Нейропсихологическое обследование. Всем больным, помимо неврологической оценки состояния, проводилось нейропсихологическое тестирование для выявления личностной и реактивной тревожности, депрессивной симптоматики, интеллектуально-мнестических нарушений, а также анализ уровня мотивации к улучшению своего самочувствия и оценка качества жизни. И использованные шкалы и опросники:

1. Функциональная шкала Хен и Яра (Hoehn, Jahr, 1967) в модификации Lindvall et. al. (1989), предназначенная для оценки степени тяжести болезни Паркинсона. В исследуемой группе у 31 пациента диагностирована функциональная стадия 1, у 16 – стадия 1,5 и у 13 пациентов – стадия 2.

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

3. Опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory) (Beck et al., 1961).

4. Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton, 1959).

5. Шкала Спилбергера – определение уровень ситуативной и личностной тревожности (State-Trait Anxiety Inventory) (Spielberger et al., 1970).

6. Серия тестов для оценки функции лобных долей головного мозга – Батарея лобных тестов (Frontal Assessment Battery) (Dubois et al., 1999).

7. Минимальная шкала оценки умственного состояния – MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein et al., 1975).

8. Опросник когнитивной недостаточности (Cognitive Failures Questionnaire) (Broadbent et al., 1983).

9. Восстановление локуса контроля (Recovery Locus of Control) – опросник разработан как инструмент косвенной оценки уровня мотиваций больного к восстановлению (Patridge, Johnstone, 1989).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США).

2. Результаты и обсуждение

2.1. Структура нейропсихологических нарушений на ранней стадии болезни Паркинсона и качество жизни

Эмоционально-аффективная сфера у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. У большинства обследованных больных с начальными стадиями БП (44 пациента из 60, 73,3%) выявлена депрессивная симптоматика разной степени выраженности, представленная повышенным чувством вины, беспомощностью, раздражительностью, снижением способности получать удовольствие, а также суицидальными мыслями без суицидальных намерений (последнее – в 5% случаев с выявленной депрессивной симптоматикой). Если такие симптомы, как бессонница, общая слабость или быстрая утомляемость, наблюдались и у недепрессивных больных на начальной стадии БП, то жалобы на безнадежность, неудовлетворенность жизнью, отсутствие бодрости и печаль свидетельствовали уже о формировании депрессии в структуре заболевания.

Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека (таблица 2) варьировала от 4 до 34 баллов, средняя оценка – $27,0 \pm 8,5$ баллов. Как видно на рисунке 1, у 26 пациентов с начальными стадиями БП выявлялась депрессия легкой степени (45% от общего числа обследуемых), у 15 (25%) – умеренная, у 3 (4%) больных – выраженная. У 16 (26%) оценка по шкале Бека составляла не более 10 баллов (что соответствует отсутствию депрессии).

Таблица 2. Общая характеристика эмоционально-аффективной сферы у пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона.

		Среднее значение (баллы)	Разброс значений (баллы)
Шкала Бека		$27,0 \pm 8,5$	4 – 34
Шкала депрессии Гамильтона		$11,1 \pm 4,6$	6 – 18
Шкала тревожности Спилбергера	реактивная тревожность	$38,1 \pm 7,9$	18 – 44
	личностная тревожность	$40,3 \pm 8,6$	30 – 49

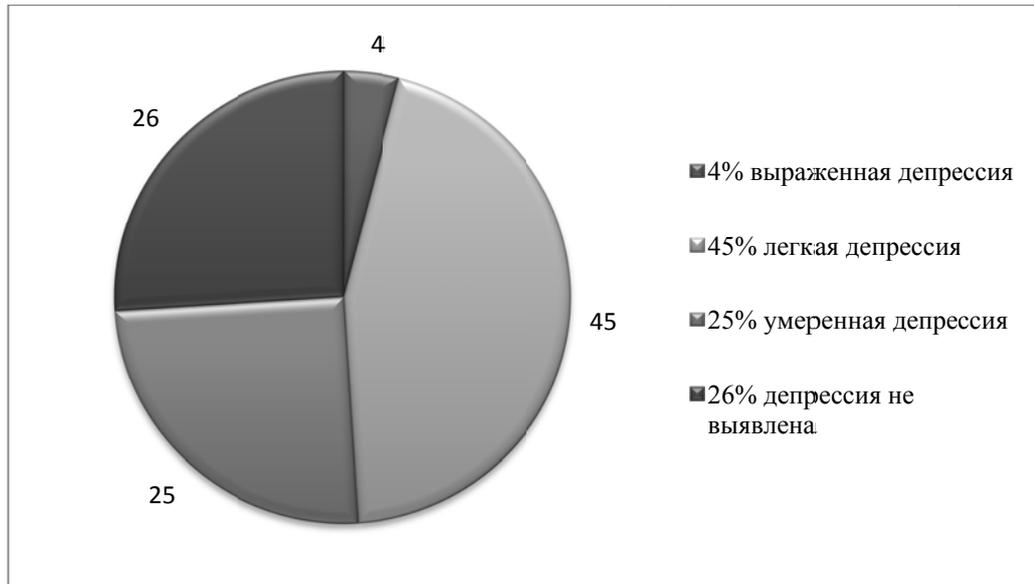


Рисунок 1. Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона.

Оценка депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона в обследованной группе пациентов варьировала от 6 до 18 баллов (в среднем $11,1 \pm 4,6$ баллов). Распределение больных с начальными стадиями БП по степеням тяжести депрессии по данной шкале было сходным со шкалой Бека.

