

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования  
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)  
**Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии**

**Никитина Анастасия Юрьевна**

**«Расстройства зрения при болезни Паркинсона:  
клиническая значимость, диагностика, возможности  
коррекции»**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности  
3.1.24. неврология

**Научный руководитель:**  
д.м.н., профессор, заведующий  
кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России  
**Левин Олег Семенович**

**Москва - 2023**

<b>Оглавление</b>	
<b>Введение</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы</b>	<b>9</b>
1.1. Общие сведения о болезни Паркинсона	<b>9</b>
1.1.1. Эпидемиология болезни Паркинсона	<b>9</b>
1.1.2. Патогенез болезни Паркинсона	<b>9</b>
1.1.3. Моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона	<b>11</b>
1.2. Общие сведения об анатомии и физиологии зрительного анализатора	<b>16</b>
1.2.1. Периферический отдел зрительного анализатора	<b>16</b>
1.2.2. Проводниковый и центральный отдел зрительного анализатора	<b>25</b>
1.3. Патогенез зрительных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона	<b>31</b>
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b>	<b>37</b>
2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования	<b>37</b>
2.2 Клинико-неврологическое исследование	<b>39</b>
2.2.1. Оценка симптомов паркинсонизма	<b>41</b>
2.2.2. Оценка степени выраженности двигательных нарушений	<b>42</b>
2.2.3. Оценка темпа прогрессирования болезни Паркинсона	<b>43</b>
2.2.4. Оценка когнитивных функций	<b>43</b>
2.2.5. Оценка немоторных симптомов	<b>45</b>
2.3. Клинико-офтальмологическое исследование	<b>47</b>
2.3.1. Оценка офтальмологических жалоб	<b>47</b>
2.3.2. Общеофтальмологическое обследование	<b>48</b>
2.3.4. Оценка контрастной чувствительности	<b>49</b>
2.3.5. Оценка цветовосприятия	<b>51</b>
2.3.9. Оценка оптической когерентной томографии	<b>51</b>
2.4. Статистические методы исследования	<b>53</b>
<b>Глава 3. Результаты проведенного исследования</b>	<b>55</b>
3.1. Анализ результатов опросника офтальмологических жалоб	<b>55</b>
3.1.1. Патология переднего отрезка глазного яблока	<b>55</b>
3.1.2. Патология глазодвигательной системы	<b>57</b>
3.1.3. Патология сетчатки, зрительных путей и корковых отделов головного мозга	<b>59</b>
3.1.3.1. Психотические нарушения галлюцинаторного спектра при болезни Паркинсона	<b>63</b>
3.2. Офтальмологическое обследование пациентов	<b>72</b>
3.2.1. Результаты общеофтальмологического обследования	<b>72</b>
3.2.2. Результаты исследования цветовосприятия	<b>74</b>

3.2.3. Результаты визоконтрастометрии	<b>76</b>
3.2.4. Результаты оптической когерентной томографии	<b>77</b>
<b>Глава 4. Обсуждение</b>	<b>83</b>
4.1 Симптомкомплекс зрительных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона	<b>83</b>
4.2. Корреляционные связи между зрительными и когнитивными нарушениями у пациентов с болезнью Паркинсона	<b>87</b>
4.3. Влияние противопаркинсонической терапии на зрительные функции	<b>89</b>
4.4. Алгоритм ведения пациентов со зрительными нарушениями при болезни Паркинсона	<b>91</b>
<b>Глава 5. Заключение</b>	<b>95</b>
<b>Выводы</b>	<b>97</b>
<b>Список литературы</b>	<b>98</b>
<b>Список сокращений</b>	<b>108</b>

### **Актуальность темы исследования**

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний лиц пожилого возраста. Моторные симптомы, такие как брадикинезия, ригидность и тремор покоя являются основными симптомами заболевания. Кроме того, для болезни Паркинсона характерен широкий спектр немоторных проявлений, которые в значительной степени снижают качество жизни пациентов. К ним относятся разнообразные вегетативные, сенсорные, психотические нарушения, а также нарушения зрения.

Интерес к нарушению зрения при БП появился совсем недавно (в течение последних 7-10 лет), до этого нарушение зрительных функций не рассматривалось как симптомом БП. Лишь в 2018 году впервые были описаны тельца и невриты Леви в сетчатке и начался процесс активного изучения поражения зрительного анализатора у пациентов с БП [90]. В 2020 году Worm et al. впервые применили опросник зрительных нарушений у пациентов с БП, однако в российской популяции исследование зрительных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона до настоящего времени не проводилось [110].

### **Цель диссертационного исследования**

Оптимизация диагностики и разработка эффективных методов ведения пациентов со зрительными нарушениями при болезни Паркинсона.

### **Задачи исследования:**

1. Определить симптомокомплекс зрительных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.
2. Выявить взаимосвязь между особенностями клинических проявлений болезни Паркинсона и степенью поражения зрительного анализатора у пациентов.
3. Установить корреляционные связи между зрительными и когнитивными нарушениями у пациентов с болезнью Паркинсона с целью возможного прогнозирования варианта течения заболевания.
4. Определить влияние противопаркинсонической терапии на зрительные функции.
5. Разработать алгоритм ведения пациентов с болезнью Паркинсона и нарушениями зрительных функций.

### **Научная новизна**

Впервые в российской популяции было проведено исследование нарушений зрительных функций у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием опросника офтальмологических жалоб при болезни Паркинсона, результаты которого были сопоставлены с результатами офтальмологического обследования пациентов.

Впервые установлено, что поражение сетчатки характерно для пациентов с болезнью Паркинсона, в клинической картине которых наблюдаются такие симптомы, как расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, экстракампульные феномены и застывания при ходьбе.

Впервые выявлена взаимосвязь между развитием иллюзий у пациентов с болезнью Паркинсона и снижением остроты зрения, нарушением цветовосприятия и контрастной чувствительности.

### **Теоретическая значимость диссертационной работы**

На основании проведенного исследования было выявлено, что у пациентов с болезнью Паркинсона такие симптомы как расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, экстракампульные феномены и застывания при ходьбе часто сочетаются между собой и, по-видимому, связаны с вовлечением сетчатки в нейродегенеративный процесс. Таким образом, полученные результаты можно использовать для прогнозирования течения болезни Паркинсона и выявления на ранних стадиях болезни расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз и экстракампульных феноменов дает возможность предполагать появление застываний при ходьбе по мере прогрессирования заболевания.

Кроме того, выявлено, что экстракампульные феномены и иллюзии, которые часто в литературе объединяются в общую группу “малых галлюцинаций при болезни Паркинсона” имеют разный генез, разные уровни поражения зрительного анализатора и соответственно должны иметь разные подходы к терапии.

### **Практическая значимость диссертационной работы**

В результате исследования были выявлены основные жалобы пациентов с болезнью Паркинсона на зрительные функции. Выделение наиболее характерных жалоб приведет к внедрению

персонализированного подхода к ведению этой категории пациентов врачами-офтальмологами.

В результате исследования выявлено, что у трети пациентов с болезнью Паркинсона отмечаются жалобы на кратковременные эпизоды двоения в глазах в отсутствие пареза глазодвигательных мышц и офтальмологических заболеваний. Понимание того, что диплопия может быть одним из симптомов болезни Паркинсона позволит сократить время специалистов на поиск альтернативных причин двоения в глазах.

Показано, что развитие иллюзий у пациентов с болезнью Паркинсона связано с выраженным снижением остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности и своевременная диагностика офтальмологической патологии и ее коррекция, может оказать положительное влияние на эволюцию психотических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм ведения пациентов с болезнью Паркинсона с жалобами на нарушение зрения. Внедрение этого алгоритма в практическую деятельность позволит улучшить качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона.

Показано, что противопаркинсоническая терапия не оказывает отрицательного влияния на зрительные функции.

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

1. У 97,7% пациентов с болезнью Паркинсона выявляются жалобы на нарушение зрения. К симптомам, часто встречающимся у пациентов с болезнью Паркинсона, относится диплопия (у 34,5% пациентов), трудности в ориентировке в вечернее и ночное время (у 40,2% пациентов), а также наличие экстракампильных феноменов (у 47,1% пациентов).
2. Выраженное поражение сетчатки в виде истончения слоя нервных волокон по данным оптической когерентной томографии характерно для пациентов с жалобами на расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, пациентов с наличием экстракампильных феноменов, а также для пациентов с застываниями при ходьбе.
3. Развитие диплопии у пациентов с болезни Паркинсона возникает в отсутствие страбизма и другой офтальмологической патологии и может быть связано с замедлением вергентных движений в рамках брадикинезии.

### **Апробация диссертационной работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол N3 от 26.01.2024. Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол N2 от 10.02.2022.

### **Внедрение диссертационной работы**

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 N9 и N10 ГКБ им. С.П. Боткина.

### **Научные публикации по теме диссертационной работы**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведено анкетирование и тестирование 110 человек по клиническим и нейропсихологическим шкалам, а также исследование цветовосприятия и контрастной чувствительности. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы, поставлены цели и задачи исследования, лично проведена интерпретация результатов как неврологических, так офтальмологических исследований, лично выполнена статистическая обработка результатов, обоснованы выводы и даны практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Предмет исследования - проблема нарушения зрительных функций у пациентов с болезнью Паркинсона.

Объект исследования - 87 пациентов с болезнью Паркинсона, а также группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту без нейродегенеративного заболевания (23 человека).

Группа невключения – больные на 5 стадии болезни Паркинсона по Хен и Яру.

Группа исключения – пациенты с деменцией, пациенты с установленным диагнозом глаукома и указанием на патологию сетчатки, воспалительными заболеваниями, а также травматическими повреждениями глаз.

Методы исследования:

- неврологический осмотр, оценка моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона, а также нейропсихологическое тестирование
- офтальмологическое обследование, включающее в себя проведение визометрии, авторефрактометрии, тонометрии, а также проведение визоконтрастометрии, исследование цветовосприятия, проведение оптической когерентной томографии.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 108 страницах; состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 156 источников: 26 отечественных и 130 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 16 рисунками.

## **Глава 1. Обзор литературы**

### **1.1. Общие сведения о болезни Паркинсона**

#### **1.1.1. Эпидемиология болезни Паркинсона**

Болезнь Паркинсона (БП) впервые была описана в 1817 году английским врачом Джеймсом Паркинсоном [1]. Большую часть своего существования заболевание относилось к редким патологиям, однако в последние 30 лет распространенность БП в мире имеет тенденцию к прогрессирующему росту. Так, в период с 1990 по 2016 год количество пациентов с БП увеличилось более чем в два раза, с 2,5 миллионов до 6,1 миллиона человек [2]. Предполагается, что количество пациентов, страдающих БП к 2040 году увеличится до 17,5 миллионов человек [3].

Увеличением продолжительности жизни и приростом доли пожилого населения в первую очередь объясняется прогнозируемое увеличение количества пациентов с БП. Кроме того, прирост пациентов с БП связывают с ростом индустриализации и ее побочных продуктов (пестицидов, растворителей и тяжелых металлов) [4]. Например, в период с 1990 по 2016 годы заболеваемость БП в Китае была более чем в два раза выше, чем в других странах, что, вероятно, связано с более высокими темпами индустриализации [2].

Кроме того, БП более чем в два раза чаще встречается у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением [5]. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост количества людей с ожирением, вероятно, эта тенденция вряд ли поменяется в ближайшее время, что опять-таки спровоцирует рост численности пациентов с БП.

#### **1.1.2. Патогенез болезни Паркинсона**

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции головного мозга, что проявляется развитием двигательных нарушений (брадикинезии в сочетании с ригидностью и/или тремором покоя).

Ключевая роль в патогенезе БП отводится белку  $\alpha$ -синуклеину, который является основным компонентом телец и невритов Леви. Хотя в настоящий момент физиологическая функция нативного  $\alpha$ -синуклеина до конца неизвестна, предполагается, что находясь в пресинаптических окончаниях нейронов,  $\alpha$ -синуклеин в норме участвует в регуляции движения, стыковки и слияния везикул с мембраной нейрона, а также способствует высвобождению нейротрансмиттеров [6, 7].

$\alpha$ -синуклеин представляет собой мономерный белок, состоящий из 140 аминокислот, обладающий неустойчивой структурой, которая при определенных обстоятельствах (в настоящий момент неизвестных) начинает неправильно скручиваться, модифицироваться (фосфорилироваться) и образовывать более крупные агрегаты [8]. Считается, что мономерный  $\alpha$ -синуклеин не токсичен, тем не менее, ряд исследований показывает, что сверхэкспрессии нативного синуклеина достаточно для того, чтобы произошло образование токсичных агрегатов  $\alpha$ -синуклеина [9, 10]. Кроме того, следует отметить, что лишь небольшая часть  $\alpha$ -синуклеина ( $\approx 4\%$ ) находится в фосфорилированном состоянии в здоровом мозге, тогда как значительное накопление фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина ( $\approx 90\%$ ) наблюдается в мозге пациентов с синуклеинопатией, что указывает на потенциально важную связь между этой модификацией и накоплением агрегатов  $\alpha$ -синуклеина, приводящих к нейродегенерации [11, 12, 13]. Накопление агрегатов  $\alpha$ -синуклеина приводит к нарушению регуляции везикулярного транспорта, дисфункции митохондрий, развитию окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума, а также к активизации лизосомальной аутофагии. Все эти процессы в конечном счете ведут к апоптозу нервной клетки, в которой был запущен процесс образования агрегатов  $\alpha$ -синуклеина.

Согласно теории Браака, нейродегенеративный процесс при БП последовательно проходит 6 стадий: начинается нейродегенеративный процесс с периферической нервной системы (блуждающего нерва, обонятельной луковицы) и структур продолговатого мозга (1-2 стадия), затем следует вовлечение базальных ганглиев (3-4 стадия) и дальнейшее распространение нейродегенеративного процесса на корковые отделы головного мозга (5-6 стадия). При этом предполагается, что нейродегенеративное поражение нейронов происходит от клетки к клетке, вовлекая не только центральную, но и периферическую нервную систему [14, 15, 16].

Кроме того, в настоящее время, рассматриваются идеи 'прионоподобного' механизма распространения агрегатов  $\alpha$ -синуклеина по проводящим путям. Согласно этой модели, высвобождаемые нейронами агрегаты  $\alpha$ -синуклеина во внеклеточное пространство могут индуцировать дальнейшее нарушение скручивания и агрегацию эндогенного  $\alpha$ -синуклеина в соседних нейронах [17].

Согласно многочисленным исследованиям, агрегаты фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина обнаружены не только в компактной части черной субстанции головного мозга, но в нейронах обонятельной луковицы, различных отделах симпатической и парасимпатической нервной системы и сетчатке глаз [18, 19, 20, 21].

### **1.1.3. Моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона**

Брадикинезия является облигатным симптомом БП и характеризуется замедлением произвольных движений, затруднением инициации движений, а также декрементом («истощением») амплитуды и скорости при повторяющихся движениях [22].

Ригидность – один из основных симптомов БП, встречающийся более чем у 89% пациентов [23]. Ригидность характеризуется повышением мышечного тонуса и повышенным сопротивлением пассивным движениям. Повышенное сопротивление может быть монотонным (феномен «восковой куклы») и толчкообразным (феномен «зубчатого колеса»). У большинства больных ригидность развивается в дистальных отделах рук и имеет асимметричный характер [1].

