

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ДУДЧЕНКО Надежда Георгиевна**

**ФЛУКТУАЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ДЕМЕНЦИИ  
С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ  
И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Левин Олег Сергеевич,**  
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>   | <b>10</b> |
| 1.1. Деменция с тельцами Леви: общие сведения .....  | 10        |
| 1.2. Клиническая картина деменции с тельцами Леви.....   | 16        |
| 1.3. Флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви: общие сведения .....                         | 19        |
| 1.3.1. Феноменология флуктуаций когнитивных функций .....  | 20        |
| 1.3.2. Этиология флуктуаций когнитивных функций.....   | 22        |
| 1.3.3. Роль нарушения функционирования нейронных сетей в патогенезе флуктуаций когнитивных функций.....        | 25        |
| 1.3.4. Нейрофизиологические корреляты флуктуаций когнитивных функций .....                                     | 28        |
| 1.3.5. Диагностика флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви.....                            | 30        |
| 1.3.6. Связь флуктуаций когнитивных функций с нейрокогнитивным профилем деменции с тельцами Леви.....          | 33        |
| 1.3.7. Связь флуктуаций когнитивных функций и нейропсихиатрических нарушений при деменции с тельцами Леви..... | 34        |
| 1.3.8. Связь флуктуаций когнитивных функций и нарушения сна и бодрствования при деменции с тельцами Леви.....  | 35        |
| 1.3.9. Влияние флуктуации когнитивных функций на повседневную активность при деменции с тельцами Леви.....     | 37        |
| 1.3.10. Коррекция флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви .....                            | 37        |
| <b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>   | <b>40</b> |
| 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов .....  | 40        |
| 2.2. Клинико-неврологическое исследование .....  | 42        |
| 2.2.1. Оценка нарушений когнитивных функций .....  | 45        |
| 2.2.2. Оценка двигательных нарушений.....  | 47        |
| 2.2.3. Оценка нейропсихиатрических нарушений .....   | 48        |
| 2.2.4. Оценка нарушений сна и бодрствования.....   | 49        |
| 2.2.5. Оценка вегетативных нарушений .....   | 50        |
| 2.2.6. Оценка повседневной активности.....   | 50        |
| 2.2.7. Оценка флуктуаций когнитивных функций .....   | 50        |
| 2.3. Нейровизуализация.....  | 51        |
| 2.4. Лингвокультурная адаптация шкал для диагностики флуктуаций когнитивных функций.....                       | 52        |
| 2.5. Статистическая обработка данных .....   | 52        |
| <b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....</b>   | <b>54</b> |
| 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....   | 54        |
| 3.1.1. Когнитивные нарушения .....   | 54        |
| 3.1.2. Двигательные нарушения.....   | 56        |
| 3.1.3. Нейропсихиатрические нарушения .....  | 56        |
| 3.1.4. Расстройства сна и бодрствования.....   | 57        |
| 3.1.5. Вегетативные нарушения .....  | 57        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.1.6. Флуктуации когнитивных функций.....   | 58        |
| 3.2. Влияние флуктуаций когнитивных функций на клинический профиль деменции с тельцами Леви.....   | 60        |
| 3.2.1. Когнитивные нарушения.....  | 62        |
| 3.2.2. Двигательные нарушения.....   | 65        |
| 3.2.3. Нейропсихиатрические нарушения.....   | 66        |
| 3.2.4. Расстройства сна и бодрствования.....   | 68        |
| 3.2.5. Вегетативные нарушения.....   | 69        |
| 3.3. Взаимосвязь типа флуктуаций когнитивных функций с клиническим профилем пациентов с деменцией с тельцами Леви.....   | 70        |
| 3.3.1. Когнитивные нарушения.....  | 70        |
| 3.3.2. Двигательные нарушения.....   | 74        |
| 3.3.3. Нейропсихиатрические нарушения.....   | 75        |
| 3.3.4. Расстройства сна и бодрствования.....   | 77        |
| 3.3.5. Вегетативные нарушения.....   | 77        |
| 3.4. Чувствительность и специфичность шкал для диагностики флуктуаций когнитивных функций.....   | 79        |
| 3.4.1. Шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ) (The Clinician Assessment of Fluctuation).....  | 79        |
| 3.4.2. Шкала Мейо.....   | 81        |
| 3.4.3. Шкала флуктуации в течение одного дня.....  | 82        |
| 3.5. Оценка влияния базисной терапии на флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви.....   | 84        |
| <b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>  | <b>87</b> |
| 4.1. Феноменология флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви.....  | 87        |
| 4.2. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с когнитивным профилем пациентов с деменцией с тельцами Леви.....  | 89        |
| 4.3. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с двигательными нарушениями при деменции с тельцами Леви.....  | 90        |
| 4.4. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с нейропсихиатрическими нарушениями.....   | 91        |
| 4.5. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви с расстройствами сна и бодрствования.....   | 92        |
| 4.6. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви с вегетативными нарушениями.....  | 93        |
| 4.7. Влияние флуктуаций когнитивных функций на уровень функциональной активности пациентов с деменцией с тельцами Леви и выраженность дистресса у ухаживающих лиц..... | 94        |
| 4.8. Диагностика флуктуаций когнитивных функций.....   | 94        |
| 4.9. Коррекция флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви.....  | 96        |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>   | <b>97</b> |
| Выводы.....  | 98        |
| Практические рекомендации.....   | 100       |

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>  | <b>101</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b> | <b>102</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) является второй по частоте среди всех причин нейродегенеративных деменций после болезни Альцгеймера (БА) [47, 91, 121,179], по результатам патоморфологических исследований на ее долю приходится до 10% всех случаев деменций [91, 99]. Несмотря на высокую распространенность, даже в специализированных центрах в среднем 1 из 3 случаев ДТЛ не диагностируется [86, 91, 99,179], что приводит к недостаточному оказанию медицинской помощи этой группе пациентов, а также затрудняет проведение клинических испытаний лекарственных препаратов для лечения ДТЛ [121].

Для диагностики ДТЛ используются клинические критерии, разработанные международной группой экспертов. Согласно критериям, признаком, обязательным для верификации ДТЛ считается «прогрессирующий когнитивный дефицит, который достигает степени деменции и затрудняет профессиональную деятельность или социальную адаптацию» [121]. Для установления диагноза «вероятная ДТЛ» данный признак должен сопровождаться как минимум двумя из четырех «основных» симптомов: паркинсонизм, зрительные галлюцинации, флуктуации когнитивных функций (ФКФ), расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ). Наличие одного из этих признаков позволяет диагностировать «возможную» ДТЛ – степень достоверности этого диагноза часто удовлетворяет потребности клинической практики [121].

Существуют достаточно четкие представления о феноменологии и методах диагностики и оценки паркинсонизма, зрительных галлюцинаций и РПБДГ при ДТЛ. Однако подходы к выявлению флуктуация когнитивных функций и их клинической оценке к настоящему моменту окончательно не разработаны, что часто приводит к «игнорированию» этого важного симптома [54, 121].

Для объективной оценки ФКФ в настоящее время предложены различные шкалы, однако ни одна из них не валидирована для российской популяции [76, 171].

Недостаточно изученными являются взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с другими симптомами ДТЛ, в частности с когнитивными

нарушениями, вегетативными и двигательными расстройствами, нарушениями сна и бодрствования, нейропсихиатрическими расстройствами [6, 7–9, 12, 15, 16, 18, 19, 121, 171], что не позволяет использовать ФКФ в качестве возможного предиктора тяжести течения и темпа прогрессирования заболевания.

Мало освещена проблема влияния базисной терапии на длительность и выраженность флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ [1, 2, 4, 5, 11, 18, 20].

Все вышесказанное и определило актуальность данного исследования, направленного на оптимизацию диагностики и коррекции ФКФ при ДТЛ.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику и лечение флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви.

### **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность флуктуаций когнитивных функций среди пациентов с ДТЛ.

2. Оценить феноменологию и синдромальную структуру флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

3. Оценить взаимоотношение флуктуаций когнитивных функций с нейропсихологическими нарушениями и выявить особенности нейрокогнитивного профиля, характерные для пациентов с ДТЛ с флуктуациями когнитивных функций.

4. Оценить взаимоотношение флуктуаций когнитивных функций с двигательными, вегетативными, нейропсихиатрическими расстройствами, нарушениями сна бодрствования у пациентов с ДТЛ.

5. Оценить влияние базисной терапии на флуктуации когнитивных функций у пациентов с ДТЛ.

6. Оптимизировать подходы к диагностике флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

### **Научная новизна**

Научная новизна результатов исследования, основанная на критериях доказательной медицины, характеризуется расширением представлений о феноменологии и синдромальной структуре ФКФ при ДТЛ. Впервые в российской

популяции описаны особенности когнитивного профиля у пациентов с ДТЛ с различными типами ФКФ. Определена ранее недостаточно исследованная связь ФКФ с двигательными, вегетативными, нейропсихиатрическими расстройствами, нарушениями сна бодрствования у пациентов с ДТЛ. Проведена лингвокультурная адаптация и определена чувствительность и специфичность международных опросников для выявления и оценки ФКФ при ДТЛ в российской популяции, подтверждена высокая диагностическая ценность Шкалы Мейо и Шкалы Клинической Оценки Флуктуации для верификации ФКФ при ДТЛ. Дополнены представления о влиянии специфической антидементной терапии на флуктуации когнитивных функций у пациентов с ДТЛ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе исследования определена распространенность и подробно описана феноменология флуктуаций когнитивных функций у пациентов с ДТЛ. Показано взаимоотношение флуктуаций когнитивных функций с когнитивными, двигательными, нейропсихиатрическими, вегетативными симптомами, а также нарушениями сна и бодрствования при ДТЛ, что позволяет рассматривать флуктуации когнитивных функций как предиктор тяжести течения ДТЛ, а также открывает перспективы для дальнейшего изучения клинических фенотипов ДТЛ. Полученные в работе данные позволяют рекомендовать Шкалу Клинической Оценки Флуктуаций, а также шкалу Мейо для использования в практике в качестве надежных инструментов для выявления и оценки флуктуаций когнитивных функций. В исследовании показано положительное влияние базисной антидементной терапии на частоту возникновения флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

### **Методология и методы исследования**

*Предмет исследования* – флуктуации когнитивных функций у пациентов с деменцией с тельцами Леви.

*Объект исследования* – пациенты с ДТЛ.

*Методы исследования* – клиничко-неврологические и нейропсихологические методики, количественная оценка нейровизуализационных изменений,

статистическая обработка полученных результатов с помощью параметрических и непараметрических методов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Флуктуации когнитивных функций при ДТЛ выявляются в 43% случаев и могут возникать на любом этапе заболевания.
2. Флуктуации когнитивных функций при ДТЛ связаны с расстройствами внимания и регуляторных функций, психотическими нарушениями, апатией, что может отражать нарушения баланса между холинергической и глутаматергической системами.
3. Наличие флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ сопряжено с более выраженными аксиальными двигательными нарушениями и постуральной неустойчивостью, высокой частотой падений, однако не связано с возрастом, полом, дневной сонливостью, вегетативной недостаточностью, наличием сосудистых факторов риска и сосудистых изменений по данным МРТ.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенного исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, применением современных взаимодополняющих методов исследования с высокой чувствительностью и специфичностью, а также обработкой полученных данных адекватными методами статистического анализа.

### **Апробация и внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 25 от 11 ноября 2020 г. Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 14 декабря 2017 г., протокол № 10. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАНПО.

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в практической консультативной и лечебной работе Центра экстрапирамидных



заболеваний, кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, неврологических отделений №9 и №10 ГКБ им. С.П. Боткина.

Результаты работы доложены в виде 1 научного доклада. По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 4 – в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора в получении содержащихся в диссертации научных результатов состоит в анализе научной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, формулировании проблемы, требующей решения, и обосновании степени ее разработанности. В соответствии с этим сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Разработан методологический подход к решению проблемы с использованием следующих методов: клинико-неврологического, нейропсихологического и методов статистического анализа. Автор непосредственно участвовал в получении исходных данных (неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование), самостоятельно произвел статистическую обработку полученных данных, интерпретировал результаты работы, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, подготовил публикации по теме исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 46 таблиц, 8 рисунков. Библиографический указатель включает 181 источник, 23 отечественных и 151 зарубежный.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Деменция с тельцами Леви: общие сведения

«Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся нарастающими когнитивными нарушениями, паркинсонизмом, психотическими и вегетативными нарушениями, расстройствами сна и бодрствования, в основе которого лежит распространенный патологический процесс с образованием в нейронах коры головного мозга, базальных ганглиев, ствола, вегетативной нервной системы особых внутриклеточных включений (тельца Леви)» [7, 8, 10].

По данным эпидемиологических исследований на долю ДТЛ приходится от 4% до 10% всех случаев деменции [47, 91]. Распространенность ДТЛ составляет от 0,02 до 63,5 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – от 0,5 до 1,6 на 100 тыс. населения в год [91]. Однако отмечается, что эти показатели значительно недооценены, так как большое число случаев ДТЛ не диагностируется [47, 121]. Среди причин низкой выявляемости ДТЛ эксперты отмечают недостаточную оценку клиницистами профиля когнитивных нарушений у пациентов с легкой степенью деменции, а также сложности в идентификации и клинической оценке основных симптомов заболевания – флуктуаций когнитивных функций (ФКФ), расстройств сна и бодрствования, галлюцинаций [99, 121]. Показатели распространенности ДТЛ в российской популяции не исследовались, однако по данным лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова частота встречаемости ДТЛ составила 2,4% [23].

Возраст дебюта ДТЛ колеблется от 40 до 90 лет, но чаще всего заболевание возникает на 7–8-м десятилетиях жизни [47,91]. Ранее сообщалось о преобладании мужчин среди пациентов с ДТЛ, однако по данным последнего метаанализа существенной разницы в заболеваемости среди мужчин и женщин не выявлено [91].

Скорость прогрессирования когнитивного дефицита при ДТЛ составляет в среднем 2–5 баллов по шкале MMSE в год, что сопоставимо с темпом

прогрессирования когнитивных нарушений при БА [10,12, 104, 121, 178]. Однако ДТЛ ассоциирована с худшим прогнозом в сравнении с БА, большей частотой госпитализаций, более высокими затратами на лечение и уход, большей нагрузке на ухаживающих лиц, что объясняется прежде всего полисиндромностью деменции с тельцами Леви, при которой помимо когнитивных нарушений уже на ранних стадиях заболевания возникают двигательные, вегетативные и психотические расстройства, нарушения сна и бодрствования [1, 2, 10, 121, 128].

Большинство случаев ДТЛ являются спорадическими, однако описаны семейные формы заболевания [132, 179]. По данным Woodruff с соавт. наличие у пациента родственников первой степени родства с деменцией или паркинсонизмом в 2 раза увеличивает риск ДТЛ [179].

На сегодняшний день опубликовано множество исследований, анализирующих генетический компонент ДТЛ. Выявлено, что генами, связанными с ДТЛ, являются SNCA, LRRK2, PSEN1, PSEN2, APP, SNCB, MAPT, SCARB2, GBA и APOE [48, 55, 90, 117, 130, 132, 133, 170, 178].

Установленными и наиболее изученными генетическими факторами риска ДТЛ являются мутации в генах SNCA, APOE, GBA [48, 55, 133].

Ген SNCA кодирует синтез альфа-синуклеина. Мутации в гене SNCA описаны как при редко встречающихся семейных формах, так и при спорадической ДТЛ. В исследовании Bras с соавт. установлено, что мутация в локусе 3 этого гена ассоциирована с развитием болезни Паркинсона (БП), в то время как мутация в локусе 5 связана с развитием ДТЛ [48]. Эти данные позволили авторам предположить, что локализации мутации в гене SNCA оказывает влияние на паттерн распределения телец Леви в ткани головного мозга [48].

Аллель  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина E является значимым генетическим фактором риска развития БА [64]. Однако многочисленные исследования выявили, что эта мутация также ассоциирована с повышением риска развития ДТЛ [64]. Этот факт, вероятно, объясняет частое выявление амилоидных бляшек в мозге пациентов с ДТЛ. В исследовании Dickson с соавт. установлено, что у носителей APOE  $\epsilon 4$  чаще развивается смешанная патология ДТЛ-БА [64].

Ген GBA (бета-глюкоцереброзидазы) кодирует лизосомальный фермент, участвующий в метаболизме сложных гликофинголипидов (OMIM 606463). В исследовании A. Nalls с соавт. выявлено, что пациенты с ДТЛ в 8 раз чаще являются носителями мутаций GBA, чем здоровые пожилые люди. Установлено, что наличие мутация в гене GBA связано с более ранним возрастом дебюта, большей тяжестью деменции и более высокой скоростью прогрессирования ДТЛ [55, 130].

Анализ результатов этих исследований позволяет сделать вывод о том, что имеется определенное генетическое перекрытие между ДТЛ, БП и БА. Следует также отметить, что факторы внешней среды, которые могли бы способствовать развитию ДТЛ у лиц с имеющейся наследственной предрасположенностью, в настоящее время не установлены.

### **Патоморфология деменции с тельцами Леви**

ДТЛ относится к группе синуклеинопатий [25, 44, 49, 57, 91, 120, 121]. Обширный дегенеративный процесс при ДТЛ захватывает подкорковые ядра, структуры лимбической системы и кору больших полушарий [33, 35, 64, 87].

Микроскопически патоморфологическим коррелятом ДТЛ являются тельца Леви – внутриклеточные включения в телах и отростках нейронов, состоящие из конформационно измененного  $\alpha$ -синуклеина [155]. В норме этот белок присутствует в пресинаптических окончаниях, обеспечивая их нормальное функционирование, однако при патологии происходит избыточное накопление конформационно измененного синуклеина в нейронах [155]. Описаны два типа телец Леви: стволовые и корковые, которые отличаются как по локализации, так и по гистологическим особенностям [155].

Предполагается, что конформационно измененный  $\alpha$ -синуклеин распространяется по всему мозгу прионоподобным образом [45]. В части случаев ДТЛ синуклеинопатия может первоначально проявляться в лимбической и/или неокортикальной областях и затем распространяться на подкорковые структуры [10, 120]. Но в большинстве случаев дегенерация при ДТЛ характеризуется синхронным поражением удаленных участков центральной и периферической нервной системы, что проявляется различными клиническими симптомами [10,

121]. При этом поражение базальных ганглиев ассоциировано с развитием паркинсонизма, стволовых структур – с развитием парасомний, вегетативной недостаточности, дисфагии. Дегенеративный процесс в парагиппокампальной и передней поясной извилинах, височной, теменной и лобной коре ассоциирован с развитием деменции [10, 87, 121].

Многочисленные клинико-патоморфологические исследования не смогли соотнести плотность телец Леви с возрастом возникновения и длительностью ДТЛ, наличием или отсутствием флуктуаций когнитивных функций, зрительных галлюцинаций, психотических нарушений, падений, а также с тяжестью паркинсонизма или деменции [10, 123, 150, 170]. В связи с чем остается спорным вопрос: играют ли тельца Леви нейротоксическую или, напротив, нейропротекторную роль, и в какой степени они вносят вклад в клиническую картину заболевания [121].

Помимо телец Леви в мозге пациентов с ДТЛ нередко выявляются патоморфологические изменения, характерные для других нейродегенеративных заболеваний – например нейрофибриллярные клубочки и амилоидные бляшки [123, 170], а также отложения белка TDP-43, являющегося одним из патоморфологических маркеров некоторых форм лобно-височной дегенерации (ЛВД) и бокового амиотрофического склероза (БАС) [117]. Установлено, что наличие сочетанной патологии изменяет клинический фенотип и влияет на прогноз ДТЛ [117].

Сочетание патологии телец Леви и амилоидных бляшек – патоморфологический признак, который выявляется более чем в 80% случаев ДТЛ с классической клиникой заболевания, при этом сенильные бляшки выявляются в гиппокампе как при БА [40, 74, 95, 170]. В исследовании Irwin с соавт. показано, что повышенное содержание гиперфосфорилированного тау и нейрофибриллярных клубочков в мозге пациентов с ДТЛ связано с более быстрым прогрессированием заболевания и более низкой выживаемостью [95]. Следует отметить, что при наличии у пациента как большого количества нейрофибриллярных клубочков, так и телец Леви, особенно в конвекситальных

отделах коры некоторые авторы предлагают диагностирующую особую форму БА – БА с тельцами Леви [87, 123, 170].

Наличие внутриклеточных включений TDP-43 (по разным данным обнаруживаются в 0–56% случаях ДТЛ) ассоциировано с более выраженными когнитивными нарушениями и более грубой атрофией гиппокампа по данным МРТ [117].

По разным данным примерно у 50% пациентов с ДТЛ наблюдается сопутствующая цереброваскулярная патология [21, 150]. Однако представления о патогенезе сосудистой патологии при ДТЛ и ее влиянии на клинический фенотип заболевания противоречивы и требуют дальнейшего уточнения [167].

### **Биомаркеры деменции с тельцами Леви**

Нет ни одного инструментального метода исследования, с помощью которого диагноз ДТЛ может быть установлен вне клинического контекста [6, 10, 121]. Однако на основании диагностической специфичности для ДТЛ определены «индикаторные» и «поддерживающие» биомаркеры [121], которые могут быть использованы для постановки диагноза. К индикаторным биомаркерам ДТЛ относятся снижение захвата переносчиков дофамина по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), снижение захвата <sup>123</sup>I-метайодобензилгуанедина (МИБГ) при сцинтиграфии сердца, а также верификация РПБДГ с помощью полисомнографии. Согласно современным критериям диагностики ДТЛ наличие одного индикаторного биомаркера в сочетании с одним основным клиническим признаком является достаточным для установления диагноза «вероятная ДТЛ» [121].

ОФЭКТ или ПЭТ с использованием лиганда, связывающегося с пресинаптическими переносчиками дофамина (например, N-ω-фторпропил-2β-карбометокси-3β-(4-йодфенил) нортропана позволяет верифицировать дегенерацию дофаминэргических нигростриарных нейронов, которая является характерным признаком как ДТЛ, так и БП. Этот метод обладает чувствительностью 78% и специфичностью 90% для дифференцирования ДТЛ с БА [119].

Однако в международных критериях ДТЛ отмечается, что визуализация транспортеров дофамина не должна использоваться для дифференцирования ДТЛ с лобно-височной деменцией, прогрессирующим надъядерным параличом, кортикобазальным синдромом и множественной системной атрофией, поскольку при этих состояниях также может обнаруживаться снижение захвата транспортеров дофамина в стриатуме [121].

Сцинтиграфия сердца с МИБГ позволяет верифицировать вегетативную денервацию сердца, которая является характерным признаком синуклеинопатий [180]. Этот метод обладает чувствительностью 69% и специфичностью 87% в дифференцировании ДТЛ и БА [121, 180]. Ограничением сцинтиграфии с МИБГ является тот факт, что сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, периферические невропатии) и прием некоторых лекарственных препаратов (лабеталол, резерпин, трициклические антидепрессанты) отрицательно влияют на захват МИБГ, что может быть неправильно расценено как признак симпатической денервации миокарда [121, 181].

Полисомнография позволяет объективно идентифицировать РПБДГ посредством регистрации ЭЭГ, движений глаз и мышц во время сна [37, 38]. Полисомнографически подтвержденное РПБДГ имеет очень высокую диагностическую специфичность – 98% для синуклеинопатий (БП, ДТЛ, мультисистемная атрофия) [38]. Однако ограничением метода, которое приводит к снижению его чувствительности, может быть отсутствие фазы сна с быстрыми движениями глаз в некоторых сеансах исследования [47, 121].

«Поддерживающие биомаркеры ДТЛ включают относительную сохранность медиальных отделов височных долей при КТ/МРТ, снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) в сочетании с относительной сохранностью метаболизма в задних отделах поясной коры (по данным ПЭТ с флуорodesоксиглюкозой), а также выраженную медленноволновую активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях» [119, 121].

ДТЛ ассоциируется с менее выраженной атрофией височной доли при структурной визуализации по сравнению с БА [49, 56, 121]. Однако чувствительность этого биомаркера для выявления ДТЛ ограничена частым наличием сопутствующей альцгеймеровской патологии и связанной с ней атрофии медиальной височной доли у пациентов с ДТЛ [49, 56].

Выявление выраженной медленноволновой активности с транзиторными острыми волнами в височных отведениях по данным ЭЭГ прогностическое значение 90% при дифференцировании ДТЛ и БА [39, 41, 42, 121].

## **1.2. Клиническая картина деменции с тельцами Леви**

Клинический фенотип ДТЛ определяется комбинацией когнитивных, нейропсихиатрических, двигательных нарушений, расстройств сна и бодрствования, вегетативной дисфункции. Все указанные симптомы должны активно выявляться и оцениваться, что необходимо как для диагностики заболевания, так и для определения корректной тактики лечения [121].

### **Когнитивные нарушения**

Облигатным клиническим признаком ДТЛ является деменция – прогрессирующее нарушение когнитивных функций, приводящее к потере социальной и бытовой независимости [121].

Деменция при ДТЛ характеризуется подкорково-корковым профилем когнитивных нарушений с выраженным нарушением внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций при относительной сохранности памяти и речи [69, 77, 79, 121].

Батарей тестов или опросников для специфической характеристики нейрокогнитивного профиля при ДТЛ не разработано. Скрининговые шкалы такие как МОСА и MMSE могут использоваться для оценки общего когнитивного снижения [121]. В международных рекомендациях по диагностике ДТЛ подчеркивается необходимость «прицельно» исследовать наиболее уязвимые при данном заболевании когнитивные домены – внимание, регуляторные и зрительно-пространственные функции [10, 16, 19, 20, 121].



Нарушения внимания и регуляторных функций уже на ранней стадии ДТЛ проявляются неспособностью пациента выполнить сложные или многоступенчатые инструкции, затруднениями при серийном вычитании, выполнении тестов Шульте, Струпа и других [10, 16, 19, 20, 23, 43, 71, 72, 81, 82, 121]. Расстройства зрительно-пространственных функций можно выявить в заданиях на копирование пятиугольников и куба, тесте рисования и копирования часов со стрелками, собирании кубиков Кооса и других тестах [1, 2, 9, 10, 16, 43, 121]. Примечательно, что субтест MMSE «копирование пятиугольника» с методом качественной оценки был предложен в ряде исследований в качестве надежного инструмента дифференцирования ДТЛ и БА, даже на стадии умеренного когнитивного расстройства [51, 52]. Маловероятно, что врачи могут сформировать окончательный диагноз на основании нарушения только в одном субтесте, но потеря способности копировать фигуры должна навести на мысль о возможной ДТЛ.

### **Двигательные нарушения**

Спонтанные (не связанные с применением нейролептиков или перенесенным инсультом) паркинсонические знаки выявляются у 80–85% пациентов с ДТЛ и являются одним из основных признаков заболевания [43, 52, 121]. Как правило, двигательные нарушения при ДТЛ развиваются позднее когнитивных [10, 18, 19, 51, 52]. Однако не менее чем у трети пациентов заболевание дебютирует с паркинсонизма, к которому в течение нескольких месяцев присоединяется деменция [48, 131, 121].

ДТЛ может полностью повторять двигательный фенотип БП, однако при ДТЛ менее выражена асимметрия симптоматики, реже встречается тремор покоя, отмечаются более ранние и выраженные аксиальные нарушения, выше частота падений, менее выражена положительная реакция леводопу [1, 2, 10, 16, 18–20, 121].

Нередко у пациентов с ДТЛ возникают миоклонии в пальцах кистей, оромандибулярная дискинезия, дистония [1, 2, 10, 21, 121].

## **Нарушения поведения во сне в фазе с БДГ**

Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) – один из 4 основных симптомов ДТЛ [37, 53, 121, 147], проявляющееся яркими, часто устрашающими сновидениями, которые сопровождаются простыми или сложными моторными феноменами в фазу сна с быстрыми движениями глаз» [53]. У пациентов с ДТЛ частота РПБДГ составляет до 76% [121]. Для выявления этого симптома могут быть использованы специализированные опросники, в некоторых случаях может потребоваться выполнение полисомнографии [121, 137].