Таблица 3. Выраженность депрессивной и тревожной симптоматики у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания.

		Дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма	Смешанная форма
Шкала Бека (баллы)		$25,5 \pm 8,2$	$32,0 \pm 8,5^*$	$28,5 \pm 8,2$
Шкала депрессии Гамильтона (баллы)		$9,0 \pm 4,2^*$	$13,0 \pm 4,6^*$	$12,0 \pm 5,3^*$
Шкала тревожности Спилбергера (баллы)	реактивная тревожность	$31,3 \pm 6,4$	$41,8 \pm 3,9^*$	$40,3 \pm 3,7^*$
	личностная тревожность	$33,4 \pm 7,9$	$42,8 \pm 4,4^*$	$40,7 \pm 3,8^*$

Примечание: * – достоверность различий при сравнении выраженности депрессивной и тревожной симптоматики при дрожательной форме с группами акинетико-ригидной и смешанной форм БП ($p < 0,05$).

Нами был проведен анализ выраженности аффективных нарушений в зависимости от клинической формы БП (таб. 3). Данный анализ показал, что депрессия статистически значимо чаще встречается у пациентов с акинетико-ригидной или смешанной формами первичного паркинсонизма по сравнению с дрожательной формой заболевания ($p < 0,05$). При этом смешанная форма БП характеризовалась «промежуточными» показателями депрессивных изменений по сравнению с двумя другими четко очерченными фенотипами болезни.

В исследовании была отмечена взаимосвязь развития депрессии на начальной стадии БП с женским полом: у пациентов-женщин показатели шкалы депрессии Бека составили $29 \pm 3,2$ баллов, у мужчин – $22 \pm 4,6$ баллов (полученные гендерные различия статистически значимы, $p < 0,05$).

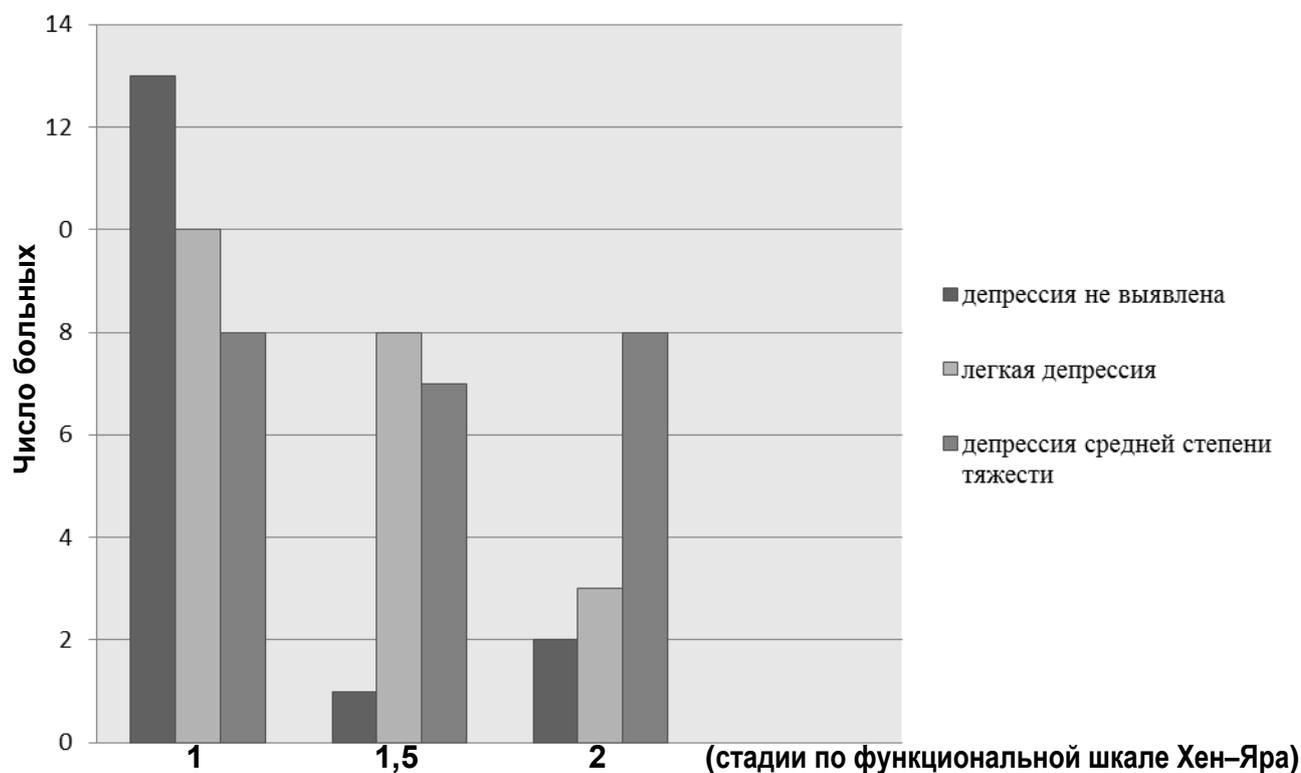


Рисунок 2. Выраженность депрессивной симптоматики у обследованных пациентов в зависимости от стадии (тяжести) заболевания по функциональной шкале Хен-Яра.