Тремор – один из наиболее частых симптомов БП, примерно у половины больных заболевание начинается именно с появления тремора, а в течение заболевания, тремор развивается у 75-85% пациентов [1, 24]. При БП отмечается тремор покоя, который чаще всего асимметричен и уменьшается при движении. Помимо тремора покоя, при БП выявляется также постуральный тремор, возникающий при удержании позы и кинетический тремор, возникающий при движении. Интенционный тремор, возникающий при приближении к цели и характеризующийся осцилляциями в горизонтальной плоскости, исключает БП [1].

В зависимости от преобладания ригидности или тремора в клинической картине, можно выделить три формы БП:

- дрожательная форма (5-10% случаев БП) характеризуется доминированием в клинической картине тремора (постурального, кинетического и тремора покоя). Признаки брадикинезии и ригидности менее выражены;

- акинетико-ригидная форма (15-20% случаев БП) характеризуется преобладанием брадикинезии и ригидности. Тремор покоя отсутствует или выражен минимально, может выявляться постуральный тремор;

- сочетанная форма (60-70% случаев БП) характеризуется наличием всех трех основных симптомов болезни, без выраженного преобладания какого-либо симптома.

Стоит отметить, что по мере прогрессирования болезни, форма может меняться.

Еще одним прогностически важным симптомом БП является постуральная неустойчивость, которая проявляется нарушением способности удерживать равновесие при изменении положения тела или ходьбе. Любое смещение центра тяжести при изменении позы или неловком шаге не вызывает компенсаторных движений туловища и конечностей, что ведет к падениям. Падения встречаются у 60% пациентов с БП и около 75% всех госпитализаций при БП связаны с падениями и переломами [25]. Поддержание равновесия зависит от правильного функционирования многих систем: соматосенсорной, двигательной, зрительной, вестибулярной, а также от когнитивных функций и нарушение в любой из них может приводить к постуральной неустойчивости. Различные возрастные изменения, такие как нарушение чувствительности в ногах, ортостатическая гипотензия, зрительные и вестибулярные нарушения, а также нарушения зрительно-пространственного восприятия, приводят к увеличению латентного времени мышечного ответа, что приводит к постуральной неустойчивости [26].

Постуральная неустойчивость является важным критерием для оценки прогрессирования БП и наличие постуральной неустойчивости является ключевым фактором для определения стадии заболевания.

Существует 5 стадий БП по Хен и Яру [27]:

- 1 - односторонние проявления заболевания;
- 2 - двусторонние проявления заболевания без постуральной неустойчивости;
- 3 - умеренно выраженная постуральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение;

4 - значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии передвигаться;

5 - в отсутствие посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу.

Таким образом, для постановки диагноза БП необходимо наличие двигательных нарушений (брадикинезии, ригидности, тремора, постуральной неустойчивости), а наличие, отсутствие или преобладание в клинической картине тех или иных двигательных нарушений позволяют определить форму и стадию болезни.

Помимо нарушений в двигательной сфере, при БП отмечается широкий спектр немоторных проявлений, некоторые немоторные симптомы появляются за 10-15 лет до появления двигательных расстройств, а некоторые присоединяются по мере прогрессирования заболевания [28]. К немоторным проявлениям БП относятся вегетативные, сенсорные, когнитивные нарушения, аффективные, психотические расстройства, расстройства сна и бодрствования, а также нарушение зрения. Немоторные симптомы БП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Немоторные симптомы БП

Симптомы болезни Паркинсона		частота встречаемости	Особенности
расстройства сна	Расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (РПБДГ)	30%-42,3% пациентов [29, 30]	РПБДГ считается продромальным симптомом синуклеинопатий. У более чем 80% пациентов с РПБДГ впоследствии выявлялась БП, деменция с тельцами Леви или мультисистемная атрофия [31].
	инсомния	37%-60% пациентов [32]	Нарушения сна при БП могут быть связаны с усилением симптомов паркинсонизма в вечернее и ночное время, гиперсаливацией, никтурией, синдромом беспокойных ног, приемом противопаркинсонических препаратов. Часто сочетаются с аффективными расстройствами [32]. Нарушения сна и повышенная дневная сонливость встречаются на ранних стадиях, но более характерны для развернутых стадий БП.
	повышенная дневная сонливость	20% - 37% пациентов [32]	
вегетативные нарушения	Нарушения сердечно-сосудистой системы	около 80% пациентов с БП [33].	У пациентов с БП отмечается нарушение работы как симпатической, так и парасимпатической вегетативной нервной системы, проявляющееся ортостатической гипотензией, снижением вариабельности сердечного ритма, а также лабильностью АД, что может приводить к

			головокружениям и синкопальным состояниям [34].
	Нарушения желудочно-кишечного тракта	Слюнотечение отмечается у 10-81% пациентов; Неполное опорожнение желудка у 70-100%; Запоры у 50-80% пациентов с БП [34].	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включающие в себя гиперсаливацию, дисфагию, неполное опорожнение желудка и запоры, относятся к преморбидным симптомам БП и отмечаются за 10 - 20 лет до постановки диагноза [35].
	Нарушения мочеполовой системы	20%-60% пациентов [36]	На ранних стадиях БП отмечается учащенное и императивное мочеиспускание, никтурия, эректильная дисфункция. На более поздних стадиях - затруднение инициации мочеиспускания и неполное опорожнение мочевого пузыря.
	Нарушения терморегуляции	Отмечаются у 2/3 пациентов с БП [34].	Нарушения терморегуляции проявляются как толерантностью к жаре и холоду, так и периодическим профузным потоотделением, преимущественно в ночное время [34].
аффективные расстройства	Депрессия	Примерно у 20-30% пациентов [37].	Наличие депрессии характерно для всех стадий БП, часто развивается до появления двигательных нарушений, в связи с чем многими авторами рассматривается как премоторный симптом БП.
	Тревожные расстройства	20-52% пациентов [38].	Тревожные расстройства часто сочетаются с депрессией. Рядом авторов тревожные расстройства рассматриваются как фактор риска развития БП.
	Апатия	17-70% пациентов [39].	У пациентов отмечается утрата мотивации и интереса к окружающему, эмоциональная тупость. Возникает в основном в продромальном периоде и на ранних стадиях БП [40]. Часто сочетается с депрессией и когнитивными нарушениями.
сенсорные нарушения	болевые синдромы	Около 40% пациентов [41].	При БП отмечаются скелетно-мышечные, радикулярные болевые синдромы, которые могут быть связаны с ригидностью, ограничением подвижности суставов, неадаптивными двигательными стереотипами. Кроме того, возможно развитие центральной боли и боли, связанной с лекарственной дискинезией.
	нарушение обоняния	68%-98% пациентов [42].	Нарушение обоняния в виде гипосмии и аносмии характерно для продромальной стадии БП и часто является первым проявлением болезни. Появление гипосмии в пожилом возрасте почти в 4 раза повышает риск развития БП [42].
	зрительные нарушения	70-78% пациентов [43].	Нарушения могут проявляться нечеткостью зрения, двоением в глазах, болью и сухостью в глазах, «туманом» перед глазами и зрительными галлюцинациями.
когнитивные нарушения	Субъективные когнитивные	30,3 % пациентов [44].	Когнитивные нарушения отмечает сам пациент, обычно в виде нарушения

	нарушения (СКР)		памяти, и не выявляется нарушений при нейропсихологическом тестировании. При БП у пациентов с СКР спустя 2 года отмечалось развитие УКР [44].
	Умеренные когнитивные нарушения (УКР)	В начале заболевания УКР отмечается у 20,2% пациентов, У 40-50% пациентов – спустя 5 лет после начала заболевания [45].	У трети пациентов с БП в дебюте отмечаются нарушения памяти [46]. Фактором риска развития УКР при БП является низкий уровень образования [47].
	Деменция	24-31% пациентов [48].	Развитие деменции характерно для поздних стадий БП [48]. Пациенты с БП имеют в 2,5-6 раз выше риски развития деменции, чем в общей популяции [49]. У 60% пациентов с УКР при БП деменция развивается в течение 5 лет [50].
психотические нарушения	Экстракампильные феномены, иллюзии	У 20-45% пациентов [51]	Возникают на ранних стадиях БП. Феномен «присутствия» - периодическое ощущение, что кто-то находится за спиной, когда там никого нет, феномен «прохождения» - ощущение что кто-то пробежал сбоку, когда там никого нет. Иллюзии при БП характеризуются неправильным восприятием зрительных стимулов. Считается, что экстракампильные феномены и иллюзии могут быть связаны со зрительными нарушениями при БП [52].
	Зрительные галлюцинации и бредовые расстройства	16-40% пациентов [53].	Истинные зрительные галлюцинации имеют выраженную связь с когнитивными нарушениями – у 88% пациентов с деменцией отмечаются зрительные галлюцинации [54]. Бредовые нарушения обычно возникают на поздних стадиях БП, на фоне когнитивных нарушений и представлены бредом ревности и супружеской неверности, ущерба, преследования. Наиболее частый синдром нарушения идентификации – синдром Капгра (характеризуется стойкой верой больного в то, что близкого ему человека заменили идентично выглядящим двойником).

## **1.2. Общие сведения об анатомии и физиологии зрительного анализатора**

Зрительный анализатор представляет собой совокупность нервных структур, воспринимающих и анализирующих световые раздражители. Состоит зрительный анализатор из трех отделов:

- периферический (сетчатка глаза)
- проводниковый (зрительный нерв, зрительный тракт, зрительная лучистость)
- центральный (подкорковые структуры и корковые зрительные центры).

### **1.2.1. Периферический отдел зрительного анализатора**

Глазное яблоко состоит из трех оболочек. Наружная (фиброзная) оболочка глазного яблока в переднем отделе представлена роговицей, которая в области лимба переходит в склеру. Средняя (сосудистая) оболочка представлена спереди радужкой и цилиарном телом, а сзади хориоидеей.

Внутренней оболочкой глазного яблока является сетчатка, которая обеспечивает восприятие и преобразование электромагнитного излучения видимой части спектра в нервные импульсы, которые в дальнейшем, после сложнейшей обработки в головном мозге, формируют изображение наблюдаемого предмета. Строение глазного яблока представлено на рисунке 1.

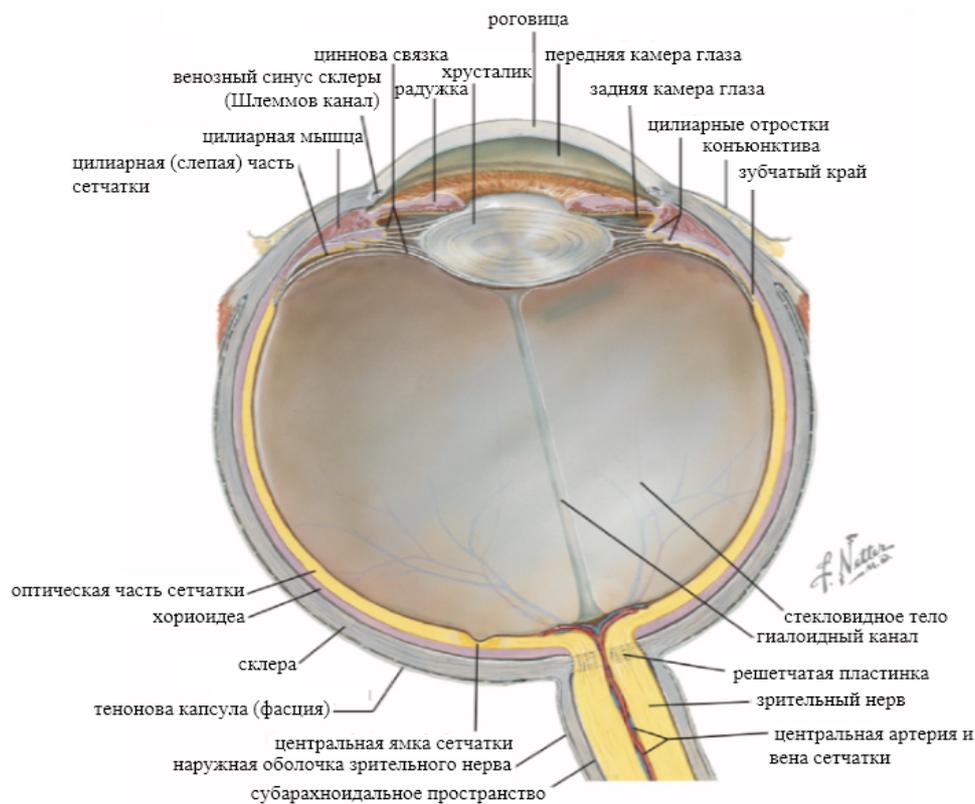


Рисунок 1. Строение глазного яблока [55].

Структуры глазного яблока представляют собой оптическую систему, которая включает в себя две преломляющие линзы (роговицу и хрусталик), проводящие среды (передняя камера глаза, стекловидное тело) и радужку. Для получения четкого изображения, свет, пройдя через структуры глаза должен попасть в область центрального отдела сетчатки (макулярную область).

Роговица – передняя наиболее выпуклая прозрачная часть глаза обладает большой преломляющей способностью (около 80% преломляющей способности глаза). Именно роговица выполняет роль собирающей линзы, фокусируя лучи света и направляя их внутрь глаза через переднюю камеру к зрачку (отверстие в радужке). Радужка выполняет роль диафрагмы, она регулирует количество поступающего к хрусталику света в зависимости от освещенности окружающей среды. Зрачок сужается при интенсивном освещении посредством сокращения круговой мышцы в радужной оболочке (парасимпатическая иннервация). В сумерках и темноте происходит сокращение мышцы дилатора зрачка (симпатическая иннервация) и зрачок расширяется для того, чтобы

поступило большее количество света. Пройдя через зрачок, лучи света достигают хрусталика, который представляет собой двояковыпуклую линзу. Хрусталик обладает способностью изменять свою форму и соответственно преломляющую способность, что обеспечивает правильную фокусировку света на сетчатке в зависимости от расстояния до наблюдаемого предмета [56]. Для получения четкого изображения все среды глаза должны быть прозрачными, а преломляющие свет структуры должны иметь правильную кривизну, проецируя уменьшенное и перевернутое изображение предмета на сетчатку.

Сетчатка покрывает более  $2/3$  внутренней поверхности глазного яблока и она неоднородна на всем своем протяжении. В центре сетчатки находится диск зрительного нерва, который состоит из аксонов ганглиозных клеток, которые формируют зрительный нерв. В области зрительного нерва отсутствуют фоторецепторы, поэтому это место сетчатки называется слепым пятном. Латеральнее диска зрительного нерва располагается макулярная область, в центре которой – центральная ямка сетчатки (область центрального ясного зрения). В этой области сетчатки находятся только плотно расположенные колбочки и отсутствуют другие невральные элементы, обеспечивая максимальную остроту зрения. За исключением макулярной области и области диска зрительного нерва на остальном протяжении сетчатка состоит из десяти слоев, представленных на рисунке 2.