Ferman с соавт. показано, что РБДГ у пациентов с ДТЛ возникают в среднем за 6 лет до появления паркинсонизма или деменции и могут рассматриваться как предиктор конверсии умеренного когнитивного расстройства дизрегуляторного типа в деменцию [75].

## **Нейропсихиатрические нарушения**

Повторяющиеся сложные зрительные галлюцинации в виде людей и животных возникают у 80 % пациентов с ДТЛ [7, 10, 15, 18–20, 43, 58, 92,121]. В 20–30% случаев они появляются уже на ранних стадиях заболевания, предшествуя развитию выраженного когнитивного снижения [52, 54, 128]. Примечательно, что у больных сохраняется критика, в большинстве случаев они способны четко отличить реальный объект от воображаемого. Однако иногда галлюцинации могут носить угрожающий характер, что оказывает существенное влияние на поведение больного [54, 92, 121, 128].

К психотическим расстройствам, которые могут возникать при ДТЛ наряду со зрительными галлюцинациями, относятся бредовые синдромы (часто связанные с галлюцинациями по содержанию), синдромы нарушения идентификации, иллюзии, «экстракампильные» феномены (ощущения присутствия постороннего в комнате или прохождения кого-либо мимо), слуховые, тактильные, соматические галлюцинации и делирий [1, 7, 80, 128].

Аффективные нарушения выявляются у 90% пациентов с ДТЛ уже на ранних стадиях заболевания [1, 2, 10, 20]. От 20% до 60% пациентов с ДТЛ страдают от коморбидной депрессии, у 20–65% больных отмечается тревога [43, 58]. Апатия,

которая характеризуется отсутствием мотивации и интереса к деятельности, наблюдается примерно у 55% пациентов с ДТЛ [43, 58]. Примечательно, что апатия может возникать в отсутствии депрессии, и клинически важно различать эти два состояния, поскольку использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения депрессии может потенциально усугублять апатию у пациентов с ДТЛ [43, 58].

### **Вегетативные нарушения**

Несмотря на то, что вегетативные нарушения не включены в диагностические критерии ДТЛ в качестве обязательного симптома заболевания, а рассматриваются как поддерживающий признак, их раннее появление и прогрессирование является очень характерным проявлением ДТЛ [1, 2, 10, 12, 16, 18–20, 121, 138].

Спектр вегетативных нарушений при ДТЛ включает дисфункцию сердечно-сосудистой (снижение вариабельности сердечного ритма, ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, гипертензия в положении лежа), мочеполовой систем (импотенция, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, задержка мочи (чаще частичная), желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, диарея) [1, 2, 10, 12, 16, 18–20, 26, 27, 121, 138].

Дизавтономия при ДТЛ ассоциирована со снижением выживаемости, причем самым неблагоприятным влиянием на прогноз заболевания обладает ортостатическая гипотензия [26, 121, 166].

### **1.3. Флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви: общие сведения**

Флуктуации когнитивных функций (ФКФ) – один из четырех обязательных критериев для клинической диагностики ДТЛ [121]. Этот симптом определяется как эпизоды ухудшения когнитивных функций или повседневной активности, которые чередуются с периодами нормального (или близкого к нормальному) функционирования [121]. Несмотря на то, что ФКФ являются очень характерным признаком ДТЛ, по данным эпидемиологических исследований их выявление и

клиническая оценка является сложной задачей даже для опытных клиницистов [46].

ФКФ встречаются при всех основных подтипах деменции, однако частота встречаемости и феноменология этого симптома варьирует в зависимости от нозологии [29, 121]. Показано, что колебания когнитивных функций отмечаются примерно у 20% пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), у 35–50% пациентов с сосудистой деменцией (СД), у 29% пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией (БПД), в то время как при ДТЛ ФКФ выявляются по разным данным в 30–90% случаев [20, 29, 46, 65, 115, 170, 171].

Данные о сроках развития ФКФ при ДТЛ противоречивы. Так в исследовании Molano с соавт. ФКФ отмечались у пациентов с ДТЛ в среднем спустя 4,5 года от момента появления когнитивных нарушений [125]. Однако по данным других авторов ФКФ могут возникать у пациентов с ДТЛ уже на продромальной стадии, и по мере прогрессирования заболевания частота встречаемости этого симптома увеличивается [52, 65, 70, 97]. В исследованиях Ferman и Sadiq с соавт. установлено, что наличие ФКФ в когортах пациентов с умеренными когнитивными нарушениями неамнестического типа является предиктором трансформации умеренного когнитивного расстройства в ДТЛ [76, 148].

### ***1.3.1. Феноменология флуктуаций когнитивных функций***

Феноменологически ФКФ проявляются как преходящие эпизоды ухудшения внимания и уровня сознания, длящиеся от нескольких минут до нескольких часов, дней, а иногда недель, а затем регрессирующие [121, 122]. Колебания внимания и уровня сознания при ДТЛ лежат в основе преходящих ухудшений других когнитивных функций – речи, памяти, гнозиса, праксиса, а также изменений поведения [172]. По данным Ferman с соавт., Lee с соавт. в некоторых случаях ФКФ могут проявляться эпизодами повышенной дневной сонливости или внезапными засыпаниями, что приводит к определенному клиническому перекрытию ФКФ и дневной сонливости при ДТЛ и затрудняет диагностику обоих симптомов [77, 78, 108, 110].

О. С Левин впервые выделил 3 типа флуктуаций при ДТЛ в зависимости от их длительности: краткосрочные (флуктуации первого порядка, ФКФ1), среднесрочные (флуктуации второго порядка, ФКФ2) и длительные (долгосрочные флуктуации, ФКФ3) [10].

Краткосрочные флуктуации длятся от нескольких секунд до нескольких часов. Во время таких эпизодов пациент становится невнимательным, отрешенным, будто «уходит в себя», недостаточно ясно осознает окружающую обстановку, перестает вступать в контакт или высказывается крайне невнятно, но при этом остается бодрствующим. В некоторых случаях больной может казаться сонливым, спутанным [6, 8, 10]. Полярность состояния пациента с ФКФ1 в течение суток иногда оказывается драматичной. Так в «хорошие часы» пациент может активно заниматься повседневными делами, участвовать в беседе, однако спустя некоторое время в момент ФКФ1 этот же человек становится неспособным даже к простейшим действиям – одеванию, приему пищи, ориентации в собственной квартире. Такие флуктуации состояния могут быть ошибочно приняты за эпилептический приступ или транзиторную ишемическую атаку, что ведет к необоснованному назначению лекарственных препаратов, а иногда и к госпитализациям [6, 8, 10]. В качестве отличного признака отмечается, что при ФКФ1 не возникает очаговая неврологическая симптоматика [6, 8, 10].

ФКФ1, как правило, не имеют какого-либо суточного ритма, что необходимо помнить, чтобы отличить флуктуации от характерного для многих типов деменций ухудшения состояния в вечерние часы [6, 8, 10].

Среднесрочные флуктуации при ДТЛ длятся до нескольких дней и недель. При наличии таких ФКФ в течение недели у пациентов могут быть «хорошие дни» с высоким уровнем активности и «плохие дни», когда пациент становится невнимательным, апатичным, сонливым [6, 8, 10].

Долгосрочные флуктуации представляют собой эпизоды декомпенсации, характеризующиеся нарастанием двигательных, вегетативных, нейропсихиатрических симптомов длительностью до нескольких недель. Они могут быть спровоцированы применением некоторых лекарственных препаратов,

длительной иммобилизацией, травмами, интеркуррентной инфекцией, метаболическими нарушениями [10].

ФКФ могут отличаться по интенсивности, длительности и частоте возникновения даже у одного пациента [121]. Такой необычный временной профиль затрудняет выявление ФКФ клиницистами, которые не могут наблюдать за состоянием пациента непрерывно на протяжении дней и месяцев [121]. В этом отношении важным моментом является беседа врача с ухаживающими лицами, постоянно находящимися с пациентом. Полезным может быть использование специальных шкал и опросников для родственников с целью оценки ФКФ, некоторые из таких шкал рассмотрены ниже.

### *1.3.2. Этиология флуктуаций когнитивных функций*

Причины и механизмы развития ФКФ при ДТЛ в настоящее время активно изучаются. В ряде исследований предпринимались попытки оценить связь ФКФ с нейropатологическими изменениями, характерными для ДТЛ. Schneider с соавт. показали, что распределение и плотность телец Леви в неокортексе, лимбической системе и черной субстанции не влияет на развитие ФКФ при ДТЛ [151]. Также не было выявлено ассоциации между наличием и выраженностью альцгеймеровских изменений (отложений бета-амилоида и тау белка) и ФКФ при ДТЛ [151]. В исследовании Sarro L. с соавт. продемонстрировано отсутствие корреляции между гиперинтенсивностью подкоркового белого вещества по данным МРТ и ФКФ [150].

С помощью методов структурной нейровизуализации, ОФЭКТ и ПЭТ установлена связь ФКФ с морфологическими и нейрохимическими изменениями в таламусе, базальном ядре Мейнерта (бЯМ), височной, теменной и затылочной коре [65, 93, 142, 174, 175].

Таламус является одной из ключевых областей, участвующих в поддержании уровня бодрствования и организации внимания за счет обширных связей с корой [116, 118, 142, 143, 148, 174]. Henderson с соавт. показали, что при БП и ДТЛ отложения конформационно измененного синуклеина обнаруживаются в ядрах зрительного бугра, которые входят в состав ретикуло-таламо-кортикальной

системы, обеспечивающей поддержание внимания и уровня бодрствования [65, 93]. В исследовании Watson с соавт. посредством структурной МРТ выявлено, что при ДТЛ развивается двусторонняя атрофия венстро-дорсальных областей и подушек таламусов, степень выраженности которой коррелирует с тяжестью нарушений внимания и увеличением риска возникновения ФКФ [174, 175].

Delli Pizzi с соавт. с помощью диффузно-тензорной МРТ (ДТМРТ) продемонстрировали, что у пациентов с ДТЛ с ФКФ нарушается микроструктурная целостность регионов таламуса, функционально связанных с префронтальной и теменно-затылочной корой. Однако статически значимой взаимосвязи между снижением коэффициента диффузии в указанных областях зрительного бугра и выраженностью ФКФ выявлено не было [63].

O'Brien с соавт. показали, что наличие ФКФ коррелирует с повышением перфузии левого таламуса и двусторонним снижением перфузии затылочных долей по данным ОФЭКТ [134]. Однако в других исследованиях с использованием ОФЭКТ и ПЭТ изменений перфузии зрительного бугра при ДТЛ с ФКФ не выявлено. Morbelli на выборке из 171 пациента с ДТЛ продемонстрировал ассоциацию между ФКФ, снижением метаболизма в затылочной доле и повышением метаболизма в теменной доле по данным ПЭТ с флуорозедозоксиголюкозой [127].

Delli Pizzi с соавт. установили, что в таламусе пациентов с ДТЛ с ФКФ обнаруживается более высокий уровень холина (что косвенно отражает гибель холинергических нейронов), чем у здоровых людей. Продемонстрировано, что снижение отношения общего холина к общему креатинину коррелирует с тяжестью ФКФ. Установлено, что более выраженный холинергический дисбаланс обнаруживается в пределах правого таламуса пациентов с ДТЛ с ФКФ [63]. Преобладание правосторонней локализации нейрохимических изменений при ДТЛ также продемонстрировано в работах Franciotti с соавт [84]. Однако авторы отмечают, что требуются дальнейшие исследования, чтобы уточнить, действительно ли асимметричная дисфункция зрительных бугров является специфической особенностью ДТЛ.

Базальное ядро Мейнерта является одним из основных источников АХ в ГМ [60, 80, 83, 111–113]. Установлено, что при ДТЛ количество холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта снижается на 75–80% [60]. Colloby S. с соавт. при помощи структурной МРТ и воксельной морфометрии выявили, что степень атрофии ядра Мейнерта при ДТЛ коррелирует не только с тяжестью деменции, но и с частотой и выраженностью ФКФ [56].

Ballard с соавт. показали, что в височной коре у пациентов с ДТЛ с ФКФ плотность Н-холинорецепторов, принимающих участие в нейромодуляции, на 60% выше, чем у пациентов без ФКФ [30]. По мнению авторов, на фоне характерного для ДТЛ снижения уровня ацетилхолина, эти изменения могут вести к колебаниям эффективности холинергической трансмиссии и флуктуациям внимания и уровня сознания. Примечательно, что в этом же исследовании продемонстрировано отсутствие связи ФКФ с плотностью М-холинорецепторов и активностью ацетилхолинэстеразы в височной коре, что, по всей видимости, объясняет неоднозначные результаты оценки влияния ингибиторов холинэстеразы на выраженность и частоту ФКФ при ДТЛ [30].

Несмотря на то, что данные о связи с ФКФ с центральным холинергическим дисбалансом представляются весьма убедительными, остается неясным почему колебания когнитивных функций возникают и регрессируют спонтанно, а также в чем причина различной и длительности ФКФ даже у одного пациента. В этой связи в настоящее время широко обсуждается роль дисфункции дофаминергической, норадренергической и других медиаторных систем в развитии ФКФ.

Норадреналинергические системы принимают участие в поддержании уровня бодрствования и вместе с холинергическими модулируют устойчивость внимания [105]. Норадренергический дефицит при ДТЛ может развиваться вследствие гибели клеток голубоватого пятна [105]. Гипотеза о роли норадренергического дисбаланса в генезе ФКФ подтверждается данными работ Kronenburg с соавт., описавшими ФКФ при поражении тектальной области [105], а также положительным влиянием ингибиторов обратного захвата норадреналина на



устойчивость внимания при болезни Паркинсона [105]. Тем не менее роль норадренергической системы в этиологии ФКФ остается не до конца ясной.

Высказывается предположение о связи ФКФ с дефицитом гистамина и орексина, которые вырабатываются в ядрах гипоталамуса и играют важную роль в поддержании уровня бодрствования, модулируя холинергическую и норадренергическую трансмиссию [66, 144, 164]. Однако для ее подтверждения требуются дальнейшие исследования.

Связь дофаминергического дефицита, который возникает при ДТЛ в результате гибели дофаминергических нейронов черной субстанции и вентрального ядра покрышки, с развитием ФКФ является предметом дискуссий. В исследованиях Ziebell, Shimizu с соавт. не было выявлено различий в захвате переносчиков дофамина в полосатом теле по данным ПЭТ между пациентами с ДТЛ с и без ФКФ [157, 181], в то время как в работе Iizuka с соавт. продемонстрирована отрицательная корреляция между плотностью переносчика дофамина в полосатом теле и тяжестью ФКФ [96]. Однако следует отметить, что препараты леводопы не оказывают значительного положительного влияния на ФКФ, что также может свидетельствовать об отсутствии влияния дофаминергического дефицита на ФКФ [96, 106].

Поскольку альфа-синуклеин принимает участие в регуляции синаптической функции, существует гипотеза о связи ФКФ с преходящими нарушениями оборота везикулярных нейротрансмиттеров, особенно в стратегических зонах (например, холинергических) [61, 62, 106, 121, 164]. Это, однако, требует дальнейшей эмпирической проверки.

### ***1.3.3. Роль нарушения функционирования нейронных сетей в патогенезе флуктуаций когнитивных функций***

В исследованиях последних лет широко обсуждается роль дисфункции нейронных сетей в развитии когнитивных нарушений и ФКФ при ДТЛ.

Нейронная сеть (НС) представляет собой совокупность нейронов головного и спинного мозга, которые функционально объединены для выполнения специфических физиологических функций [146].

Применение методов функциональной нейровизуализации, в частности функциональной МРТ (фМРТ), позволило выявить и описать 2 типа НС в мозге – сети активности и сети состояния покоя (ССП) [146]. Первый тип НС активируется только во время выполнения какой-либо задачи, второй, напротив, функционирует лишь в состоянии покоя [146, 182].

Использование классической фМРТ (регистрируется во время выполнения какой-либо задачи) для изучения ФКФ при ДТЛ ограничено в связи с отсутствием стандартных протоколов нейропсихологической оценки и техническими сложностями, которые могут возникать при тестировании пациентов с деменцией в аппарате МРТ [44, 144]. Однако такие исследования, очевидно, могли бы играть большую роль для понимания механизмов развития ФКФ на уровне нейросетей.

В настоящее время активно проводятся исследования с использованием фМРТ покоя. Во время выполнения фМРТ покоя обследуемый находится в аппарате МРТ в состоянии покоя, ему дается инструкция расслабиться и по возможности не думать о чем-то конкретном [89, 146, 176]. В этот момент регистрируются спонтанные низкочастотные колебания BOLD-сигнала (сигнала, который зависит от насыщения крови кислородом), что косвенно дает представление об уровне нейрональной активности [89, 146]. Считается, что одновременная активации различных областей головного мозга в состоянии покоя отражает функциональные взаимосвязи структур ЦНС, которые необходимы для организации сложных когнитивных процессов и поддержания своеобразной «дежурной готовности» мозга к выполнению определенных задач [50, 146]. Схожесть частотных характеристик активности различных структур нервной системы, регистрируемой при фМРТ покоя, называется функциональной коннективностью (ФК), этот показатель используется как мера эффективности связи между компонентами НС [89,146].

В настоящее время идентифицированы моторная ССП, лобная ССП, островково-височная ССП, право- и левополушарные лобно-теменные ССП, первичная зрительная ССП, экстрастриарная зрительная ССП [94, 146, 182]. Наиболее изученной ССП является описанная в 2001 г. Райхелем сеть пассивного режима работы мозга [89].

Сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ или DMN) – специфическая мозговая система, которая активируется в условиях покоя, когда человек не сосредоточен на целях, связанных с внешней средой, и инактивируется при выполнении задачи [182]. СПРРМ включает несколько функционально связанных областей головного мозга (предклинье, задняя и передняя поясная извилины, средняя и нижняя височные извилины, префронтальная кора, верхняя и средняя лобные извилины, область височно-теменного стыка) [182]. Некоторые авторы относят к СПРРМ также гиппокамп, энториальную кору, зубчатую извилину [175]. Считается, что функция СПРРМ состоит в распределения нагрузки между «нейронными ресурсами» в пользу более важных для реализации текущей или предстоящей когнитивной задачи [89, 182]. Активация этой сети связана с рядом внутренних психических процессов, таких как независимые от стимула мысли, «блуждающие» мысли, социальное познание, мониторинг «психического я», автобиографическая память, интеграция когнитивных процессов и эмоциональных процессов со спонтанной мыслительной активностью [81, 89, 181]. В ряде исследований показано, что дисфункция СПРРМ играет роль развитии когнитивных нарушений при различных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, шизофрении [84].

Данные о связи ФКФ при ДТЛ с дисфункцией СПРМ противоречивы. В исследовании Lowther с соавт выявлено снижение функциональной коннективности компонентов СПРМ при ДТЛ с ФКФ по сравнению с болезнью Альцгеймера и здоровыми лицами [114], тогда как в работах других авторов таких изменений обнаружено не было [84, 86, 87, 102, 140, 141, 152–154]. Однако, поскольку флуктуации – это динамическое явление, трудно с уверенностью отвергнуть дисфункцию СПРМ как одного из механизмов развития ФКФ, и требуются дальнейшие исследования для изучения роли СПРМ в генезе ФКФ.

Лобно-теменная ССП, также известная как сеть внимания, состоит из вентральной сети внимания (ВСВ) и дорсальной сети внимания (ДСВ) и принимает участие в регуляции внимания и исполнительном контроле [102, 181, 94].

Установлено, что ВСВ реагирует на отвлекающие факторы, относящиеся к задаче, а ДСВ включается вместе с ВСВ в ситуациях, когда требуется переключение внимания. Franciotti с соавт. выявили, что снижение функциональной коннективности в пределах правой лобно-теменной сети коррелирует с выраженностью ФКФ у пациентов с ДТЛ [84]. В то время как в работе Peraza с соавт. показано снижение коннективности в пределах левой лобно-теменной сети коррелирует с выраженностью ФКФ [139, 140].

Предпринимались попытки оценить связь ФКФ с изменениями взаимодействия между различными сетями состояния покоя. В исследовании Schumacher с соавт. изучался динамический профиль функциональной коннективности 27 ССП у пациентов с ДТЛ, БА и здоровых лиц, однако четкой связи ФКФ с динамическими мерами связанности ССП выявлено не было [153].

Использование классической фМРТ позволило Weissman с соавт. продемонстрировать, что у здоровых людей колебания внимания при выполнении задач обусловлены снижением активности сетей внимания и недостаточной инактивацией СПРРМ [176]. В работе Firbank с соавт. были обнаружены нарушения синхронизации между сетями внимания и СПРРМ у пациентов с ДТЛ, однако оценки наличия ФКФ в этом исследовании не проводилось [81].

Важно отметить, что существенным ограничением для понимания механизмов ФКФ с помощью нейровизуализационных методов исследования является временный и прерывистый характер самих флуктуаций, что может приводить к тому, что любые соответствующие нейронные события могут быть пропущены во время сравнительно быстрого исследования в сканере. Поэтому для изучения ФКФ широко используются также нейрофизиологические методы.

#### ***1.3.4. Нейрофизиологические корреляты флуктуаций когнитивных функций***

В дополнение к данным фМРТ нейрофизиологические методы позволили расширить представление о патофизиологических механизмах ФКФ при ДТЛ.

Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях является одним из поддерживающих биомаркеров ДТЛ и имеет прогностическое значение 90% при дифференцировании ДТЛ и БА [121]. Выявлено, что у пациентов с ДТЛ отмечается замедление доминирующего ритма ЭЭГ до пре-альфа/тета диапазона и увеличение вариабельности доминирующей частоты ритма [28, 121, 139, 162]. В исследовании Bonanni с соавт. было показано, что эти изменения ЭЭГ при ДТЛ коррелируют с ФКФ и могут быть обнаружены уже на стадии УКР, что позволяет предположить, что они могут предшествовать клиническому проявлению ФКФ [41].

Поскольку ФКФ являются преходящим явлением, для их изучения предпринимаются попытки оценить динамические изменения в функционировании мозга. Одним из методов такой оценки является анализ микросостояний ЭЭГ. Микросостояние – это паттерн распределения ЭЭГ активности различных участков головного мозга, который остается стабильным в течение 80–120 мс, а затем резко меняется [79]. Было показано, что временная динамика микросостояний, особенно с точки зрения их продолжительности, важна для когнитивных функций [152–154].

В исследовании Schumacher с соавт. продемонстрировано, что у пациентов с ДТЛ в сравнении с пациентами с БА и здоровыми лицами отмечается увеличение длительности микросостояний ЭЭГ [152–154]. Была выявлена прямая корреляционная связь между средней длительностью микросостояния и выраженностью колебаний когнитивных функций при ДТЛ, а также обратная корреляционная связь между длительностью микросостояния и показателями функциональной связанности между подкорковыми сетями в базальных ганглиях и таламусе и крупномасштабными корковыми сетями. По мнению авторов, такие изменения в динамических свойствах мозга указывают на то, что при ДТЛ формируется особое состояние головного мозга, которое характеризуется выраженным замедлением мышления с эпизодами периодической спутанности [152–154].

Очевидно, что дальнейшего понимания механизмов развития ФКФ требуются мультимодальные подходы с одновременным использованием

структурной и функциональной нейровизуализации и длительного амбулаторного электрофизиологического мониторинга.

### *1.3.5 Диагностика флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви*

Как отмечалось ранее, диагностика ФКФ представляет сложности для большинства клиницистов [121]. В РФ не существует валидированной шкалы для выявления и оценки выраженности ФКФ, поэтому диагностика ФКФ осуществляется в ходе проведения врачом клинического интервью, и во многом ее успех зависит от осведомленности специалиста об этом симптоме и умения задавать вопросы, направленные на выявление ФКФ [6–8, 10, 16, 121].

В зарубежных странах для диагностики и клинической оценки ФКФ валидированы и используются несколько оценочных шкал: The Clinician Assessment of Fluctuation – Шкала Клинической Оценки Флуктуаций (КОФ), шкала Мейо для оценки ФКФ (ШМ), One Day Fluctuation Assessment Scale – Шкала Оценки Флуктуаций Когнитивных Функций в течение одного дня (ШОФД) [76, 171].

При разработке приведенных выше шкал было получено несколько важных выводов о феноменологии ФКФ, что позволило расширить представления о клинических особенностях ФКФ при ДТЛ в сравнении с другими типами деменции. Параметризация ФКФ с помощью КОФ и ШОФД впервые дала возможность исследовать связи между флуктуациями и другими клиническими, нейропсихологическими и нейровизуализационными показателями ДТЛ. Ниже рассмотрены основные шкалы для выявления и оценки ФКФ при ДТЛ, их основные преимущества и ограничения.

**Шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ) (The Clinician Assessment of Fluctuation) [171].** Шкала КОФ состоит из 2 вопросов, направленных на выявление и оценку тяжести колебаний внимания и уровня сознания у пациента за период времени 1 месяц до момента исследования. Шкала должна заполняться опытным клиницистом на основании ответов, полученных при опросе

ухаживающего лица. Если присутствует положительный ответ хотя бы на один из вопросов шкалы (т. е. идентифицируется наличие ФКФ), предполагается проведение оценки частоты и продолжительности ФКФ по градации от 0 до 4, полученные два балла перемножаются для получения показателя тяжести ФКФ от 0 до 12 (оценка 0 предполагает отсутствие ФКФ, 12 – выраженные ФКФ; оценка 16 означает состояние спутанного сознания, что не рассматривается как ФКФ) [171]. В исследовании Walker с соавт. шкала КОФ показала хорошую чувствительность (81%) и специфичность (92%) при дифференцировании ДТЛ и БА. Чувствительность (81%) и специфичность (82%) при дифференцировании ДТЛ и СД. Чувствительность (64%) и специфичность (77%) при различении СД и БА [171]. Показатели оценки по шкале КОФ коррелируют с нейропсихологическими и электрофизиологическими признаками ФКФ [171]. Однако использование данной шкалы имеет ряд ограничений: шкала должна заполняться опытным клиницистом, степень тяжести ФКФ, которая рассчитывается как произведение частоты и длительности ФКФ, не позволяет выделить различия между типам флуктуаций. Так, например, пациент с частыми и короткими ФКФ и пациент с длительными, но относительно редкими ФКФ могут иметь одинаковую оценку по данной шкале [67, 171]. И все же следует отметить, что КОФ является наиболее широко применяемой шкалой для оценки ФКФ в клинических исследованиях.

**Шкала оценки флуктуаций когнитивных функций в течение одного дня (ШОФД) (One Day Fluctuation Assessment Scale)** [171]. Шкала оценки флуктуаций когнитивных функций в течение одного дня представляет собой краткий опросник для выявления ФКФ, базирующийся на оценке ухаживающим лицом состояния пациента в день накануне исследования. Шкала содержит домены, отражающие колебания внимания, сонливость, наличие падений, речь и способность к продуктивному контакту, уровень сознания и мышление. Баллы по всем пунктам суммируются, чтобы рассчитать показатель тяжести ФКФ от 0 до 21. Эта шкала характеризуется хорошей внутренней согласованностью, высокими показателями расчетной чувствительности (93%) и специфичности (87%). Оценка по шкале ШОФД коррелирует с нейропсихологическими и электрофизиологическими признаками

ФКФ [171]. Однако в исследование Bradshaw с соавт. было установлено, что применение ШОФД позволяет выявить ФКФ лишь у 46% пациентов с ДТЛ, а высокий балл по данной шкале может быть связан с наличием моторных флуктуаций при паркинсонизме, падений или дневной сонливости [46]. Кроме того, поскольку шкала оценивает состояние пациента в день накануне исследования, ФКФ, которые возникают несколько раз в неделю, могут не выявляться с помощью ШОФД.