Для уточнения генеза депрессии и, в частности, для оценки ее взаимосвязи с течением заболевания нами был проведен анализ выраженности депрессивных изменений по стадиям БП (в соответствии с функциональной шкалой Хен-Яра). Как видно на рисунке 2, в наиболее ранней стадии БП (стадия 1) депрессия чаще

всего не выявляется или преобладают преимущественно легкие ее формы. В то же время по мере прогрессирования патологического процесса (от функциональной стадии 1,5 к стадии 2) частота депрессии и выраженность ее проявлений постепенно нарастают.

По результатам опроса родственников больных, у 27 пациентов из 44 с зарегистрированной депрессией признаки депрессивного фона имели место за 5–7 лет до манифестации симптомов паркинсонизма.



Рисунок 3. Оценка тревожности по шкале Спилбергера. В левой части диаграммы – личностная тревожность, в правой – реактивная тревожность.

С помощью шкалы Спилбергера определялся уровень реактивной и личностной тревожности. Соответствующие нарушения различной степени выраженности были выявлены у всех обследованных пациентов с начальными стадиями БП. Оценка реактивной тревожности по данной шкале в целом по группе пациентов с начальными стадиями БП варьировала от 18 до 44 баллов (среднее значение $38,0 \pm 7,9$), личностной – от 30 до 49 баллов ($40,3 \pm 8,6$). Как видно на рисунке 3, у 27 (45%) пациентов отмечался низкий уровень реактивной тревожности, у 25 (41%) – умеренный, у 8 (14%) больных – высокий. При оценке личностной тревожности низкий уровень тревожности отмечался у 10 (17%) больных, умеренный – у 31 (51%) и высокий – у 19 (32%). Уровень личностной тревожности как в среднем по группе БП, так и при всех отдельных формах БП, был несколько выше, чем уровень реактивной тревожности. Кроме того, отмечена статистически значимо большая выраженность личностной и реактивной

тревожности у пациентов с акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания по сравнению с дрожательной формой ($p < 0,05$).

При оценке уровня тревожной симптоматики по шкале Цунга (таб. 4) отмечается ее преобладание при акинетико-ригидной форме БП. Как и при оценке выраженности тревоги по шкале Спилбергера, сравнение показателей при отдельных формах БП по шкале Цунга выявило статистически значимо большую тяжесть тревожной симптоматики у пациентов с акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания по сравнению с дрожательной формой ($p < 0,05$).

Таблица 4. Уровень тревожной симптоматики у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания (шкала тревоги Цунга).

Формы болезни Паркинсона					
Дрожательная		Акинетико-ригидная		Смешанная	
среднее (баллы)	станд. отклонение	среднее (баллы)	станд. отклонение	среднее (баллы)	станд. отклонение
45,85	20,35	65,85*	11,38	65,45*	11,07

Примечание: * – достоверность различий при сравнении выраженности тревожной симптоматики у пациентов с дрожательной формой БП с группами акинетико-ригидной и смешанной форм ($p < 0,05$).

Для оценки мотивации к реабилитации и желания больного интегрироваться в общество здоровых людей использовалась шкала «Определение локуса контроля». Она дает представление о том, насколько пациент считает себя контролирующим свою жизнь в разных ее областях, в том числе и в вопросах, связанных со здоровьем. Как видно из таблицы 5, уровень мотивации к реабилитации можно расценить как умеренный (максимальный возможный балл по данной шкале – 36). Конкретные показатели по данной шкале статистически значимо не различались между группами пациентов с разными формами БП.

С целью анализа восприятия аффективных состояний нами использовался метод узнавания эмоциональных состояний, изображенных на картинке (Изард, 1980). В результате проведенного тестирования у пациентов с начальной стадией

БП каких-либо нарушений восприятия аффективных состояний выявлено не было.

Таблица 5. Уровень мотивации к реабилитации у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания (определение локуса контроля).

Формы болезни Паркинсона					
Дрожательная		Акинетико-ригидная		Смешанная	
среднее (баллы)	станд. отклонение	среднее (баллы)	станд. отклонение	среднее (баллы)	станд. отклонение
28,35	2,18	29,20	2,12	29,35	2,13

Когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. В результате проведенного исследования, включавшего комплексную оценку когнитивной сферы с применением серии международных валидированных шкал, наличие интеллектуально-мнестических расстройств было выявлено у 20% больных с начальными стадиями БП (12 пациентов из 60 обследованных). Значительное большинство выявленных случаев когнитивных нарушений приходилось на группу больных с акинетико-ригидной формой заболевания – 9 пациентов из 12; еще у 2 больных с выявленными когнитивными нарушениями была диагностирована смешанная форма БП и лишь в одном случае – дрожательная форма. Во всех случаях изменения носили характер умеренных или легких когнитивных расстройств (таблица 6).

Таблица 6. Общая характеристика когнитивной сферы у пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона.

	Среднее значение (баллы)	Разброс значений (баллы)
Шкала MMSE	28,05 ± 2,00	26 – 30
Батарейка лобных тестов	16,75 ± 1,79	15 – 18
Опросник «когнитивные неудачи»	30,08 ± 11,06	23 – 42

Нами был проведен анализ выраженности когнитивных нарушений в зависимости от клинической формы БП – дрожательной, акинетико-ригидной или смешанной (таблица 7). Проведенный анализ показал, что по всем трем использованным когнитивным шкалам наилучшие показатели, близкие к норме, были характерны для дрожательной формы, наихудшие – для акинетико-ригидной; различие между данными формами оказалось статистически значимым ($p < 0,01$). Аналогично тому, как это имело место при оценке аффективной сферы, смешанная форма БП характеризовалась «промежуточными» показателями расстройств когнитивных функций по отношению к дрожательной и акинетико-ригидной формам.