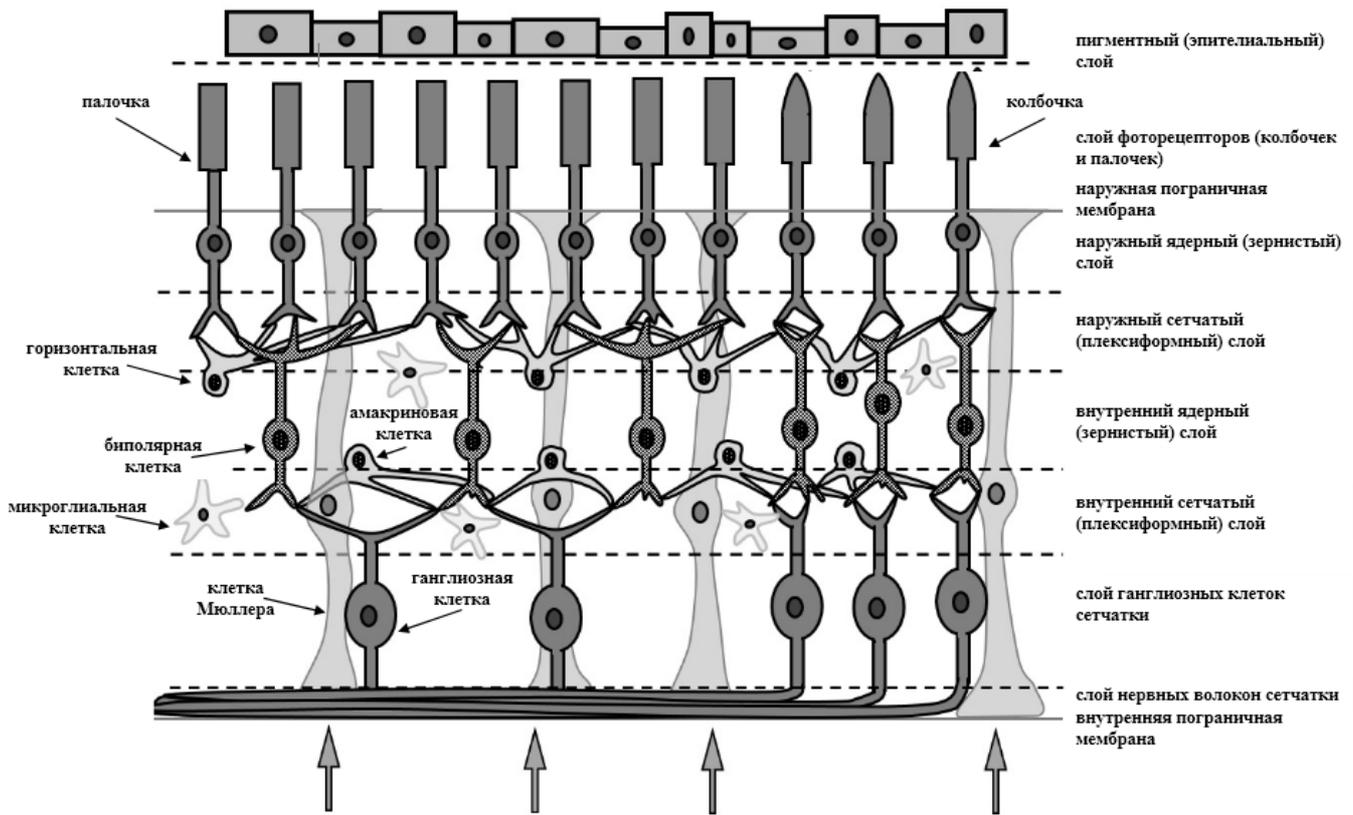


Рисунок 2. Строение сетчатки (собственный рисунок).

Следует отметить, что ганглиозный слой, наружный и внутренний ядерный слой содержат в основном тела нейронов, тогда как слой нервных волокон, наружный и внутренний плексиформные слои состоят преимущественно из их дендритов и/или аксонов.

Поддерживается сетчатка пигментным эпителием, который является самым наружным слоем сетчатки. Пигментный эпителий является частью гематоретинального барьера. Интересно, что свет, поступающий на сетчатку, вначале проходит сквозь все слои сетчатки, достигая пигментного эпителия и наружного сегмента фоторецепторов, а уже после того, как фотон преобразуется в потенциал действия фоторецепторной клетки, импульс направляется в обратном направлении от нейрона к нейрону. Наружная часть фоторецепторов, непосредственно участвующая в преобразовании света, находится с одной стороны наружной пограничной мембраны, а ядра фоторецепторов находятся в наружном ядерном слое с другой стороны мембраны.

В сетчатке содержится шесть различных типов нервных клеток: палочки, колбочки, ганглиозные, биполярные, горизонтальные и амакриновые клетки. Каждая из этих клеток выполняет свою уникальную

функцию и благодаря их слаженной работе фотон света посредством сложных электрохимических процессов превращается в электрические импульсы, направляющиеся в головной мозг.

Существует два пути передачи информации в сетчатке: вертикальный и горизонтальный. По вертикальному пути нервный импульс, возникший на мембране фоторецепторов, через синаптические связи с биполярными и ганглиозными клетками направляется к подкорковым структурам головного мозга. Горизонтальные же взаимодействия обеспечиваются амакриновыми и горизонтальными клетками, волокна которых образуют обширные сети, соединяющие между собой биполярные и ганглиозные клетки для полноценной обработки информации и формирования зрительных образов [57, 58]. Ядра биполярных, амакриновых и горизонтальных клеток находятся во внутреннем ядерном слое, а нервные волокна этих клеток участвуют в образовании синаптических связей как во внутреннем, так и в наружном плексиформных слоях.

Палочки составляют около 95% всех фоторецепторов и обладают большой чувствительностью к свету, достаточно 2-3 фотонов, чтобы активизировать светочувствительный пигмент родопсин в палочках. Палочки отвечают за так называемое ночное (скотопическое, черно-белое) зрение, они не способны различать цвета. Палочки не функционируют при ярком свете и только спустя несколько минут после погружения в темноту палочки «включаются» для формирования скотопического зрения [59]. Палочки полностью отсутствуют в области центральной ямки сетчатки, появляясь ближе к периферии макулярной области и увеличиваясь в количестве по направлению к периферическим отделам сетчатки.

Колбочки, в отличие от палочек, менее чувствительны к фотонам света, для их возбуждения требуется световой поток в десятки раз более интенсивный, чем для стимуляции палочек. Однако, при этом колбочки способны различать разные длины волн и, соответственно, участвуют в распознавании цветов, и, благодаря им, человек способен детально рассмотреть интересующий объект. Кроме того, в отличие от палочек, колбочки активизируются очень быстро, в течение 20 миллисекунд. Мембраны колбочек содержат три вида йодопсинов, отвечающих за восприятие света с различными длинами волн, причем 64% из них различают красный цвет, 32% - зеленый и 2% - синий цвет [60]. В области центральной ямки сетчатки в соотношении 2 к 1 расположены колбочки,

воспринимающие красный и зеленый цвета, тогда как колбочки, обеспечивающие распознавание синего цвета находятся на периферии макулы.

Биполярные клетки – вставочные нейроны, связывающие фоторецепторы сетчатки с ганглиозными и амакриновыми клетками. В сетчатке обнаружено 13 типов биполярных клеток, часть из которых в ответ на свет деполяризуется (ON-клетки), а часть гиперполяризуется (OFF-клетки). Интересно, что 12 типов биполярных клеток связаны с колбочками, что необходимо для того, чтобы обеспечить восприятие, дифференцировку и передачу большого количества разнообразной информации о цвете, деталях и движении объектов. При этом палочки, специализирующиеся на скотопическом зрении, при котором необходимо только количественно определять попадают фотоны на сетчатку или нет, связаны синаптическими связями только с одним ON типом биполярных клеток, чего достаточно для их бинарной функции [61]. Кроме того, биполярные клетки делятся на карликовые (midget-bipolar cells) и диффузные (diffuse-bipolar cells). Карликовые биполярные клетки связаны с одним фоторецептором, тогда как диффузные биполярные клетки имеют синаптические связи с несколькими фоторецепторами.

Горизонтальные клетки, ядра которых находятся во внутреннем ядерном слое, имеют множество дендритов и акональных ответвлений, связывающих между собой фоторецепторы и различные типы биполярных клеток (ON и OFF типы) образуя множество рецептивных полей [62].

Палочки и колбочки через биполярные клетки передают полученную зрительную информацию ганглиозным клеткам, аксоны которых связаны с различными областями головного мозга, где происходит первичная обработка визуальных стимулов. Интересно, что колбочки имеют соотношение синаптических связей с ганглиозными клетками сетчатки 1 к 1 (т.е. каждая колбочка связана со «своей» ганглиозной клеткой через «свою» биполярную клетку) для того, получить большой объем визуальных данных в общую картину, которую мозг пытается расшифровать. При этом палочки имеют соотношение к ганглиозным клеткам примерно 3 к 1, т.е. каждая ганглиозная клетка получает информацию в среднем от 3 палочек. Важно отметить, что биполярные клетки, передающие импульс от палочек, связаны с ганглиозными клетками не напрямую, а через амакриновые клетки,

которые создают обширную нейронную сеть во внутреннем плексиформном слое.

Ганглиозные клетки консолидируют, анализируют и передают информацию от фоторецепторов, являясь последними клетками нервной системы, которые получают зрительный стимул внутри глаза. Тела ганглиозных клеток находятся в ганглиозном слое, а их аксоны образуют слой нервных волокон, которые собираясь от периферии сетчатки к центру образуют диск зрительного нерва.

Существует около 20 различных видов ганглиозных клеток, часть из которых узко специфична и реагирует на строго определенные направления движения и ориентации. Важно отметить, что ганглиозные клетки делятся на ON- и OFF-клетки, а также на карликовые (midget) ганглиозные клетки, связанные синаптическими связями с карликовыми биполярными клетками и парасольные (parasol), связанные с диффузными биполярными клетками. При этом парасольные ганглиозные клетки после переключения в латеральном колленчатом теле будут называться магноцеллюлярными (magnocellular), а карликовые – парвоцеллюлярными (parvocellular). Магноцеллюлярные ганглиозные клетки аккумулируют сигнал от палочек, имеют большие рецептивные поля и контакты с сотней диффузных биполярных клеток, тогда как парвоцеллюлярные ганглиозные клетки имеют маленькое рецептивное поле и контакт только с одной, очень редко с небольшим количеством карликовых биполярных клеток, которые связаны преимущественно с колбочками.

Среди ганглиозных клеток обнаружены фоточувствительные меланопсинсодержащие ганглиозные клетки, которые реагируют на освещенность подобно фоторецепторам, однако в отличие от палочек и колбочек содержат пигмент меланопсин. Интересно, что аксоны фоточувствительных ганглиозных клеток связаны с супрахиазмальным ядром (SCN), являющимся главным генератором циркадных ритмов у человека и оливарным претектальным ядром (OPN), областью среднего мозга, участвующей в формировании зрачкового рефлекса [63]. Считается, что меланопсинсодержащие ганглиозные клетки опосредуют широкий спектр важнейших функций, начиная от циркадного ритма и зрачковых рефлексов у человека и заканчивая регуляцией настроения, сна, бодрствования, температуры тела [64].

Амакриновые клетки являются морфологически и функционально разнообразной группой нейронов сетчатки, тела которых расположены во

внутреннем ядерном слое, а волокна, обладающие преимущественно тормозным эффектом, образуют обширную сеть во внутреннем плексиформном слое [65]. Насчитывается порядка 30 видов амакриновых клеток, среди которых есть популяция, обладающая паракринной функцией, способная выделять дофамин – один из важнейших нейромедиаторов сетчатки. Дофамин участвует в процессах зрительной адаптации фоторецепторов в условиях меняющейся освещенности, модулирует ретиномоторные движения – перемещение пигмента в фоторецепторах в зависимости от циркадных ритмов и количества поступающего света. Таким образом дофамин способствует активности колбочек в дневное время и при высокой интенсивности освещения, а в ночное время и при тусклом освещении стимулирует работу палочек [66].

Важным компонентом сетчатки, помимо нервных клеток и их волокон, является глиальная система, участвующая в поддержании гомеостаза. Слово «глиальный» является производным от слова клей (glue) и ранее действительно считалось, что основная функция глии – связывать (склеивать) нейроны в центральной нервной системе между собой. В настоящий момент стало ясно, что глиальные клетки выполняют множество разнообразных и сложных функций, а не только обеспечивают механическую поддержку нейронов. В сетчатке обнаружены два основных типа глиальных клеток: макроглия (клетки Мюллера, астроциты) и микроглия.

Клетки Мюллера составляют около 90% всех глиальных клеток сетчатки, их тела проходят перпендикулярно сквозь толщу сетчатки, занимая пространство между нейронами и формируя, своего рода, «каркас» для нейронов (рисунок 2). Основания клеток Мюллера образуют внутреннюю пограничную мембрану с одной стороны, а их отростки – наружную пограничную мембрану с другой стороны сетчатки. Именно клетки Мюллера собирают фотоны света, попадающие на сетчатку, и проводят их от переднего отдела сетчатки к наружным сегментам фоторецепторов, где и происходит превращение электромагнитных волн в электрический импульс. Кроме того, клетки Мюллера выполняют трофическую функцию, обеспечивая нейроны и фоторецепторы питательными веществами, такими как глюкоза, пируват, лактат и аминокислоты. Клетки Мюллера стимулируют выработку трофических факторов, антиоксидантов и цитокинов. Одной из важных особенностей клеток Мюллера является их способность быстро удалять избыток

глутамата из внеклеточного пространства, сохраняя его в низких концентрациях для предотвращения клеточного апоптоза в результате глутаматной эксайтотоксичности.

Другой вид макроглии – астроциты, они связывают нейроны сетчатки с кровеносными сосудами и расположены преимущественно в слое нервных волокон. Астроциты играют важную роль в развитии и функционировании сетчатки: формируют и поддерживают гематоэнцефалический барьер, выполняют нейротрофическую функцию, участвуют в регуляции местного кровотока, предотвращают деполяризацию и перевозбуждение нейронов сетчатки, регулируют внеклеточные концентрации нейротрансмиттеров и ионов, поглощают и разрушают дисфункциональные аксональные митохондрии [67].

К макроглии также относятся олигодендроциты – глиальные клетки, которые образуют миелиновую оболочку вокруг нервных волокон. Стоит отметить, что в слое ганглиозных клеток и слое нервных волокон сетчатки олигодендроцитов нет. Они появляются в ретроламинарной части зрительного нерва, находящейся за решетчатой пластинкой (*lamina cribrosa*), когда зрительный нерв покидает глазное яблоко.

Микроглия – врожденные иммунные клетки ЦНС, которые действуют как фагоциты. В нормальных условиях микроглиальные клетки малоподвижны, имеют небольшое тело и расположены преимущественно в плексиформных слоях сетчатки, при этом их длинные отростки способны проникать в ядерные слои. Активация микроглии может быть вызвана множеством событий, таких как высвобождение АТФ из нервных окончаний, повреждение клеток, накопление нейромедиаторов, высвобождение факторов роста и цитокинов и изменения в ионном гомеостазе. Реагируя на изменения, клетки микроглии приобретают форму амёбы, мигрируют в поврежденную область и накапливаются там. Активированные клетки микроглии обладают высокой способностью к фагоцитозу и экспрессируют ряд про- и противовоспалительных молекул. Активизация микроглии является распространенным патофизиологическим процессом в развитии дегенеративных заболеваний сетчатки [68].