**Шкала Мейо для оценки ФКФ (The Mayo Fluctuations Composite Scale)** [76]. Оригинальная шкала Мейо для оценки флуктуаций когнитивных функций представляет собой 19-доменный опросник, заполняемый ухаживающим лицом, 16 вопросов предполагают 2 варианта ответа, и три вопроса – четыре варианта ответов. При разработке этого опросника авторы обследовали 200 когнитивно сохранных лиц, 70 пациентов с ДТЛ и 70 пациентов с БА [76]. В результате было установлено, что ФКФ очень редко встречаются у пожилых людей в возрасте от 58 до 98 лет. Было показано, что 4 характеристики ФКФ, выявляемые с помощью шкалы Мейо, а именно (1) сонливость или эпизоды внезапного засыпания один или несколько раз в день; (2) дневной сон 2 или более часов в день (до 19 часов); (3) эпизоды заторможенности, когда пациент смотрит в одну точку и кажется отрешенным; (4) а также эпизоды дезорганизованной речи, надежно отличают ДТЛ от БА. Наличие трех из четырех вышеупомянутых признаков гораздо чаще встречалось среди пациентов с ДТЛ (63%) в сравнении с пациентами с БА (12%) и здоровыми пожилыми людьми (0,5%) [76]. В связи с этим в настоящее время используется модифицированный вариант шкалы Мейо, состоящий из 4 вопросов. Шкала Мейо имеет положительную прогностическую ценность 83% в дифференцировании ДТЛ от БА. При условии расчетной чувствительности 63% и специфичности 88% для дифференцирования ДТЛ от БА с использованием показатель отсечки  $\geq 3$ . Для проведения оценки по этой шкале не требуется опытный клиницист [76]. Однако в ряде работ показано, что оценка по ШМ не коррелирует с наличием ФКФ, выявленным по данным клинического интервью, кроме того шкала не оценивает степень тяжести и частоту ФКФ. 2 домена ШМ направлены на выявление дневной сонливости, которая нередко возникает у



пациентов с ДТЛ и может быть связана с ортостатической гипотензией, нарушением ночного сна, приемом некоторых лекарственных препаратов, а также другими причинами, которые данная шкала не оценивает [76].

### ***1.3.6. Связь флуктуаций когнитивных функций с нейрокогнитивным профилем деменции с тельцами Леви***

В ряде работ предпринимались попытки оценить влияние ФКФ на особенности когнитивного профиля и стабильность показателей нейрокогнитивного тестирования на протяжении коротких отрезков времени (часы, дни, недели).

Так Ballard с соавт. исследовали изменчивость когнитивных функций у пациентов с ДТЛ ( $n = 15$ ) и БА ( $n = 15$ ), а также здоровых пожилых людей ( $n = 10$ ) в течение 1 недели [31]. Оценка производилась в амбулаторных условиях с использованием валидированной для пожилых пациентов компьютеризированной батареи тестов, которая включала тест повторения цифр, оценку непосредственного и отсроченного воспроизведения, времени простой реакции, времени реакции выбора, зрительно-пространственных функций, речевой активности. Тестирование проводилось три раза в течение 1 недели, дополнительно выполнялась оценка ФКФ с использованием шкалы КОФ. Было показано, что имеется сильная корреляционная связь между мерами изменчивости (стандартное отклонение и коэффициент вариации) показателей внимания и тяжестью ФКФ по шкале КОФ. Меры изменчивости показателей немедленного и отсроченного воспроизведения, а также речевой активности также были ассоциированы с ФКФ, однако связь между этими показателями была слабой, в то же время корреляции между зрительно-пространственными нарушениями и ФКФ выявлено не было [31].

Walker с соавт. изучали связь между ФКФ, показателями variability внимания и изменениями медленных ритмов ЭЭГ [173]. В исследование были включены 15 пациентов с ДТЛ, 15 пациентов с БА и 10 здоровых пожилых людей. Всем обследуемым выполнялась ЭЭГ, проводилась оценка variability внимания с помощью теста сопоставления цифр, измерения времени простой

реакции и реакции выбора, наличие ФКФ оценивалось посредством специализированного опросника. У пациентов с ДТЛ показатели variability внимания и изменений ЭЭГ были выше, чем у обследуемых с БА и у участников контрольной группы. При этом variability внимания и данных ЭЭГ у пациентов с ДТЛ коррелировала с наличием ФКФ [173].

Varanese с соавт. обнаружили, что наличие ФКФ у пациентов с БП с деменцией ассоциировалось со снижением общей когнитивной оценки, в особенности показателей субтестов, оценивающих внимание [169].

В проспективном исследовании Escandon с соавт. изучалось влияние ФКФ на когнитивный профиль пациентов с ДТЛ, БА и пожилых людей без когнитивных нарушений, было показано, что наличие ФКФ ассоциировано с большей выраженностью когнитивных нарушений по шкале клинической оценки деменции (CDR) [70].

Результаты этих работ наглядно демонстрируют, что наличие ФКФ у пациентов с ДТЛ ассоциировано с более выраженными нарушениями внимания и большей тяжестью когнитивных нарушений. Однако ограничением проведенных исследований является малый объем выборок пациентов с ДТЛ, а также отсутствие сравнения особенностей когнитивного профиля пациентов с ДТЛ с ФКФ и без них.

В качестве перспективного направления исследований также рассматривается выявление взаимосвязей между ФКФ и другими симптомами ДТЛ. Полученные данные позволят расширить представление о патогенезе и характере нейромедиаторных нарушений при деменции с тельцами Леви, что в свою очередь откроет перспективы для усовершенствования диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий при ДТЛ .

### ***1.3.7. Связь флуктуаций когнитивных функций и нейропсихиатрических нарушений при деменции с тельцами Леви***

O'Brien J. T. с соавт. в работе с участием 15 пациентов с БПД и 14 пациентов с ДТЛ выявили ассоциацию между тяжестью ФКФ, которая оценивалась по данным шкалы КОФ, и наличием галлюцинаций [134]. Авторы отмечают, что

полученные результаты могут быть объяснены более грубым холинергическим дефицитом который возникает при развитии ФКФ.

Matar с соавт. изучали связь между основными и дополнительными симптомами ДТЛ [115]. В исследование были включены 27 пациентов с ДТЛ и 25 здоровых добровольцев. По результатам проведенного факторного анализа были выявлены связи между галлюцинациями, ФКФ и чрезмерной дневной сонливостью, между расстройством поведения во время быстрого сна и постуральной гипотензией, а также между паркинсонизмом и нарушением мочеиспускания [115].

Однако Ferman T. J. с соавт, обследовав 70 пациентов с ДТЛ, 70 пациентов с БА и 200 здоровых людей, связи ФКФ, наличие которых оценивалось по результатам ШМ, с галлюцинациями не обнаружили [77].

Различия в результатах описанных исследований, вероятно, объясняется не только различными объемами выборок, но и неодинаковыми методологическими подходами к выявлению ФКФ. В работах О'Brien J. T. и Ferman T. J. с соавт применялась шкала КОФ, в то время как Ferman с соавт. использовали менее чувствительную шкалу Мейо [77, 115].

### ***1.3.8. Связь флуктуаций когнитивных функций и нарушения сна и бодрствования при деменции с тельцами Леви***

Дневная сонливость возникает у 50–60% пациентов с ДТЛ уже на ранних стадиях заболевания и рассматривается как дополнительный критерий для диагностики этого заболевания [121]. Существует определенное клиническое перекрытие между ФКФ и ДС при ДТЛ, так например в шкале Мейо 2 домена оценивают эпизоды дневного сна более 2 часов или внезапные засыпания как проявления ФКФ. Однако ФКФ и ДС все же являются различными симптомами, что подтверждается тем, что пациенты с ДТЛ могут испытывать ДС без наличия ФКФ и наоборот [32, 53, 76].

Установлено, ДС при ДТЛ не связана с приемом лекарственных средств или нарушениями ночного сна [121]. Однако механизмы развития ДС при деменции с

тельцами Леви изучены недостаточно. По всей видимости, основная роль в ее возникновении, как и при БП, принадлежит дегенеративным процессам, затрагивающим структуры, обеспечивающие поддержание уровня бодрствования: медиальное парабрахиальное ядро покрышки (глутаматергические нейроны), вентральное ядро покрышки (дофаминергические нейроны), ядро шва (серотонинергические нейроны), базальное ядро Мейнерта и педункулопонтинное ядро (холинергические нейроны), голубоватое пятно (норадренергические нейроны), а также орексинергические и гистаминергические нейроны гипоталамуса, которые модулирует активность всех вышеперечисленных зон [32, 121].

Kasanuki с соавт., обследовав 40 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ДТЛ, изучили связь ДС с выраженностью атрофии базального ядра Мейнерта [101]. Было показано, что у больных с ДС численность холинергических нейронов бяМ была ниже, чем у пациентов без ДС. При этом сочетание ДС со зрительными галлюцинациями сопровождалось наиболее выраженной гибелью нейронов бяМ. Для оценки взаимосвязи ДС, ФКФ и зрительных галлюцинаций со степенью атрофии бяМ строились модели регрессии. Было показано, что все 3 эти симптома имеют значимую прогностическую ценность для предсказания выраженности атрофии базального ядра Мейнерта [101].

Вlwise с соавт, проанализировав ассоциации между ФКФ и ДС, подтвержденной по результатам множественного теста латентности сна, не выявили связи между этими двумя симптомами ДТЛ [36].

Очевидно, что для понимания механизмов развития ДС при ДТЛ и ее взаимоотношений с ФКФ требуются дальнейшие исследования, в том числе, оценивающие функционирование орексин- и гистаминергической системы, роль которых доказана в патогенезе ДС при БП.

### ***1.3.9. Влияние флуктуации когнитивных функций на повседневную активность при деменции с тельцами Леви***

Хотя нарушение когнитивных функций является важнейшим и наиболее значимым симптомом дегенеративных деменций, повседневная активность пациентов также важна для бытовой независимости. Показатели повседневной активности влияют на сроки госпитализации в учреждения по уходу, на качество жизни пациента, степень нагрузки на ухаживающих лиц и на стоимость медицинского обслуживания. Поддержание и сохранение повседневной активности зависит от комплексного взаимодействия различных факторов: физических способностей, условий окружающей среды и личных отношений. Большинство исследований, изучающих повседневную активность, выделяют навыки самообслуживания (например, способность к самостоятельному приему пищи, осуществлению гигиенических процедур и т. д.) и инструментальные навыки (например, домашняя работа, прием лекарств согласно назначению, управление деньгами), причем последние более актуальны в контексте умеренной деменции [109, 129, 159, 163, 165].

В исследовании Ballard изучалось влияние ФКФ на повседневную активность. Авторы проанализировали выборку из 40 амбулаторных пациентов (15 ДТЛ, 15 БА, 10 здоровых пожилых лиц). Для диагностики ФКФ использовалась шкала КОФ. Было показано, что наличие ФКФ ассоциировано с более низкой повседневной активностью [31], что согласуется с данными работ Trachsel с соавт., в которых продемонстрировано, что наличие ФКФ у пациентов с ДТЛ ассоциировано не только со снижением повседневной активности, но со снижением качества жизни и способности к самостоятельному принятию решений [165].

### ***1.3.10. Коррекция флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви***

ФКФ являются инвалидизирующим симптомом, оказывающим значительное отрицательное влияние на повседневную активность и качество жизни пациентов

с ДТЛ и ухаживающих лиц [31]. Таким образом, целенаправленная терапия ФКФ является важным компонентом терапевтической стратегии при ДТЛ.

Положительное влияние ингибиторов холинэстеразы на выраженность когнитивных и нейропсихиатрических нарушений при ДТЛ показано в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В открытом исследовании Edwards выявлено, что применение галантамина приводит к уменьшению выраженности ФКФ при ДТЛ [68]; в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано, что донепезил также оказывает положительное влияние на ФКФ при ДТЛ, однако ни в одном из этих исследований не применялись стандартизированные подходы к оценке ФКФ [103, 126, 135].

Альтернативой ингибиторам холинэстеразы для терапии деменции при ДТЛ может быть модулятор глутаматных NMDA-рецепторов мемантин [2, 11, 17, 160, 177]. В двух плацебоконтролируемых и нескольких открытых исследованиях показано, что препарат существенно ослабляет выраженность нейропсихиатрических и поведенческих нарушений, хотя в меньшей степени влияет на собственно когнитивные нарушения» [160]. Мемантин уменьшает выраженность флуктуаций, способствует нормализации сна и ослаблению орофациальной дискинезии [11].

Было продемонстрировано в проспективном исследовании на 1 пациенте с болезнью Паркинсона с деменцией и ФКФ Freund, что глубокая стимуляция базального ядра Мейнерта приводит к улучшению внимания [85]. Это послужило основанием для гипотезы, что DBS может быть потенциальной терапевтической стратегией для лечения ФКФ. Однако в недавнем рандомизированном клиническом исследовании на выборке из 6 пациентов установлено, что стимуляции ядра Мейнерта при БПД не приводит к улучшению познавательных функций [88].

В небольшом неконтролируемом исследовании Varanese с соавт. было показано, что модафинил и армодафинила могут улучшать внимание и уменьшать выраженность и частоту ФКФ у пациентов с ДТЛ [168] В одноцентровом открытом

исследовании Lapid с соавт. установлено, что использования армодафина у пациентов с ДТЛ приводит не только к уменьшению дневной сонливости, но и к уменьшению выраженности галлюцинаций и апатии [107]. Однако авторами работ подчеркивается необходимость проведения плацебо-контролируемых исследований для качественной оценки влияния этих препаратов на ФКФ и другие симптомы ДТЛ.

Кроме того, поскольку норадренергический дефицит, как было рассмотрено выше, также может играть роль в этиологии ФКФ в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения ФКФ предлагается рассматривать атомоксетин и новые агонисты мускариновых рецепторов [145].

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе Центра экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Все включенные в исследование пациенты прошли процедуру подписания информированного согласия. Процедуры исследования проводились амбулаторно.

### 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 80 пациентов (43 мужчины и 37 женщин) с диагнозом «вероятная ДТЛ», которые обратились на консультацию в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Для включения в исследование пациентам или их опекунам необходимо было дать добровольное информированное согласие, письменно заполнив соответствующий протокол. Критериями исключения были злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, перенесенный инсульт, наличие тяжелых соматических заболеваний, способных вызвать колебания когнитивных функций, прием бензодиазепинов, холинолитиков, трициклических антидепрессантов, отсутствие ухаживающего лица – информанта, который находится с пациентами не менее 3 дней в неделю не менее 3 часов в день.

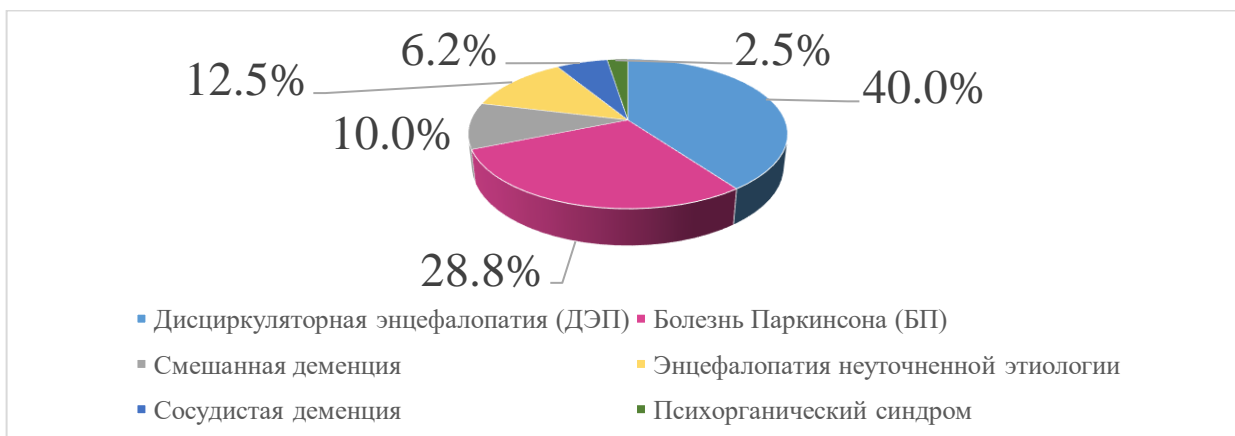
Установление диагноза «вероятная ДТЛ» проводилось сотрудниками Центра экстрапирамидных заболеваний в соответствии с критериями клинической диагностики ДТЛ, разработанными группой экспертов по изучению ДТЛ [121].

Все 80 пациентов с ДТЛ были направлены в Центр Экстрапирамидных заболеваний с другими направительными диагнозами. Спектр направительных диагнозов у пациентов с деменцией с тельцами Леви представлен на Рисунке 2.1.

Как видно из Рисунка 2.1, ни у одного из пациентов ДТЛ не была правильно диагностирована на амбулаторном этапе. Обследуемые с ДТЛ наиболее часто направлялись на консультацию в Центр Экстрапирамидных заболеваний с



диагнозами: дисциркуляторная энцефалопатия, болезнь Паркинсона, энцефалопатия неуточненной этиологии. Полученные данные указывают на низкую выявляемость ДТЛ в общей поликлинической практике.



**Рисунок 2.1** – Направительные диагнозы у пациентов с деменцией с тельцами Леви

Возраст пациентов с ДТЛ варьировал в диапазоне от 63 до 84 лет, в среднем составил  $76 \pm 5,32$  лет. Количество женщин незначительно преобладало над количеством мужчин (54% против 46% соответственно). Распределение больных по полу и возрасту представлено в Таблице 2.1.

**Таблица 2.1** – Распределение больных по полу и возрасту

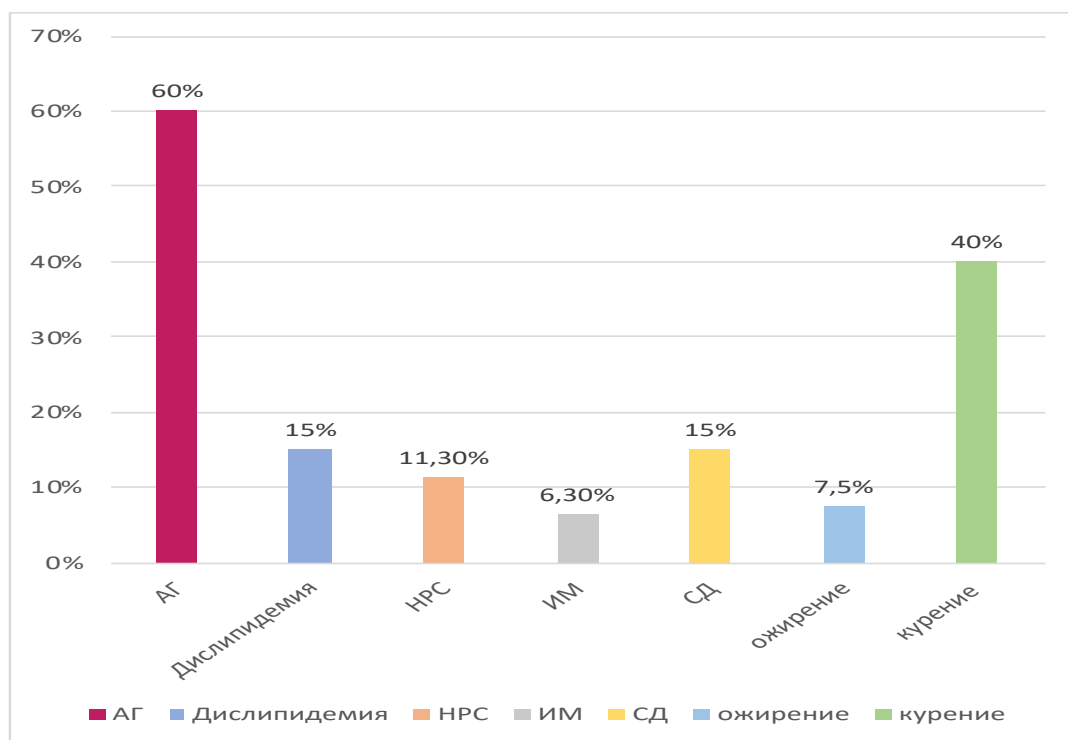
|        | 60–63 года | 65–69 лет | 70–75 лет  | 76–80 лет | 81–90 лет  |
|--------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| Всего  | 2 (2,5%)   | 6(7,5%)   | 25 (31,3%) | 32 (40%)  | 15 (18,7%) |
| Мужчин | 2 (2,5%)   | 2(2,5%)   | 15(18,8%)  | 14(17,5%) | 10 (12,5%) |
| Женщин | 0          | 4 (5%)    | 10 (12,5%) | 18 (22,5) | 5 (6,2%)   |

Как видно из Таблицы 2.1, среди пациентов, включенных в исследование, преобладали пациенты пожилого и старческого возраста.

Длительность заболевания варьировала от 1 года до 5 лет и в среднем составила  $1,9 \pm 0,7$  года. Количество лет образования в общей выборке было  $12,7 \pm 2,0$  года. Все пациенты являлись носителями русского языка.

Согласно данным анамнеза первым проявлением заболевания являлись двигательные расстройства у 55 (68,8%) пациентов, когнитивные нарушения у 20 (25%), психотические нарушения у 5 (6,2%) пациентов.

У всех пациентов проводился учет сопутствующей соматической патологии и статуса курения по анамнестическим данным (данные показаны на Рисунке 2.2)



**Рисунок 2.2** – Частота встречаемости сопутствующей соматической патологии при ДТЛ

Как видно из Рисунка 2.2, артериальная гипертензия анамнестически отмечалась у 48 (60%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа – у 12 (15%), дислипидемия – у 12 (15%), ожирение – у 6 (7,5%), инфаркт миокарда – у 6,3 (8%), нарушение ритма сердца – у 9 (11,3) пациентов, курили в прошлом – 32 (40%) обследованных.

Всем обследуемым производился подбор базисной терапии (Таблица 2.2). Для проведения анализа взаимосвязей флуктуаций когнитивных функций с нейропсихологическим и клиническим профилем больных оценка по шкалам данного исследования проводилась однократно после подбора базисной терапии.

## 2.2. Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое обследование пациентов состояло из изучения жалоб, анамнеза заболевания и жизни и исследования неврологического статуса.

Установление диагноза ДТЛ проводилась в соответствии с критериями клинической диагностики ДТЛ, предложенными консорциумом по изучению ДТЛ в 2017 году (McKeith et al., 2017). Согласно критериям, обязательным признаком для диагностики ДТЛ является прогрессирующий когнитивный дефицит, достигающий степени деменции, затрудняющий профессиональную деятельность и ограничивающий бытовую автономию или социальную адаптацию. Для установления диагноза «вероятная ДТЛ» необходимо выявить сочетание деменции с двумя или более из четырех основных симптомов ДТЛ или с одним и более биомаркером, указывающим на диагноз. К основным симптомам ДТЛ относятся:

- 1) флуктуации когнитивных функций
- 2) зрительные галлюцинации,
- 3) паркинсонизм.
- 4) парасомния с расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз

При сочетании деменции с одним из четырех основных симптомов устанавливается диагноз «возможная» ДТЛ (Таблица 2.3).

Всем пациентам производилась оценка неврологического статуса, включая выявление и оценку симптомов паркинсонизма, вегетативных нарушений, расстройств сна и бодрствования, а также развернутое нейропсихологическое обследование.

**Таблица 2.3** – Критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви (по McKeith et al., 2017) [121, 21, 22]

| <i>Категории признаков</i>   | <i>Характеристика признаков</i>  | <i>Диагностическая значимость признаков</i>  |
|--|--|--|
| <i>1. Ключевой (центральный) признак</i>   | Деменция, определяемая как прогрессирующее когнитивное снижение, нарушающее социальную или профессиональную деятельность*  | Необходим для возможного или вероятного диагноза   |
| <i>2. Основные клинические признаки</i>  | -Когнитивные флуктуации с выраженными колебаниями внимания и уровня бодрствования<br>-Повторяющиеся зрительные галлюцинации, обычно четко оформленные и детализированные<br>-РПБДГ, которое может предшествовать развитию когнитивных нарушений<br>-Спонтанно возникающие признаки паркинсонизма: брадикинезия, тремор покоя или ригидность  | Первые три признака могут встречаться на ранней стадии<br>1 основной признак достаточен для возможного диагноза, 2 и более – для вероятного диагноза                             |
| <i>3. Клинические признаки, поддерживающие диагноз</i>   | -Выраженная гиперчувствительность к нейролептикам<br>-Постуральная неустойчивость<br>-Повторяющиеся падения, обмороки или другие преходящие необъяснимые эпизоды утраты сознания<br>-Тяжелая вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, недержание мочи, запоры)<br>-Гиперсомния<br>-Гипосмия<br>-Галлюцинации иных модальностей<br>-Систематизированный бред<br>-Апатия, тревога, депрессия | Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют доказанной диагностической специфичности  |
| <i>4. Биомаркеры, указывающие на диагноз</i>   | - Низкий захват в базальных ганглиях радиофармпрепарата, связывающегося с дофаминовым транспортером (по данным ОФЭКТ или ПЭТ)<br>- Аномальный (низкий) захват МИБГ при сцинтиграфии сердца<br>- Подтверждение наличия фазы сна с быстрыми движениями глаз без атонии с помощью полисомнографии   | Наличие хотя бы 1 биомаркера достаточно для вероятного диагноза при наличии хотя бы 1 основного признака; в отсутствие основных признаков - достаточно для возможного диагноза** |
| <i>5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз</i>   | - Относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/МРТ<br>- Снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) ± относительная сохранность метаболизма в задних отделах поясной коры (по данным ПЭТ с флуорозидезоксиглюкозой)<br>- Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях                  |  |
| <i>6. Признаки, снижающие вероятность диагноза</i>   | -Любое соматическое или церебральное заболевание, включая цереброваскулярное, способное частично или полностью объяснить клиническую картину. Однако это не исключает диагноз ДТЛ и может указывать на смешанную или множественную патологию, приводящую к атипичным клиническим проявлениям<br>-Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции  |  |
| <i>Примечание.</i> * – нарушение внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций бывает выражено уже на ранней стадии заболевания, тогда как нарушение памяти может становиться выраженным или стойким позднее, по мере его прогрессирования. ** - вероятный диагноз ДТЛ не может быть установлен лишь на основе биомаркеров, удостоверяющих диагноз |  |  |

### 2.2.1. Оценка нарушений когнитивных функций

1. **Шкала CDR (Clinical Dementia Rating scale)** (Morris J. C. et al., 1993) [128]. Шкала используется для диагностики деменции на основании клинических признаков и определения степени ее тяжести, подразумевает клиническую оценку выраженности нарушений памяти, ориентировки, мышления, социального взаимодействия, поведения и самообслуживания. При этом 1 балл соответствует легкой деменции, 2 балла – умеренной деменции и 3 балла – тяжелой деменции.

2. **Шкала MMSE** (Folstein et al., 1975) [82]. MMSE – комплексная шкала, которая используется как скрининговый инструмент для диагностики когнитивного дефицита и определения его степени тяжести. Шкала представляет собой набор субтестов для оценки ориентации в месте и времени, памяти, внимания, речи, конструктивного праксиса.

Результат теста получается путем суммирования баллов по каждому из пунктов. Максимальный балл по данной шкале – 30. Оценка менее 24 баллов позволяет диагностировать деменцию с чувствительностью 71% и специфичностью 94%.

3. **Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R)** (Mioshi E. et al., 2006) [124]. «Шкала представляет собой краткую батарею тестов, оценивающих различные когнитивные домены. Она включает пять крупных субшкал: «Внимание и ориентация», «Память», «Речевая активность», «Речь» и «Зрительно-пространственные функции» [2]. «Результат теста получается путем суммирования баллов по каждой субшкале. Максимальный балл по данной шкале – 100. Оценка менее 88 баллов позволяет диагностировать деменцию с чувствительностью 94% и специфичностью 89% [2, 13, 124]».