Таблица 7. Выраженность когнитивных нарушений у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания.

	Дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма	Смешанная форма
Тест MMSE (баллы)	28,45±2,24*	27,65±2,08	28,10±2,20
Батарея лобных тестов (баллы)	17,25±1,59*	16,25±1,89	16,89±1,39
Опросник «когнитивные неудачи» (баллы)	30,15±13,69	31,45±7,94	30,89±7,21

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении групп пациентов с дрожательной и акинетико-ригидными формами БП.

На следующем этапе анализа нами была проведена оценка модальности (качественного характера) выявляемых на ранней стадии БП когнитивных нарушений. С этой целью в рамках использованных психометрических шкал были выделены подпункты, преимущественно характеризующие состояние 1–3-го структурно-функциональных блоков головного мозга (по А.Р. Лурии). При этом:

- для выявления *нейродинамических* расстройств использовались разделы Батареи лобных тестов «концептуализация» (максимальный балл в данном субтесте – 3) и «беглость речи» (максимальный балл – 3, более 9 слов в мин);
- для выявления *операциональных* расстройств исследовались модально-

специфические параметры двигательной памяти (один из разделов Батареи лобных тестов – «динамический праксис», норма – 3 балла);

- для выявления *регуляторных* расстройств (формирование целей и программ деятельности) использовались разделы Батареи лобных тестов «простая реакция выбора» (максимальный балл в субтесте – 3) и «усложненная реакция выбора» (максимальный балл – 3).

Таблица 8. Синдромы когнитивных расстройств у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания.

	Нейродинамические расстройства		Операционные расстройства	Регуляторные расстройства	
	концептуализация	беглость речи		простая реакция выбора	усложненная реакция выбора
Дрожательная форма	2,40±0,43*	2,39±0,51*	2,80±0,19	2,80±0,17	2,60±0,38
Акинетико-ригидная форма	2,08±0,92	1,92±0,89	2,75±0,24	2,75±0,23	2,58±0,41
Смешанная форма	2,21±0,71	2,01±0,90	2,78±0,21	2,78±0,21	2,60±0,36

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении групп пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формами.

Как видно из таблицы 8, у большинства обследованных больных БП на ранней стадии заболевания выявлялись когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера, тогда как операционные и регуляторные расстройства были выражены значительно меньше. При этом различия между дрожательной формой (наиболее благоприятной) и акинетико-ригидной формой БП для нейродинамических расстройств оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). Основные затруднения вызвали пробы на концептуализацию, беглость речи и усложненную реакцию выбора.

Качество жизни у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. Исследование качества жизни проводилось с помощью стандартного опросника PDQ-39 по всем его основным разделам. Согласно полученным данным, вопросы о социальной поддержке выявляют имеющиеся у

больных затруднения при занятии любимым делом, ограничение общественной активности и личных контактов, причем в большей степени это касается пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания ($80,10 \pm 12,99$ при акинетико-ригидной форме vs. $77,45 \pm 11,45$ при дрожательной). Эмоциональные нарушения на ранней стадии БП проявлялись ощущением общего неблагополучия, покинутости, неполноценности, чувством разочарования, отстраненности от других людей. Общие проявления снижения качества жизни у обследованных пациентов были представлены чувством мышечного напряжения, общей слабости, утомления, бессонницы.

2.2. Характер нейропсихологических нарушений в группе сравнения у пациентов с эссенциальным тремором

В связи с клиническим сходством дрожательных форм БП и ЭТ, а также с возможностью манифестации случаев БП и ЭТ у разных членов одной и той же семьи (вплоть до трансформации чисто дрожательного фенотипа по пути первичного паркинсонизма), сравнительная оценка клинических и лабораторно-инструментальных проявлений болезни у лиц с БП и ЭТ весьма актуальна (Shaded, Jancovic, 2007; Fekete, Jancovic, 2011). Такая оценка может помочь в уточнении нозологической структуры экстрапирамидных заболеваний.

Нейропсихологические функции исследованы нами у 20 больных ЭТ (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 45 до 65 ($53,7 \pm 9,0$) лет и длительностью заболевания от 5 до 25 ($13,4 \pm 9,8$) лет. Клинически, в группе вошедших в исследование больных ЭТ дрожание рук зафиксировано у 18 (90%) пациентов, головы – у 2 (10%); минимальные проявления паркинсоноподобного синдрома (гипомимия, изменения осанки) без прогрессирования за время исследования обнаружены у 4 больных ЭТ. Получаемые при ЭТ данные сопоставлялись с обследованной группой пациентов с дрожательной (как наиболее близкой к ЭТ) формой БП, детальные клинические и демографические характеристики которой были представлены выше. Между двумя сопоставляемыми группами не было существенных различий по возрасту и полу обследованных.

Результаты нейропсихологического исследования представлены в таблицах 9 и 10. Депрессивная симптоматика на начальной стадии БП у пациентов с дрожательной формой представлена более отчетливо, чем у пациентов с ЭТ (см.