Сетчатка обладает самой высокой скоростью потребления кислорода из всех тканей человеческого организма и, следовательно, для ее питания требуется постоянный и большой объем насыщенного кислородом гемоглобина. Чтобы удовлетворить эту высокую потребность в

оксигенации, сетчатка обладает двойным кровоснабжением: получает питание от сосудистой оболочки и ветвей центральной артерии сетчатки.

Глазная артерия является первой ветвью внутренней сонной артерии, она дает начало центральной артерии сетчатки и задним цилиарным артериям (длинным и коротким).

Центральная артерия сетчатки проходит непосредственно под зрительным нервом и в области диска зрительного нерва выходит на глазное дно. Здесь она разветвляется, образуя обширную сеть сосудов, которые питают внутренние слои сетчатки и внутриглазную часть зрительного нерва.

Цилиарные артерии отходят от глазной артерии, подходят к склере в области заднего полюса глаза и перфорируя ее, проникают в интрасклеральное пространство образуя непосредственно сосудистую оболочку глаза (хориоидею). Цилиарные артерии образуют обширную сеть капилляров, пронизывающих сетчатку и питающих наружные слои сетчатки. Интересно, что внутренние слои сетчатки, кровоснабжаемые центральной артерией сетчатки проявляют большую чувствительность к гипоксии, в то время как наружные слои сетчатки, питающиеся от цилиарных артерий, более устойчивы к гипоксическому стрессу.

Приток крови к сетчатке остается постоянным, независимо от внутриглазного давления, системного артериального давления и симпатической иннервации. Вместо этого регуляция кровотока в сетчатке осуществляется за счет местных факторов, таких как концентрация оксида азота, простагландинов, эндотелина, но наиболее важным является концентрация углекислого газа. Так, в ответ на увеличение содержания углекислого газа в сетчатке, увеличивается кровоток [60].

### **1.2.2. Проводниковый и центральный отдел зрительного анализатора**

Аксоны всех ганглиозных клеток собираются в пучок в области диска зрительного нерва, пронизывают склеру на уровне решетчатой пластинки, а затем окружаются твердой, паутинной и мягкой мозговыми оболочками, а также миелином. Так формируется зрительный нерв, который уникален тем, что это единственная нервная ткань (белое вещество головного мозга) вынесенное на периферию и доступное для осмотра *in vivo*.

Через зрительный канал зрительный нерв выходит из глазницы в полость черепа и заканчивается образованием хиазмы (перекреста) в области дна третьего желудочка. Пятьдесят пять процентов нервных волокон пересекаются в хиазме, что очень важно для формирования бинокулярного зрения [2]. Волокна из носовой части сетчатки каждого глаза пересекают среднюю линию, чтобы войти в контралатеральный зрительный тракт, тогда как нервные волокна от височной части сетчатки не перекрещиваются в области хиазмы и входят в состав ипсилатерального зрительного тракта. Таким образом, зрительный тракт содержит волокна ипсилатеральной височной половины сетчатки и контралатеральной носовой половины сетчатки. Волокна каждого зрительного тракта делятся на два пучка. 90% волокон направляются к латеральному коленчатому телу и связаны с осознанным зрительным восприятием, а остальные – к претектальной (претектальной) зоне и верхним холмикам четверохолмия среднего мозга [69].

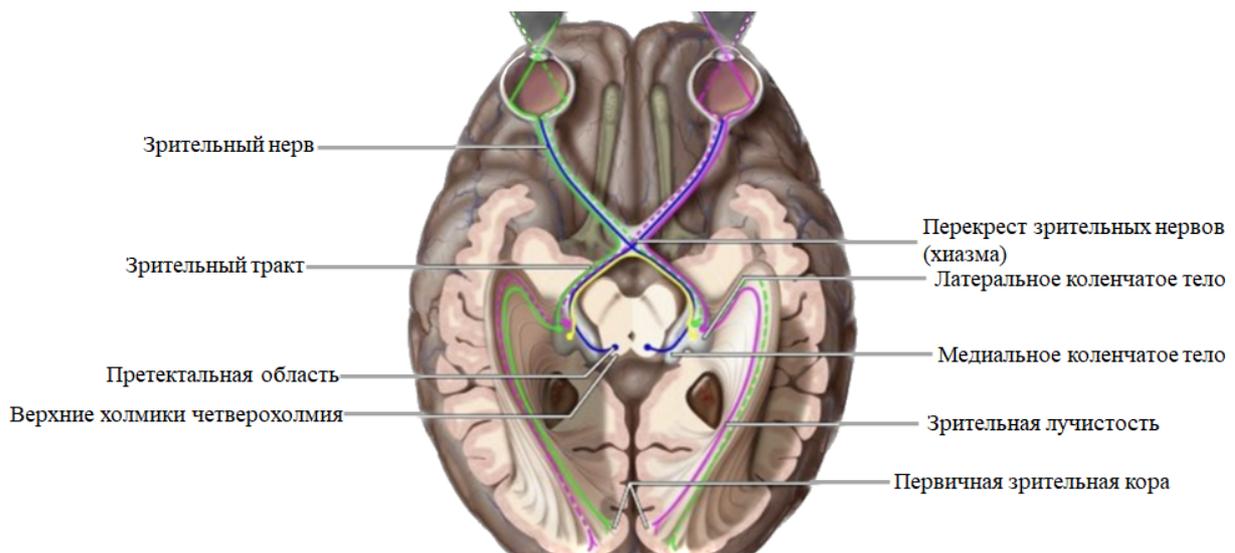


Рисунок 3. Зрительные пути [70].

Верхние холмики четверохолмия – парные структуры, которые находятся на дорзальной поверхности среднего мозга, каждая из которых делится на два отдела: поверхностный и глубокий. Более поверхностные слои отвечают за обработку поступающей зрительной информации от сетчатки и передают ее в глубокие отделы верхних бугорков четверохолмия, а также в таламус (подушку таламуса, *pulvinar*). Ядра подушки таламуса играют роль в формировании саккад, а также регуляции зрительного внимания, а глубокие отделы верхних бугорков

четверохолмия являются мультисенсорной зоной, регулирующей как двигательные, так и когнитивные процессы в ответ на зрительный стимул. Как было указано выше, от сетчатки часть волокон идет к предкрышечной (претакальной) области, ответственной за формирование зрачкового рефлекса, движение глаз и аккомодацию. Таким образом, перечисленные структуры (верхние бугорки четверохолмия, ядра подушки таламуса и ядра предкрышечной области) участвуют в формировании рефлекторных (автоматических) движений, возникающих в ответ на зрительный стимул: саккадические движения глаз, аккомодация, поворот головы.

Латеральное коленчатое тело (ЛКТ) находится на латеральной стороне подушки таламуса, является основным каналом для передачи зрительной информации от сетчатки к остальной части мозга. Именно здесь происходит переключение с аксонов ганглиозных клеток на нейроны, волокна которых направляют зрительную информацию в первичную зрительную кору (стриарную кору, зону V1).

ЛКТ представляет собой комплекс из трех независимых ретинореципиентных структур, расположенных слоями: четыре дорзальных слоя содержат парвоцеллюлярные клетки (P cells) от карликовых ганглиозных клеток сетчатки, два вентральных слоя содержат магноцеллюлярные клетки (M cells) от парасольных ганглиозных клеток, а между слоями находятся тончайшие кониоцеллюлярные слои, включающие в себя bistratified cells (K cells). При этом наиболее многочисленной является популяция P-клеток, около 60 – 80% клеток ЛКТ. Важно отметить, что каждое ЛКТ получает зрительную информацию от обоих глаз и слои P-клеток чередуются: первый слой получает информацию от контралатерального глаза, второй – от ипсилатерального, третий от контралатерального, четвертый от ипсилатерального глаза. M-клетки более крупные, чем P-клетки (magna по латыни крупный, parvus – малый) и составляют около 10% клеток ЛКТ при этом также располагаясь слоями по одному слою для каждого глаза. Слои ЛКТ настолько четко выравнены по отношению друг к другу, что если вставить иголку сквозь слои, он пройдет через нейроны, несущие информацию от одной и той же части наблюдаемого мира. Парвоцеллюлярные клетки передают в зрительную кору детальную информацию о цвете мелких деталях и форме объектов, воспринимают высококонтрастные изображения. Магноцеллюлярные клетки воспринимают менее контрастные изображения и передают информацию преимущественно о

движении объектов и зрительно-пространственной ориентации [71, 72]. М-клетки и Р-клетки от ЛКТ проецируются на разные слои первичной зрительной коры и в дальнейшем делятся на дорзальный и вентральный зрительные пути, где в дорзальную область проецируется информация преимущественно от М-клеток, а в вентральную от Р-клеток [73]. Дорзальный поток, вероятно, служит для анализа зрительных движений и визуального контроля действий. Вентральному потоку приписывают участие в зрительном восприятии мира и распознавании объектов [74].

К-клетки кониоцеллюлярных слоев составляют от 8 до 10% нейронов ЛКТ. Считается, что К-клетки получают входящий сигнал от меланопсинсодержащих ганглиозных клеток и имеют тесные взаимодействия с супрахиазмальным ядром, регулируя циркадные ритмы, а также настроение и сон [75]. Также предполагается, что К-клетки получают сигналы от ганглиозных клеток, передающих информацию от колбочек, воспринимающих синий цвет, находящихся на периферии макулярной области, между колбочками, воспринимающими красный и зеленый цвет, и палочками. Кроме того, К-клетки связывают с формированием бинокулярного зрения, благодаря их взаимодействию в верхними холмиками четверохолмия [76].

Нейроны латерального коленчатого тела являются четвертыми нейронами зрительного пути и несут информацию к первичной зрительной коре. Вначале пути зрительные волокна представляют собой компактный пучок, входящий в состав задней ножки внутренней капсулы, а затем зрительная лучистость расширяется и приобретает форму широкой ленты. Такое расположение зрительных волокон обеспечивает большую вероятность частичного повреждения, тогда как тотальное поражение зрительных волокон возможно лишь при обширном патологическом процессе.

Зрительная кора подразделяется на первичную зрительную кору (V1 или стриарную) и экстрастриарные области коры (V2, V3, V4, V5).

Первичная зрительная кора расположена на заднем полюсе затылочной доли больших полушарий с двух сторон (V1 или поле 17 архитектурной зоны Бродманна), получает и анализирует зрительную информацию от сетчатки.

Зрительная кора имеет слоистое строение и состоит из 6 слоев. В первом, наиболее дорсальном слое, практически нет нейронов и в основном он состоит из дендритов и аксонов нервных клеток. В первом и

втором слоех находятся аксоны, несущие обратные импульсы от экстрастриарной коры, а во втором и третьем слоех содержатся супрагранулярные нейроны, аксоны которых наоборот несут зрительную информацию в экстрастриарные зоны коры головного мозга. Четвертый слой имеет четыре подслоя: 4А, 4В, 4С $\alpha$ , 4С $\beta$ . В четвертом слое заканчиваются аксоны нейронов от латерального колленчатого тела. В 4С $\alpha$  гранулярный слой первичной зрительной коры приходят аксоны от магноцеллюлярных клеток ЛКТ, а в 4С $\beta$  – от парвоцеллюлярных клеток. Таким образом потоки, участвующие в вентральном и дорсальном зрительных путях на этом этапе также разделены. В 5 и 6 слоех находятся инфрагранулярные клетки, аксоны которых идут к ЛКТ, обеспечивая обратную связь с подкорковыми структурами.

Аксоны нейронов первичной зрительной коры, несущие импульс от парвоцеллюлярных клеток (вентральный зрительный путь), направляются к нейронам тонких слоев экстрастриарной области коры V2, нейронам межслойной области, а далее к зоне V4. Зона V4 локализована преимущественно в области веретенообразной извилины, иногда может заходить на язычную извилину. Зона связана с восприятием цвета, формы, ширины, высоты и ориентации объекта. К структурам, относящимся к вентральному зрительному пути относятся также нижняя височная извилина, где происходит обработка зрительных образов, анализ и идентификация объектов (в том числе лиц, цифр и букв). Эта область связана с гиппокампом, миндалиной, префронтальной корой, а также со структурами дорсального зрительного пути. Основной мишенью вывода информации из V4 является участок в нижней части височной доли, известной как зона IT. Эта зона важна как для зрительного восприятия, так и для зрительной памяти. Распознавание объектов напрямую зависит от сравнения поступающей сенсорной информации с сохраненным шаблоном.

Аксоны нейронов первичной зрительной коры, несущие импульс от магноцеллюлярных клеток (дорсальный зрительный путь), направляются к нейронам толстых слоев экстрастриарной области коры V2, а также к зоне V3. После этого дорсальный зрительный путь следует к зоне V5 (MT - middle temporal). Зона V5 - небольшой участок коры средней височной извилины, находящийся на границе с затылочной долей. Эта область тесно связана с анализом направления и скорости движения объектов и навигацией. Кроме того, эта область важна для определения расположения

собственного тела и анализа его перемещения в пространстве [77]. К структурам, относящимся к дорзальному зрительному пути относятся также латеральные и вентральные области внутритеменной борозды, верхняя медиальная височная область, а также верхняя теменная доля [78].

Экстрастриарные области, а также вентральный и дорзальный зрительные пути представлены на рисунке 4.

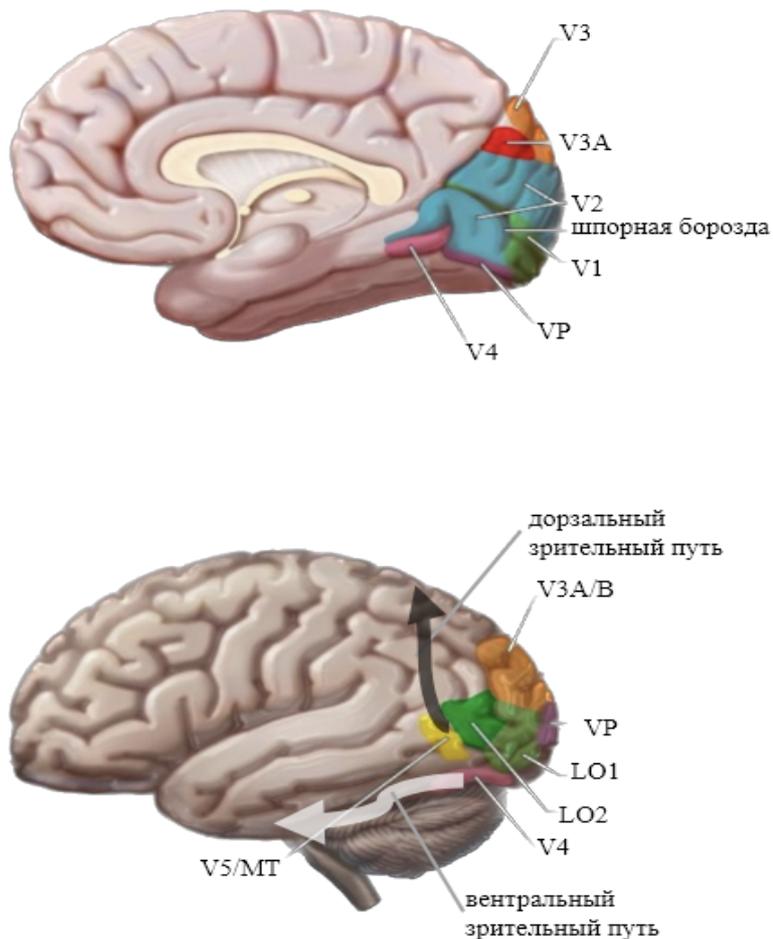


Рисунок 4. Зрительная кора. Вентральный и дорзальный зрительные пути. VP (ventro-parietal) - вентральная теменная область, LO (lateral occipital) - латеральная затылочная область, MT - middle temporal [70].