4. **Тест 3-КТ** [2, 3]. «Тест 3-КТ (три когнитивных нейропсихологических теста) применяется для скрининга когнитивных нарушений, а также для описания специфики когнитивного профиля. Тест состоит из трех частей» [2, 3, 22]:

1) «*Тест на речевую активность*. Пациенту в течение 1 минуты предлагается перечислить как можно больше слов, относящихся к заданной категории (названия животных или растений) – это о семантически опосредуемые ассоциации. Затем в течение 1 минуты пациент должен назвать как можно больше слов, начинающихся

на определенную букву, например, «л» (фонетически опосредуемые ассоциации). Нормой считается название более 18 слов, относящихся к заданной категории (для старческого возраста допустимо назвать слов) и более 14 слов на букву «л» [23];

2) «Тест на зрительную память. Пациенту предъявляют лист с изображениями 12 не связанных между собой легко запоминающихся предметов. Время запоминания не ограничивают. Учитывается немедленное и отсроченное воспроизведение после отвлечения. При проверке отсроченного воспроизведения после попытки называния, пациенту дается подсказка – предъявляется 48 изображений, среди которых необходимо найти те, которые ранее запоминались. Оценивается число верно названных изображений и число ложных узнаваний» [23];

3) «Тест рисования часов (ТРЧ). Пациенту дают задание нарисовать на листе бумаги круг, внутри круга расставить цифры как на циферблате часов, и расставить стрелки так, чтобы они показывали время, которое задает врач» [23].

Тест может оцениваться по 5-балльной и 10-балльной шкале. Максимум 5 баллов: 1 балл – замкнутый правильный круг, 2 балла – наличие всех цифр (от 1 до 12 в соответствующей зоне, правильный порядок и адекватное расстояние между ними), 2 балла – за корректное рисование стрелок (сходятся в середине круга, часовая стрелка не больше минутной)

**5. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [131].** MoCA применяется для скринингового выявления когнитивных нарушений. Она содержит задания на оценку регуляторных функций, внимания, памяти, ориентации в месте и времени, речи, зрительно-пространственных функций. Максимальное количество баллов по данной шкале – 30, оценка менее 26 баллов соответствует умеренному когнитивному расстройству, 24 балла и ниже – возможной деменции [131].

**6. Опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (IQCODE) [100].** Опросник заполняется родственником или ухаживающим лицом и содержит 26 вопросов, направленных на оценку различных

сфер повседневной деятельности пациента. «Каждый из этих 26 пунктов оценивался родственниками больного по степени изменения функции с момента начала лечения до момента включения в исследование по следующей схеме:

- 1) значительно улучшилось – 1 балл;
- 2) незначительно улучшилось – 2 балла;
- 3) почти не изменилось – 3 балла;
- 4) незначительно ухудшилось – 4 балла,
- 5) значительно ухудшилось – 5 баллов [2].

Максимальный балл по данной шкале может составить 130 баллов, что свидетельствует о резкой отрицательной динамике состояния пациента несмотря на проводимое лечение» [2, 100].

**7. Тест Шульте** [14]. Тест Шульте разработан для определения показателей устойчивости внимания и динамики работоспособности. Во время его проведения пациенту поочередно предлагается пять таблиц с изображением цифр от 1 до 25, расположенных в произвольном порядке. Обследуемому дается инструкция отыскать, показать и назвать числа в порядке возрастания. Фиксируется время выполнения задания. На основании полученных данных по соответствующим формулам рассчитываются показатели вработываемости, эффективности внимания и психической устойчивости.

### ***2.2.2. Оценка двигательных нарушений***

«Оценка симптомов паркинсонизма проводилась с применением части III Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества БП и расстройств движений (MDS UPDRS) [2, 73]. В ходе исследования использовались следующие суммарные показатели:

- 1) общая оценка;
- 2) общая оценка аксиальных/постуральных нарушений;
- 3) оценка речи;
- 4) оценка тремора покоя (суммарная оценка всех субтестов, анализирующих выраженность дрожания покоя);

- 5) оценка постурального и кинетического тремора (суммарная оценка всех субтестов, анализирующих выраженность постурального и кинетического тремора);
- 6) общая оценка ригидности (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность ригидности)» [2];
- 7) общая оценка гипокинезии (сумма всех субтестов, анализирующих выраженность брадикинезии [2].

### ***2.2.3. Оценка нейропсихиатрических нарушений***

**1. Майамский опросник галлюцинаций при БП (UM-PDHC) [136].** Опросник учитывает «характер галлюцинаторного синдрома (иллюзии, малые (экстракампильные) галлюцинации, развернутые зрительные галлюцинации, галлюцинации других модальностей, делирий), а также оценивает сохранность критики к психотическим нарушениям. Максимальный балл по данному опроснику составляет 4 балла»[2].

**2. Шкала нейропсихиатрических нарушений NPI-12 (Cummings et al., 1994) [59].** «Шкала NPI-12 состоит из 12 субшкал, оценивающих различные нейропсихиатрические симптомы, такие как бред, галлюцинации, возбуждение и агрессия, депрессия и дисфория, тревога, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность, стереотипные действия, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, аппетит. Оценка основывается на беседе врача с лицом, осуществляющим уход за пациентом» [1, 2, 59]. Для каждого пункта определяется 4 показателя: частота появления симптома от редкой до ежедневной (оценивается от 1 до 4 баллов), тяжесть (оценивается по возможности коррекции ухаживающим лицом от 1 до 3 баллов), общая оценка – результат умножения частоты и тяжести, дистресс у ухаживающего лица (оценивается для каждого симптома по шкале от 0 до 5 баллов) [2, 59]. Максимальная оценка по данной шкале составляет 144 балла [1, 2, 59].

**3. Депрессия оценивалась с использованием Корнельской шкале депрессии при деменции [24].** «Шкала состоит из 5 субшкал: аффективные симптомы (тревога, раздражительность, печаль, отсутствие реакции на приятные



события); поведенческие расстройства (возбуждение, многочисленные соматические жалобы, заторможенность, утрата интересов); физические симптомы (утрата аппетита, упадок сил, снижение веса,); циклические функции (суточные колебания настроения, преждевременное утреннее пробуждение, затруднение при засыпании, многократные пробуждения во время сна,); идеаторные расстройства (бредовые высказывания, суицидальные мысли, пессимизм, низкая самооценка,). Каждый симптом оценивается по 3 основным градациям: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 балл – симптом легкий или непостоянный, 2 балла – симптом выраженный. Суммарная оценка 8 баллов и выше оценивалась как возможная депрессия» [2, 24].

4. Для оценки апатии использовалась шкала **S. Starkstein** и соавт. [158]. Шкала содержит 14 вопросов, оценивающих эмоциональную уплощенность, снижение инициативы и снижение интересов. По каждому пункту выставляется балл от 0 до 3, затем результаты суммируются. Апатия считается клинически значимой, если пациент набирает 14 баллов и более.

#### ***2.2.4. Оценка нарушений сна и бодрствования***

1. «Для выявления РПБДГ использовался **скрининговый тест из одного вопроса (RBD1Q)** на выявление РПБДГ. Вопрос звучит так: «Вам когда-нибудь говорили, или вы замечали сами, что вы совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)?» Этот вопрос позволяет диагностировать РПБДГ с чувствительностью 93,8% и специфичностью 87,2% »[161].

2. «**Оценка дневной сонливости проводилась с помощью Эпвортской шкалы сонливости (ESS)** [98]. Шкала содержит описание 8 ситуаций. Больному предлагается оценить вероятность уснуть или задремать в каждой из них по шкале от 0 до 3 баллов. Чем больше испытуемый набирает баллов, тем тяжелее ДС, которую он испытывает. ДС считается клинически значимой, если сумма баллов по Эпвортской шкале сонливости более 10 баллов» [23, 98].

### ***2.2.5. Оценка вегетативных нарушений***

Оценка вегетативных нарушений производилась с использованием Клинической шкалы вегетативных нарушений при БП [8, 10].

«С целью выявления ортостатической гипотензии проводилась ортостатическая проба. Ортостатическая гипотензия диагностировалась при снижении показателей систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. спустя 3 минуты после перехода из положения лежа в вертикальное положение» [2, 8, 10, 23].

Для оценки динамики колебаний пульса и давления всем пациентом предлагалось вести дневник пульса и давления по 3 раза в день, а также при появлении флуктуаций когнитивных функций.

### ***2.2.6. Оценка повседневной активности***

Для оценки повседневной активности использовался опросник **Бартел** [156]. Опросник включает 10 пунктов, оценивающих самообслуживание и мобильность при выполнении следующих действий: прием пищи, прием ванны/душа, персональная гигиена, одевание и раздевание, контролирование дефекации, контролирование мочеиспускания, посещение туалета, перемещение, мобильность, подъем и спуск по лестнице. Индекс отражает те действия, которые пациент может реально совершить, а не предполагаемые.

Результат оценивается путем суммирования баллов, набранных пациентом по каждому из разделов теста. Максимальная оценка – 100 баллов. Оценка 0–20 баллов свидетельствует о полной зависимости от посторонней помощи, 21–60 баллов – о выраженной зависимости, 61–90 баллов – об умеренно выраженной зависимости, 91–99 баллов – о легкой зависимости в повседневной жизни.

### ***2.2.7. Оценка флуктуаций когнитивных функций***

Диагностика ФКФ осуществлялась в ходе проведения клинического интервью. Во время опроса пациента и ухаживающих лиц составлялась подробная

характеристика возникающим флуктуациям когнитивных функций. Оценивался тип ФКФ, частота возникновения ФКФ1 и продолжительность ФКФ1. Также оценивалась связь ФКФ с приемом пищи, временем суток, приемом лекарственных препаратов, физической нагрузкой.

1. *Тип ФКФ.* Тип флуктуаций оценивался с использованием классификации, предложенной Левиным О. С., согласно которой выделяются краткосрочные (ФКФ1), среднесрочные ФКФ и длительные ФКФ [8, 23].

2. *Частота возникновения ФКФ1.* Частота возникновения ФКФ1 оценивалась по следующей градации:

- 1) редко – 1 раз в месяц;
- 2) относительно часто – 1 раз в неделю;
- 3) часто – чаще 1 раза в неделю;
- 4) очень часто – каждый день.

Частота возникновения ФКФ2 и ФКФ3 оценивалась количественно.

3. *Продолжительность ФКФ1.* Частота возникновения ФКФ1 оценивалась по следующей градации:

- 1) менее 30 секунд,
- 2) от 30 секунд до 5 минут,
- 3) более 5 минут, но менее 1 часа,
- 4) более 1 часа.

### 2.3. Нейровизуализация

У всех обследованных пациентов производилась качественная оценка данных МРТ для исключения объемных и очаговых изменений вещества мозга, а также количественная оценки степени поражения белого вещества с помощью шкалы Fazekas (Fazekas F. et al., 1987). Сопутствующее цереброваскулярное заболевание диагностировалось при оценке 2 и более балла по шкале F. Fazekas.

#### **2.4. Лингвокультурная адаптация шкал для диагностики флуктуаций когнитивных функций**

В соответствии с принципами надлежащей практики перевода и культурной адаптации для оценки исходов, сообщаемых пациентами [34], в ходе настоящего исследования выполнена лингвокультурная адаптация трех шкал для диагностики ФКФ: Шкалы Мейо, Шкалы оценки флуктуаций в течение одного дня и Шкалы клинической оценки флуктуаций [76,171]. Сначала выполнен прямой перевод шкал с языка оригинала (английский) на русский автором и медицинским переводчиком независимо друг от друга. После совместного обсуждения переводов составлены русскоязычные версии шкал. Затем носителем языка оригинала произведен обратный перевод шкал с русского языка на английский. После чего сотрудниками Центра Экстрапирамидных Заболеваний обсуждены окончательные версии шкал на русском языке. Затем 8 пациентам с ДТЛ с ФКФ и их ухаживающим лицам было предложено пройти тестирование с использованием русскоязычных версий описанных шкал и дать свои комментарии. Тестирование проводили два невролога, независимо друг от друга с интервалом 40–50 минут. После чего русскоязычные версии шкал повторно обсуждены сотрудниками Центра Экстрапирамидных Заболеваний и утверждены финальные версии шкал.

#### **2.5. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных производилась с помощью программных пакетов Excel и SPSS 17.0. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, а также посредством графического представления распределения на графике. Количественные данные описывались с помощью среднего значения, среднего квадратического отклонения в случае нормального распределения, медианы и квартилей в случае ненормального распределения. Для описания качественных данных использовались частоты и проценты. Сравнение двух независимых выборок в случае нормального распределения данных проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента, в случае, если распределение данных отличалось от нормального,

применялся тест Манна – Уитни. Для выявления ассоциаций между качественными признаками использовался тест хи-квадрат Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера. Дисперсионный анализ проводился с использованием критерия Краскела – Уолиса, при апостериорных парных сравнениях уровень значимости рассчитывался с учетом поправки Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Чувствительность и специфичность диагностических шкал оценивалась с применением ROC-анализа. Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ .

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

#### 3.1.1. Когнитивные нарушения

По шкале CDR легкая деменция была выявлена у 38 (47,5%), умеренная деменция – у 35(43,75%), тяжелая – у 7(8,75%) пациентов. Медиана оценки по шкале MMSE в общей группе обследованных составила 23 [18,8–24] балла, в группе пациентов с легкой деменцией – 24 [23–25] балла, с умеренной деменцией – 17 [15–24] баллов, с тяжелой деменцией – 13 [9,8–17] баллов, что соответствует ранее проведенным исследованиям [2].

Медиана оценки по шкале МОСА в общей группе составила – 17 [14–20] баллов, в группе легкой деменции – 23 [18,8–24] балла, умеренной деменции – 18,5 [16,3–20,8] баллов, тяжелой деменции –12 [12–12,5] баллов.

Медиана оценки по шкале ACE-R в общей группе составила – 70 [61–76] баллов, в группе легкой деменции – 72 [70–76] балла, умеренной деменции – 65 [62–67] баллов, тяжелой деменции – 52 [42–53,5] балла. Результаты оценки когнитивных функций у больных с разной степенью тяжести деменции с помощью шкал CDR, MMSE, ACE-R, МОСА представлены в Таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Показатели оценки когнитивных нарушений у пациентов с различной тяжестью деменции (CDR, MMSE, ACE-R, МОСА) (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Признак</i>     | <i>Кол-во больных (n)</i> | <i>% больных</i> | <i>CDR, баллы</i> | <i>MMSE, баллы</i> | <i>ACE-R, баллы</i> | <i>МОСА, баллы</i> |
|--------------------|---------------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Легкая деменция    | 38                        | 47,5             | 1                 | 24 [23–25]         | 72 [70–76]          | 23 [18,8–24]       |
| Умеренная деменция | 35                        | 43,75            | 2                 | 17 [15–24]         | 65 [62–67]          | 18,5 [16,3–20,8]   |
| Тяжелая деменция   | 7                         | 8,75             | 3                 | 13 [9,8–17]        | 52 [42–53,5]        | 12 [12–12,5]       |
| Общая группа       | 80                        | 100              |                   | 23 [18,8–24]       | 70 [61–76]          | 17 [14–20]         |

Также проводилась оценка тяжести когнитивных симптомов ДТЛ по субшкалам ACE-R (Таблица 3.2).

**Таблица 3.2** – Оценка по субшкалам ACE-R у больных с разной степенью тяжести деменции (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Признак</i>     | <i>Внимание и ориентация (max 18)</i> | <i>Память (max 26)</i> | <i>Речевая активность (max 14)</i> | <i>Речь (max 26)</i> | <i>Зрительно-пространственные функции (max 16)</i> |
|--------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------------------|--|
| Легкая деменция    | 14 [12–17]                            | 16 [15–17]             | 7 [6–8]                            | 23 [23–24]           | 11 [10–12]   |
| Умеренная деменция | 11 [10–13]                            | 14 [13–15]             | 4,9 [4–7]                          | 20 [19–24]           | 9 [4–7]  |
| Тяжелая деменция   | 8 [9–11]                              | 10 [9,3–10,5]          | 4 [2–5]                            | 19 [18,5–21]         | 9 [8–9,5]  |
| Общая группа       | 13 [12–17]                            | 15 [11–18]             | 6 [3–7]                            | 22 [22–24]           | 10 [10–11]   |

Из Таблицы 3.2. видно, что у всех обследованных пациентов на разных стадиях заболевания преимущественно преобладали нарушения внимания, памяти и зрительно-пространственных функций. По данным 3-КТ в исследуемой группе у пациентов с ДТЛ в тесте на речевую активность выявлялось более выраженное снижение фонетической речевой активности в сравнении с семантической речевой активностью. В тесте на зрительную память при снижении оценки отсроченного воспроизведения отмечалась относительная сохранность узнавания изображений, что свидетельствует о дизрегуляторном характере мнестических расстройств. Медиана оценки теста рисования часов в общей группе составила 2 [2-3] балла при оценке по 5-балльной и 6 [5-6] баллов при оценке по 10 балльной шкале. Диспропорционально низкая оценка в тесте рисования часов относительно показателей других субтестов шкалы 3-КТ выявлялась уже на стадии легкой деменции. Результаты оценки теста 3-КТ представлены в Таблице 3.3.

**Таблица 3.3** – Средняя оценка по субшкалам теста 3-КТ у больных с разной степенью тяжести деменции (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Признак</i>     | <i>Фонетическая активность (норма 12–14)</i> | <i>Семантическая активность (норма 16–18)</i> | <i>Отсроченное воспроизведение (норма 6 и более)</i> | <i>Узнавание (норма 12)</i> | <i>Ложные воспроизведения (норма = 0)</i> | <i>Тест рисования часов (норма 5 баллов)</i> | <i>Тест рисования часов (норма 10 баллов)</i> |
|--------------------|--|---|--|-----------------------------|---|--|---|
| Легкая деменция    | 6 [4,25–8,75]                                | 9 [7–12,8]                                    | 6 [5–6,75]   | 12 [11–12]                  | 0,1 [0–0,2]                               | 3 [2–3]                                      | 6 [5–7]                                       |
| Умеренная деменция | 6 [5–8,5]                                    | 8 [6–9,5]                                     | 3,47 [3–5]   | 11 [10–12]                  | 0 [0–1]                                   | 2 [2–3]                                      | 6 [5–6]                                       |
| Тяжелая деменция   | 4 [3–4]                                      | 6 [4,5–6,5]                                   | 3 [2–3,5]  | 10 [9–11]                   | 0 [0–2]                                   | 1 [1–2]                                      | 4 [4–4,5]                                     |

### ***3.1.2. Двигательные нарушения***

У всех обследованных пациентов выявлялись признаки паркинсонизма. Медиана оценки по части III шкалы MDS UPDRS составила 28,5 [20,8; 37,3] баллов. Двигатели проявления имели двусторонний симметричный характер у 44 пациентов (55%), у 24 (30%) больных более выраженные нарушения определялись в левых конечностях, у 12 (15%) – в правых.

У всех пациентов отмечалась общая замедленность движений, гипомимия, снижение выразительности речи. Тремор был выявлен у 44 пациентов (52%), при этом изолированный тремор покоя отмечался у 6 (13,6%), постурально-кинети́ческий тремор – у 23 (52%), дистонический тремор – у 2 (4,5%) больных, у 13 обследованных (29,5%) было выявлено сочетание постурально-кинети́ческого тремора и тремора покоя. Медиана оценки гипокинезии по соответствующим пунктам части III шкалы MDS UPDRS в исследуемой группе составила 10,5 [9–11] баллов, ригидности – 6 [5-6] баллов, постуральных нарушений – 2 [1-2] балла, суммарная оценка аксиальных/постуральных нарушений и нарушений ходьбы составила 10 [7–12] баллов.

Кроме признаков паркинсонизма у обследованных пациентов отмечались другие двигательные расстройства: миоклонии – у 5 пациентов (6,25%), дистония в конечностях – у 2 (2,5%) пациентов.

### ***3.1.3. Нейропсихиатрические нарушения***

Психотические нарушения были выявлены у 59 (73,5%) пациентов. Спектр психотических нарушений в исследуемой группе был представлен галлюцинаторным синдромом, бредом, делирием.

Галлюцинаторный синдром выявлен у 59 пациентов, зрительные галлюцинации с возникновением образов людей и животных отмечались у 25 пациентов (31,25%), экстракампильные (малые) галлюцинации отмечали 44 обследованных (55%). Медиана оценки по Майамскому опроснику галлюцинаций в исследуемой группе составила – 2 [1-2] балла. Характерно, что у большинства



больных сохранялась критика к галлюцинаторному синдрому, пациенты спокойно реагировали на возникающие видения.

Бредовый синдром выявлен у 19 пациентов (23,75%) и был представлен идеями отношения, ревности, кражи.

Симптомы депрессии в виде утраты чувства удовольствия, сниженного фона настроения, повышенной утомляемости был выявлен у 47 пациентов (58,8%). Средняя оценка по Корнельской шкале депрессии в исследуемой группе составила  $13,7 \pm 4,8$  балла. Примечательно, что наиболее часто депрессивный синдром выявлялся у пациентов с легкой степенью деменции.

Апатия, которая проявлялась отсутствием мотивации к действию, потерей интереса к происходящему вокруг была выявлена у 31 пациента (38,8%). Средняя оценка по шкале апатии в общей группе пациентов составила  $17,8 \pm 4,8$  балла.

#### ***3.1.4. Расстройства сна и бодрствования***

Расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз по данным теста одного вопроса RBD1Q было выявлено у 62 обследованных (77,5%). Наиболее часто пациенты сообщали о наличии ярких, устрашающих сновидений, сопровождавшихся вскрикиваниями, бормотанием. Только у 2 обследованных отмечалось агрессивное поведение во сне, когда пациенты размахивали руками и ногами, падали с кровати, травмировали себя и родственников.

Чрезмерная дневная сонливость по данным опросника Эпворта выявлялась у 30 пациентов (37,5%), при этом у 9 обследованных (11,3%) диагностирована умеренная, у 21 (26,2%) – выраженная дневная сонливость.

#### ***3.1.5. Вегетативные нарушения***

Вегетативные нарушения различной степени выраженности были выявлены у всех пациентов с ДТЛ. Медиана оценки по ШВН в исследуемой группе составила 10 [8–13] баллов.

Нарушения со стороны ССС были зафиксированы у 73 пациентов (91%), среди них у 67 (83,75%) выявлялась ортостатическая гипотензия, у 65 (72,5%) –

постпрандиальная гипотензия, у 28 (35%) отмечалась гипертензия в положении лежа. Медиана оценки по субшкале «Дисфункция сердечно-сосудистой системы» по данным ШВН составила 4 [3–6,25] балла [1].

Расстройства ЖКТ зафиксирована у 71 пациента (88,75%), в том числе жалобы на запоры предъявляли 67 обследованных (83,75%), тяжесть в животе после еды возникала у 43 пациентов (53,75%), 5(6,25%) человек периодически отмечали послабление стула. Медиана оценки по субшкале «Дисфункция ЖКТ» по ШВН составила 3 [3–6,25] балла.

Дисфункция мочеполовой системы выявлена у всех обследованных, из них 49 человек (61,25%) предъявляли жалобы на частые (императивные) позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание в ночное время, эпизоды недержания мочи, у 14 пациентов (17,5%) отмечалась задержка мочеиспускания. Медиана оценки по субшкале «Дисфункция мочеполовой системы » по ШВН составила 4 [3–5] балла.

Таким образом, вегетативная дисфункции была широко распространена в исследуемой группе, что является характерным признаком ДТЛ.

### ***3.1.6. Флуктуации когнитивных функций***

Флуктуации когнитивных функций были выявлены у 34 пациентов(42,5%).

Краткосрочные флуктуации (ФКФ1) возникали у всех 34 пациентов и описывались ухаживающими лицами как кратковременные (от нескольких секунд до нескольких часов) эпизоды, когда пациент становился невнимательным, отрешенным, не реагировал на окружающую обстановку, но при этом оставался бодрствующим. ФКФ1 возникали спонтанно, вне связи со временем суток, приемом пищи, физической активностью, приемом лекарственных препаратов, эмоциональным состоянием пациента. Во время таких эпизодов у пациентов не отмечалось какой-либо очаговой неврологической симптоматики. Двое пациентов с впервые возникшими ФКФ1 были госпитализированы с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, однако при обследовании этот диагноз не подтвердился.

У большинства пациентов (19 наблюдений (55,9%) ФКФ1 возникали несколько раз в неделю, у 8 пациентов (23,5%) – ежедневно, у 4 (11,8%) – не чаще 1 раза в неделю, у 3 (8,8%) – не чаще 1 раза в месяц (Таблица 3.6).

**Таблица 3.6** – Распределение больных по частоте возникновения ФКФ1

| Симптом      | Частота встречаемости симптома, % |                                     |                              |                           |
|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
|              | Редко (1 раз в месяц)             | Относительно часто (1 раз в неделю) | Часто (чаще 1 раза в неделю) | Очень часто (каждый день) |
| ФКФ (n = 34) | 3 (8,8 %)                         | 4 (11,8%)                           | 19 (55,9%)                   | 8(23,5%)                  |

Продолжительность ФКФ1 у большинства пациентов (25 человек – 73,5%) не превышала 5 минут, у 6 пациентов (17,6%) ФКФ длились более 5 минут, но менее часа, и только у 3(8,8%) обследованных длительность ФКФ составляла менее 30 секунд. В исследуемой группе ни у одного больного не были зафиксированы ФКФ1 продолжительностью более 1 часа (Таблица 3.7).

**Таблица 3.7** – Распределение пациентов по длительности ФКФ1

| Симптом      | Частота встречаемости симптома, % |                         |                                |              |
|--------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|
|              | Менее 30 секунд                   | От 30 секунд до 5 минут | Более 5 минут, но менее 1 часа | Более 1 часа |
| ФКФ (n = 34) | 3 (8,8%)                          | 25 (73,5%)              | 6 (17,6%)                      | 0            |

У 16 пациентов (20%) были выявлены среднесрочные флуктуации (ФКФ 2 порядка). В этой группе отмечалась выраженная разница в состоянии на протяжении одной недели – в «хорошие дни» пациенты были активны и могли вступать в диалог, поддерживать беседу, проявляли интерес к делам, в то время как в «плохие дни» такие больные забывали выполнить элементарные гигиенические процедуры (расчесать волосы, почистить зубы), были рассеянными, в беседе часто теряли нить, переспрашивали. Связи ФКФ2 с колебаниями артериального давления, недостатком или избытком ночного сна, физической активностью, приемом лекарственных средств не прослеживалось. У всех больных ФКФ2 сочетались с ФКФ1. У 7 (9%) больных ФКФ1 и ФКФ2 возникли одновременно, у 9 пациентов ФКФ2 присоединились к ФКФ1 по мере прогрессирования заболевания.

При этом у 4 (25%) пациентов отмечались очень частые ФКФ1, у 8 (50%) пациентов частые ФКФ1 и у 4 (25%) относительно частые ФКФ1.

### 3.2. Влияние флуктуаций когнитивных функций на клинический профиль деменции с тельцами Леви

Для оценки влияния ФКФ на клинический профиль заболевания пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили пациенты с ДТЛ с ФКФ ( $n = 34$ ), в группу сравнения были включены пациенты с ДТЛ без ФКФ ( $n = 46$ ).

Пациенты основной группы не отличались от пациентов группы контроля по возрасту и уровню образования ( $p > 0,05$ ), однако имели статически значимо меньшую длительность заболевания ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.8).