таб. 9). Симптомы депрессии отмечены у 6 (30%) пациентов с ЭТ (статистически значимые различия частоты по сравнению с БП, $p < 0,001$); они носили преимущественно легкий характер и только у 3 (15%) пациентов требовали назначения антидепрессивной терапии. Статистически значимых различий между группами БП и ЭТ по разделу тревожности выявлено не было. Повышенная тревожность (личностная) отмечена у 15 (75%) пациентов с ЭТ, но только у 4 (20%) из них она была выражена в такой степени, которая потребовала специальной коррекции. Тяжесть аффективных нарушений не коррелировала с выраженностью тремора или когнитивных нарушений.

Таблица 9. Выраженность депрессивной и тревожной симптоматики при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона (дрожательная форма).

		Дрожательная форма БП	Эссенциальный тремор
Шкала Бека (баллы)		25,5 ± 8,2*	24,8 ± 8,1
Шкала депрессии Гамильтона (баллы)		9,0 ± 4,2*	6,0 ± 3,6
Шкала тревожности Спилбергера (баллы)	реактивная тревожность	31,3 ± 6,4	33,8 ± 3,9
	личностная тревожность	33,4 ± 7,9	35,1 ± 7,8

Примечание: * – достоверность различий при сравнении групп с ЭТ и дрожательной формой БП ($p < 0,05$).

Как видно в таблице 10, в группе больных с ЭТ когнитивные нарушения практически отсутствовали. В рамках шкалы MMSE и опросника «когнитивные неудачи» статистически значимых различий между ЭТ и начальной стадией дрожательной формы БП выявлено не было – в обеих сопоставляемых группах показатели оказались в пределах нормы. Единственное существенное различие было зарегистрировано при сопоставлении обеих групп по показателям Батареи лобных тестов – у пациентов с дрожательной формой БП они были статистически значимо ниже, чем при ЭТ ($17,25 \pm 1,59$ и $18,00 \pm 1,30$, $p < 0,01$).

Таблица 10. Выраженность когнитивных нарушений при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона (дрожательная форма).

	MMSE (баллы)	Батарея лобных тестов (баллы)	«Когнитивные неудачи» (баллы)
Дрожательная форма БП	28,45 ± 2,24	17,25 ± 1,59*	30,15 ± 13,69
Эссенциальный тремор	30,00 ± 1,22	18,00 ± 1,30	32,12 ± 8,02

Примечание: * – достоверность различий при сравнении групп с ЭТ и дрожательной формой БП ($p < 0,01$).

2.3. Динамика нейропсихологических нарушений на фоне терапии селанком

Выраженность депрессии по опроснику Бека в целом по группе пациентов с ранней стадией БП составила от 4 до 34 баллов ($27,0 \pm 8,5$). Как видно в таблице 11, через 1–2 недели от начала приема селанка выраженность депрессивной симптоматики начала снижаться: у пациентов с депрессией средней степени (20–34 балла) в большинстве случаев зафиксировано снижение показателей до 19 баллов, (уровень легкой депрессии), а у пациентов с выраженной депрессией в эти же сроки зафиксировано снижение показателей до 33 баллов (уровень умеренной депрессии). В подгруппе больных со 2-ой стадией заболевания выраженность депрессии была статистически значимо выше, чем в стадии 1 ($31,25 \pm 3,41$ vs. $20,03 \pm 7,39$ баллов, $p < 0,05$). При этом эффект от использования селанка у пациентов во 2-й стадии был столь же отчетлив, как и в 1-й: в обеих подгруппах, несмотря на исходно различную выраженность депрессии, снижение ее тяжести по шкале Бека составило в среднем 5–7 баллов (статистическая значимость начиная с 3-й недели). Достоверная положительная динамика сохранялась и при проведении заключительного тестирования через 2 недели после окончания курсового лечения селанком. Сходная статистически значимая динамика со снижением депрессивной симптоматики на фоне лечения препаратом селанк отмечена и при оценке результатов тестирования по шкале депрессии Гамильтона (таб. 11). Несмотря на изначально меньшую выраженность депрессии при дрожательной форме заболевания, антидепрессивный эффект селанка был в равной степени выражен при дрожательной, акинетико-ригидной и смешанной формах БП.

Таблица 11. Общая динамика нарушений в эмоционально-аффективной сфере при различных формах болезни Паркинсона в начальной стадии на фоне терапии препаратом селанк.

Тесты (баллы)	Дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма	Смешанная форма
Депрессия, опросник Бека			
Скрининг	25,25±8,17	29,25±8,52	29,25±8,52
Неделя 1	25,45±7,65	29,05±8,52	29,05±8,52
Неделя 2	24,15±6,29	28,15±7,88	26,85±9,69
Неделя 3	23,05±5,21*	26,55±6,79*	25,55±8,48*
Через 2 недели	21,60±4,30*	25,30±6,27*	23,60±7,54*
Депрессия, шкала Гамильтона			
Скрининг	9,60±4,19	12,55±4,59	12,45±4,72
Неделя 1	9,25±3,71	12,45±4,46	12,30±4,54
Неделя 2	8,30±2,70*	11,00±3,18*	11,23±3,26*
Неделя 3	8,20±2,57*	10,65±2,98*	10,75±3,55*
Через 2 недели	9,30±3,08	11,10±2,69*	10,86±3,02*
Тревога (личност.), шк. Спилбергера			
Скрининг	33,35±7,90	42,80±4,42	42,80±4,42
Неделя 1	32,25±7,95	42,40±4,51	42,40±4,51
Неделя 2	30,40±5,93	39,65±3,31	38,25±1,52
Неделя 3	28,30±3,80*	33,70±2,92*	33,30±2,62*
Через 2 недели	27,45±2,86*	31,60±2,21*	31,55±2,01*
Тревога, шкала самооценки Цунга			
Скрининг	45,85±20,35	65,85±11,38	65,45±11,07
Неделя 1	45,20±19,76	65,20±10,92	64,15±10,28
Неделя 2	44,65±19,10*	63,85±9,82*	63,80±7,37*
Неделя 3	44,65±19,10*	63,85±9,82*	63,25±9,41*
Через 2 недели	44,65±19,10*	63,85±9,82*	64,05±9,10
Уровень мотивации, опросник «Восстановление локуса контроля»			
Скрининг	28,35±2,18	29,20±2,16	29,35±2,13
Неделя 1	30,00±2,70*	29,95±1,96*	29,40±1,47*
Неделя 2	31,25±2,40*	30,75±1,94*	29,95±2,01*
Неделя 3	32,65±1,31*	31,45±1,76*	32,00±2,00*
Через 2 недели	32,65±1,31*	31,45±1,76*	31,60±1,76*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей больных на фоне лечения с исходным значением (те же обозначения в таблице 15).