### 1.3. Патогенез зрительных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона

Примерно у половины пациентов с болезнью Паркинсона встречается снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия и контрастной чувствительности, а также нарушение зрительно-пространственного восприятия [79, 80, 81]. Пациенты с БП жалуются на трудности при ходьбе, особенно в вечернее и ночное время, сложности при чтении, невозможность водить автомобиль.

Нарушение цветовосприятия характеризуется трудностями в распознавании основных цветов (зеленый, красный, синий и желтый) и их оттенков [81]. Причем при болезни Паркинсона отмечаются нарушения как красно-зеленого, так и сине-желтого спектров [83].

Контрастная чувствительность является важной характеристикой нормального зрения и отражает способность человека распознавать объекты, слабо отличающиеся от фона. Предполагается, что нарушение контрастной чувствительности может быть одним из ранних симптомов болезни Паркинсона, а также может являться предиктором нарушения зрительно-пространственного восприятия и дальнейшего вовлечения высших зрительных центров [84].

Помимо вышеперечисленных патологий, к зрительным нарушениям при БП можно отнести зрительные галлюцинозы (ЗГ). Согласно исследованиям, в дебюте заболевания ЗГ встречаются примерно у 30% пациентов с БП, а по мере прогрессирования заболевания число пациентов с ЗГ возрастает до 70% [85]. К ЗГ относят экстракампильные феномены (ЭКФ), иллюзии и истинные зрительные галлюцинации (ИЗГ). Чаще всего пациенты отмечают ложное ощущение присутствия и ложное ощущение движения. Феномен «присутствия» - ощущение присутствия некоего существа (человека или животного) обычно у себя за плечом тогда, когда там никого нет и проявляется императивным желанием обернуться, чтобы проверить. Феномен «прохождения» характеризуется кратковременным видением человека, животного, их тени или другого объекта на периферии поля зрения. ЭКФ обычно кратковременны и не вызывают у пациентов выраженного дискомфорта [86]. Пациенты часто даже не предъявляют жалобы на эти ощущения и не говорят о них, если их прицельно не спрашивать. Предполагается, что развитие ЭКФ может быть связано с поражением зрительных путей на фоне заболевания. Иллюзии являются

искаженным восприятием реально существующих предметов. Например, пациенты принимают торшер в углу комнаты за человека, цветы на обоях за насекомых и т.д. Иллюзии часто возникают при недостаточном освещении и могут иногда наблюдаться у здоровых лиц. В настоящий момент патогенез иллюзий неясен, но предполагается, что в большей степени иллюзии связаны с патологией сетчатки и зрительных путей.

Как было указано выше, ядром патогенеза БП является накопление патологического белка  $\alpha$ -синуклеина и дегенерация дофаминергических нейронов.

В период с 2014 по 2018 год было проведено четыре секционных исследования, включающих в общей сложности 27 человек с БП и 24 человека из контрольной группы, соответствующей по возрасту [87, 88, 89, 90]. В результате этих исследований было выявлено, что наличие мономерного  $\alpha$ -синуклеина характерно как для пациентов с БП, так и для пациентов из контрольной группы. При этом в сетчатке пациентов с БП был обнаружен дополнительный  $\alpha$ -синуклеин, который представлял из себя нерастворимые агрегаты, претерпевал конформационные изменения и аномальное фосфорилирование. Массивные иммунореактивные внутриплазматические включения вытесняли все остальные составляющие клеток ганглиозного слоя сетчатки. Таких включений не обнаружено в контрольной группе. I. Ortuno-Lizaran et. al. в 2018 году проведено иммуноцитохимическое исследование сетчатки и головного мозга 9 человек с болезнью Паркинсона и 6 человек контрольной группы. В результате исследования не обнаружено различия между пациентами с БП и контрольной группой в локализации и количестве нативного  $\alpha$ -синуклеина. Как в одной, так и в другой группе альфа-синуклеин содержался во внешнем сегменте фоторецепторов, амакриновых и биполярных клетках сетчатки. В противоположность этому, фосфорилированный  $\alpha$ -синуклеин был обнаружен у всех пациентов с БП и ни у одного исследуемого из «здоровой» группы. Отмечается, что агрегаты синуклеина находятся в различных типах ганглиозных клеток и предполагается, что аккумуляция фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина не является цитоспецифической. Авторы впервые описали структуры похожие на тельца Леви и невриты Леви в сетчатке [90]. На рисунке 1 представлена локализация отложения  $\alpha$ -синуклеина в норме и при болезни Паркинсона.

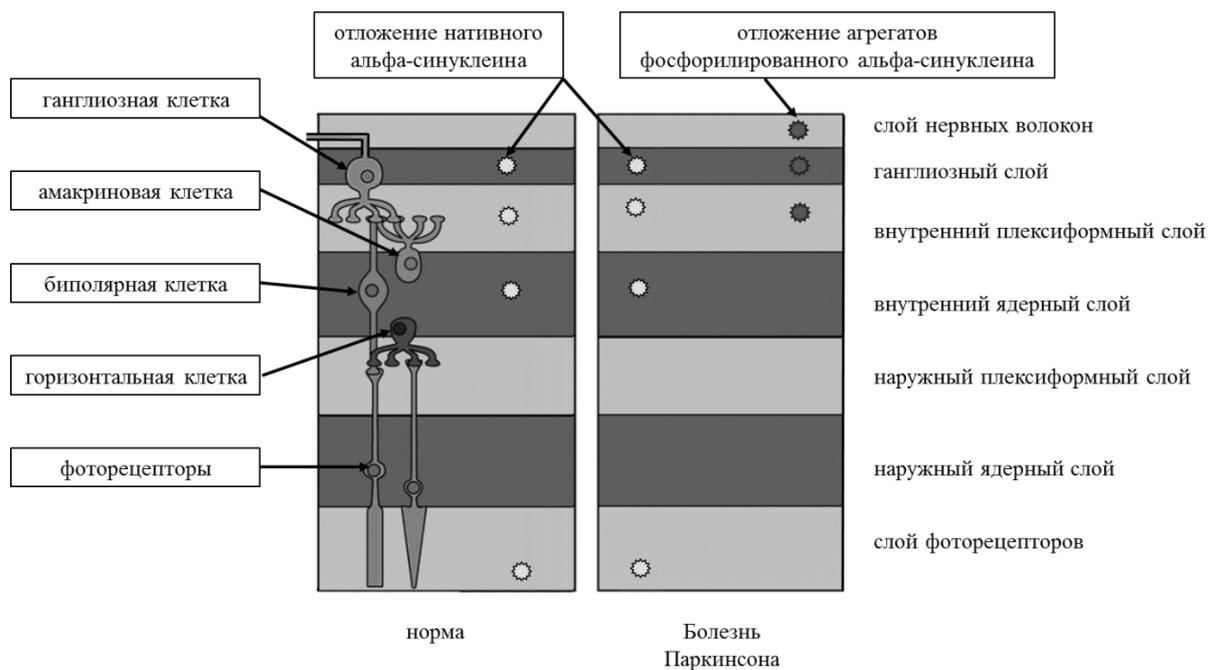


Рисунок 5. Локализация  $\alpha$ -синуклеина в норме и при болезни Паркинсона [91].

Авторы отмечают, что отложения агрегатов  $\alpha$ -синуклеина в сетчатке отмечается на ранней и, вероятно, продромальной стадии БП. Таким образом, поражение сетчатки может быть одним из путей распространения нейродегенерации при БП, причем распространение может иметь как центрипетальное, так и центрифугальное направление.

Отложения альфа-синуклеина могут провоцировать активизацию микроглии, которая, в свою очередь, стимулирует развитие иммунного ответа (фагоцитоз и воспаление) [92]. Скопления активизированной микроглии обнаружены вокруг дофаминергических нейронов при посмертном исследовании головного мозга. Постоянная активизация микроглии приводит к гибели дофаминергических нейронов и, соответственно, снижению уровня дофамина [93]. В эксперименте на мышах, проведенном E. Morggoso et. al., отмечается, что гиперпродукция альфа-синуклеина приводит к прогрессирующей гибели амакриновых клеток [94]. При болезни Паркинсона отмечается снижение концентрации дофамина в сетчатке, что подтверждается посмертными исследованиями [95]. Кроме того, выявлено, что МСГК также поражаются при болезни Паркинсона. Отмечается уменьшение количества клеток и их ветвей, а также появляются морфологические изменения в их структуре [96].

В настоящее время наиболее информативным неинвазивным методом диагностики поражения сетчатки является оптическая когерентная томография (ОКТ), дающая возможность *in vivo* получать изображения срезов сетчатки [97]. Проведено множество работ, в которых с помощью ОКТ сравнивается структура сетчатки у пациентов с болезнью Паркинсона и здоровых лиц. Согласно мета-анализам этих исследований сетчатка пациентов с болезнью Паркинсона значительно тоньше, чем в контрольных группах. Наиболее изменены внутренние слои сетчатки – слой нервных волокон, внутренний сетчатый и ганглиозный слои [98, 99]. Истончение сетчатки отмечается в различных областях макулярной области, кроме центральной ямки сетчатки. Это объясняется отсутствием в области центрального углубления нервных волокон, амакриновых и ганглиозных клеток. Кроме того, практически во всех исследованиях отмечается истончение слоя нервных волокон перипапиллярной области, окружающей диск зрительного нерва и состоящей преимущественно из аксонов ганглиозных клеток, которые в дальнейшем образуют зрительный нерв [99]. Выявлены также изменения диска зрительного нерва. У пациентов с БП диск зрительного нерва уплощен, при этом диаметр его не увеличен [100]. Таким образом, изменения в сетчатке, выявляемые с помощью ОКТ, отражают вышеописанные изменения: дегенерацию амакриновых клеток, их нервных волокон, а также ганглиозных клеток, их дендритов и аксонов [99]. Во многих исследованиях отмечается корреляция между выраженностью морфологических изменений сетчатки и степенью зрительных нарушений. Наиболее выраженная взаимосвязь отмечается между истончением слоя ганглиозных клеток и снижением остроты зрения и контрастной чувствительности [101]. Отмечается прогрессирующий характер изменений сетчатки и зрительных нарушений у исследуемых, наблюдаемых в течение 2,5 и 5 лет [102, 103]. Кроме того, многие авторы наблюдают корреляцию между изменениями сетчатки и длительностью течения и стадией БП [97, 99, 100, 104]. В исследованиях отмечается, что изменения в сетчатке обнаруживаются уже на ранних стадиях болезни Паркинсона у пациентов, не получающих медикаментозную терапию [104, 105]. Причем изменения обнаруживаются даже у пациентов с болезнью Паркинсона, не имеющих клинически значимых нарушений зрения. Также до появления симптомов обнаруживается снижение электрической активности области центральной ямки при проведении электроретинографии [106].

При болезни Паркинсона на МРТ отмечается асимметричное поражение гемисфер головного мозга, отражающих асимметричный процесс нейродегенерации нигростриарного комплекса на ранних стадиях БП. Более выраженные изменения отмечаются на стороне, противоположной стороне тела с более выраженными моторными проявлениями. В своем исследовании А. Pilat et. al. обнаружили, что изменения параметров макулярной области сетчатки и зрительного нерва наиболее выражены на стороне сетчатки, связанной со стороной головного мозга более вовлеченной в нейродегенеративный процесс [96]. Таким образом, на основании этого наблюдения авторы предполагают, что изменения в сетчатке напрямую связаны с изменениями в головном мозге пациентов с БП [100].

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) – методика МРТ, позволяющая оценить диффузию воды вдоль миелиновой оболочки нервных волокон. Используется эта методика для оценки состояния белого вещества головного мозга при различных неврологических заболеваниях, в том числе и при БП. При проведении ДТВ отмечается нарушение микроструктурной целостности зрительного нерва у пациентов в дебюте болезни Паркинсона по сравнению с контрольной группой [107]. J.-Y. Lee et. al. обнаружили корреляцию между истончением ганглиозного и внутреннего сетчатого слоев сетчатки и изменениями в структуре ипсилатеральной ретробульбарной части зрительного нерва. В исследовании принимали участие пациенты на ранних стадиях болезни Паркинсона, не принимающие медикаментозную терапию. В результате своего исследования авторы предполагают, что патология ганглиозных клеток приводит к последующему нарушению целостности аксонов, идущих от сетчатки к структурам головного мозга [108].

При исследовании МРТ с использованием воксел-ориентированной морфометрии (voxel based morphometry, VBM) также обнаруживаются нарушения в зрительном нерве и зрительном тракте у пациентов в дебюте БП, причем максимальные нарушения отмечаются в области хиазмы. Также отмечается снижение концентрации белого вещества по ходу зрительной лучистости, отражающее нарушение связи между подкорковыми структурами и зрительной корой на ранних стадиях болезни Паркинсона [109]. При исследовании серого вещества с помощью метода VBM отмечается снижение плотности в области латерального коленчатого тела и атрофия зрительной коры на ранних стадиях болезни

Паркинсона. В связи с этим не исключено, что нейродегенеративный процесс, происходящий в зрительных путях, может начинаться интракраниально (в латеральном колленчатом теле или затылочной доле).

В исследовании J.J. Lee et. al. с использованием ДТВ МРТ и ПЭТ принимали участие пациенты в дебюте болезни Паркинсона. В результате исследования не было обнаружено связи между изменениями зрительного нерва и исходным уровнем двигательных нарушений, а также со степенью истощения дофамина в нигростриарной системе. Авторы предполагают, что поражение сетчатки и изменения в подкорковых структурах головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона – два независимых друг от друга процесса, происходящих параллельно [107].

На основании исследований, в которых участвовали пациенты в дебюте болезни Паркинсона, очевидно, что нарушение сетчатки и зрительных путей являются ранним проявлением БП [103, 104, 105, 106, 107, 108]. Однако в настоящий момент нет единой точки зрения, откуда этот процесс начинается. Возможно, первично поражение подкорковых структур (латерального колленчатого тела) и зрительной коры, приводящее к последующим дегенеративным изменениям зрительных волокон и структур сетчатки. Причем эти нисходящие процессы происходят на ранних стадиях болезни Паркинсона, зачастую до появления моторных симптомов. С другой стороны, возможно, отложения альфа-синуклеина независимо друг от друга происходит как в сетчатке, так и в нигростриарной системе, приводя к восходящей дегенерации зрительных путей.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

В исследовании участвовали 87 пациентов с БП, обратившиеся на консультацию в Центр экстрапирамидных заболеваний на базе ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина и 23 человека, сопоставимых по полу и возрасту, но не страдающих нейродегенеративным заболеванием.