**Таблица 3.8** – Возрастной состав и основные клинические характеристики исследуемых групп ( $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение)

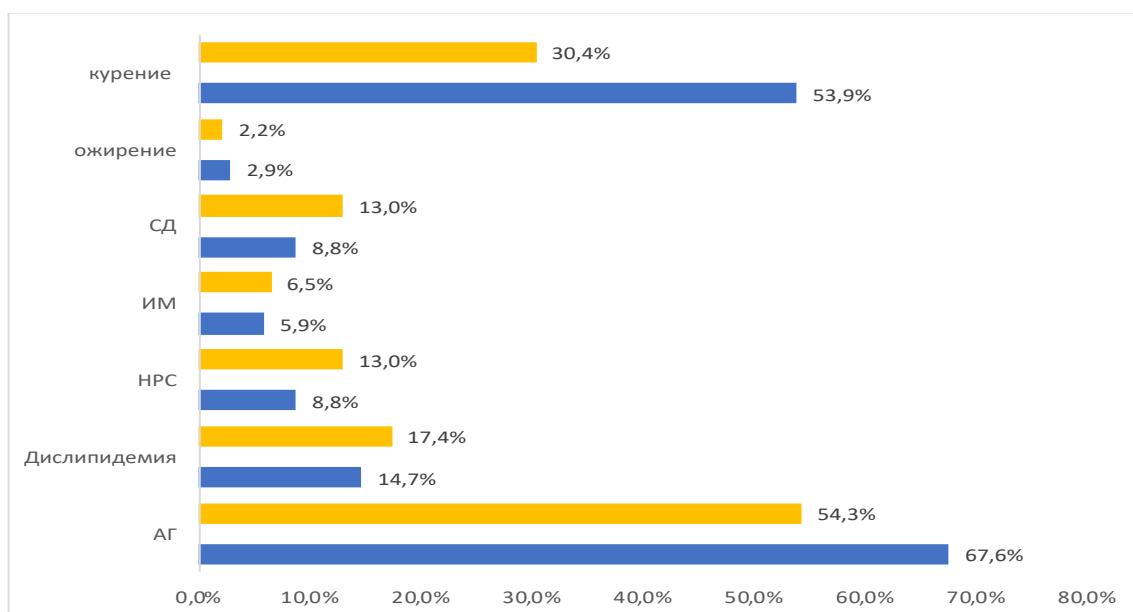
| Параметр                      | ДТЛ с ФКФ<br>( $n = 34$ ) | ДТЛ без ФКФ<br>( $n = 46$ ) | $p$                          |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Возраст пациентов, лет        | $76,0 \pm 5,11$           | $76,0 \pm 5,53$             | $p = 0,707$                  |
| Длительность заболевания, лет | $1,9 \pm 0,757$           | $2,4 \pm 0,757$             | <b><math>p = 0,01</math></b> |
| Уровень образования, лет      | $12,4 \pm 2,3$            | $13,3 \pm 1,6$              | $p = 0,61$                   |

Среди пациентов с ФКФ преобладали мужчины (61,8%), в группе больных без ФКФ – женщины (52,2%). При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от пола статически значимых различий получено не было (Таблица 3.9).

**Таблица 3.9** – Гендерный состав исследуемых групп

| Показатель |         | Флуктуации |       |     |       | $p$  |
|------------|---------|------------|-------|-----|-------|------|
|            |         | есть       |       | нет |       |      |
|            |         | абс        | отн.  | абс | отн.  |      |
| Пол        | женский | 13         | 38,2% | 25  | 52,2% | 0,26 |
|            | мужской | 21         | 61,8% | 22  | 47,8% |      |

Дополнительно проводилась оценка распространенности сосудистых факторов риска у пациентов с ФКФ и без них (Рисунок 3.1).



**Рисунок 3.1** – Распространенность сопутствующей патологии в исследуемых группах

Как видно из Рисунка 3.1 в обеих группах преобладали пациенты с АГ. При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия сосудистых факторов риска статически значимых различий между группами получено не было. Результаты оценки приведены в Таблице 3.10.

**Таблица 3.10** – Распространенность сосудистых факторов риска в исследуемых группах

| Показатель                  |      | Флуктуации |       |      |       | p     |
|-----------------------------|------|------------|-------|------|-------|-------|
|                             |      | есть       |       | нет  |       |       |
|                             |      | абс.       | отн.  | абс. | отн.  |       |
| Артериальная гипертензия    | есть | 23         | 67,6% | 25   | 54,3% | 0,257 |
|                             | нет  | 11         | 32,4% | 21   | 45,7% |       |
| Дислипидемия                | есть | 5          | 14,7% | 8    | 17,4% | 1     |
|                             | нет  | 29         | 85,3% | 38   | 82,6% |       |
| Нарушения ритма сердца      | есть | 3          | 8,8%  | 6    | 13%   | 0,726 |
|                             | нет  | 31         | 91,2% | 40   | 87%   |       |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | есть | 2          | 5,9%  | 3    | 6,5%  | 0,854 |
|                             | нет  | 32         | 94,1% | 43   | 93,5% |       |
| Сахарный диабет             | есть | 3          | 8,8%  | 6    | 13%   | 0,632 |
|                             | нет  | 31         | 91,2% | 40   | 87%   |       |
| Ожирение                    | есть | 1          | 2,9%  | 1    | 2,2%  | 1     |
|                             | нет  | 1          | 2,9%  | 3    | 6,5%  |       |
| Курение                     | есть | 18         | 52,9% | 14   | 30,4% | 0,875 |
|                             | нет  | 14         | 41,2% | 32   | 69,6% |       |

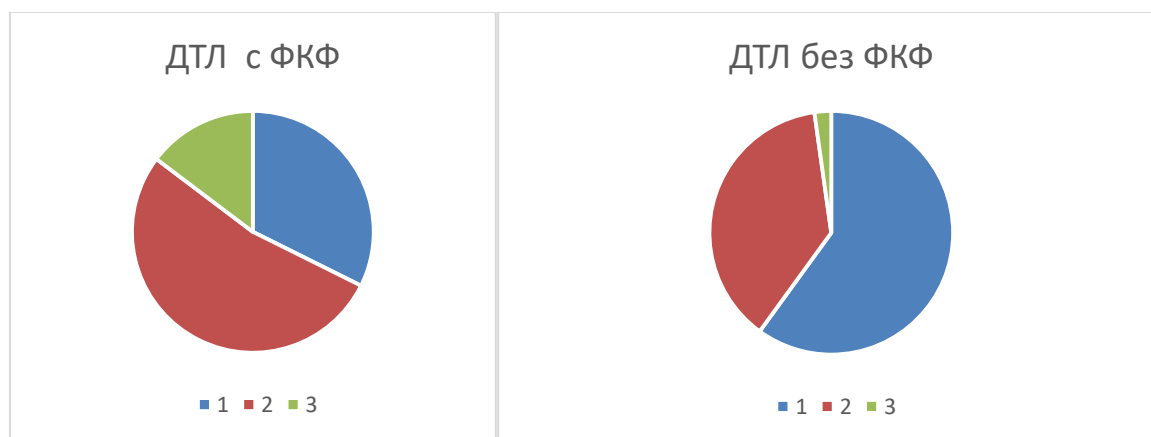
Сосудистые изменения по данным МРТ головного мозга обнаруживались у 14 пациентов (41,2%) с ФКФ и 19 пациентов (41,3%) без ФКФ. При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия сосудистых изменений на МРТ статические значимых различий получено не было. Результаты оценки приведены в Таблице 3.11.

**Таблица 3.11** – Распространенность сосудистых изменений по данным МРТ в исследуемых группах

| Показатель                          |      | Флуктуации |       |      |       | p |
|-------------------------------------|------|------------|-------|------|-------|---|
|                                     |      | есть       |       | нет  |       |   |
|                                     |      | абс.       | отн.  | абс. | отн.  |   |
| Наличие сосудистых изменений на МРТ | Есть | 14         | 41,2% | 19   | 41,3% | 1 |
|                                     | Нет  | 20         | 58,8% | 27   | 58,7% |   |

### 3.2.1. Когнитивные нарушения

В основной группе (с ФКФ, n = 34) по шкале CDR легкая деменция была выявлена у 11 (32,4%), умеренная деменция – у 18 (52,9%), тяжелая – у 5 (14,7%) пациентов. В группе сравнения (без ФКФ, n = 46) легкая деменция диагностирована у 27 (60%), умеренная – у 17 (37,8%) и тяжелая – у 1 (2,2%) пациента. Таким образом, в группе ДТЛ с ФКФ тяжесть деменции была выше, чем в группе ДТЛ без ФКФ (p = 0,007) (Рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2** – Степени тяжести деменции в исследуемых группах по шкале CDR (1 – легкая, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелая)

Оценки по шкалам МОСА, MMSE, ACE-R у пациентов основной группы были ниже, чем в группе сравнения. Различия были статистически значимы для шкал МОСА и ACE-R ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.12).

**Таблица 3.12** – Результаты оценки по шкалам МОСА, MMSE, ACE-R. в исследуемых группах ( $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение;  $Me$  [quart], где  $Me$  – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель | ДТЛ с ФКФ ( $n = 34$ ) | ДТЛ без ФКФ ( $n = 46$ ) | Значение $p$ |
|------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| МоСа, балл | 15,6 $\pm$ 3,29.       | 17,8 $\pm$ 3,4           | <b>0,007</b> |
| MMSE, балл | 22 [16,3–23,8]         | 23 [17,3–24]             | 0,052        |
| ACE-R      | 67,5 [58,3–71,8]       | 72 [64,3–78]             | <b>0,029</b> |

Для более детального описания когнитивного профиля в исследуемых группах проводилась дифференцированная оценка по субшкалам шкалы ACE-R. Средняя оценка по всем субшкалам шкалы ACE-R в основной группе была ниже, чем в группе сравнения. Однако статически значимыми эти различия были только по данным субшкалы «Внимание и ориентация» ( $p = 0,009$ ) (Таблица 3.13).

**Таблица 3.13** – Когнитивный профиль по данным ACE-R в исследуемых группах ( $Me$  [quart], где  $Me$  – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель                         | ДТЛ с ФКФ ( $n=34$ ) | ДТЛ без ФКФ ( $n=46$ ) | Значение $p$ |
|------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| Общий балл                         | 67,5 [58,3–71,8]     | 72 [64,3–78]           | <b>0,029</b> |
| Внимание и ориентация              | 14 [11,5–16]         | 16 [15–17]             | <b>0,009</b> |
| Память                             | 13 [11,5–14]         | 15 [11,5–16]           | 0,053        |
| Речевая активность                 | 5 [4,5–6].           | 6 [3–7,75]             | 0,914        |
| Речь                               | 23 [22–24]           | 23 [22–24]             | 0,416        |
| Зрительно-пространственные функции | 10 [9,25–11,0]       | 10 [10–12,0]           | 0,186        |

По данным теста 3-КТ в основной группе отмечалось статистически значимое снижение фонетической речевой активности ( $p = 0,035$ ). Оценка по остальным субшкалам теста 3-КТ в исследуемой группе также была ниже, чем в группе сравнения, однако эти различия не достигали статической значимости (Таблица 3.14).

**Таблица 3.14** – Когнитивный профиль по данным шкалы 3-КТ в исследуемых группах (Me [quart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель                             | ДТЛ с ФКФ    | ДТЛ без ФКФ | Значение p   |
|--|--------------|-------------|--------------|
| 5-бальный тест рисования часов, балл   | 2 [2-3]      | 2 [2-3]     | 0,189        |
| 10-бальный тест рисования часов, балл  | 6 [5-6]      | 6 [5-7]     | 0,179        |
| Воспроизведение картинок, балл         | 5 [3–5,75]   | 4,96±1,52   | 0,312        |
| Узнавание картинок, балл               | 11,5 [10–12] | 12 [10–12]  | 0,841        |
| Ложные узнавания, балл                 | 0 [0-1]      | 0 [0-1]     | 0,286        |
| Фонетическая речевая активность, балл  | 5 [5–7]      | 6 [6–7]     | <b>0,035</b> |
| Семантическая речевая активность, балл | 8 [7–9]      | 8 [7–9]     | 0,663        |

У пациентов основной группы отмечались более низкие показатели вработываемости, эффективности внимания по результатам теста Шульте ( $p < 0,05$ ). Значимых различий в показателе психической устойчивости выявлено не было (Таблица 3.15).

**Таблица 3.15** – Результаты оценки пробы Шульте в исследуемых группах (Me [quart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель               | ДТЛ с ФКФ (n = 34) | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | Значение p  |
|--------------------------|--------------------|----------------------|-------------|
| Эффективность            | 88,9 [79,8–106]    | 76,9 [65,0–90,5]     | <b>0,01</b> |
| Вработываемость          | 0,87 [0,85–0,98]   | 0,93 [0,92–0,98]     | <b>0,02</b> |
| Психическая устойчивость | 0,975 [0,905–1,08] | 1,03 [0,95–1,8]      | 0,38        |

У пациентов основной группы отмечалось статистически значимо более выраженное снижение оценки по данным опросника IQCODE, что может свидетельствовать о худшем ответе на базисную антидементную терапию при наличии ФКФ, а также о более быстром темпе прогрессирования заболевания (Таблица 3.16).



**Таблица 3.16** – Результаты оценки IQCODE в исследуемых группах ( $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение)

| Показатель | ДТЛ с ФКФ (n = 34) | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | Значение p. |
|------------|--------------------|----------------------|-------------|
| IQCODE     | 103±15,5           | 95,1±14,5            | <b>0,01</b> |

### 3.2.2. Двигательные нарушения

Статистически значимых различий в выраженности паркинсонизма в исследуемых группах выявлено не было. Однако оценка по субшкалам «общая гипокинезия» и «Аксиальные/постуральные нарушения» была выше в группе пациентов с ФКФ. (Таблица 3.17).

**Таблица 3.17** – Результаты оценки тяжести моторных симптомов в исследуемых группах ( $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение;  $Me$  [qart], где  $Me$  – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель                                | ДТЛ с ФКФ (n=34) | ДТЛ без ФКФ (n=46) | Значение p   |
|---|------------------|--------------------|--------------|
| Общий балл                                | 31,62±11,4       | 26,4±10,3          | 0,063        |
| Аксиальные/постуральные нарушения, баллы  | 11,09±4,76       | 8,35±4,09          | <b>0,008</b> |
| Речь                                      | 1[1-2]           | 1[1-2]             | 0,682        |
| Тремор покоя, баллы                       | 2[0-3,75]        | 2[0-3,75]          | 0,964        |
| Постуральный и кинетический тремор, баллы | 2[0-2]           | 2[0-2]             | 0,449        |
| Ригидность, баллы                         | 5[3,25-6,75]     | 4,76[2-7]          | 0,41         |
| Гипокинезия, баллы                        | 3,5[2,25-6,0]    | 2,17[0-3]          | 0,05         |

Для оценки повседневной активности в исследуемых группах использовался индекс Бартела. В основной группе отмечалось более выраженное снижение функциональной активности в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,012$ ), пациенты с ФКФ чаще нуждались в посторонней помощи для совершения гигиенических процедур и приема пищи (Таблица 3.18).

**Таблица 3.18** – Результаты оценки индекса Бартела в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель | ДТЛ с ФКФ (n = 34) | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | Значение p   |
|------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Bartell    | 100 [95–100]       | 100 [100–100]        | <b>0,012</b> |

Падения отмечались у 26 (32,5%) пациентов с ДТЛ, среди них у 17 (21,2%) были выявлены ФКФ. При сравнении частоты падений в зависимости от наличия ФКФ были получены статистически значимые различия ( $p = 0,002$ ). У пациентов с ФКФ статистически значимо чаще отмечались падения, чем в группе без ФКФ (Таблица 3.19).

**Таблица 3.19** – Частота падений в исследуемых группах

| Показатель | Падения |        |      |        | p            |
|------------|---------|--------|------|--------|--------------|
|            | есть    |        | нет  |        |              |
|            | абс.    | отн.   | абс. | отн.   |              |
| ФКФ есть   | 17      | 21,25% | 17   | 21,25% | <b>0,002</b> |

### 3.2.3. Нейропсихиатрические нарушения

У пациентов с ФКФ отмечалась большая выраженность нейропсихиатрических нарушений по данным шкалы NPI-12, эти различия были близки к статически значимым ( $p = 0,05$ ). При сравнении оценок по отдельным субшкалам теста NPI-12 было установлено, что в группе с ФКФ выраженность галлюцинаторного синдрома, бредовых нарушений, РПБДГ была статистически значимо выше, чем в группе без ФКФ. Уровень дистресса у ухаживающих лиц также был выше в группе пациентов с ФКФ ( $p = 0,043$ ) (Таблица 3.20).

**Таблица 3.20** – Результаты оценки нейропсихиатрических нарушений по шкале NPI-12 в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Признак      | ДТЛ с ФКФ (n = 34) | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | p            |
|--------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Общий балл   | 10 [9–15,8]        | 9 [6–13,8]           | <b>0,049</b> |
| Галлюцинации | 3 [1–4]            | 1 [0–3]              | <b>0,002</b> |
| Бред         | 2 [1–2]            | 1 [0–0]              | <b>0,007</b> |

## Продолжение таблицы 3.20

| <i>Признак</i>             | <i>ДТЛ с ФКФ (n = 34)</i> | <i>ДТЛ без ФКФ (n = 46)</i> | <i>p</i>     |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------|
| Возбуждение                | 1 [1-2]                   | 1 [1-2]                     | 0,194        |
| Депрессия                  | 2,5 [0–5,5]               | 1 [0–2]                     | 0,069        |
| Апатия                     | 0 [0–2]                   | 0 [0-1]                     | 0,049        |
| Тревога                    | 6 [3–8]                   | 3 [2–4]                     | 0,742        |
| Эйфория                    | 0 [0-0]                   | 0 [0-0]                     | 0,194        |
| Расторможенность           | 0 [0-0]                   | 0 [0-0]                     | 0,172        |
| Раздражительность          | 0,5 [0–2]                 | 0,5 [0–2]                   | 0,154        |
| Стереотипные действия      | 0 [0-0]                   | 0 [0-0]                     | 0,18         |
| РПБДГ                      | 4 [3–6]                   | 4 [3-5]                     | 0,1          |
| Аппетит                    | 0 [0-0]                   | 0 [0-0]                     | 0,194        |
| Дистресс у ухаживающих лиц | 2 [1-2]                   | 1 [0-1]                     | <b>0,043</b> |

Выраженность галлюцинаторного синдрома по данным Майамского опросника галлюцинаций была статистически значимо выше в группе ДТЛ с ФКФ, чем в группе сравнения ( $p = 0,03$ ) (Таблица 3.21).

**Таблица 3.21** – Результаты оценки галлюцинаторного синдрома с помощью Майамского опросника галлюцинаций в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Показатель</i>       | <i>ДТЛ с ФКФ (n = 34)</i> | <i>ДТЛ без ФКФ (n = 46)</i> | <i>Значение p.</i> |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Психотические нарушения | 2 [1-2]                   | 1 [0–2]                     | <b>0,03</b>        |

Достоверных различий в выраженности депрессии по данным Корнельской шкалы оценки депрессии при деменции получено не было, однако у пациентов основной группы отмечался более высокий балл по данным субшкал «Физические симптомы» ( $p = 0,45$ ) и «Идеаторные нарушения» ( $p = 0,01$ ) (Таблица 3.22).

**Таблица 3.22** – Результаты оценки депрессии по Корнельской шкале в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Признак                    | ДТЛ с ФКФ (n = 34) | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | Значение p |
|----------------------------|--------------------|----------------------|------------|
| Общий балл                 | 14 [10–16,1]       | 13 [11–14,8]         | 0,099      |
| Аффективные симптомы       | 4 [2–5,75]         | 3 [2–4]              | 0,535      |
| Поведенческие расстройства | 4 [3–4]            | 3 [2–4]              | 0,101      |
| Физические симптомы        | 2,4 [1–2,5]        | 2 [1–2]              | 0,045      |
| Циклические симптомы       | 3,6 [2–4]          | 3,5 [1,9–3,9]        | 0,725      |
| Идеаторные нарушения       | 1 [1–2]            | 0,5 [1–2]            | 0,01       |

У пациентов с ДТЛ с ФКФ отмечалась статистически значимо большая выраженность апатии в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,005$ ) (Таблица 3.23).

**Таблица 3.23** – Результаты оценки по шкале апатии в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель   | ДТЛ с ФКФ (n = 34) | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | Значение p   |
|--------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Шкала апатии | 18,5 [17–21]       | 16,5 [12–21]         | <b>0,019</b> |

### 3.2.4. Расстройства сна и бодрствования

При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия РПБДГ статистически значимых различий получено не было (Таблица 3.24).

**Таблица 3.24** – Результаты оценки РПБДГ в исследуемых группах

| Показатель |      | Флуктуации |       |      |       | P     |
|------------|------|------------|-------|------|-------|-------|
|            |      | есть       |       | нет  |       |       |
|            |      | абс.       | отн.  | абс. | отн.  |       |
| РПБДГ      | Есть | 30         | 88,2% | 42   | 91,3% | 0,717 |

Статистически значимых различий в выраженности дневной сонливости между пациентами с ФКФ и без ФКФ также выявлено не было (Таблица 3.25).

**Таблица 3.25** – Результаты оценки дневной сонливости по шкале Эпворт в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Признак</i> | <i>ДТЛ с ФКФ (n = 34)</i> | <i>ДТЛ без ФКФ (n = 46)</i> | <i>Значение p</i> |
|----------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Общий балл     | 8 [5,25–11]               | 8 [5–10,8]                  | 0,457             |

### **3.2.5. Вегетативные нарушения**

Статистически значимых различий в выраженности вегетативных расстройств в исследуемых группах выявлено не было. Различия по данным субтеста «мочеполовая система» носят, вероятно, случайный характер (Таблица 3.26).

**Таблица 3.26** – Результаты оценки вегетативных нарушений в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Показатель</i>            | <i>ДТЛ с ФКФ (n = 34)</i> | <i>ДТЛ без ФКФ (n = 46)</i> | <i>Значение p</i> |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Общий балл по ШВН            | 11,0 [9,25–14,0]          | 10,6 [9–13]                 | 0,115             |
| Сердечно-сосудистая система  | 4 [3–6,75]                | 4 [3–6]                     | 0,813             |
| Ортостатическая гипотензия   | 2 [1-2]                   | 2 [1-2]                     | 0,959             |
| Постпрандиальная гипотензия  | 1 [1-2]                   | 1 [1-1]                     | 0,377             |
| Гипертензия в положении лежа | 0 [0-1]                   | 0 [0-1]                     | 0,405             |
| ЖКТ                          | 2 [1-2]                   | 2 [1-2]                     | 0,063             |
| Мочеполовая система          | 5 [4-5]                   | 4 [3–5]                     | <b>0,002</b>      |
| Нарушение опорожнения мочи   | 1 [1-1]                   | 2 [2-2]                     | 0,56              |
| Нарушение накопления мочи    | 2 [1-2]                   | 1 [0,25–2]                  | 0,053             |
| Физические симптомы          | 2,4 [1–2,5]               | 2 [1–2]                     | 0,045             |
| Циклические симптомы         | 3,6 [2–4]                 | 3,5 [1,9–3,9]               | 0,725             |
| Идеаторные нарушения         | 1 [1–2]                   | 0,5 [1–2]                   | 0,01              |

### 3.3. Взаимосвязь типа флуктуаций когнитивных функций с клиническим профилем пациентов с деменцией с тельцами Леви

Для оценки влияния типа ФКФ на клинический профиль ДТЛ был проведен дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела – Уолиса, при апостериорных парных сравнениях уровень значимости рассчитывался с учетом поправки Бонферрони. Первую группу составили пациенты с ДТЛ без ФКФ. Вторую группу составили пациенты с ФКФ только 1 порядка ( $n = 18$ ). Третью группу составили пациенты с ФКФ 2 порядка ( $n = 16$ ) (Таблица 3.27).

Сравниваемые группы не отличались по возрасту и уровню образованию, однако были выявлены статически значимые различия в длительности заболевания ( $p = 0,018$ ) – пациенты с ФКФ2 имели большую длительность заболевания, чем пациенты без ФКФ ( $p_{1-3} = 0,043$ ).

**Таблица 3.27** – Половозрастной состав и основные клинические характеристики исследуемых групп 1 ( $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение)

| Параметр                      | ДТЛ без ФКФ<br>$n = 46$ | ДТЛ с ФКФ 1<br>$n = 18$ | ДТЛ с ФКФ 2<br>$n = 16$ | $P$  |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| Возраст пациентов, лет        | 76,0±5,53               | 77,2±4,07               | 75,9±5,3                | $p = 0,476$  |
| Длительность заболевания, лет | 2,4±0,757               | 1,31±0,518              | 2,5±0,966               | <b><math>p = 0,018</math></b><br>$p_{1-2} = 0,079$<br><b><math>p_{1-3} = 0,043</math></b><br>$p_{2-3} = 0,772$ |
| Уровень образования, лет      | 13,3±1,6                | 14,0±1,6                | 14,1±2,3                | $p = 0,45$   |
| М : Ж                         | 25 : 22                 | 13 : 5                  | 8 : 8                   | $p = 0,75$   |

#### 3.3.1. Когнитивные нарушения

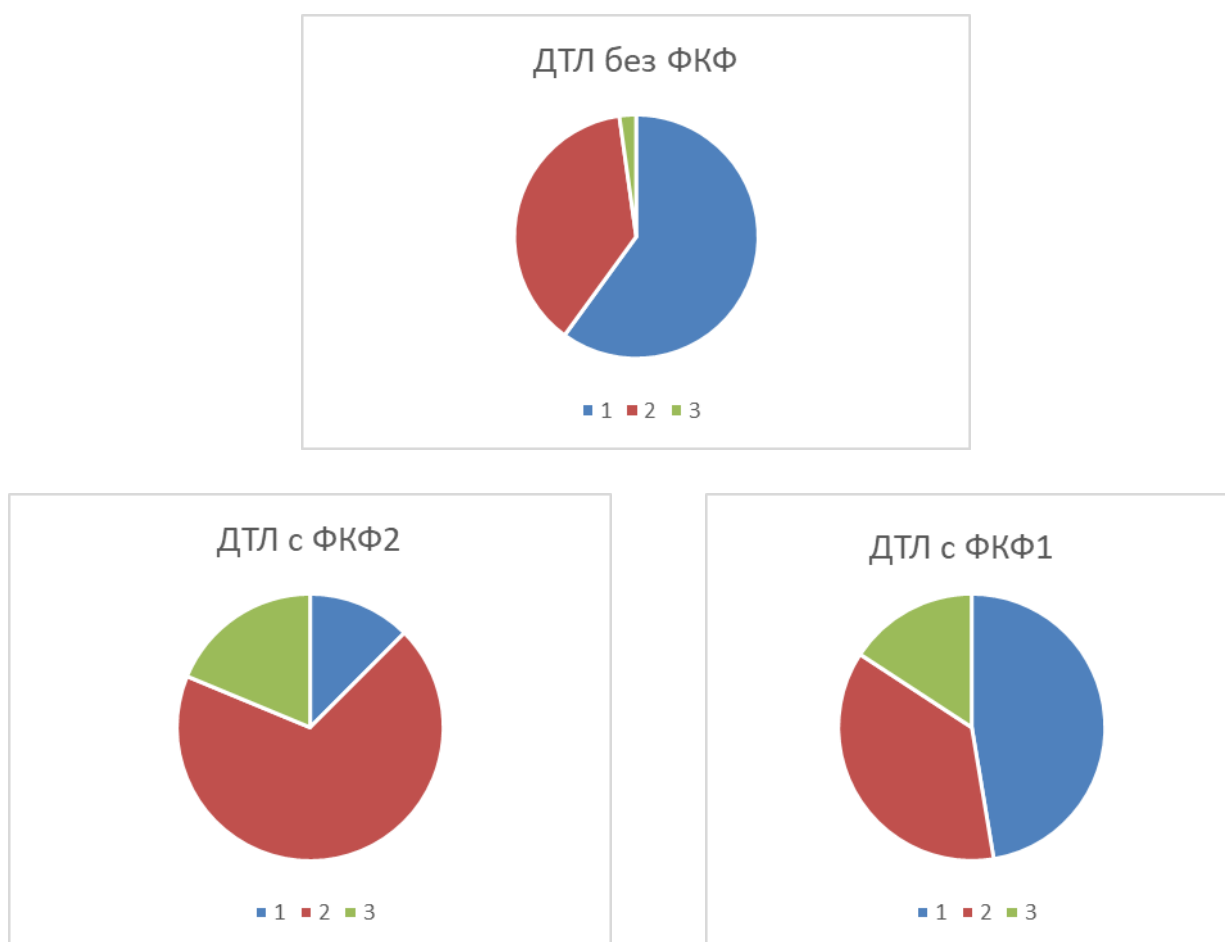
В группе пациентов без ФКФ ( $n = 46$ ) легкая деменция по шкале CDR диагностирована у 27 (60%), умеренная – у 17 (37,8%), тяжелая – у 1 (2,2%) пациента.