Терапия селанком в течение трех недель оказала положительный статистически значимый эффект преимущественно в отношении личностной тревожности (таб. 11). По шкале самооценки тревоги Цунга также была выявлена статистически значимая динамика в виде снижения тревожной симптоматики в конце 2–3-й нед. использования препарата. Противотревожный эффект оказался

стойким и сохранялся через 2 недели после окончания курсовой терапии селанком.

В таблице 12 представлена динамика выявленных интеллектуально-мнестических нарушений (по формам болезни) на фоне 3-недельного курса лечения селанком. При оценке лобной дисфункции – наиболее значимой составляющей когнитивных нарушений «паркинсонического» типа – у 83,3% пациентов с имевшимися расстройствами отмечалась положительные изменения в отношении динамического праксиса. В среднем по подгруппам изменения оказались статистически значимыми для акинетико-ригидной и смешанной форм БП. При всех формах зарегистрировано сохранение положительной динамики проявлений лобной дисфункции спустя две недели после окончания курса лечения селанком. Менее стойкими были показатели опросника когнитивных неудач.

Таблица 12. Динамика когнитивных нарушений при различных формах болезни Паркинсона в начальной стадии на фоне терапии селанком.

Тесты (баллы)	Дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма	Смешанная форма
MMSE			
Скрининг	28,45±2,24	27,65±2,08	27,70±2,03
Неделя 1	28,45±2,24	27,75±1,94	27,45±1,93
Неделя 2	28,45±2,24	27,75±1,94	27,95±1,88
Неделя 3	28,70±1,78	27,85±1,81	28,15±1,81*
Через 2 недели	28,45±2,14	27,75±1,94	28,30±1,84*
Лобные тесты			
Скрининг	17,25±1,59	16,25±1,89	16,25±1,89
Неделя 1	17,25±1,59	16,25±1,89	16,30±1,81
Неделя 2	17,65±0,67	16,90±1,25	17,15±1,09*
Неделя 3	17,65±0,67	17,00±1,08*	17,15±0,99*
Через 2 недели	17,65±0,67	17,00±1,08*	17,20±0,92*
Когнитивные неудачи			
Скрининг	30,15±13,69	31,45±7,94	30,85±7,85
Неделя 1	29,00±13,18	30,50±7,40	30,80±7,98
Неделя 2	28,20±11,90*	29,65±6,55*	28,85±5,91*
Неделя 3	28,20±11,90*	29,65±6,55*	28,85±6,09*
Через 2 недели	29,35±12,58	31,25±7,58	29,50±6,97

При сопоставлении двух «крайних» фенотипических вариантов БП – дрожательного и акинетико-ригидного – нами были выявлены следующие закономерности. При дрожательной форме (рис. 4) терапия сопровождалась постепенным снижением тревожности, депрессивной симптоматики и когнитивных

нарушений, а также нарастанием мотивации к выздоровлению с 1-й по 3-ю недели лечения. У пациентов данной подгруппы в стадии 1 по Хен–Яру достигнутый эффект был стабильным, а в стадиях 1,5 и 2 антидепрессивный эффект селанка и его влияние на мнестическое снижение оказывались менее стойкими, и в течение итогового 2-недельного наблюдения происходил неполный возврат симптоматики к исходному уровню. Интересно, что на фоне лечения селанком в данной группе выявлено небольшое уменьшение тяжести тремора к концу 3-й недели (на 1–2 балла по шкале UPDRS) преимущественно у пациентов с 1-й стадией заболевания.