Критериями исключения являлось наличие грубых когнитивных нарушений. В исследование также не были включены пациенты на 5 стадии БП.

Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, включающее в себя сбор анамнеза, оценку неврологического статуса и немоторных симптомов БП. Также все пациенты ответили на вопросы опросника офтальмологических жалоб при БП, созданного на основе Visual Impairment Parkinson's Disease – Questionnaire [110].

Социально-демографические характеристики исследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Социально-демографические характеристики групп

Исследуемый признак	БП (n=87)	Без БП (n=23)	p
Возраст, годы, M±σ	65,16 ± 8,22	67,87 ± 5,78	0,207
Пол (%)			
женщины	51 (58,6%)	12 (52,2%)	0,580
мужчины	36 (41,4%)	11 (47,8%)	
Высшее образование (%)			
нет высшего образования	16 (18,4%)	4 (17,4%)	0,912
есть высшее образование	71 (81,6%)	19 (82,6%)	
Трудовая деятельность (%)			
работающие	30 (34,5%)	10 (43,5%)	0,427
не работающие	57 (65,5%)	13 (56,5%)	

Учитывая то, что на зрение в значительной степени могут влиять такие хронические заболевания, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, ниже приведена таблица 3, в которой в процентном соотношении указано количество пациентов страдающих гипертонической болезнью (с указанием стадии заболевания) и сахарным диабетом II типа.

Таблица 3

## Наличие хронического заболевания у исследуемых групп

Наличие хронического заболевания	БП (n=87)	Без БП (n=23)	p
гипертоническая болезнь (%)			
нет	16 (18,4%)	2 (8,7%)	0,741
1 стадия	10 (11,5%)	2 (8,7%)	
2 стадия	26 (29,9%)	11 (47,8%)	
3 стадия	35 (40,2%)	8 (34,8%)	
сахарный диабет II типа (%)			
есть	13 (14,9%)	6 (26,1%)	0,211
нет	74 (85,1%)	17 (73,9%)	

63 пациентам с БП и всем пациентам из группы контроля было проведено исследование когнитивной сферы, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4

## Исследование когнитивных функций

Когнитивный тест	БП (n=63)	Без БП (n=23)	p
MoCA, Балл, M±σ	26,06 ± 2,602	27,13 ± 2,474	0,080
Тест рисования часов, балл, M±σ	8,89 ± 1,404	9,30 ± 1,259	0,112
Фонетическая речевая активность, балл, M±σ	10,87 ± 3,916	12,30 ± 2,704	0,069
Семантическая речевая активность, балл, M±σ	17,67 ± 4,677	21,57 ± 3,975	<b>0,001</b>
Тест на запоминание 12 картинок, балл, M±σ	7,60 ± 2,254	7,74 ± 2,435	0,736

Как видно из таблицы, у пациентов с БП достоверно ниже оказалось только количество баллов в тесте на семантическую речевую активность. При этом нормальным результатом теста является показатель выше 16 баллов, тогда как средний балл у пациентов с БП - 17,67 (выше нормы) [111]. Разница в результатах тестирования, вероятнее всего, связана с замедлением речевой активности у пациентов с БП по сравнению с группой контроля.

Как видно из таблицы 2, 3 и 4, выборка пациентов с БП была сопоставима с группой контроля по полу, возрасту, наличию высшего образования и трудовому статусу. Кроме того, группы не различались по наличию сахарного диабета, стадии гипертонической болезни и когнитивным функциям.

## **2.2. Клинико-неврологическое исследование**

Клинико-неврологическое исследование пациентов включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, а также оценку неврологического статуса и немоторных симптомов БП.

Диагноз БП устанавливался на основании Диагностических критериев болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств [112].

Клинически достоверный диагноз БП устанавливается при следующих условиях:

- Наличие синдрома паркинсонизма (гипокинезии в сочетании с тремором покоя и/или мышечной ригидностью)
- Отсутствие абсолютных критериев исключения
- Наличие как минимум двух поддерживающих критериев
- Отсутствие “красных флажков”

Клинически вероятный диагноз БП устанавливается при следующих условиях:

- Наличие синдрома паркинсонизма (гипокинезии в сочетании с тремором покоя и/или мышечной ригидностью)
- Отсутствие абсолютных критериев исключения
- Наличие не более двух красных флажков, уравновешенных поддерживающими критериями (при наличии одного “красного флажка”, должен быть по меньшей мере один поддерживающий критерий, при наличии двух “красных флажков”, должно быть по меньшей мере два поддерживающих критерия).

Абсолютные критерии исключения:

1. Мозжечковые знаки (интенционный тремор, мозжечковая атаксия)

2. Парез взора вниз или селективное замедление вертикальных саккад
3. Первичная прогрессирующая афазия или поведенческий вариант лобно-височной деменции в первые 5 лет заболевания
4. Симптомы паркинсонизма исключительно нижней половины тела больше 3 лет
5. Длительный прием высоких доз нейролептиков
6. Отсутствие заметного ответа на терапию леводопой в высоких дозах ( $\geq 600$  мг/сутки)
7. Выпадение высших видов чувствительности (например астереогнозия), явная идеомоторная апраксия
8. Нормальная ПЭТ или ОФЭКТ-картина (в случае наличия исследования)
9. Наличие у пациента альтернативного состояния, способного вызвать симптомы паркинсонизма

“Красные флажки”:

1. Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания
2. Отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет
3. Грубые бульбарные расстройства в первые 5 лет заболевания
4. Дневной или ночной стридор
5. Тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания (ортостатическая гипотензия, задержка или недержание мочи)
6. Частые падения из-за неустойчивости в первые 3 года
7. Асимметричный антероколлиз или контрактуры конечностей в первые 10 лет заболевания
8. Отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет заболевания (нарушений сна, вегетативных нарушений, гипосмии, нейропсихиатрических расстройств)
9. Пирамидные знаки
10. Двусторонний симметричный паркинсонизм

### Поддерживающие критерии:

1. Четкий и драматичный положительный ответ на дофаминергическую терапию (заметное улучшение при увеличении дозы и заметное ухудшение при уменьшении дозы, наличие эпизодов “включения”/”выключения”)

2. Наличие дискинезии пика дозы

3. Наличие тремора покоя, задокументированного во время осмотра

4. Наличие гипосмии или симпатической денервации при проведении сцинтиграфии миокарда

### **2.2.1. Оценка симптомов паркинсонизма**

Для оценки симптомов паркинсонизма использовалась вопросы из Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) [113].

#### Брадикинезия

0 – нет нарушений;

1 – очень легкая общая замедленность и обеднение спонтанных движений;

2 – легкая общая замедленность и обеднение спонтанных движений;

3 – умеренные общая замедленность и обеднение спонтанных движений;

4 – тяжелые общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

#### Тремор

0 – дрожания нет;

1 – дрожание есть, но не затрудняет каких-либо действий;

2 – дрожание затрудняет только некоторые действия;

3 – дрожание затрудняет многие из повседневных действий;

4 – дрожание затрудняет все или почти все действия.

#### Ригидность

0 – ригидности нет;

1 – ригидность выявляется только при провоцирующем приеме;

2 – ригидность выявляется без провоцирующих приемов, но полный объем движений легко достигается;

3 – ригидность выявляется без провоцирующих приемов, полный объем движений достигается с усилием;

4 – ригидность выявляется без провоцирующих маневров, полный объем движений не достигается.

#### Постуральная неустойчивость

0 – нет нарушений (восстанавливает равновесие с помощью 1-2 шагов)

1 – совершает 3-5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно;

2 – совершает более 5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно;

3 – при стоянии равновесие поддерживается, но при подталкивании, постуральные реакции отсутствуют, и пациент падает, если не подхватывается исследующим;

4 – очень неустойчив, теряет равновесие спонтанно или при легком подталкивании за плечи.

Застывания при ходьбе

0 – застываний нет;

1 – кратковременные застывания, пациент не нуждается в посторонней помощи, чтобы начать движение;

2 – трудно начать движение, но посторонняя помощь не нужна;

3 – очень трудно начать движение, периодически вынужден прибегать к посторонней помощи;

4 – из-за застываний постоянно требуется посторонняя помощь.

Дискинезии

0 – дискинезий нет;

1 – дискинезии влияют на отдельные виды деятельности, но пациент обычно осуществляет все виды активности и взаимодействия с окружающими во время эпизодов дискинезий;

2 – дискинезии влияют на многие виды деятельности, но пациент обычно осуществляет все виды активности и взаимодействие с окружающими во время эпизодов дискинезий;

3 – пациент не в состоянии осуществить некоторые виды деятельности или приходится воздерживаться от некоторых видов взаимодействия с окружающими во время эпизодов дискинезии;

4 – влияние дискинезий столь велико, что пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или воздерживается от большинства взаимодействий с окружающими во время эпизодов дискинезии.

### 2.2.2. Оценка степени выраженности двигательных нарушений

В зависимости от степени моторных нарушений, БП разделяется на 5 стадий по шкале Хен и Яра [27]:

Таблица 5

Шкала Хен и Яр

Стадия	Клиническая характеристика
1	Односторонние проявления заболевания
2	Двусторонние проявления заболевания без постуральной неустойчивости

3	Умеренно выраженная постуральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение
4	Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии передвигаться
5	В отсутствие посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу

### 2.2.3. Оценка темпа прогрессирования болезни Паркинсона

Темп прогрессирования БП оценивался по времени достижения третьей стадии по шкале Хен и Яра. Время достижения третьей стадии менее пяти лет соответствует быстрому темпу прогрессирования БП, от пяти до десяти лет — умеренному темпу прогрессирования, более десяти лет — медленному темпу прогрессирования [1].

### 2.2.4 Оценка когнитивных функций

Для оценки когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и тест 3 -КТ.

Шкала MoCA - скрининговая шкала для выявления когнитивного снижения, включает в себя следующие субтесты [114]:

- оценка регуляторных функций - испытуемому предлагается соединить расположенные на рисунке цифры и буквы в возрастающем порядке, чередуя их следующим образом: 1 - А - 2 - Б - 3 - В - 4 - Г - 5 - Д. Правильное выполнение оценивается в 1 балл.
- оценка зрительно-пространственных функций - испытуемому предлагается скопировать рисунок (куб). Правильное выполнение оценивается в 1 балл. При выполнении теста рисования часов испытуемому предлагается нарисовать часы, показывающие “десять минут двенадцатого”. Правильное выполнение оценивается в 3 балла. Учитывая то, что всем пациентам помимо MoCA был проведен тест 3-КТ, так же включающий в себя тест рисования часов, испытуемые рисовали часы один раз, а баллы вносились в оба теста.
- оценка памяти - испытуемому предлагается запомнить 5 слов (лицо, бархат, церковь, фиалка, красный). После отвлечения внимания проверяется отсроченное воспроизведение слов. Каждое правильно

воспроизведенное слово оценивается в 1 балл. Максимальная сумма баллов - 5.

- оценка речевых функций - испытуемому сначала предлагается назвать по очереди животных, нарисованных в тесте (верблюд, лев, носорог). Правильное выполнение оценивается в 3 балла. Затем оценивается способность точно повторить две фразы, произнесенные врачом. Правильное выполнение оценивается в 2 балла. Далее пациенту предлагается за минуту назвать как можно больше слов на букву Л. Называние 11 и более слов оценивается в 1 балл.
- оценка абстрактного мышления - испытуемому предлагается объяснить, что общего между парами слов (поезд-велосипед, часы-линейка). Правильное выполнение оценивается в 2 балла.
- оценка ориентации - испытуемому предлагается назвать сегодняшнюю дату (год, месяц, число, день недели), место нахождения (город и учреждение). Правильное выполнение оценивается в 6 баллов [111].

Далее суммируются все полученные баллы. Добавляется один балл, если у пациента не более 10 классов образования. Максимально возможная оценка составляет 30 баллов. Возрастная норма от 26 баллов. У пациентов с умеренным когнитивным расстройством количество баллов по MoCA составляет от 19 до 25, у пациентов с деменцией до 21 балла [114].

Тест 3-КТ - скрининговый тест для выявления когнитивного снижения, включает в себя следующие субтесты:

- тест на запоминание 12 картинок - испытуемому предъявляется 12 простых картинок, которые надо вначале назвать, а затем постараться запомнить (время не ограничено). После отвлечения внимания, пациента просят вспомнить эти 12 изображений. Каждый названный предмет оценивается в 1 балл. После того, как испытуемый перечислил все картинки, которые смог вспомнить самостоятельно, ему дается подсказка, где нужно выбрать из 48 картинок те 12, которые предъявлялись ранее. Каждое изображение, названное с подсказкой также оценивается в 1 балл. Отдельно считаются ложные узнавания, при которых пациент указывает на картинках с подсказкой те, которых не было в ранее предъявленных 12 предметах. Каждое ложное узнавание - 1 балл [115].

- тест рисования часов - испытуемому предлагается нарисовать круг на листе бумаги, расставить внутри круга цифры, как на циферблате часов, и указать стрелками заданное врачом время. Максимальный балл – 10: 5 баллов за рисование циферблата (замкнутый круг правильной формы, указаны все цифры, цифры внутри круга, имеют равные интервалы, правильное расположение 4 основных цифр), 5 баллов за расположение стрелок (правильное место начала и конца каждой стрелки, разная длина минутной и часовой стрелок) [116].
- тест на фонетическую речевую активность - испытуемому предлагается назвать за минуту как можно больше слов на букву Л. При проведении теста на семантическую речевую активность пациентам необходимо назвать как можно больше растений. Каждое слово оценивается в один балл, отдельно для тестов на семантическую и фонетическую речевую активность [117].

### 2.2.5. Оценка немоторных симптомов

Немоторные симптомы оценивались с помощью анкеты, которая включала в себя следующие вопросы (ответ “да” оценивался в 1 балл, ответ “нет” оценивался в 0 баллов):

1. Отмечали ли вы ухудшение (снижение) обоняния, не связанное с перенесенным Covid-19 в течение последнего года?
  - Да
  - Нет
2. Отмечаете ли вы сухость кожи, повышенную потливость в течение последнего года?
  - Да
  - Нет
3. Отмечаете ли вы “скачки” артериального давления в течение последнего года?
  - Да
  - Нет
4. Какие вы фиксировали самые низкие и высокие цифры артериального давления
 

Минимальные -	мм.рт.ст
максимальные -	мм.рт.ст.

5. Отмечаете ли вы склонность к запорам (стул менее 3 раз в неделю, регулярные затруднения при акте дефекации, ощущение неполного опорожнения кишечника) в течение последнего года?
  - Да
  - Нет
6. Есть ли у вас нарушения мочеиспускания (частые ночные походы в туалет, недержание мочи, учащенное мочеиспускание, задержка мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря)?
  - Да
  - Нет
7. Говорил ли вам кто-нибудь, что ночью вы кричите, бормочите, двигаетесь во сне?
  - Да
  - Нет
8. Отмечали ли вы, что сны стали более живыми и/или кошмарными?
  - Да
  - Нет

Для диагностики у пациентов ортостатической гипотензии проводилась ортостатическая проба (проба Шеллонга). После десятиминутного нахождения в положении лежа пациенту проводится механическим тонометром измерение артериального давления в горизонтальном положении. Затем пациента просят принять вертикальное положение, и через 5 минут в положении стоя ему повторно проводится измерение артериального давления. При снижении систолического артериального давления на 20 мм рт.ст. или диастолического давления на 10 мм рт.ст. в течение 5 минут после перехода из горизонтального в вертикальное положение диагностируется ортостатическая гипотензия [118].