В группе пациентов с ФКФ2 легкая деменция была выявлена у 2 (32,4%), деменция умеренной степени выраженности – у 11 (52,9%), тяжелая деменция – у 3 (14,7%)

человек. Среди пациентов с ФКФ1 легкая деменция диагностирована у 9 (58,7%), умеренная деменция у 7 (37%) и тяжелая деменция – 3 (4,3%) обследованных ( $p = 0,032$ ). Результаты оценки представлены на Рисунке 3.3.

Как видно из Рисунка 3.3 в группе пациентов с ФКФ2 тяжесть деменции была выше, чем в группе пациентов с ФКФ1 и в группе пациентов без ФКФ ( $p < 0,05$ ).

У пациентов ФКФ2 медиана оценки по шкалам МОСА, MMSE, ACE-R была ниже, чем у пациентов с ФКФ1 и у пациентов без ФКФ. Однако статически значимыми эти различия между группами были только для шкалы МоСА ( $p = 0,01$ ).



**Рисунок 3.3** – Тяжесть деменции по шкале CDR (1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая)

При помощи апостериорных парных сравнений было установлено, что у пациентов с ФКФ2 отмечались более низкие оценки по данной шкале, чем у пациентов без ФКФ ( $p_{1-3} = 0,009$ ) (Таблица 3.28).

**Таблица 3.28** – Результаты оценки по шкалам МОСА, MMSE, ACE-R. в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | ДТЛ с ФКФ1 (n = 18) | ДТЛ с ФКФ 2 (n = 16) | Значение p  |
|------------|----------------------|---------------------|----------------------|---|
| МоСа, балл | 17,8±3,4             | 16,5 [13,3–18,8]    | 15 [15,3–17]         | <b>p = 0,01</b><br>p <sub>1-2</sub> = 0,331<br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,009</b><br>p <sub>2-3</sub> = 0,301 |
| MMSE, балл | 23 [17,3–24]         | 23 [21,3–24]        | 22,5 [17,8–24]       | p = 0,394   |
| ACE-R      | 72 [64,3–78]         | 68,5 [64,3–71]      | 66,5 [53,5–72,3]     | p = 0,068   |

Для более детального описания когнитивного профиля в исследуемых группах проводилась оценка по субшкалам шкалы ACE-R. Установлено, что группы статически значимо отличались по результатам субшкалы «внимание и ориентация» (p = 0,01). При помощи апостериорных парных сравнений выявлено, что пациенты с ФКФ2 хуже выполняли тесты на внимание и ориентацию, чем пациенты без ФКФ (p<sub>1-3</sub> = 0,009)(Таблицы 3.29).

**Таблица 3.29** – Когнитивный профиль по данным ACE-R в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель                         | ДТЛ без ФКФ (n=46) | ДТЛ с ФКФ 1 (n=18) | ДТЛ с ФКФ 2 (n=16) | Значение p  |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|
| Общий балл                         | 72 [64,3–78]       | 68,5 [64,3–71]     | 66,5 [53,5–72,3]   | p=0,068   |
| Внимание и ориентация              | 16 [15–17]         | 15 [13–16,8]       | 14 [8,75–15]       | <b>p=0,01</b><br>p <sub>1-2</sub> =0,437<br><b>p<sub>1-3</sub>=0,007</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,278 |
| Память                             | 15 [11,5–16]       | 13 [11,2–16]       | 2,5 [9,5–16,3]     | p=0,93  |
| Речевая активность                 | 6 [3–7,75]         | 6 [5,25–7]         | 5 [3,75–6,25]      | p=0,742   |
| Речь                               | 23 [22–24]         | 23 [22,3–24]       | 22,5 [19–23,3]     | p=0,335   |
| Зрительно-пространственные функции | 10 [10–12,0]       | 10 [10–11]         | 10 [9–11]          | p=0,363   |



Статистически значимых различий в оценках по субшкалам теста 3-КТ между группами выявлено не было (Таблица 3.30).

При сравнении результатов пробы Шульте выявлены статически значимые различия в показателе «эффективность внимания» ( $p = 0,01$ ). При помощи апостериорных парных сравнений установлено, что у пациентов с ФКФ1 и ФКФ2 отмечались худшие оценки эффективности внимания, чем у пациентов без ФКФ ( $p_{1-3} = 0,009$ ) (Таблица 3.31).

**Таблица 3.30** – Когнитивный профиль по данным шкалы 3-КТ в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квантили 25% и 75%)

| Показатель                             | ДТЛ без ФКФ<br>(n=46) | ДТЛ без ФКФ1<br>(n=18) | ДТЛ с ФКФ2<br>(n=16) | Значение p |
|--|-----------------------|------------------------|----------------------|------------|
| Тест рисования часов, 5 балл           | 2 [2-3]               | 2 [1,75–3]             | 2 [1,75–3]           | p=0,34     |
| Тест рисования часов, 10 балл          | 6 [5–7]               | 6 [5–6]                | 5 [4–6]              | p=0,287    |
| Воспроизведение картинок, балл         | 4,96±1,52             | 4 [2,7–4,5]            | 4 [2,75–5]           | p=0,091    |
| Узнавание картинок, балл               | 12 [10–12]            | 10,5 [9,75–12]         | 10,5 [9,75–12]       | p=0,206    |
| Ложные узнавания, балл                 | 0 [0–1]               | 0 [0-0]                | 0 [0-0]              | p=0,181    |
| Фонетическая речевая активность, балл  | 6 [6–7]               | 5,6 [4–6,75]           | 6 [4,75–7,5]         | p=0,537    |
| Семантическая речевая активность, балл | 8 [7–9]               | 8,5 [5,75–10]          | 7,5 [5,75–9,25]      | p=0,611    |

**Таблица 3.31** – Результаты оценки пробы Шульте в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квантили 25% и 75%)

| Показатель               | ДТЛ без ФКФ<br>(n = 46) | ДТЛ с ФКФ1<br>(n = 18) | ДТЛ с ФКФ2<br>(n = 16) | Значение p.   |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---|
| Эффективность            | 76,9 [65,0–90,5]        | 86,8 [78,7–92,6]       | 93,6 [81,7–114]        | <b>p = 0,023</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,015</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,05</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,334</b> |
| Врабатываемость          | 0,93 [0,92–0,98]        | 0,895 [0,87–0,972]     | 0,87 [0,775–0,98]      | p = 0,917   |
| Психическая устойчивость | 1,03 [0,95–1,8]         | 0,95 [0,923–1,03]      | 0,985 [0,898–1,08]     | p = 0,668   |

Группы статически значимо отличались по результатам оценки шкалы IQCODE ( $p = 0,491$ ).

При проведении апостериорных парных сравнений было установлено, что у пациентов с ФКФ2 отмечались более высокие оценки по данной шкале, чем у пациентов без ФКФ (Таблица 3.32).

**Таблица 3.32** – Результаты оценки IQCODE в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель | ДТЛ без ФКФ ( $n = 46$ ) | ДТЛ с ФКФ1 ( $n = 18$ ) | ДТЛ с ФКФ2 ( $n = 16$ ) | Значение $p$  |
|------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| IQCODE     | 96 [87,1–107]            | 100 [88,3–117]          | 106 [96–115]            | <b><math>p = 0,0491</math></b><br>$p_{1-2} = 0,789$<br><b><math>p_{1-3} = 0,047</math></b><br>$p_{2-3} = 0,545$ |

### 3.3.2. Двигательные нарушения

Уровень функциональной активности по данным индекса Бартела статически значимо отличался в исследуемых группах ( $p = 0,014$ ) – пациенты с ФКФ1 и ФКФ2 имели более низкий уровень функциональной активности, чем пациенты без ФКФ (Таблица 3.33). Статистически значимых различий в выраженности паркинсонизма в исследуемых группах выявлено не было. Однако группы статически значимо различались по данным субшкалы «Аксиальные/постуральные нарушения». При проведении апостериорных парных сравнений было установлено, что пациенты с ФКФ1 и ФКФ2 имели более выраженные постуральные нарушения, чем пациенты без ФКФ (Таблица 3.33).

**Таблица 3.33** – Результаты оценки индекса Бартела в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель     | ДТЛ без ФКФ<br>( $n = 46$ ) | ДТЛ с ФКФ1<br>( $n = 18$ ) | ДТЛ с ФКФ2<br>( $n = 16$ ) | Значение $p$  |
|----------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| Индекс Бартела | 100 [100–100]               | 95 [85–100]                | 90 [78,8–100]              | <b><math>p = 0,014</math></b><br><b><math>p_{1-2} = 0,0374</math></b><br><b><math>p_{1-3} = 0,004</math></b><br><b><math>p_{2-3} = 0,014</math></b> |

**Таблица 3.34** – Результаты оценки тяжести моторных симптомов в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Показатель                                | ДТЛ без ФКФ<br>(n=46) | ДТЛ с ФКФ1<br>(n=18) | ДТЛ с ФКФ2<br>(n=16) | Значение p  |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|---|
| Общий балл                                | 74,9 [65,3–86,5]      | 76,9 [65,0–90,5]     | 88,9 [79,8–106]      | p=0,156   |
| Аксиальные/постуральные нарушения, баллы  | 0,83 [0,72–0,98]      | 0,93 [0,92–0,98]     | 0,87 [0,85–0,98]     | <b>p=0,029</b><br><b>p<sub>1-2</sub>=0,05</b><br><b>p<sub>1-3</sub>=0,021</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,031</b> |
| Речь                                      | 1 [1–2]               | 1,03 [0,95–1,8]      | 0,975 [0,905–1,08]   | p=0,403   |
| Тремор покоя, баллы                       | 2 [0–3,75]            | 76,9 [65,0–90,5]     | 88,9 [79,8–106]      | p=0,386   |
| Постуральный и кинетический тремор, баллы | 2 [0–2]               | 0,93 [0,92–0,98]     | 0,87 [0,85–0,98]     | p=0,925   |
| Ригидность, баллы                         | 4,76 [2–7]            | 1,03 [0,95–1,8]      | 0,975 [0,905–1,08]   | p=0,694   |

### 3.3.3. Нейропсихиатрические нарушения

Выраженность нейропсихиатрических нарушений по данным опросника NPI-12 у пациентов с ФКФ1 и ФКФ2 была выше, чем у пациентов без ФКФ ( $p = 0,001$ ). При этом группы достоверно различались в оценках по субшкалам «Бред» и «Галлюцинации» данного опросника – у пациентов с ФКФ1 и ФКФ2 отмечалась большая выраженность бредовых расстройств, чем у пациентов без ФКФ ( $p < 0,05$ ), в группе ФКФ2 тяжесть галлюцинаторного синдрома также была выше, чем в группе без ФКФ ( $p = 0,026$ ). Уровень дистресса у ухаживающих лиц статически значимо различался между группами ( $p < 0,001$ ). При сравнении групп попарно было установлено, что уровень дистресса у ухаживающих лиц при ФКФ1 выше, чем без ФКФ ( $p = 0,03$ ), а при ФКФ2 выше по сравнению с пациентами с ФКФ1 ( $p = 0,0004$ ) и без ФКФ ( $p = 0,001$ ). Различий по другим субшкалам выявлено не было. (Таблица 3.35).

**Таблица 3.35** – Результаты оценки по шкале NPI-12 (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Признак</i>                      | <i>ДТЛ без ФКФ<br/>(n = 46)</i> | <i>ДТЛ с ФКФ1<br/>(n = 18)</i> | <i>ДТЛ с ФКФ2<br/>(n = 16)</i> | <i>Значение p</i>  |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| NPI-12                              | 9 [6–13,8]                      | 19,9 [11,3–90,5]               | 22 [19,8–27,3]                 | <b>p = 0,001</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,004</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,0001</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,437</b>  |
| Бред (NPI-12)                       | 9 [6–13,8]                      | 19,9 [11,3–90,5]               | 22 [19,8–27,3]                 | <b>p = 0,006</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,002</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,437</b>   |
| галлюцинации (NPI-12)               | 9 [6–13,8]                      | 19,9 [11,3–90,5]               | 22 [19,8–27,3]                 | <b>p = 0,009</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,165</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,026</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,437</b>   |
| Дистресс у ухаживающих лиц (NPI-12) | 1 [0–1]                         | 1 [1–1,75]                     | 2 [2–2,25]                     | <b>p = 0,000</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,0335</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,0004</b> |

Статистически значимых различий в выраженности депрессии по данным Корнельской шкалы депрессии в исследуемых группах выявлено не было (Таблица 3.36).

**Таблица 3.36** – Результаты оценки по Корнельской шкале депрессии (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Признак</i>              | <i>ДТЛ без ФКФ<br/>(n = 46)</i> | <i>ДТЛ с ФКФ1<br/>(n = 18)</i> | <i>ДТЛ с ФКФ2<br/>(n = 16)</i> | <i>Значение p</i> |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Корнельская шкала депрессии | 13 [11–14,8]                    | 15,5 [11,3–17]                 | 15 [9,75–18]                   | p = 0,245         |

Результаты по данным Майамского опросника галлюцинаций статически значимо различались между группами (p = 0,029). У пациентов с ФКФ1 и с ФКФ2 выраженность галлюцинаторного синдрома была выше, чем у пациентов без ФКФ (Таблица 3.37).

**Таблица 3.37** – Результаты оценки Майамского опросника галлюцинаций (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Признак            | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | ДТЛ с ФКФ1 (n = 18) | ДТЛ с ФКФ 2 (n = 16) | Значение p   |
|--------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--|
| Майамский опросник | 1 [0–2]              | 1,5 [1–2]           | 1,5 [1–2]            | <b>p = 0,029</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,018</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,049</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,731</b> |

Были выявлены различия в выраженности апатии в зависимости от наличия ФКФ (p = 0,033). Выраженность апатии у пациентов с ФКФ2 была выше, чем у пациентов без ФКФ (p = 0,014) (Таблица 3.38).

**Таблица 3.38** – Результаты оценки по шкале апатии (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Признак      | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | ДТЛ с ФКФ1 (n = 18) | ДТЛ с ФКФ 2 (n = 16) | Значение p   |
|--------------|----------------------|---------------------|----------------------|--|
| Шкала апатии | 16,5 [12–21]         | 18 [14,5–21]        | 21,5 [17–24,8]       | <b>p = 0,033</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,188</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,014</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,187</b> |

### 3.3.4. Расстройства сна и бодрствования

Статистически значимых различий в выраженности дневной сонливости между группами пациентов выявлено не было (p = 0,566) (Таблица 3.39)

**Таблица 3.39** – Результаты оценки дневной сонливости по шкале Эпворт в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| Признак    | ДТЛ без ФКФ (n = 46) | ДТЛ с ФКФ1 (n = 18) | ДТЛ с ФКФ 2 (n = 16) | Значение p |
|------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------|
| Общий балл | 8 [5–10,8]           | 6,9 [5,9–7,5]       | 7,5 [5,75–9,5]       | p = 0,566  |

### 3.3.5. Вегетативные нарушения

Статистически значимых различий в выраженности вегетативных расстройств в исследуемых группах выявлено не было. Различия по данным субтеста «мочеполовая система» носят, вероятно, случайный характер (Таблица 3.40).

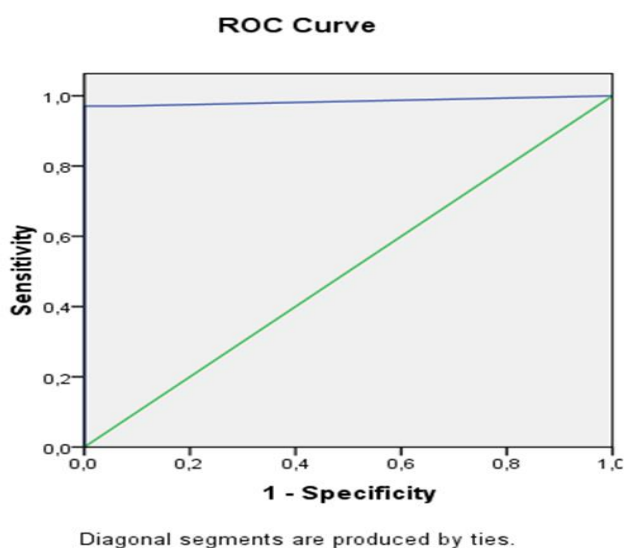
**Таблица 3.40** – Результаты оценки вегетативных нарушений в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квантили 25% и 75%)

| <i>Показатель</i>            | <i>ДТЛ без ФКФ<br/>(n = 46)</i> | <i>ДТЛ с ФКФ1<br/>(n = 18)</i> | <i>ДТЛ с ФКФ2<br/>(n = 16)</i> | <i>Значение p</i>  |
|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| Общий балл по ШВН            | 10,6 [9–13]                     | 11,0 [9,25–14,0]               | 11,0 [9,25–1,0]                | p = 0,064  |
| Сердечно-сосудистая система  | 4 [3–6]                         | 4 [3–6,75]                     | 4 [3–6,75]                     | p = 0,488  |
| Ортостатическая гипотензия   | 2 [1–2]                         | 2 [1–2]                        | 2 [1–2]                        | p = 0,37   |
| Постпрандиальная гипотензия  | 1 [1–1]                         | 1 [1–2]                        | 1 [1–2]                        | p = 0,245  |
| Гипертензия в положении лежа | 0 [0–1]                         | 0 [0–1]                        | 0 [0–1]                        | p = 0,599  |
| ЖКТ                          | 2 [1–2]                         | 2 [1–2]                        | 2 [1–2]                        | p = 0,123  |
| Мочеполовая система          | 4 [3–5]                         | 5 [4–5]                        | 5 [4–5]                        | <b>p = 0,003</b><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,005</b><br><b>p<sub>1-3</sub> = 0,089</b><br><b>p<sub>2-3</sub> = 0,004</b> |

### 3.4. Чувствительность и специфичность шкал для диагностики флуктуаций когнитивных функций

#### 3.4.1. Шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ) (The Clinician Assessment of Fluctuation)

Для оценки диагностической способности шкалы КОФ при ДТЛ был проведен ROC-анализ (Рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4** – ROC-кривая для шкалы КОФ при ДТЛ

Площадь под кривой (AUC) 0,984 значительно отличалась от 0,5 ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о высокой диагностической способности опросника и об очень хорошем качестве модели. Дополнительно оценивались показатели «чувствительность» и «специфичность» для различных пороговых показателей КОФ (Таблица 3.41).

**Таблица. 3.41** – Пороговые значения балла шкалы КОФ и их чувствительность и специфичность

| Пороговое значение | Чувствительность | Специфичность |
|--------------------|------------------|---------------|
| 0,5                | 97,1%            | 0             |
| 1                  | 97,1%            | 35%           |
| 2                  | 97,1%            | 78%           |

Продолжение таблицы 3.41

|    |       |       |
|----|-------|-------|
| 3  | 97,7% | 97,1% |
| 4  | 95,3% | 98,2% |
| 5  | 90,6% | 100%  |
| 10 | 41,2% | 100%  |
| 13 | 26,5% | 100%  |
| 14 | 23,5% | 100%  |
| 16 | 20,6% | 100%  |
| 17 | 17,6% | 100%  |
| 20 | 11,8% | 100%  |
| 23 | 5,9%  | 100%  |
| 25 | 100%  | 100%  |

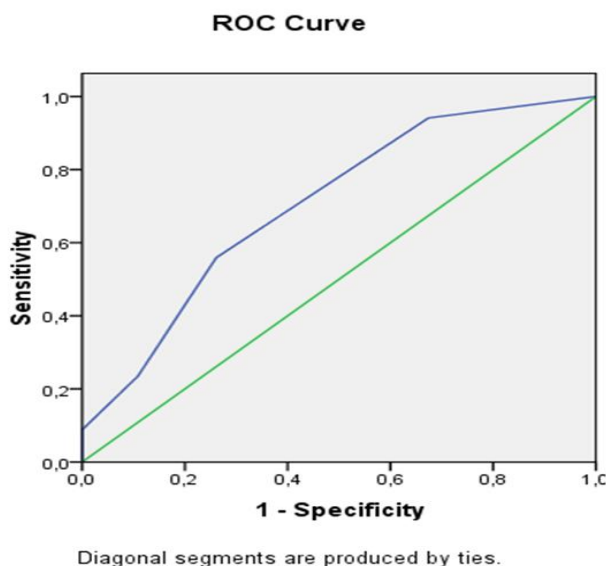
Как видно из Таблицы 3.42 шкала КОФ является очень чувствительной для выявления ФКФ. При отсечке на уровне 3,5 балла при сохранении высокой чувствительность 97,7%, специфичность опросника составляет – 97,1%.

Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи умеренной силы между оценкой по шкале КОФ и оценкой по субшкале «постуральные нарушения/нарушения ходьбы» UPDRS ( $r = 0,038$ ,  $p = 0,002$ ), общим баллом опросника IQCODE ( $r = 0,389$ ,  $p < 0,00001$ ), оценкой по субшкалам «галлюцинации» ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,007$ ) и «дистресс у ухаживающих лиц» шкалы NPI-12 ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,001$ ) и субшкале «физические симптомы» Корнельской шкалы депрессии ( $r = 0,337$ ,  $p = 0,002$ ). Слабая положительная корреляционная связь выявлена между общим баллом КОФ и суммарной оценкой по шкале NPI-12 ( $r = 0,274$ ,  $p = 0,014$ ) и шкале апатии ( $r = 0,245$ ,  $p = 0,029$ ). Отрицательная связь умеренной силы установлена между оценкой по шкале КОФ и общим баллом опросника Бартел ( $r = -0,337$ ,  $p = 0,002$ ), общим баллом по шкале ACE-R ( $r = -0,327$ ,  $p = 0,009$ ), оценкой по субшкале «внимание и ориентация» ACE-R ( $r = -0,317$ ,  $p = 0,004$ ).



### 3.4.2. Шкала Мейо

Для оценки диагностической способности шкалы Мейо при ДТЛ был проведен ROC-анализ (Рисунок 3.5).



**Рисунок 3.5** – ROC-кривая для шкалы Мейо при ДТЛ

Площадь под кривой (AUC) составила 0,704 и отличалась от 0,5 ( $p = 0,002$ ), что свидетельствует о хорошем качестве модели и достаточной диагностической способности опросника. Дополнительно оценивались показатели «чувствительность» и «специфичность» для различных пороговых показателей шкалы (Таблица 3.42).

**Таблица. 3.42** – Пороговые значения балла шкалы Мейо и их чувствительность и специфичность

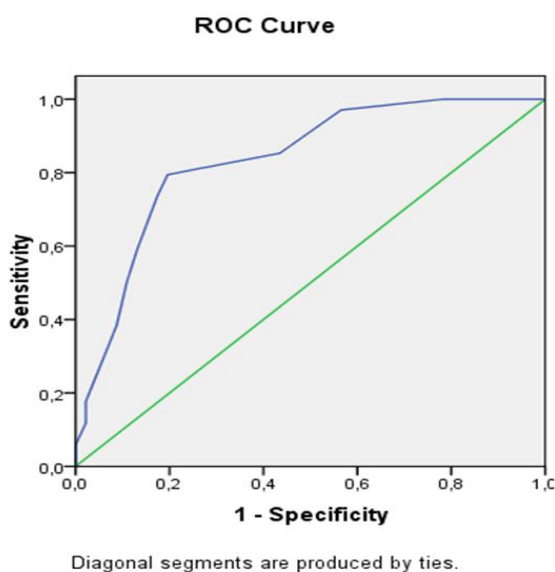
| <i>Пороговое значение</i> | <i>Чувствительность</i> | <i>Специфичность</i> |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| 0,5                       | 41%                     | 33%                  |
| 1                         | 55,9%                   | 73%                  |
| 2                         | 23,5%                   | 90%                  |
| 3                         | 92%                     | 100%                 |
| 4                         | 94%                     | 93%                  |

При выбранном пороговом значении 3 балла чувствительность опросника равнялась 92%, специфичность – 100%.

Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи умеренной силы между оценкой по шкале Мейо и длительностью заболевания ( $r = 0,354$ ,  $p < 0,0001$ ), оценкой по субшкале «дистресс у ухаживающих лиц» NPI-12 ( $r = 0,311$ ,  $p = 0,005$ ). Отрицательная связь умеренной силы установлена между оценкой по шкале Мейо и оценкой по МОСА ( $r = -0,342$ ,  $p = 0,002$ ), общим баллом по шкале ACE-R ( $r = -0,263$ ,  $p = 0,017$ ), оценкой по субшкалам «внимание и ориентация» ACE-R ( $r = -0,267$ ,  $p = 0,017$ ), общим баллом по данным опросника Бартелл ( $r = 0,415$ ,  $p < 0,00001$ ),

### 3.4.3. Шкала флуктуации в течение одного дня

Для оценки диагностической способности шкалы оценки флуктуаций в течение одного дня при ДТЛ был проведен ROC-анализ (Рисунок 3.6).



**Рисунок 3.6** – ROC-кривая для шкалы оценки флуктуаций в течение одного дня при ДТЛ

Площадь под кривой (AUC) составила 0,834 и отличалась от 0,5 ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует об очень хорошем качестве модели и высокой диагностической способности опросника. Дополнительно оценивались показатели

«чувствительность» и «специфичность» для различных пороговых показателей КОФ (Таблица 3.43).

**Таблица. 3.43** – Пороговые значения балла ШОФД о и их чувствительность и специфичность

| <i>Пороговое значение</i> | <i>Чувствительность</i> | <i>Специфичность</i> |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| 1                         | 100%                    | 22%                  |
| 2                         | 97,1%                   | 44%                  |
| 3                         | 85,3%                   | 56%                  |
| 4                         | 79,4%                   | 81%                  |
| 5                         | 73,5%                   | 83%                  |
| 6                         | 71,8%                   | 87%                  |
| 7                         | 50%                     | 89%                  |
| 8                         | 38,2%                   | 93%                  |
| 9                         | 17,6%                   | 78%                  |
| 10                        | 11,8%                   | 78%                  |
| 11                        | 5,9%                    | 100%                 |

При выбранном пороговом значении 6 баллов чувствительность опросника равнялась 71,8%, специфичность –87%.

Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи умеренной силы между оценкой по шкале ШОФ1 и длительностью заболевания ( $r = 0,244$ ,  $p < 0,00001$ ), суммарным баллом по шкале UPDRS ( $r = 0,277$ ,  $p = 0,013$ ), общим баллом по данным опросника Бартелл ( $r = 0,488$ ,  $p < 0,00001$ ), оценкой по опроснику дневной сонливости Эпворта ( $r = 0,278$ ,  $p < 0,013$ ), суммарным баллом по шкале NPI-12 ( $r = 0,280$ ,  $p < 0,012$ ), оценкой по субшкалам NPI-12: «бред» ( $r = 0,305$ ,  $p < 0,006$ ), «галлюцинации» ( $r = 0,227$ ,  $p = 0,043$ ) и «дистресс у ухаживающих лиц» ( $r = 0,390$ ,  $p < 0,0001$ ), оценкой по шкале апатии ( $r = 0,337$ ,  $p = 0,002$ ), а также оценкой по данным опросника IQCODE ( $r = 0,404$ ,  $p < 0,0001$ ). Отрицательная связь умеренной силы установлена между оценкой по шкале ШОФ1 и оценкой по МОСА ( $r = -0,315$ ,  $p = 0,004$ ), общим баллом по шкале ACE-R ( $r = -0,345$ ,  $p = 0,002$ ), оценкой по субшкалам «внимание и ориентация» ACE-R ( $r = -$

0,420,  $p = 0,002$ ), «зрительно-пространственные функции» ACE-R ( $r = -0,288$ ,  $p < 0,01$ ), оценкой субтестов «рисования часов» ( $r = -0,420$ ,  $p = 0,002$ ) и «отсроченное воспроизведение» R = ( $r = -0,420$ ,  $p = 0,002$ ) шкалы 3-КТ.