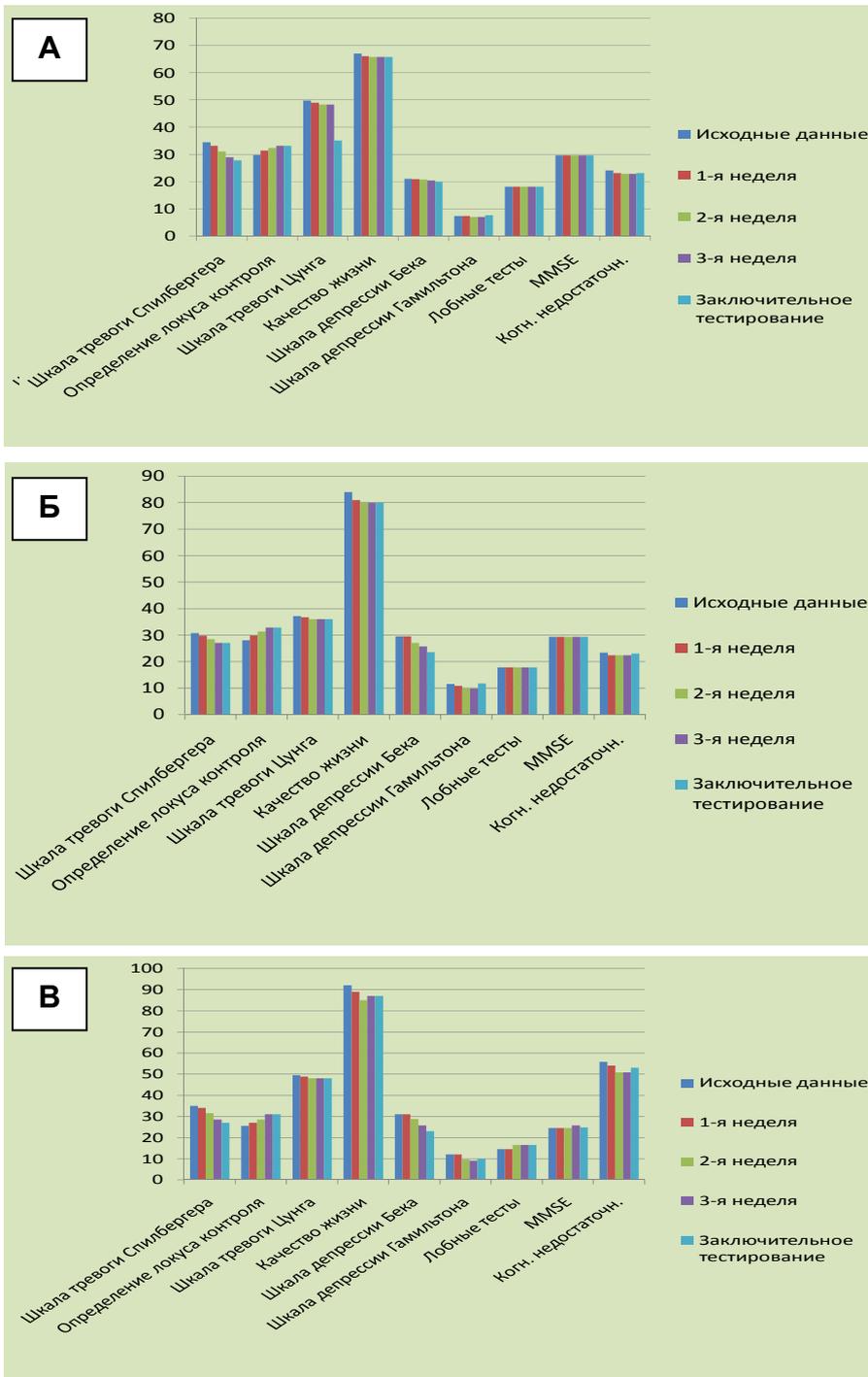


Рисунок 4. Динамика нейropsychологических расстройств у пациентов с **дрожательной** формой болезни Паркинсона в процессе лечения препаратом селанк.

- А. Стадия 1 (по Хен–Яру).
 Б. Стадия 1,5 (по Хен–Яру).
 В. Стадия 2 (по Хен–Яру).

Динамика симптомов при акинетико-ригидной форме БП (рис. 5) на разных стадиях болезни была несколько иной. В этой подгруппе антидепрессивный эффект препарата наблюдался не сразу, а со 2–3-й недели лечения. Как и при дрожательной форме, у пациентов с акинетико-ригидной формой БП в наиболее ранней 1-й стадии положительная динамика сохранялась, по крайней мере, 2 недели после окончания терапии, тогда как в более тяжелых случаях (стадии 1,5 и 2 по Хен–Яру) достигнутый эффект оказался менее стойким – через 2 недели после окончания лечения наблюдалось отчетливое нарастание симптоматики.



Рисунок 5. Динамика нейropsychологических расстройств у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона в процессе лечения препаратом селанк.
 А. Стадия 1 (по Хен–Яру).
 Б. Стадия 1,5 (по Хен–Яру).
 В. Стадия 2 (по Хен–Яру).

Как видно в таблице 12, исходные показатели когнитивных функций при акинетико-ригидной форме БП были заметно хуже по сравнению с дрожательной формой, что подтверждает данные литературы о более неблагоприятном течении акинетико-ригидной формы заболевания с точки зрения выраженности и темпов прогрессирования когнитивных нарушений и деменции. Именно при акинетико-ригидной и смешанной формах, характеризовавшихся более выраженным когнитивным дефектом, достигнутая позитивная динамика в процессе терапии оказалась статистически значимой для большинства тестов.

В результате проведенного курса лечения препаратом селанк отмечалось улучшение показателей качества жизни (PDQ-39) в среднем на 2–6 баллов, преимущественно у пациентов с акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания (указанная тенденция не достигала уровня статистической значимости). Взаимосвязь достигаемого улучшения с акинетико-ригидной и смешанной формами не случайна: именно при данных формах БП выраженность депрессии была наиболее существенной и наиболее заметно реагирующей на лечение, а общее влияние депрессии на качество жизни при БП четко установлено в многочисленных исследованиях.