## 2.3. Клинико-офтальмологическое исследование

Клинико-офтальмологическое обследование пациентов включало в себя сбор офтальмологических жалоб, офтальмологическое обследование, проведение визоконтрастометрии, исследование цветовосприятия, а также проведение оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ).

### 2.3.1. Оценка офтальмологических жалоб

Субъективные зрительные расстройства оценивались с помощью опросника офтальмологических жалоб при БП (на основе Visual Impairment Parkinson's Disease – Questionnaire) [110].

Таблица 6

Опросник зрительных нарушений при БП

1. Испытывали ли Вы следующие симптомы в течение последнего месяца?	да	нет
Жжение в глазах, ощущение «песка», инородного тела в глазах		
Покраснение и воспаление глаз		
Ощущение сухости в глазах или слезотечение		
<b>2. Отмечаются ли у вас следующие явления?</b>		
Иногда у меня двоится в глазах		
Мне трудно следить за быстро движущимся объектом		
Когда я начинаю читать, буквы кажутся размытыми, требуется время, чтобы сфокусироваться (даже в очках)		
Мне легче читать, когда один глаз закрыт		
Я стал быстрее уставать при чтении		
Слова плавают, движутся, прыгают по странице		
<b>3. Отмечаются ли у вас следующие явления?</b>		
Цвета стали казаться бледнее, чем раньше		
Стал хуже ориентироваться в темноте или в сумерках		
Я стал наткаться на людей или предметы		
Мне становится плохо при быстрой смене интенсивности света		
Мне тяжело читать текст на цветном и сером фоне		
В течение последних 3 месяцев я поменял очки, так как стал хуже видеть		
<b>4. Отмечаются ли у вас следующие явления?</b>		
Иногда мне кажется, что кто-то стоит за спиной или кто-то пробежал сзади или сбоку, хотя там никого нет		

Иногда я не правильно воспринимаю предметы (мне кажется, что рисунки на обоях – лица людей, шапка на стуле – кошка и т.д.)		
Иногда я вижу животных и/или людей, которые не являются реальными и легко исчезают		

Первый блок вопросов (3 вопроса) позволяет оценить состояние переднего отдела глазного яблока и заподозрить у пациента с БП наличие ССГ.

Вторая часть опросника (6 вопросов) позволяет выявлять у пациентов с БП наличие диплопии и глазодвигательных расстройств.

Третья и четвертая часть опросника состоит из вопросов, позволяющих предположить наличие у пациентов с БП патологии зрительного пути от сетчатки до корковых отделов головного мозга.

Последние три вопроса опросника отражают наличие у пациентов с БП психотических нарушений (экстракампильных феноменов, иллюзий, зрительных галлюцинаций), связанных с поражением зрительной коры и структур вентрального и дорзального зрительных путей.

Ответ “да” оценивался в 1 балл, ответ “нет” - в 0 баллов.

### 2.3.2. Общеофтальмологическое обследование

Визометрия - определение остроты зрения, основного количественного показателя способности к зрительному анализу размера, формы, структуры и ориентации рассматриваемого объекта в пространстве [119].

Для определения остроты зрения использовались таблицы Головина-Сивцева, содержащие 12 рядов знаков различной величины. Исследование пациентов проводилось монокулярно (без коррекции и с коррекцией аметропии) с расстояния 5 м. Показатель остроты зрения выражался в виде десятичной дроби - от 0,1 (при различении знаков только верхнего ряда) до 2,0 ед (при различении всех знаков нижнего, 12 ряда).

Пациентам также проводилась авторефрактометрия на приборе Торсон kr-1 (Япония). С помощью авторефрактометра оценивалась величина преломляющей способности линзы (сфера), которая необходима для коррекции аметропии (в диоптриях). Также измерялась оптическая сила цилиндрической линзы. В норме (в отсутствии астигматизма) показатель силы цилиндрической линзы должен быть равен 0.

Пациентам был проведен тест-подбор линз подходящей оптической силы для обеспечения максимально возможной остроты зрения - максимальной остроты корригируемого зрения (МОКЗ).

Исследование внутриглазного давления (ВГД) у пациентов проводилось на бесконтактном компьютеризированном офтальмологическом тонометре СТ-1Р Торсон (Япония). Голова пациента неподвижно фиксировалась на упорах прибора, после чего подавалась струя воздуха в область зрачка сначала в один, затем в другой глаз. Норма ВГД - от 12 до 22 мм.рт.ст.

Анализировались следующие показатели: монокулярная рефракция в единицах, максимальная острота зрения с оптической коррекцией в единицах, наличие и отсутствие астигматизма, а также уровень внутриглазного давления.

### **2.3.3. Оценка контрастной чувствительности**

Контрастная чувствительность представляет собой способность органа зрения различать минимальный контраст между двумя соседними участками поле зрения и дифференцировать их по яркости. Количественная оценка пространственной контрастной чувствительности проводится по различению черно-белых или цветных полос с плавным синусоидальным изменением яркости [119].

Для исследования пространственной контрастной чувствительности использовали программу «Зебра», версия 3.02 (с) «Астроинформ СПЕ» (Россия). Для определения порогового контраста в «Зебре» использовали черно-белые синусоидальные решетки. Ширина полос различна и она определяет пространственную частоту стимула и выражается в циклах/градус. В исследовании использовались решетки вертикальной ориентации с пространственными частотами от 0,5 до 16 цикл/град. Измерения проводили монокулярно от низких частот к высоким. Полосы различаются не только по пространственной частоте, но и по контрасту, который плавно изменяется 100% до 0%. На каждой пространственной частоте измерение начинали с предъявления решетки максимального контраста.

Измерения проводили в темноте, характеристики ноутбука при проведении исследования не корректировались. Экран располагался перпендикулярно линии взора пациента. Расстояние от глаз пациента до

экрана составляло 2,0 м. У пациентов с аметропией исследование проводилось с очковой коррекцией.

Испытуемый называл сторону экрана, где контрастность решеток была выше, используя слова “справа”, “слева” или “одинаково” в отсутствие различия в контрастности между правой и левой половиной экрана. Показания фиксировал врач нажатием правой, левой либо обеих клавиш мыши.

По результатам исследования строился график зависимости контрастной чувствительности от пространственной частоты стимула (пример исследования представлен на рис. 6).

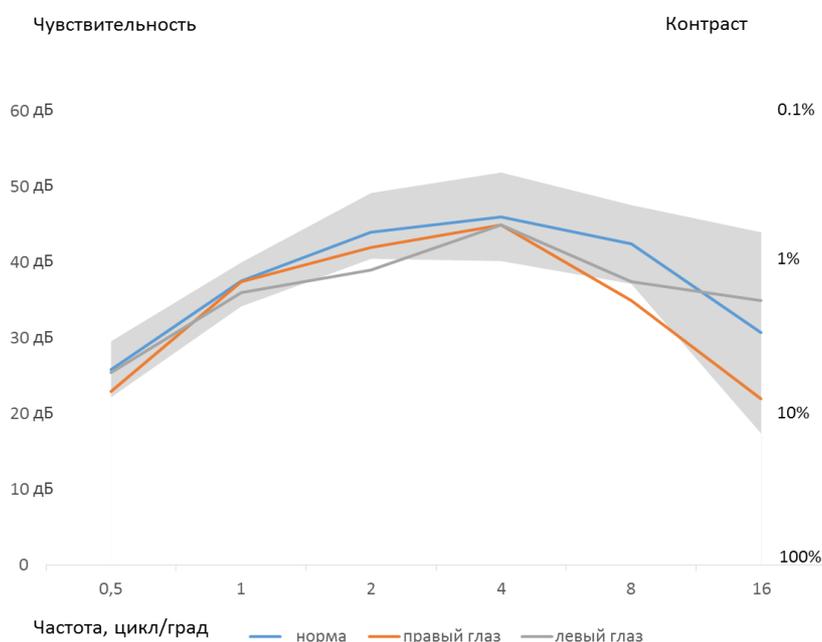


Рисунок 6. График зависимости контрастной чувствительности от пространственной частоты стимула.

В норме наибольшее значение ПКЧ наблюдается в диапазоне средних пространственных частот, порядка 4-5 циклов/градус. В области низких и высоких пространственных частот контрастная чувствительность понижается. Значения контрастной чувствительности в дБ выводились в таблице для каждой частоты (0,5, 1, 2, 4, 8, 16 цикл/град) и для каждого глаза (таблица 7).

Зависимость контрастной чувствительности от пространственной частоты  
стимула

Частота, цикл/град	0,5	1	2	4	8	16
Чувствительность OD, дБ	23	37,5	42	45	35	22
Чувствительность OS, дБ	25,5	36	39	45	37,5	35
Норма	25,87	37,56	44,06	46	42,5	30,75
Верхняя граница нормы	29,6	40	49,2	51,9	47,6	44
Нижняя граница нормы	22,2	34,2	40,5	40,2	37,2	17,4

### 2.3.4. Оценка цветовосприятия

Цветовое зрение – способность зрительной системы воспринимать и различать цвета и их оттенки. Для исследования цветовосприятия использовались полихроматические таблицы Е.Б. Рабкина. В этих таблицах на фоне, состоящем из кружков определенных цветов, расположены кружки других цветов, представляющие собой цифры, фигуры и полосы, различимые для людей с нормальным цветовым зрением. При нарушении цветового зрения фигуры и цифры не различаются. В рамках исследования, пациентам были продемонстрированы последовательно 27 таблиц. Результаты исследования представляют собой количество правильных ответов от 0 до 27.

### 2.3.5. Оценка оптической когерентной томографии

Оптическая когерентная томография (ОКТ) - наиболее информативный неинвазивный метод диагностики поражения сетчатки [81]. Визуализация сетчатки обеспечивается низкокогерентными лучами инфракрасного света и основана на возможности различных слоев сетчатки по-разному отражать световые волны. ОКТ обеспечивает высокое разрешение картинки и ее информативность сравнима с исследованием гистологических срезов сетчатки [120].

Обследование пациентов проводилось на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, Inc, Fremont, USA) монокулярно, в затемненной комнате. Пациент располагался неподвижно за прибором, прижимая лоб и

подбородок к лицевым упорам. Исследование занимало не более 4-5 минут.

С помощью стандартного протокола ONH/GCC OU Report оценивалась общая толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в микрометрах ( $\mu\text{m}$ ), а также толщина СНВС и слоя ГКС в верхнем и нижнем сегментах. Кроме того, в результате исследования был получен объем фокальных потерь ГКС (FLV), который отражает процент значимой потери КГС (%) и объем глобальных потерь ГКС (GLV), который характеризует среднюю потерю объема КГС (%). Примерный протокол исследования представлен на рисунке 7.

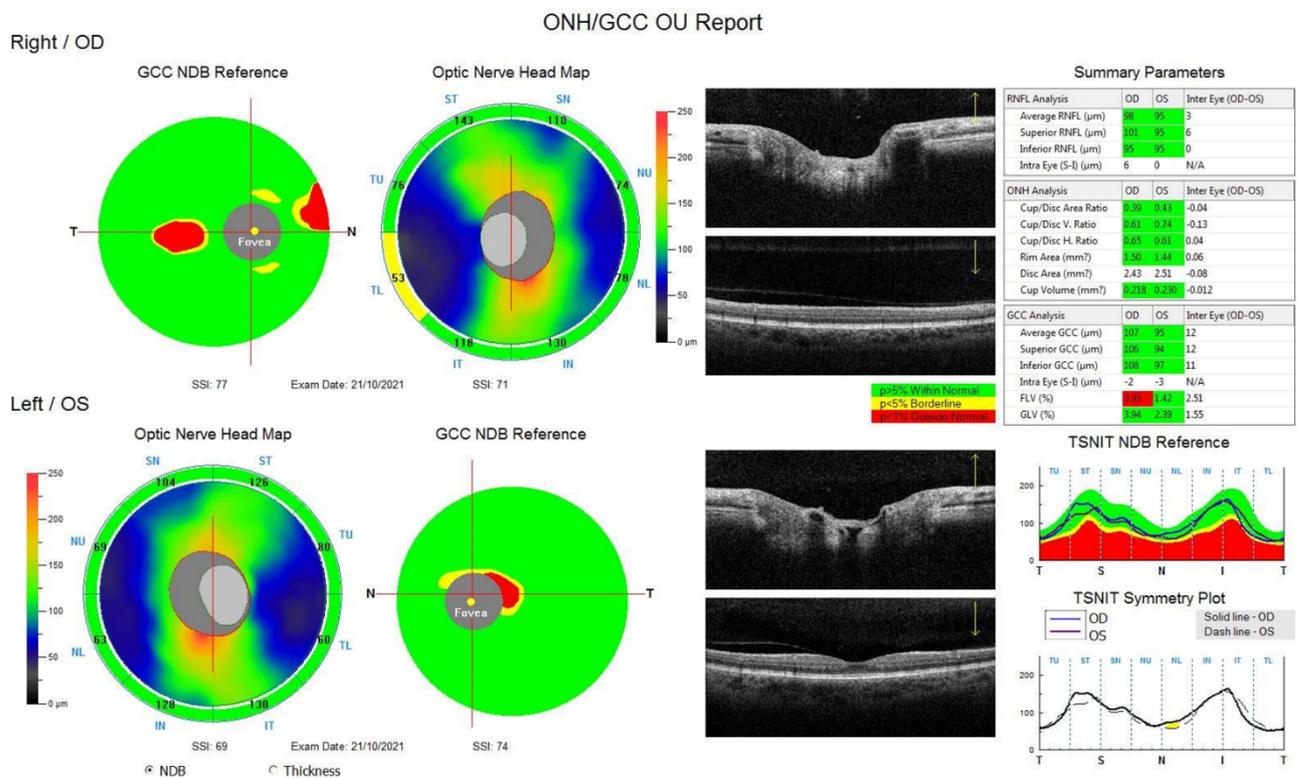


Рисунок 7. Результаты исследования ОКТ (протокол ONH/GCC OU Report).

Параметры СНВС ДЗН оценивались по протоколу Angio Disk Quick Vue. Оценивалась толщина СНВС в перипапиллярной области и плотность сосудов сетчатки по секторам (верхний, назальный, нижний, височный). В результате исследования были получены значения толщины СНВС в

области ДЗН в микрометрах ( $\mu\text{m}$ ). На рисунке 8 представлен примерный протокол исследования.