### 3.5. Оценка влияния базисной терапии на флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви

В ходе исследования проанализированы дозы противопаркинсонических, антидементных препаратов, а также нейролептиков и антидепрессантов, которые получали пациенты с и без ФКФ. Статистически значимых различий между группами получено не было (Таблица 3.44).

**Таблица 3.44** – Терапия в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

| <i>Параметр</i> | <i>ДТЛ с ФКФ (n = 34)</i> | <i>ДТЛ без ФКФ (n = 46)</i> | <i>P</i>    |
|-----------------|---------------------------|-----------------------------|-------------|
| Мадопар         | 300 [200–300]             | 300 [140–450]               | $p = 0,664$ |
| Мемантин        | 10 [0–20]                 | 10 [0–20]                   | $p = 0,505$ |
| Ривастигмин     | 4 [2–5,75]                | 4 [2–5,75]                  | $p = 0,507$ |
| Галантамин      | 8 [0–8]                   | 8 [0–16]                    | $p = 0,664$ |
| Донепезил       | 5 [5–10]                  | 5 [5–10]                    | $p = 0,507$ |
| Кветиапин       | 15 [5–18]                 | 15 [0–25]                   | $p = 0,07$  |
| Венлафаксин     | 45 [30–75]                | 43 [37–80]                  | $p = 0,86$  |

В ходе исследование проведена оценка эффективности препарата донепезил для коррекции ФКФ у пациентов с ДТЛ. Проанализированы данные 14 пациентов, которые до включения в исследование не получали каких-либо антидементных препаратов. Всем пациентам назначался донепезил в дозе 5 мг после ужина в течение 30 дней с последующей титрацией дозы до 10 мг. До начала приема донепезила, а также спустя 3 месяца приема препарата в дозе 10 мг всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование с оценкой по шкалам MMSE и ACE-R, а также оценка длительности и частоты ФКФ. С момента начала

исследования у 2 человек развилась выраженная брадикардия, в связи чем препарат был заменен на мемантин. Завершили исследование 12 пациентов.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $77 \pm 4,6$  года, соотношение мужчин и женщин 9 : 4. На фоне приема донепезил в дозе 10 мг в течение 3 месяцев отмечалось статистически значимое увеличение оценки по шкалам MMSE и ACE-R ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.45** – Динамика состояния пациентов до и после лечения донепезилом Me [qart], где Me – медиана, quart – квантили 25% и 75%)

|       | <i>До лечения</i> | <i>После лечения</i> | <i>p</i>     |
|-------|-------------------|----------------------|--------------|
| MMSE  | 22 [16,3–23,8]    | 23 [17,3–24]         | <b>0,02</b>  |
| ACE-R | 68,5 [60,2–70,7]  | 67,5 [58,3–71,8]     | <b>0,037</b> |

### **Оценка клинической выраженности ФКФ до и после лечения**

Тест знаков Вилкоксона для парных выборок показал, что на фоне приема донепезил 10 мг у пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение частоты возникновения ФКФ1 ( $p=0,008$ ), однако изменения длительности ФКФ1 не было ( $p=0,149$ ). Результаты оценки представлены в Таблицах 3.46 и 3.47 соответственно.

**Таблица 3.46** – Распределение больных по частоте возникновения ФКФ до и после лечения

| <i>Частота ФКФ</i>                  | <i>До лечения</i> | <i>После лечения</i> | <i>p</i>     |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|
| нет                                 | 0                 | 2                    | <b>0,008</b> |
| Редко (1 раз в месяц)               | 0                 | 2                    |              |
| Относительно часто (1 раз в неделю) | 2                 | 5                    |              |
| Часто (чаще 1 раза в неделю)        | 9                 | 4                    |              |
| Очень часто (каждый день)           | 3                 | 1                    |              |

**Таблица 3.47** – Распределение больных по длительности ФКФ 1 порядка до и после лечения

| <i>Длительность ФКФ</i>        | <i>До лечения</i> | <i>После лечения</i> | <i>p</i>     |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|
| От 30 секунд до 5 минут        | <i>11</i>         | <i>13</i>            | <i>0,149</i> |
| Более 5 минут, но менее 1 часа | <i>3</i>          | <i>1</i>             |              |
| Более 1 часа                   | <i>0</i>          | <i>0</i>             |              |

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1. Феноменология флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви

Несмотря на высокую распространенность деменции с тельцами Леви, а также широкое применение международных критериев диагностики этого заболевания, выявляемость ДТЛ в клинической практике продолжает оставаться крайне низкой [54,121]. В нашем исследовании, все 80 (100%) пациентов с ДТЛ, имели неправильные направительные диагнозы, по поводу которых длительно наблюдались и получали неадекватную терапию.

Сложность диагностики ДТЛ обусловлена значительной клинической гетерогенностью заболевания, схожестью синдромальной структуры ДТЛ с другими нейродегенеративными деменциями, а также частым сочетанием ДТЛ с сосудистой или альцгеймеровской патологией [54, 121]. Все эти факторы диктуют необходимость не только тщательного определения типа когнитивных нарушений у пациентов с деменцией, но и активного выявления и комплексной оценки различных сопутствующих симптомов (прежде всего паркинсонизма, расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, галлюцинаций, флуктуаций когнитивных функций) для постановки корректного нозологического диагноза, определения правильной тактики лечения и реабилитации [10, 121].

Флуктуации когнитивных функций – один из основных симптомов ДТЛ [121]. Однако выявление и оценка этого симптома представляет значительные трудности для большинства клиницистов, что неоднократно отмечалось как причина низкой чувствительности международных диагностических критериев ДТЛ [54, 121].

ФКФ при деменции с тельцами Леви возникают примерно у половины пациентов [121]. Так Walker с соавт. выявили ФКФ у 29% (48/170) [171], а Bradshaw с соавт. у 77% обследованных с ДТЛ (10/13) [46]. В исследовании Donaghy с соавт. частота встречаемости ФКФ у пациентов с продромальной стадией ДТЛ составила 39% (14/36), а у пациентов с развернутой клиникой ДТЛ – 69% (24/36) [65]. Результаты нашего исследования во многом согласуются данными ранее проведенных работ и свидетельствуют о том, что флуктуации когнитивных

функций при ДТЛ является распространенным симптомом [23, 46, 65]. По нашей оценке, ФКФ отмечаются у 42,5% (34/80) пациентов с ДТЛ.

Molano с соавт. показали, что ФКФ при ДТЛ возникают в среднем спустя 4,5 года от момента появления когнитивных нарушений [125]. Однако по нашим данным, ФКФ являются ранним симптомом ДТЛ и развиваются уже в первый год заболевания, что согласуется с результатами работ Jicha с соавт., Cagnin с соавт., Donaghy с соавт., Escandon с соавт. [52, 65, 70, 97].

Длительность ФКФ может варьировать от нескольких минут до нескольких часов и дней даже у отдельного пациента [121]. В проведенном исследовании мы использовали классификацию ФКФ, разработанную О. С. Левиным, согласно которой ФКФ по длительности подразделяются на краткосрочные, среднесрочные и длительные [10]. Краткосрочные флуктуации (ФКФ1) продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов возникали у 34 (42,5%) обследованных нами пациентов с ДТЛ, и описывались ухаживающими лицами или как кратковременные эпизоды, когда пациент становился отрешенным, не реагировал на окружающую обстановку, смотрел в одну точку, но при этом оставался бодрствующим или как периоды, когда больной выглядел невнимательным, спутанным, высказывал бессвязные нелогичные мысли. Продолжительность ФКФ1 у большинства обследованных не превышала 5 минут. У 16 (20%) пациентов краткосрочные флуктуации (ФКФ1) сочетались со среднесрочными (ФКФ2) длительностью до нескольких суток. Причем у 7 (9%) больных ФКФ1 и ФКФ2 возникли одновременно, у 9 (11%) – ФКФ2 присоединились к ФКФ1 по мере прогрессирования заболевания. При наличии ФКФ2 у пациентов отмечалась выраженная разница в состоянии на протяжении одной недели – в «хорошие дни» они были активны и могли вступать в диалог, поддерживать беседу, проявляли интерес к делам, в то время как в «плохие дни» (ФКФ2) такие больные забывали выполнить элементарные гигиенические процедуры, были рассеянными, в беседе часто теряли нить, переспрашивали. ФКФ обоих типов возникали и регрессировали спонтанно, вне связи со временем суток, приемом пищи, колебаниями АД, физической активностью, приемом лекарственных препаратов, эмоциональным



состоянием. Полученные нами данные согласуются с результатами работ J Bradshaw с соавт., а также Bliwise с соавт, в которых отсутствие провоцирующих факторов предлагается рассматривать как признак, с помощью которого возможно дифференцировать ФКФ при ДТЛ от временных ухудшений когнитивного статуса при БА, возникающих в ответ на изменения условий среды – при предъявлении новой задачи или в незнакомой обстановке [36, 46].

При анализе частоты встречаемости ФКФ в зависимости от пола, возраста и уровня образования статические значимых различий получено не было, что согласуется с данными ранее опубликованных работ [52, 65, 70, 97].

Изменения на МРТ, которые указывают на сопутствующее цереброваскулярное заболевание, отмечались у 41% обследованных нами пациентов с ДТЛ, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [12,21,149]. При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия сосудистых изменений на МРТ статистически значимых различий получено не было, что подтверждается данными Sarro L. с соавт, которые также не выявили связи между сосудистыми изменениями на МРТ и ФКФ [150]. В обследованной выборке пациентов мы также не выявили связи между наличием сосудистых факторов риска и развитием ФКФ.

#### **4.2. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с когнитивным профилем пациентов с деменцией с тельцами Леви**

В нашем исследовании в группе пациентов с ФКФ тяжесть деменции по шкале CDR была выше, чем в группе без ФКФ ( $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами работы Escandon с соавт. [70]. Обследуемые с ФКФ имели более высокие оценки по данным опросника IQCODE и более низкие баллы по шкалам МОСА и ACE-R ( $p < 0,05$ ). При этом длительность заболевания у пациентов с ФКФ была статистически значимо ниже, чем у пациентов без ФКФ ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о более быстром темпе прогрессировании когнитивного снижения при наличии ФКФ.

Проанализировав особенности когнитивного профиля в исследуемых группах, мы выявили, что наличие ФКФ при ДТЛ ассоциировано с более выраженными нарушениями внимания и регуляторных функций. В нашей выборке обследуемые с ФКФ имели статически значимо более низкие баллы по данным субшкалы «Внимание и ориентация» ACE-R ( $p < 0,05$ ), более низкие показатели фонетической речевой активности в тесте 3-КТ ( $p < 0,05$ ), а также худшие показатели внимания по данным теста Шульте, что согласуется с результатами исследования Walker с соавт, в котором так же было показано, что наличие ФКФ при ДТЛ ассоциировано с более выраженными нарушениями внимания и регуляторных функций [170].

При оценке влияния типа ФКФ на выраженность когнитивных нарушений при ДТЛ, нами установлено, что наличие ФКФ2 ассоциировано с большей тяжестью деменции по шкале CDR, чем ФКФ1 ( $p < 0,05$ ). При этом когнитивный профиль пациентов с ФКФ2 характеризуется наиболее выраженными нарушениями внимания по данным соответствующей субшкалы ACE-R ( $p = 0,007$ ).

Выявленные особенности нейрокогнитивного профиля у обследуемых с ФКФ, по-видимому, объясняются более тяжелым центральным холинергическим дефицитом в этой группе пациентов.

#### **4.3. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с двигательными нарушениями при деменции с тельцами Леви**

В нашем исследовании признаки паркинсонизма были выявлены у всех обследуемых пациентов ( $n = 80$ ), при этом медиана оценки по части III шкалы MDS UPDRS составила 28,5 [20,8; 37,3] баллов, что соответствует умеренной степени выраженности паркинсонизма и согласуется с результатами ранее опубликованных работ [121, 173]. При сравнении тяжести паркинсонизма между пациентами с и без ФКФ статистически значимых различий получено не было, однако в группе пациентов с ФКФ отмечались более выраженные аксиальные и постуральные нарушения ( $p < 0,05$ ). Примечательно, что наличие ФКФ2 было ассоциировано с более в грубыми постуральными расстройствами, чем ФКФ1.

Патогенез постуральных нарушений при ДТЛ изучен недостаточно, однако в ряде исследований показана ассоциация между холинергическим дефицитом в таламусе и развитием постуральной неустойчивости при болезни Паркинсона [111]. С другой стороны, Delli Pizzi с соавт. продемонстрировали, что снижение холинергической активности в зрительном бугре у пациентов с ДТЛ может являться одной из причин развития ФКФ [63, 111]. Таким образом, выявленная в нашем исследовании связь между ФКФ и постуральной неустойчивостью при ДТЛ может объясняться общностью нейрохимических механизмов, лежащих в основе этих расстройств. Однако для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Падения являются частым симптомом ДТЛ и ассоциированы с повышенным риском травматизации, ограничением повседневной активности, дезадаптацией в быту, формированием зависимости от посторонней помощи и повышенной летальностью [121]. В нашем исследовании падения отмечались у 26 (32,5%) обследованных пациентов с ДТЛ, среди них у 17(21%) были выявлены ФКФ. Проанализировав влияние ФКФ на риск падений при ДТЛ, мы выявили, что у пациентов с ФКФ частота падений была статистически значимо выше, чем у пациентов без ФКФ ( $p = 0,002$ ). Что согласуется с результатами проспективного исследования Kudo Y с соавт, в котором продемонстрировано, что наличие ФКФ относится к предикторам падений у пациентов с ДТЛ, наряду с паркинсонизмом, зрительных галлюцинациями и зрительно-пространственными нарушениями [106].

#### **4.4. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с нейропсихиатрическими нарушениями**

Нейропсихиатрические расстройства являются характерной особенностью клинического профиля ДТЛ, в нашем исследовании они были выявлены у всех обследованных пациентов.

Зрительные галлюцинации отмечаются не менее чем у 80% пациентов с ДТЛ и относятся к основным клиническим признакам заболевания. Данные о взаимоотношениях ФКФ и галлюцинаций при ДТЛ противоречивы. Так в

исследовании Ferman T. J. с соавт, корреляции между этими симптомами не выявлено [76], однако в работах O'Brien J. T. с соавт, Matar E. с соавт продемонстрировано наличие ассоциации между ФКФ и галлюцинациями при ДТЛ [115, 134]. В нашем исследовании у пациентов с ФКФ отмечался более выраженный галлюцинаторный синдром как по результатам нейропсихиатрического опросника ( $p = 0,03$ ), так и по данным модифицированного маямского опросника галлюцинаций ( $p < 0,05$ ). Также в группе с ФКФ отмечались более тяжелые бредовые расстройства ( $p = 0,007$ ) по данным нейропсихиатрического опросника.

Симптомы депрессии были выявлены у 47 (58,8%) обследованных нами пациентов, что соответствует результатам предшествующих работ, в которых сообщалось о высокой распространенности депрессии при ДТЛ [16, 121]. Статистически значимых различий в выраженности депрессии между пациентами с и без ФКФ получено не было ( $p = 0,099$ ), однако у пациентов с ФКФ отмечались большая тяжесть физических и идеаторных расстройств по результатам соответствующих субшкал Корнельской шкалы депрессии.

В нашем исследовании апатия отмечалась у 31 пациента (38,8%), что согласуется с данными ранее проведенных исследований [58, 121]. При анализе связи апатии с ФКФ было выявлено, что наличие ФКФ ассоциировано с большей выраженностью апатии ( $p = 0,033$ ), что, по всей видимости, объясняется более грубой дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути у пациентов с ФКФ.

Анализ связей нейропсихиатрических нарушений и ФКФ у пациентов с ДТЛ позволяет предположить, что развитие ФКФ сопряжено с более грубым дисбалансом дофаминергической, глутаматергической и холинергической систем.

#### **4.5. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви с расстройствами сна и бодрствования**

Расстройства сна и бодрствования широко распространены среди пациентов с ДТЛ [121]. При этом РПБДГ рассматривается в качестве основного, а чрезмерная

дневная сонливость в качестве поддерживающего симптома для клинической диагностики ДТЛ.

РПБДГ отмечались у 62 (77,5%) обследованных нами пациентов ДТЛ. При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия РПБДГ статистически значимых различий получено не было, что согласуется с результатами работ Ferman с соавт., Escadon с соавт., Matar E. с соавт. [70, 75, 115, 121].

В нашем исследовании чрезмерная дневная сонливость по данным опросника Эпворта была выявлена у 30 пациентов (37,5%) с ДТЛ, при этом у 9 обследованных (11,3%) диагностирована умеренная, у 21 (26,2%) – выраженная дневная сонливость.

Matar E с соавт., проведя факторный анализ, выявили наличие ассоциации между ФКФ и ДС при ДТЛ [115]. Однако в нашем исследовании статистически значимых различий в выраженности дневной сонливости между пациентами с ФКФ и без них не отмечалось, что согласуется с данными Bliwise с соавт., которые также не обнаружили корреляции между наличием ФКФ и чрезмерной ДС, подтвержденной с помощью теста множественной латенции сна [36].

#### **4.6. Взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви с вегетативными нарушениями**

Вегетативные нарушения были выявлены у всех обследованных с ДТЛ. Обязательность этого синдрома при ДТЛ в нашем исследовании соответствовала ранее полученным данным [1,2,121]. Наряду с когнитивными нарушениями, вегетативная недостаточность развивалась наиболее рано и требовала скрупулезности опроса и проведения диагностических проб (проба на ортостатическую гипотензию) [1]. Ортостатическая гипотензия была ведущим и наиболее значимым клинически синдромом данной категории. Ее частота в нашем исследовании составила 58,2%, что соотносится с ранее опубликованными данными [125].

Статистически значимых различий в выраженности вегетативных нарушений между пациентами с и без ФКФ выявлено не было.

#### **4.7. Влияние флуктуаций когнитивных функций на уровень функциональной активности пациентов с деменцией с тельцами Леви и выраженность дистресса у ухаживающих лиц**

В нашем исследовании установлено, что наличие ФКФ при ДТЛ связано с более выраженным снижением функциональной активности по данным опросника Бартел ( $p = 0,012$ ), при этом развитие среднесрочных флуктуаций ассоциировано с наибольшей потребностью в посторонней помощи ( $p = 0,004$ ). Эти данные согласуются с результатами работ, в которых также продемонстрировано отрицательное влияние ФКФ на качество жизни и уровень повседневной активности пациентов с деменцией [163].

Как отмечалось ранее, при ДТЛ нагрузка на ухаживающих лиц выше, чем при БА [163]. По данным ранее проведенных исследований, одним из факторов, который влияет на уровень дистресса у опекунов являются ФКФ [121]. Результаты нашей работы подтверждают, что ФКФ оказывают отрицательное влияние на уровень дистресса у ухаживающих лиц ( $p = 0,043$ ), при этом при нарастании частоты и длительности ФКФ нагрузка на ухаживающих лиц клинически и статистически значимо увеличивается ( $p < 0,05$ ).

#### **4.8. Диагностика флуктуаций когнитивных функций**

В ходе проведения настоящего исследования в соответствии с международными рекомендациями выполнена лингвокультурная адаптация шкал для диагностики ФКФ при ДТЛ – The Clinician Assessment of Fluctuation – Шкала Клинической Оценки Флуктуаций (КОФ), шкала Мейо для оценки ФКФ (ШМ), One Day Fluctuation Assessment Scale – Шкала Оценки Флуктуаций Когнитивных Функций в течение одного дня (ШОФД) [70, 171].

При проведении пилотного тестирования на 8 пациентах с ДТЛ с ФКФ сделан вывод о предпочтительном варианте заполнения каждой из шкал врачом на основании ответов, полученных от ухаживающего лица.

Нами была выполнена оценка диагностической ценности вышеуказанных шкал для выявления ФКФ при ДТЛ с помощью ROC-анализа.

Площадь под кривой (AUC) для Шкалы Оценки Флуктуаций Когнитивных Функций в Течение Одного дня составила 0,834 и отличалась от 0,5 ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует об очень хорошем качестве модели и высокой диагностической способности опросника. В исследовании Walker с соавт. в качестве порогового значения для выявления ФКФ с помощью данной шкалы предложена оценка 6 и более баллов, которая по данным авторов позволяет выявлять ФКФ с чувствительностью 93% и специфичностью 87% [170]. Однако по нашим данным при выбранном пороговом значении 6 баллов чувствительность опросника равнялась 71,8%, а специфичность – 87%. Эти показатели представляются субоптимальными.

Площадь под кривой (AUC) для Шкалы Мейо в нашем исследовании составила 0,704 и отличалась от 0,5 ( $p = 0,002$ ), что говорит о хорошем качестве модели и достаточной диагностической способности опросника. При выбранном пороговом значении 3 балла чувствительность опросника равнялась 92%, специфичность – 100%. Эти данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований, в которых Шкала Мейо также продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность при пороговом значении 3 балла.

Площадь под кривой (AUC) для шкалы КОФ составила 0,984 и отличалась от 0,5 ( $p < 0,0001$ ), что говорит об очень хорошем качестве модели и высокой диагностической способности опросника. При пороговом значении 3 балла чувствительность опросника равнялась 97,7%, специфичность – 97,1% , при пороговом значении  $\geq 5$  баллов, которое рекомендовано в качестве показателя отсечки для диагностики ФКФ, чувствительность составила 90,6%, однако специфичность возросла до 100%, для что соответствует ранее опубликованным данным о высокой диагностической ценности шкалы КОФ для диагностики ФКФ при ДТЛ [171].

При проведении корреляционного анализа была выявлена связь между оценкой по шкале КОФ и оценкой по субшкале «постуральные нарушения/нарушения ходьбы» UPDRS ( $r = 0,038$ ,  $p = 0,002$ ), общим баллом

опросника IQCODE ( $r = 0,389$ ,  $p < 0,00001$ ), оценкой по субшкалам «галлюцинации» ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,007$ ) и «дистресс у ухаживающих лиц» шкалы NPI-12 ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,001$ ), оценкой по шкале апатии ( $r = 0,245$ ,  $p = 0,029$ ). Отрицательная связь умеренной силы установлена между оценкой по шкале КОФ и общим баллом опросника Бартелл ( $r = -0,337$ ,  $p = 0,002$ ), общим баллом по шкале ACE-R ( $r = -0,327$ ,  $p = 0,009$ ), оценкой по субшкале «внимание и ориентация» ACE-R ( $r = -0,317$ ,  $p = 0,004$ ), что соответствует ранее полученными нами данными о взаимосвязи ФКФ с другими клиническими проявлениями ДТЛ.

#### **4.9. Коррекция флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви**

В нашем исследовании показано, что на фоне применения донепезил в дозе 10 мг в течение трех месяцев отмечается статистически значимое снижение частоты возникновения краткосрочных флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ ( $p=0,008$ ). Эти данные согласуются с результатами рандомизированного контролируемого исследования эффективности донепезила при ДТЛ, проведенного Mori с соавт, в котором было положительное влияние препарата на ФКФ при ДТЛ [126].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования мы оценивали феноменологию, распространенность флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви, а также их клиническую значимость и возможности коррекции. Доказано, что флуктуации когнитивных функций встречаются у 42,5% пациентов с ДТЛ, среди них у 100% отмечаются краткосрочные флуктуации, у 20% пациентов краткосрочные флуктуации когнитивных функций сопровождаются среднесрочными флуктуациями. Краткосрочные флуктуации представляют собой эпизоды, когда пациент становится невнимательным, отрешенным, не реагирует на окружающую обстановку, но при этом остается бодрствующим. Среднесрочные флуктуации проявляются выраженной разницей в состоянии пациента в течение недели.

Выявлено, что развитие флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ не зависит от пола, возраста, наличия сосудистых факторов риска и сосудистых изменений на МРТ. Показано, что наличие флуктуаций когнитивных функций ассоциировано с более тяжелым течением заболевания с скорейшим прогрессированием когнитивного дефекта, более выраженными психотическими расстройствами и апатией. Кроме того, флуктуации когнитивных функций сопровождаются более тяжелыми аксиальными двигательными нарушениями и большей частотой падений, являются одной из причин снижения уровня функциональной активности пациентов с деменцией с тельцами Леви и повышения нагрузки на ухаживающих лиц.

По результатам исследования определено, что Шкала Клинической Оценки флуктуаций и шкала Мейо являются надежными инструментами для выявления флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

Выявлено, что применение ингибиторов холинэстеразы может приводить к уменьшению частоты возникновения флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

## Выводы

1. Флуктуации когнитивных функций отмечаются у 42,5% пациентов с деменцией с тельцами Леви, в том числе у всех из них возникают краткосрочные флуктуации длительностью менее часа, у половины из них краткосрочные флуктуации сопровождаются среднесрочными флуктуациями длительностью до нескольких дней. С увеличением длительности заболевания флуктуации когнитивных функций становятся более частыми и более длительными, на поздних стадиях становятся основой для развития эпизодов тяжелой декомпенсации.

2. Наличие флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви ассоциировано с более быстрым темпом прогрессирования заболевания, большей тяжестью когнитивных нарушений, преимущественно за счет более выраженных нарушений внимания и регуляторных функций.

3. Развитие флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви ассоциировано с более выраженными психотическими нарушениями, большим уровнем апатии, большей выраженностью аксиальных двигательных нарушений, а также увеличением риска падений, но не зависит от пола, возраста, дневной сонливости, наличия сосудистых факторов риска и сосудистых изменений на МРТ.

4. Развитие как краткосрочных, так и среднесрочных флуктуаций при ДТЛ связано с более выраженными когнитивными нарушениями, более выраженным ограничением функциональной активности по шкале Бартел и нарастанием уровня дистресса у ухаживающих лиц.

5 Для диагностики флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ Шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ) обладает чувствительностью 90,6%, специфичностью 100% при пороговом значении 5 баллов, а Шкала Мейо - чувствительностью 92%, специфичностью 100% при пороговом значении 3 балла. Обе шкалы могут быть использованы для выявления флуктуаций когнитивных функций в клинической практике.

6. На фоне приема препарата донепезил в дозе 10 мг у пациентов с ДТЛ с ФКФ отмечается статистически значимое уменьшение частоты возникновения краткосрочных флуктуаций когнитивных функций ( $p = 0,008$ ).

## **Практические рекомендации**

Обследование пациента с деменцией должно включать в себя выявление флуктуаций когнитивных функций. Для этих целей может быть использована как шкала Мейо, и так и шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ), которые демонстрируют высокую чувствительность и специфичность для выявления флуктуаций когнитивных функций.

Выявление флуктуаций когнитивных функций позволяет прогнозировать течение болезни и может использоваться для оценки эффективности терапии ДТЛ.

Для коррекции флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ может быть использован препарат донепезил, который сокращает частоту флуктуаций когнитивных функций и позволяет стабилизировать состояние когнитивных функций у пациентов с ДТЛ.