Таким образом, в начальных стадиях БП с высокой частотой выявляются депрессивные и тревожные нарушения, а также легкие либо умеренные когнитивные расстройства преимущественно нейродинамического характера, влияющие на качество жизни пациентов. Обнаруженные нарушения преобладали у больных с акинетико-ригидной формой заболевания, тогда как дрожательная форма БП оказалась более благоприятной по своему влиянию на интеллектуальную сферу. Полученные данные подтверждают точку зрения о нейropsychологических расстройствах как закономерных и весьма ранних проявлениях БП – в отличие от ЭТ, для которого они в целом не характерны. Обнаружение указанных расстройств при БП имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Их коррекция возможна с помощью нового отечественного гектапептидного препарата селанка, обладающего комбинированным анксиолитическим и прокогнитивным спектром действия.

ВЫВОДЫ

1. Ранние стадии болезни Паркинсона характеризуются развитием нейропсихологических нарушений легкой и средней степени выраженности, нарастающих по мере прогрессирования заболевания: у 84% пациентов выявляется депрессивная симптоматика, у всех – повышение уровня личностной и (в меньшей степени) реактивной тревожности, а в 20% случаев наблюдаются когнитивные расстройства преимущественно нейродинамического характера.
2. Выявляемые на ранних стадиях болезни Паркинсона нарушения в аффективной и когнитивной сферах статистически значимо преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания и существенно влияют на показатели качества жизни. Дрожательная форма болезни Паркинсона является более благоприятной с точки зрения вовлечения в структуру клинического синдрома патологии высших функций.
3. В группе сравнения у пациентов с фенотипически сходным заболеванием – эссенциальным тремором – когнитивные расстройства отсутствовали, а аффективные симптомы выявлялись значимо реже, чем при болезни Паркинсона (депрессия – 30% vs. 84%, тревожность – 75% vs. 100%, соответственно) и имели легкий характер, в большинстве случаев не требуя специальной коррекции.
4. Пептидный препарат селанк при курсовом 3-недельном лечении ранних стадий болезни Паркинсона приводит к статистически значимому улучшению аффективных и когнитивных показателей, временная динамика которых определяется клинической формой заболевания: улучшение уже на 1–2-й неделях при дрожательной и на 3-й неделе – при акинетико-ригидной форме. Достигнутый эффект стабилен на протяжении 2 недель после окончания терапии.
5. Уменьшение выраженности аффективных и когнитивных нарушений в результате курсового лечения селанком сопровождается улучшением качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона, которое в самых начальных стадиях (стадии 1 и 1,5 по функциональной шкале Хен–Яра) со второй недели терапии оказалось статистически значимым.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении дифференциальной диагностики между болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором выявление ранних признаков развития депрессивно-тревожной симптоматики и когнитивного снижения имеет существенное практическое значение и может свидетельствовать в пользу идиопатического паркинсонизма.
2. Полученные результаты клинического исследования нового отечественного гептапептида селанка, а также хорошая переносимость данного препарата, позволяют рекомендовать селанк в качестве ценного и патогенетически обоснованного дополнительного лекарственного препарата в комплексной терапии ранних стадий болезни Паркинсона.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Вереев И.А., Иллариошкин С.Н., Журавлева Е.Ю., Шихкеримов Р.К. Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона // *Анналы клинической и эксперимент. неврологии.* – 2012. – Т.6. - №2. – С.11-15.**
2. **Мясоедов Н.Ф., Иллариошкин С.Н., Журавлева Е.Ю., Кондрашенко Е.Н., Вереев И.А. Пептидная нейропротекция препаратом «Селанк, капли назальные 0,15%» у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* – 2013. – №6. – С. 86-95.**
3. Бойко А.Н., Журавлева Е.Ю., Шихкеримов Р.К., Вереев И.А. Возможности доклинической диагностики болезни Паркинсона // *Рук-во для врачей (по материалам I Нац. конгресса).* – М., 2008. – С.262.
4. Вереев И.А., Иллариошкин С.Н., Журавлева Е.Ю., Шихкеримов Р.К. Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона // *Рук-во для врачей (по материалам II Нац. конгресса)* – М., 2011. – С.315-316.
5. Вереев И.А., Иллариошкин С.Н., Мясоедов Н.Ф., Журавлева Е.Ю., Шихкеримов Р.К. Использование препарата «Селанк капли назальные 0,15%» в терапии нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона на ранней стадии // *Рук-во для врачей (по материалам II Нац. конгресса)* – М., 2011. – С.355.
6. Вереев И.А., Иллариошкин С.Н., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Журавлева Е.Ю., Шихкеримов Р.К. Применение препарата селанк на ранней стадии болезни Паркинсона (дрожательная форма) с психическими нарушениями // *Конференция, посвященная 85-летию со дня рождения акад. РАМН И.П.Ашмарина «Физиологическая активность регуляторных пептидов».* – М., 2010. – С.25-26.
7. Иллариошкин С.Н., Журавлева Е.Ю., Мясоедов Н.Ф., Немерский А.В., Вереев И.А. Расстройства высших психических функций на ранней стадии болезни Паркинсона // *Сборник научно-практических работ «Актуальные вопросы внебольничной медицинской помощи»* – М., 2012. – С.194-198.

Список патентов, полученных по теме диссертации

1. **Патент на изобретение № 2450822 «Применение гептапептида для лечения болезни Паркинсона» от 20.05.2012 г.**