Учитывая наличие флуктуаций когнитивных функций, тяжесть состояния пациента следует оценивать по наилучшему полученному результату нейропсихологического тестирования.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

БП – болезнь Паркинсона

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

РПБДГ – расстройство сна с быстрыми движениями глаз

ШВН – шкала вегетативных нарушений

ФКФ – флуктуации когнитивных функций

АСЕ-R – Адденбрукская когнитивная шкала

MMSE – шкала краткой оценки психического статуса

МОСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аникина, М. А. Клинико-нейропсихологические особенности больных деменцией с тельцами Леви с психотическими нарушениями : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Аникина Марина Александровна ; Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2013. – 117 с.
2. Васенина, Е. Е. Эффективность длительной терапии ингибиторами холинэстеразы у больных деменцией с тельцами Леви : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Васенина Елена Евгеньевна ; Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2012. – М., 2012. – 116 с.
3. Гуторова, Д. А. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ / Д. А. Гуторова, Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116, № 6. – С. 35–40.
4. Захаров, В. В. Деменция с тельцами Леви / В. В. Захаров, И. Т. Хатиашвили, Н. Н. Яхно // Неврол. журн. – 1998. – Т. 6. – С. 7–11.
5. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Методическое пособие для врачей. – М., 2005. – Т. 71.
6. Левин, О. С. Дифференциальная диагностика атипичного паркинсонизма / О. С. Левин, Н. А. Амосова // Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / под ред. В. Н. Штока. – М., 2000. – С. 71–83.
7. Левин, О. С. Болезнь диффузных телец Леви / О. С. Левин // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – М. : Медпресс-информ, 2002. – С. 233–256.
8. Левин, О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О. С. Левин. М., 2011. – 185 с.
9. Левин, О. С. Сравнительное клинико-нейропсихологическое исследование больных болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви / О. С. Левин, Н. А.

Амосова, Т. В. Наймушина, И. Г. Смоленцева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 1. – С. 37–42.

10. Левин, О. С. Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения / О. С. Левин. – М., 2006. – 125 с.

11. Левин, О. С. Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви / О. С. Левин, Л. А. Батукаева, И. Г. Смоленцева, Н. А. Амосова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 5. – С. 39–46.

12. Левин, О. С. Деменция с тельцами Леви / О. С. Левин [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2018. – № 2. – С. 11–21.

13. Левин, О. С. Валидизация русскоязычной версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера / О. С. Левин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 36–39.

14. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека / А. Р. Лурия. – М. : Изд-во МГУ, 1969.

15. Мхитарян, Э. А. Деменция с тельцами Леви у пациента с дисциркуляторной энцефалопатией / Э. А. Мхитарян, В. В. Захаров, И. В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № S1. – С. 71–75.

16. Преображенская, И. С. Деменция с тельцами Леви : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Преображенская Ирина Сергеевна. – М., 2005. – 448 с.

17. Преображенская, И. С. Влияния мемантина на когнитивные функции у больных деменцией различной этиологии / И. С. Преображенская, Э. А. Мхитарян, И. В. Дамулин // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 113–116.

18. Преображенская, И. С. Деменция с тельцами Леви / И. С. Преображенская // Украинский неврологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 12–22.

19. Преображенская, И. С. Деменция эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии / И. С. Преображенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4.

20. Чимагомедова, А. Ш. Диагностика деменции с тельцами Леви на продромальной стадии / А. Ш. Чимагомедова, Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 6. – С. 23–32.

21. Чимагомедова, А. Ш. Клинико-визуализационная гетерогенность деменции с тельцами Леви / А. Ш. Чимагомедова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119, № 9. – С. 25–31.

22. Яковлева, О. В. Дневная сонливость при болезни Паркинсона : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Яковлева Ольга Викторовна. – М., 2019. – 109 с.

23. Яхно, Н. Н. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская, В. В. Захаров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4, № 2 – С. 30–35.

24. Alexopoulos, G. S. Cornell scale for depression in dementia / G. S. Alexopoulos [et al.] // Biological psychiatry. – 1988. – Vol. 23, № 3. – P. 271–284.

25. Aarsland, D. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies are the same entity? / D. Aarsland, C. G. Ballard, G. Halliday // J. Geriatr. Psychiatry. Neurol. – 2004. – Vol. 17. – P. 137–145.

26. Allan, L. M. Autonomic dysfunction in dementia / L. M. Allan, C. G. Ballard, J. Allen [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2007. – Vol. 78 (7). – P. 671–677.

27. Allcock, L. M. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline? / L. M. Allcock, R. A., Kenny, U. P. Mosimann [et al.] // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – Vol. 21 (8). – P. 778–783.

28. Babiloni, C. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study / C. Babiloni [et al.] // Neurobiology of aging. – 2017. – Vol. 55. – P. 143–158.

29. Ballard, C. G. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism / C. G. Ballard [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59, № 11. – P. 1714–1720.



30. Ballard, C. G. Disturbances of consciousness in dementia with Lewy bodies associated with alteration in nicotinic receptor binding in the temporal cortex / C. G. Ballard [et al.] // *Conscious Cogn.* – 2002b. – Vol. 11. – P. 461–474.

31. Ballard, C. G. The characterisation and impact of ‘fluctuating’ cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease. / C. G. Ballard, M. Walker, J. T. O’Brien [et al.] // *Int. J. Geriatr Psychiatry.* – 2001. – Vol. 16. – P. 494–498.

32. Baumann, C. R. Normal CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness / C. R. Baumann [et al.] // *European neurology.* – 2004. – Vol. 52, № 2. – P. 73–76.

33. Benarroch, E. E. Histaminergic tuberomammillary neuron loss in multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies / E. E. Benarroch [et al.] // *Movement Disorders.* – 2015. – Vol. 30, № 8. – P. 1133–1139.

34. Beaton, D. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures / D. Beaton, C. Bombardier, F. Guillemin, M. Ferraz // *Spine (Phila. Pa. 1976).* – 2000. – Vol. 25, № 24 – P. 3186–3191.

35. Blanc, F. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease / F. Blanc [et al.] // *Alzheimer's research & therapy.* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 1–11.

36. Bliwise, D. L. Fluctuations in cognition and alertness vary independently in dementia with Lewy bodies / D. L. Bliwise, M. K. Scullin, L. M. Trotti // *Movement Disorders.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 83–89.

37. Boeve, B. F. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder / B. F. Boeve [et al.] // *Sleep medicine.* – 2013. – Vol. 14, № 8. – P. 754–762.

38. Boeve, B. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism / B. Boeve, M. Silber, J. Parisi [et al.] // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 40–45.

39. Bonanni, L. EEG markers of dementia with Lewy bodies: a multicenter cohort study / L. Bonanni [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2016. – Vol. 54, № 4. – P. 1649–1657.

40. Bonanni, L. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD) / L. Bonanni [et al.] // *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. – 2010. – Vol. 40, № 5-6. – P. 255–265.

41. Bonanni, L. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies / L. Bonanni [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 434–445.

42. Bonanni, L. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up / L. Bonanni, A. Thomas, P. Tiraboschi [et al.] // *Brain*. – 2008. – Vol. 131. – P. 690–705.

43. Borroni, B. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment / B. Borroni, C. Agosti, A. Padovani // *Arch Gerontol. Geriatr*. – 2008. – Vol. 46 (1). – P. 101–106.

44. Bozzali, M. Brain tissue damage in dementia with Lewy bodies: an in vivo diffusion tensor MRI study / M. Bozzali [et al.] // *Brain*. – 2005. – Vol. 128, № 7. – P. 1595–1604.

45. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 197–211.

46. Bradshaw, J. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct / J. Bradshaw [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 382–387.

47. Brayne, C. Epidemiology of dementia with Lewy bodies / C. Brayne, J. Zaccai, C. McCracken // *Dementia with Lewy Bodies: and Parkinson's Disease Dementia*. – 2005. – P. 33.

48. Bras, J. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies / J. Bras [et al.] // *Human molecular genetics*. – 2014. – Vol. 23, № 23. – P. 6139–6146.

49. Burton, E. J. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry / E. J. Burton [et al.] // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 618–630.

50. Buschman, T. J. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices / T. J. Buschman, E. K. Miller // *Science*. – 2007. – Vol. 315. № 5820. – P. 1860–1862.

51. Byrne, E. J. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases / E. J. Byrne [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1989. – Vol. 52, № 6. – P. 709–717.

52. Cagnin, A. Clinical and cognitive phenotype of mild cognitive impairment evolving to dementia with Lewy bodies / A. Cagnin [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 442–449.

53. Cagnin, A. Sleep-wake profile in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and normal aging / A. Cagnin [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2017. – Vol. 55, № 4. – P. 1529–1536.

54. Chin, K. S. Dementia with Lewy bodies: Challenges in the diagnosis and management / K. S. Chin, A. Teodorczuk, R. Watson // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 53, № 4. – P. 291–303.

55. Clark, L. N. Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies. / L. N. Clark, L. A. Kartsaklis, R. Wolf Gilbert [et al.] // *Arch. Neurol*. – 2009. – № 66 (5). – P. 578–583.

56. Colloby, S. J. Structural grey matter changes in the substantia innominata in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: a DARTEL-VBM study / S. J. Colloby [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 615–623.

57. Colom-Cadena, M. Synaptic phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in dementia with Lewy bodies / M. Colom-Cadena [et al.] // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, № 12. – P. 3204–3214.

58. Cromarty, R. A. Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias / R. A. Cromarty [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2016. – Vol. 127, № 1. – P. 349–359.

59. Cummings, J. L. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients / J. L. Cummings // *Neurology*. – 1997. – Vol. 48, № 5 (suppl. 6). – P. 10–16.

60. Cummings, J. L., The role of the nucleus basalis of Meynert in dementia: review and reconsideration / J. L. Cummings D. F. Benson // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 1987. – Vol. 1, № 3. – P. 128–155.

61. Cummings, J. L. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration / J. L. Cummings [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, № 11. – P. 3146–3166.

62. Cyr, M. Deficit in sustained attention following selective cholinergic lesion of the pedunculopontine tegmental nucleus in rat, as measured with both post-mortem immunocytochemistry and in vivo PET imaging with [18F] fluoroethoxybenzovesamicol / M. Cyr [et al.] // *Behavioural. brain research*. – 2015. – Vol. 278. – P. 107–114.

63. Delli Pizzi, S. Thalamic involvement in fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies: magnetic resonance evidences / S. Delli Pizzi, R. Franciotti, J.-P. Taylor [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2015. – № 25 (10). – P. 3682–3689.

64. Dickson, D. W. Diffuse Lewy body disease / D. W. Dickson [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 1987. – Vol. 75, № 1. – P. 8–15.

65. Donaghy, P. C. Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment / P. C. Donaghy [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 1163–1171.

66. Drouot, X. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD / X. Drouot [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61, № 4. – P. 540–543.

67. Van Dyk, K. Assessing fluctuating cognition in dementia diagnosis: interrater reliability of the clinician assessment of fluctuation / K. Van Dyk [et al.] // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 137–143.

68. Edwards, K. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study / K. Edwards [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2007. – Vol. 23, № 6. – P. 401–405.

69. Emre, M. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre [et al.] // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 1689–1707.

70. Escandon, A. Effect of cognitive fluctuation on neuropsychological performance in aging and dementia / A. Escandon, N. Al-Hammadi, J. E. Galvin // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, № 3. – P. 210–217.

71. Emre, M. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Emre [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, № 10. – P. 969–977.

72. De Fauw, J. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / J. De Fauw, M. Emre [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, № 10. – P. 969–977.

73. Fahn, S. Unified Parkinson's disease rating scale / S. Fahn // *Recent development in Parkinson's disease*. – 1987.

74. Ferman, T. J. The limbic and neocortical contribution of  $\alpha$ -synuclein, tau, and amyloid  $\beta$  to disease duration in dementia with Lewy bodies / T. J. Ferman [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 330–339.

75. Ferman, T. Dementia with Lewy bodies may present as dementia with REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations / T. Ferman, B. Boeve, G. Smith [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2002. – 8. – P. 907–914.

76. Ferman, T. J. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging / T. J. Ferman [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 181–187.

77. Ferman, T. J. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease / T. J. Ferman [et al.] // *The Clinical Neuropsychologist*. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 623–636.

78. Ferman, T. J. Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test / T. J. Ferman [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 76.

79. Ferman, T. J. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies / T. J. Ferman [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, № 23. – P. 2032–2038.

80. Field, R. H. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium / R. H. Field, A. Gossen, C. Cunningham // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32, № 18. – P. 6288–6294.

81. Firbank, M. Neural correlates of attention-executive dysfunction in Lewy body dementia and Alzheimer's disease / M. Firbank [et al.] // *Human brain mapping*. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 1254–1270.

82. Folstein, M. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. / M. Folstein, S. Folstein, P. McHugh // *J. Psychiatry Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.

83. Forstl, H. The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings / H. Forstl, A. Burns, P. Luthert [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 1993. – V. 162. – P. 385–392.

84. Franciotti, R. Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: an Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison / R. Franciotti [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 1148–1158.

85. Freund, H. J. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation / H. J. Freund [et al.] // *Archives of neurology*. – 2009. – Vol. 66, № 6. – P. 781–785.

86. Galvin, J. E. Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease / J. E. Galvin [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 21. – P. 1797–1803.

87. Graff-Radford, J. Duration and pathologic correlates of Lewy body disease / J. Graff-Radford [et al.] // *JAMA neurology*. – 2017. – Vol. 74, № 3. – P. 310–315.

88. Gratwicke, J. Bilateral deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert for Parkinson disease dementia: a randomized clinical trial / J. Gratwicke [et al.] // *JAMA neurology*. – 2018. – Vol. 75, № 2. – P. 169–178.

89. Gusnard, D. A. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain / D. A. Gusnard, M. E. Raichle // *Nature reviews neuroscience*. – 2001. – Vol. 2, № 10. – P. 685–694.

90. Guerreiro, R. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study / R. Guerreiro [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 64–74.

91. Hogan, D. B. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review / D. B. Hogan [et al.] // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 43, № S1. – P. S83–S95.

92. Harding, A. J. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe / A. J. Harding, G. A. Broe, G. M. Halliday // *Brain*. – 2002. – Vol. 125, № 2. – P. 391–403.

93. Henderson, J. M. Degeneration of the centré median – parafascicular complex in Parkinson's disease / J. M. Henderson [et al.] // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2000. – Vol. 47, № 3. – P. 345–352.

94. Holme, P. Temporal networks / P. Holme, J. Saramäki // *Physics reports*. – 2012. – Vol. 519, № 3. – P. 97–125.

95. Irwin, D. J. CSF tau and  $\beta$ -amyloid predict cerebral synucleinopathy in autopsied Lewy body disorders / D. J. Irwin [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90, № 12. – P. e1038–e1046.

96. Iizuka, T. Cingulate island sign on FDG-PET is associated with medial temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies / T. Iizuka, M. Kameyama // *Annals of nuclear medicine*. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 421–429.

97. Jicha, G. A. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease / G. A. Jicha [et al.] // *Neurobiology of aging*. – 2010. – Vol. 31, № 10. – P. 1805–1813.

98. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14, № 6. – P. 540–545.

99. Jones, S. A. V. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies / S. A. V. Jones, J. T. O'brien // *Psychological medicine*. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 673–683.

100. Jorm, A. F. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review / A. F. Jorm // *International psychogeriatrics*. – 2004. – Vol. 16, № 3. – P. 275–293.

101. Kasanuki, K. Daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies is associated with neuronal depletion of the nucleus basalis of Meynert / K. Kasanuki [et al.] // *Parkinsonism & related disorders*. – 2018. – Vol. 50. – P. 99–103.

102. Kobeleva, X. Divergent functional connectivity during attentional processing in Lewy body dementia and Alzheimer's disease cortex / X. Kobeleva [et al.] // – 2017. – Vol. 92. – P. 8–18.

103. Kazui, H. Effects of donepezil on sleep disturbances in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label study with actigraphy/ H. Kazui [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 251. – P. 312–318.

104. Kramerberger, M. G. Long-term cognitive decline in dementia with Lewy bodies in a large multicenter, international cohort / M. G. Kramerberger [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2017. – Vol. 57, № 3. – P. 787–795.

105. Kronenburg, A. Locus coeruleus syndrome as a complication of tectal surgery / A. Kronenburg [et al.] // *Case Reports*. – 2015. – Vol. 2015. – P. bcr2014207018.

106. Kudo, Y. Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: walking with visuospatial impairment may cause a fall / Y. Kudo [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2009. – Vol. 27, № 2. – P. 139–146.

107. Lapid, M. I. Efficacy, safety, and tolerability of armodafinil therapy for hypersomnia associated with dementia with Lewy bodies: a pilot study / M. I. Lapid [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2017. – Vol. 43, № 5-6. – P. 269–280.

108. Lee, D. R. The dementia cognitive fluctuation scale, a new psychometric test for clinicians to identify cognitive fluctuations in people with dementia / D. R. Lee [et



al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2014. – Vol. 22, № 9. – P. 926–935.

109. Lee, D. R. Examining carer stress in dementia: the role of subtype diagnosis and neuropsychiatric symptoms / D. R. Lee [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 135–141.

110. Lee, D. R. Assessment of cognitive fluctuation in dementia: a systematic review of the literature / D. R. Lee, J.-P. Taylor, A. J. Thomas // *International journal of geriatric psychiatry* – 2012, № 27. – P. 989–998.

111. Levey, A. I. Cholinergic nucleus basalis neurons may influence the cortex via the thalamus / A. I. Levey, A. E. Hallanger, B. H. Wainer // *Neuroscience letters*. – 1987. – Vol. 74, № 1. – P. 7–13.

112. Lippa, C. F. Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology / C. F. Lippa, T. W. Smith, E. Perry // *Journal of Neural Transmission*. – 1999. – Vol. 106, № 5-6. – P. 525–535.

113. Liu, A. K. L. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease / A. K. L. Liu [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2015. – Vol. 129, № 4. – P. 527–540.

114. Lowther, E. R. Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks / E. R. Lowther [et al.] // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2014. – Vol. 223, № 3. – P. 192–201.

115. Matar, E. Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework / E. Matar [et al.] // *Brain*. – 2020. – Vol. 143, № 1. – P. 31–46.

116. McAlonan, K. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus / K. McAlonan, J., Cavanaugh R. H. Wurtz // *Nature*. – 2008. – Vol. 456, № 7220. – P. 391–394.

117. McAleese, K. E. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing / K. E. McAleese [et al.] // *Brain pathology*. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 472–479.

118. McCormick, D. A. Actions of acetylcholine in the cerebral cortex and thalamus and implications for function / D. A. McCormick // *Progress in brain research*. – Elsevier, 1993. – Vol. 98. – P. 303–308.

119. McKeith, I. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study / I. McKeith [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 305–313.

120. McKeith, I. Dementia with Lewy bodies / I. McKeith // *Handbook of clinical Neurology*. – Elsevier, 2007. – Vol. 84. – P. 531–548.

121. McKeith, I. G. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium / I. G. McKeith [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, № 1. – P. 88–100.

122. McKeith, I. Revisiting DLB diagnosis: a consideration of prodromal DLB and of the diagnostic overlap with Alzheimer disease // I. McKeith [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2016. – Vol. 29, № 5. – P. 249–253.

123. Merdes, A. R. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies / A. R. Merdes [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60, № 10. – P. 1586–1590.

124. Mioshi, E. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening / E. Mioshi [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 1078–1085.

125. Molano, J. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study / J. Molano [et al.] // *Brain*. – 2010. – Vol. 133, № 2. – P. 540–556.

126. Mori, E. Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial / E. Mori [et al.] // *Annals of neurology*. – 2012. – Vol. 72, № 1. – P. 41–52.

127. Morbelli, S. Metabolic patterns across core features in dementia with lewy bodies / S. Morbelli [et al.] // *Annals of neurology*. – 2019. – Vol. 85, № 5. – P. 715–725.

128. Morris, J. C. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type / J. C. Morris // *International psychogeriatrics*. – 1997. – Vol. 9, № S1. – P. 173–176.

129. Mueller, C. The prognosis of dementia with Lewy bodies / C. Mueller [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 390–398.

130. Nalls, M. A. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies / M. A. Nalls. [et al.] // *JAMA neurology*. – 2013. – Vol. 70, № 6. – P. 727–735.

131. Nasreddine, Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695–699.

132. Nervi, A. Familial aggregation of dementia with Lewy bodies / A. Nervi [et al.] // *Archives of neurology*. – 2011. – Vol. 68, № 1. – P. 90–93.

133. Nuytemans, K., Genetic Etiology of Parkinson Disease Associated with Mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 Genes: A Mutation Update / K. Nuytemans, J. Theuns, M. Cruts, C. Van Broeckhoven // *Hum. Mutat.* – 2010. – № 31 (7). – P. 763–780.

134. O'Brien, J. T. Diagnostic accuracy of 123 I-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies / J. T O'Brien [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194, № 1. – P. 34–39.

135. Onofrj, M. The effects of a cholinesterase inhibitor are prominent in patients with fluctuating cognition: a part 3 study of the main mechanism of cholinesterase inhibitors in dementia / M. Onofrj [et al.] // *Clinical neuropharmacology*. – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 239–251.

136. Papapetropoulos, S. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in P Parkinson's disease / S. Papapetropoulos [et al.] // *BMC neurology*. – 2008. – Vol. 8, № 1.

137. Pao, W. C. Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies / W. C. Pao [et al.] // *The neurologist*. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 1.

138. Peralta, C. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia / C. Peralta [et al.] // *Journal of neural transmission*. – 2007. – Vol. 114, № 5. – P. 585–588.

139. Peraza, L. R. Electroencephalographic derived network differences in Lewy body dementia compared to Alzheimer's disease patients / L. R. Peraza, R. A. Cromarty, X. Kobeleva [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018, № 8: – P. 4637.

140. Peraza, L. R. fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies / L. R. Peraza [et al.] // *NeuroImage: clinical*. – 2014. – Vol. 4. – P. 558–565.

141. Peraza, L. R. Divergent brain functional network alterations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / L. R. Peraza., J. P. Taylor, M. Kaiser // *Neurobiology of aging*. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 2458–2467.

142. Pimlott, S. L. Thalamic nicotinic receptors implicated in disturbed consciousness in dementia with Lewy bodies / S. L. Pimlott [et al.] // *Neurobiology of disease*. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 50–56.

143. Portas, C. M. A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans / C. M. Portas [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – Vol. 18, № 21. – P. 8979–8989.

144. Qi, R. Altered resting-state brain activity at functional MR imaging during the progression of hepatic encephalopathy / R. Qi [et al.] // *Radiology*. – 2012. – Vol. 264, № 1. – P. 187–195.

145. Rae, C. L. Atomoxetine restores the response inhibition network in Parkinson's disease / C. L. Rae [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139, № 8. – P. 2235–2248.

146. Raichle, M. E. The brain's default mode network / M. E. Raichle // *Annual review of neuroscience*. – 2015. – Vol. 38. – P. 433–447.

147. 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 [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 926–932.

148. Rees, G. Visual attention: the thalamus at the centre? / G. Rees // *Current biology*. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. R213–R214.

149. Sadiq, D. Prodromal dementia with Lewy bodies and prodromal Alzheimer's disease: a comparison of the cognitive and clinical profiles / D. Sadiq [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 463–470.

150. Sarro, L. An investigation of cerebrovascular lesions in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease / L. Sarro [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 257–266.

151. Schneider, J. A. Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies / J. A. Schneider [et al.] // *Brain*. – 2012. – Vol. 135, № 10. – P. 3005–3014.

152. Schumacher, J. Dynamic functional connectivity changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / J. Schumacher [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2019. – Vol. 22. – P. 101812.

153. Schumacher, J. Functional connectivity in dementia with Lewy bodies: A within-and between-network analysis / J. Schumacher [et al.] // *Human brain mapping*. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 1118–1129.

154. Schumacher, J. Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia / J. Schumacher [et al.] // *Brain*. – 2019. – Vol. 142, № 6. – P. 1767–1782.

155. Serpell, L. C. Fiber diffraction of synthetic  $\alpha$ -synuclein filaments shows amyloid-like cross- $\beta$  conformation / L. C. Serpell [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97, № 9. – P. 4897–4902.

156. Shah, S. The Barthel Index and ADL evaluation in stroke rehabilitation in Australia, Japan, the UK and the USA / S. Shah, B. Cooper, F. Maas // *Australian Occupational Therapy Journal*. – 1992. – Vol. 39, № 1. – P. 5–13.

157. Shimizu, S. Correlation between clinical symptoms and striatal DAT uptake in patients with DLB / S. [et al.] Shimizu // *Annals of nuclear medicine*. – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 390–398.

158. Starkstein, S. E. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease / S. E. Starkstein [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 1992. – Vol. 4, № 2. – P. 134–139.

159. Shulman, K. I. Cognitive fluctuations and the lucid interval in dementia: implications for testamentary capacity / K. I. Shulman [et al.] // *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 287–292.

160. Stinton, C. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis / C. Stinton [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172, № 8. – P. 731–742.

161. Stiasny-Kolster, K. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – a new diagnostic instrument / K. Stiasny-Kolster [et al.] // *Movement disorders*. – 2007. – Vol. 22, № 16. – P. 2386–2393.

162. Stylianou, M. Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis / M. Stylianou, N. Murphy, L. R. Peraza [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2018, № 129. – P. 1209–1220.

163. Sun, M. The association between cognitive fluctuations and activities of daily living and quality of life among institutionalized patients with dementia / M. Sun [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. e280–e285.

164. Thannickal, T. C. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease / T. C. Thannickal, Y. Y. Lai, J. M. Siegel // *Brain*. – 2007. – Vol. 130, № 6. – P. 1586–1595.

165. Trachsel, M. Cognitive fluctuations as a challenge for the assessment of decision-making capacity in patients with dementia / M. Trachsel, H. Hermann, N. Biller-Andorno // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 360–363.

166. Udow, S. J. 'Under pressure': is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in  $\alpha$ -synucleinopathies? / S. J. Udow [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2016. – Vol. 87, № 12. – P. 1311–1321.

167. Urbizu, A. Epigenetics in Lewy Body Diseases: Impact on Gene Expression, Utility as a Biomarker, and Possibilities for Therapy / A. Urbizu, K. Beyer // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 13. – P. 4718.

168. Varanese, S. Modafinil and armodafinil improve attention and global mental status in Lewy bodies disorders: preliminary evidence / S. Varanese [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2013. – Vol. 28, № 10. – P. 1095.

169. Varanese, S. Fluctuating cognition and different cognitive and behavioural profiles in Parkinson's disease with dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / S. Varanese [et al.] // *Journal of neurology*. – 2010. – Vol. 257, № 6. – P. 1004–1011.

170. Walker, L. Neuropathologically mixed Alzheimer's and Lewy body disease: burden of pathological protein aggregates differs between clinical phenotypes / L. Walker [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2015. – Vol. 129, № 5. – P. 729–748.

171. Walker, M. P. The clinician assessment of fluctuation and the one day fluctuation assessment scale: two methods to assess fluctuating confusion in dementia / M. P. Walker [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177, № 3. – P. 252–256.

172. Walker, M. P. Quantification and characterisation of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / M. P. Walker [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2000. – Vol. 11, № 6. – P. 327–335.

173. Walker, Z. Evolution of clinical features in possible DLB depending on FP-CIT SPECT result / Z. Walker [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, № 10. – P. 1045–1051.

174. Watson, R. Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? / R. Watson [et al.] // *Parkinsonism & related disorders*. – 2017. – Vol. 45. – P. 69–74.

175. Watson, R. Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study / R. Watson [et al.] // *International Psychogeriatrics*. – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 532.

176. Weissman, D. H. The neural bases of momentary lapses in attention / D. H. Weissman [et al.] // *Nature neuroscience*. – 2006. – Vol. 9, № 7. – P. 971–978.

177. Wesnes, K. A. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies / K. A. Wesnes [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 46–54.

178. Williams, M. M. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease / M. M. Williams [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67, № 11. – P. 1935–1941.

179. Woodruff, B. K. Family history of dementia is a risk factor for Lewy body disease / B. K. Woodruff [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, № 12. – P. 1949–1950.

180. Yoshita, M. Diagnostic accuracy of <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study / M. Yoshita [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120540.

181. Ziebell, M. Striatal dopamine transporter binding does not correlate with clinical severity in dementia with Lewy bodies / M. Ziebell [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2013. – Vol. 54, № 7. – P. 1072–1076.

182. Zhang, Y. *Deep Neural Networks: WASD Neuronet Models, Algorithms, and Applications* / Y. Zhang, D. Chen, C. Ye. – CRC Press, 2019.