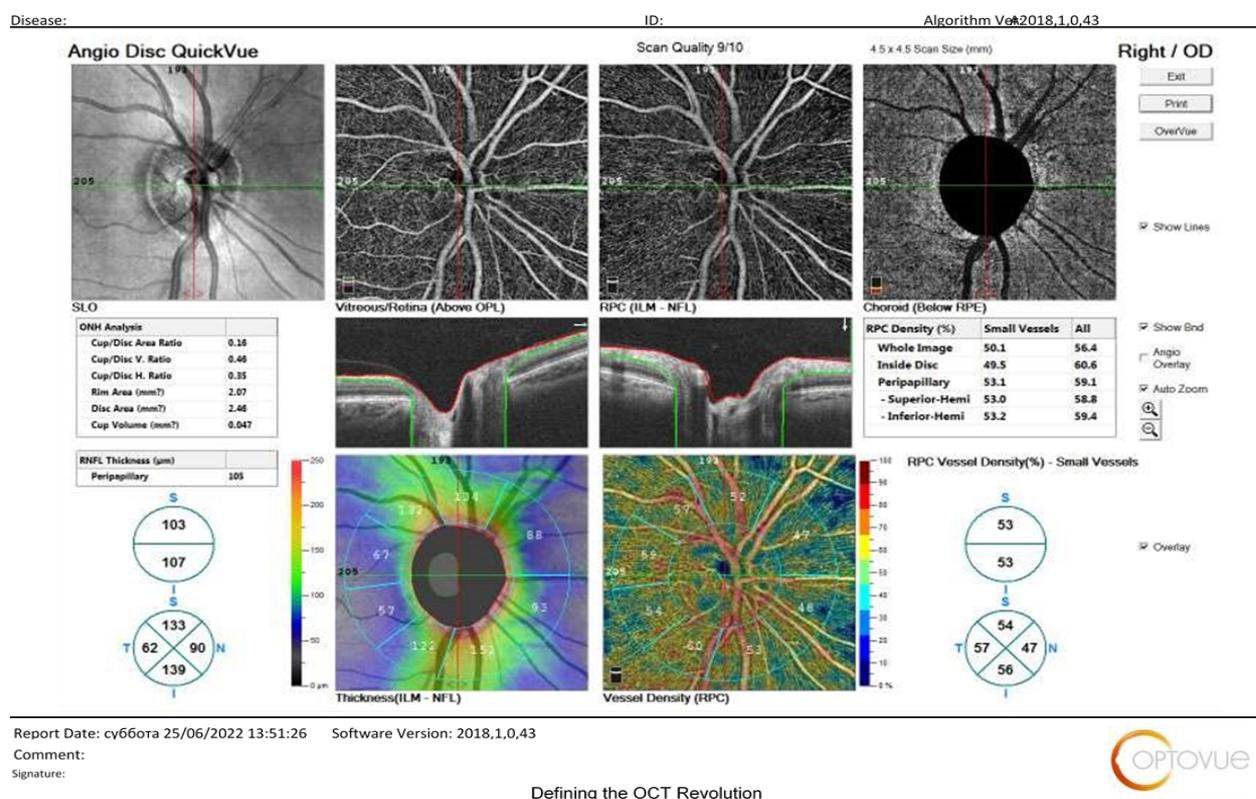


Рисунок 8. Результаты исследования ОКТ (протокол Angio Disc QuickVue).

## 2.4. Статистические методы исследования

Статистический анализ результатов исследования представлен спектром методов. Количественные показатели тестировались на соответствие нормальному распределению с помощью тестов Колмогорова-Смирнова (с коррекцией значимости по Лилефорс) и Шапиро-Уилка. Для характеристики совокупности данных для количественных показателей использовались среднее значений и стандартное отклонение, в случае соответствия распределения нормальному. Для характеристики категориальных показателей использовались значения частот и частностей (процентов).

Сравнение показателей между группами пациентов с болезнью Паркинсона и без нее проводилось с помощью критерия хи-квадрат для категориальных показателей, для количественных: с помощью t-критерия для независимых выборок в случае соответствия распределения

нормальному, и непараметрического критерия Манна-Уитни – в противном случае.

Для анализа взаимосвязей категориальных переменных использован инструментарий таблиц сопряженности, рассчитаны показатели относительного риска с 95% доверительным интервалом.

Для принятия решений использованы уровни значимости 0,05 и 0,01.

Расчеты осуществлены с использованием программного средства общего назначения MS Excel 2019 и статистический пакет SPSS версии 26.

## **Глава 3. Результаты проведенного исследования**

### **3.1. Анализ результатов опросника офтальмологических жалоб**

Офтальмологические жалобы, предъявляемые пациентами с БП, можно разделить на четыре группы (таблица 6):

- жалобы, предполагающие наличие патологии переднего отдела глазного яблока (первые 3 вопроса опросника);
- жалобы, предполагающие наличие патологии глазодвигательной системы (второй блок вопросов опросника - 6 вопросов);
- жалобы, предполагающие наличие патологии сетчатки (6 вопросов опросника);
- жалобы на наличие зрительных галлюцинозов (последние 3 вопроса опросника).

#### **3.1.1. Патология переднего отрезка глазного яблока**

К заболеваниям переднего отдела глазного яблока, наиболее часто возникающим у пациентов с болезнью Паркинсона, относится синдром сухого глаза (ССГ). Жалобы, указывающие на наличие ССГ, часто встречаются у лиц старше 50 лет, что связано с инволютивными изменениями слезопродукции. В результате анализа данных опросника, 56,5% исследуемых из группы контроля предъявляли хотя бы одну жалобу из первой части вопросов, касающихся ССГ. Среди пациентов с БП этот процент составил 73,6%, при этом статистически значимой разницы между этими показателями обнаружено не было ( $p=0,114$ ), что может объясняться небольшим размером выборки в группе контроля. Однако количество симптомов отличалось у пациентов с БП и группой контроля, так на все три вопроса положительно ответили 15 человек с БП (17,2%) и только один пациент из группы контроля (4,3%). В таблице 8 представлено количество человек, положительно ответивших на каждый из вопросов первой части опросника, а также среднее количество положительных ответов в группе симптомов ССГ, которое, как видно из таблицы, статистически значимо выше у пациентов с БП.

Первый блок вопросов опросника офтальмологических жалоб при БП  
(патология переднего отдела глазного яблока)

Офтальмологические жалобы пациентов	БП (n=87)	Без БП (n=23)	p
Жжение в глазах, ощущение «песка», инородного тела в глазах, количество пациентов (%)	35 (40,2%)	7 (30,4%)	0,390
Покраснение и воспаление глаз, количество пациентов (%)	34 (39,1%)	4 (17,4%)	0,052
Ощущение сухости в глазах или слезотечение, количество пациентов (%)	51 (58,6%)	9 (39,1%)	0,095
<b>Среднее количество положительных ответов в группе симптомов ССГ, М±σ</b>	1,38 ± 1,06	0,87 ± 0,92	<b>0,04</b>

Следует отметить, что наличие и выраженность симптомов ССГ у пациентов с БП не зависела от пола ( $p=0,179$ ), возраста ( $p=0,356$ ), наличия ГБ ( $p=0,734$ ), СД ( $p=0,976$ ), продолжительности БП ( $p=0,300$ ), выраженности брадикинезии ( $p=0,298$ ), тремора ( $p=0,553$ ), ригидности ( $p=0,904$ ), стороны дебюта ( $p=0,913$ ), наличия поструральной неустойчивости ( $p=0,211$ ), стадии по Хен и Яр ( $p=0,146$ ), темпа прогрессирования заболевания ( $p=0,149$ ), наличия психотических нарушений ( $p=0,248$ ) и РПБДГ ( $p=0,183$ ), когнитивного статуса ( $p>0,05$ ), нарушения обоняния ( $p=0,891$ ) и терморегуляции ( $p=0,810$ ), наличия ортостатической гипотензии ( $p=0,130$ ), лабильности АД ( $p=0,112$ ), нарушения работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ( $p=0,824$ ) и мочеполовой системы (МПС) ( $p=0,490$ ). Кроме того, на наличие и выраженность симптомов ССГ не влиял выбор противопаркинсонического препарата ( $p=0,597$ ), а также эквивалентная доза леводопы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, более 70% пациентов с БП предъявляют жалобы на покраснение, жжение, ощущение сухости, слезотечение или воспаление глаз, что выше, чем в контрольной группе. Жалобы у пациентов с БП более многочисленные, а симптомы более выраженные.

### 3.1.2. Патология глазодвигательной системы

Согласно результатам опросника, пациенты без БП практически не предъявляли жалоб на глазодвигательные нарушения и двоение в глазах.

Жалобы пациентов без БП носили неспецифический характер, например, 8 человек стали быстрее уставать при чтении, а 5 человек отмечали, что вначале чтения буквы кажутся размытыми, что может быть связано с возрастными изменениями и пресбиопией. В противоположность этому двоение в глазах отмечали 34,5% пациентов с БП (таблица 9).

Таблица 9

Второй блок вопросов опросника офтальмологических жалоб при БП  
(глазодвигательные нарушения)

<b>Офтальмологические жалобы пациентов</b>	<b>БП (n=87)</b>	<b>Без БП (n=23)</b>	<b>p</b>
Иногда у меня двоится в глазах, количество пациентов (%)	30 (34,5%)	0 (0,0%)	<b>0,010</b>
Мне трудно следить за быстро движущимся объектом, количество пациентов (%)	18 (20,7%)	0 (0,0%)	<b>0,017</b>
Когда я начинаю читать, буквы кажутся размытыми, требуется время, чтобы сфокусироваться (даже в очках), количество пациентов (%)	43 (49,4%)	5 (21,7%)	<b>0,017</b>
Мне легче читать, когда один глаз закрыт, количество пациентов (%)	12 (13,8%)	0 (0,0%)	0,059
Я стал быстрее уставать при чтении, количество пациентов (%)	50 (57,5%)	8 (34,8%)	0,053
Слова плавают, движутся, прыгают по странице, количество пациентов (%)	10 (11,5%)	1 (4,3%)	0,310
<b>Среднее количество положительных ответов в группе глазодвигательных нарушений, M±σ</b>	1,95 ± 1,74	0,61 ± 0,84	<b>&lt;0,0001</b>

Пациенты с БП описывали кратковременное двоение при переводе взгляда в сторону, а также при конвергенции (фиксации взгляда на близко расположенном предмете). При неврологическом осмотре, парез глазодвигательных мышц отмечался только у одного пациента (врожденный парез наружной прямой мышцы глаза). У всех остальных пациентов отмечалось только некоторое замедление саккад.

Почти половина пациентов с БП (49,4%) отметили, что, когда они начинают читать, буквы кажутся размытыми и требуется время чтобы

сфокусироваться (даже в очках), что может указывать на нарушение вергентных движений глаз у пациентов с БП.

Наличие глагодвигательных нарушений не зависело от пола ( $p=0,851$ ), возраста ( $p=0,348$ ), продолжительности БП ( $p=0,141$ ), выраженности тремора ( $p=0,077$ ), ригидности ( $p=0,058$ ), стороны дебюта ( $p=0,988$ ), наличия постуральной неустойчивости ( $p=0,080$ ), стадии по Хен и Яр ( $p=0,146$ ), темпа прогрессирования заболевания ( $p=0,146$ ), наличия РПБДГ ( $p=0,344$ ), когнитивного статуса ( $p>0,05$ ), нарушения обоняния ( $p=0,387$ ) и терморегуляции ( $p=0,840$ ), наличия ортостатической гипотензии ( $p=0,141$ ), лабильности АД ( $p=0,514$ ), нарушения ЖКТ ( $p=0,063$ ) и МПС ( $p=0,831$ ).

На наличие диплопии не влиял выбор противопаркинсонического препарата ( $p=0,184$ ).

При этом у пациентов с диплопией была выше эквивалентная доза леводопы: у пациентов без диплопии -  $522,81 \pm 292,93$  мг в сутки, у пациентов с диплопией -  $678,33 \pm 326,87$  мг в сутки ( $p = 0,034$ ). Однако наличие диплопии у пациентов с БП зависело от выраженности брадикинезии ( $p=0,026$ ), чем и объясняется более высокая доза леводопы у данной категории пациентов.

Кроме того, двоение в глазах зависит от наличия психотических нарушений ( $p=0,036$ ). При этом интересно, что наличие экстракампильных феноменов не влияло на наличие диплопии ( $p=0,199$ ), тогда как у 62,5% пациентов с иллюзиями ( $p=0,009$ ) и у 70% пациентов с истинными зрительными галлюцинациями ( $p=0,012$ ) отмечалось двоение в глазах.

Несмотря на то, что довольно высокий процент пациентов с БП имеют жалобы на двоение в глазах, только 12 человек (13,8%) отметили, что им легче читать, когда один глаз закрыт. При этом, одна пациентка из 12 жалоб на двоение не предъявляла, а при обследовании была выявлена выраженная миопия на один глаз. У 9 пациентов при осмотре отмечалась выраженная постуральная неустойчивость, у 5 из них - истинные зрительные галлюцинации. Следует отметить, что наличие жалобы «мне легче читать, когда один глаз закрыт» коррелировало с выраженностью брадикинезии ( $p=0,013$ ), наличием и выраженностью постуральной неустойчивости ( $p=0,01$ ), наличием и выраженностью психоза и галлюциноза ( $p=0,04$ ), а также стадией по Хен и Яр ( $p=0,026$ ).

### 3.1.3. Патология сетчатки, зрительных путей и корковых отделов головного мозга

Третья и четвертая группа вопросов опросника направлена на выявление у пациентов с БП снижения остроты зрения, нарушение цветовой и контрастной чувствительности, а также зрительного галлюциноза (ЗГ) (таблица 10).

Таблица 10

Третий и четвертый блоки вопросов опросника офтальмологических жалоб при БП (патология сетчатки, зрительных путей и корковых отделов головного мозга)

Офтальмологические жалобы пациентов	БП (n=87)	Без БП (n=23)	p
Цвета стали казаться бледнее, чем раньше, количество пациентов (%)	8 (9,2%)	0 (0,0%)	0,131
Стал хуже ориентироваться в темноте или в сумерках, количество пациентов (%)	35 (40,2%)	3 (13,0%)	<b>0,015</b>
Я стал натекаться на людей или предметы, количество пациентов (%)	11 (12,6%)	0 (0,0%)	0,074
Мне становится плохо при быстрой смене интенсивности света, количество пациентов (%)	11 (12,6%)	2 (8,7%)	0,602
Мне тяжело читать текст на цветном и сером фоне, количество пациентов (%)	18 (20,7%)	0 (0,0%)	<b>0,017</b>
В течение последних 3 месяцев я поменял очки, так как стал хуже видеть, количество пациентов (%)	31 (35,6%)	5 (21,7%)	0,207
Иногда мне кажется, что кто-то стоит за спиной или кто-то пробежал сзади или сбоку, хотя там никого нет, количество пациентов (%)	41 (47,1%)	3 (13,0%)	<b>0,003</b>
Иногда я не правильно воспринимаю предметы (мне кажется, что рисунки на обоях – лица людей, шапка на стуле – кошка и т.д.), количество пациентов (%)	16 (18,4%)	1 (4,3%)	0,098
Иногда я вижу животных и/или людей, которые не являются реальными и легко исчезают, количество пациентов (%)	10 (11,5%)	0 (0,0%)	0,088

Среднее количество положительных ответов в группе патологии сетчатки, зрительных путей и корковых отделов головного мозга, $M \pm \sigma$	$2,07 \pm 1,99$	$0,78 \pm 0,90$	<b>0,002</b>
---	-----------------	-----------------	--------------

Согласно результатам опросника, 40,2% пациентов с БП отметили, что стали хуже ориентироваться в темноте или сумерках, в группе контроля этот процент был статистически значимо ниже ( $p=0,015$ ).

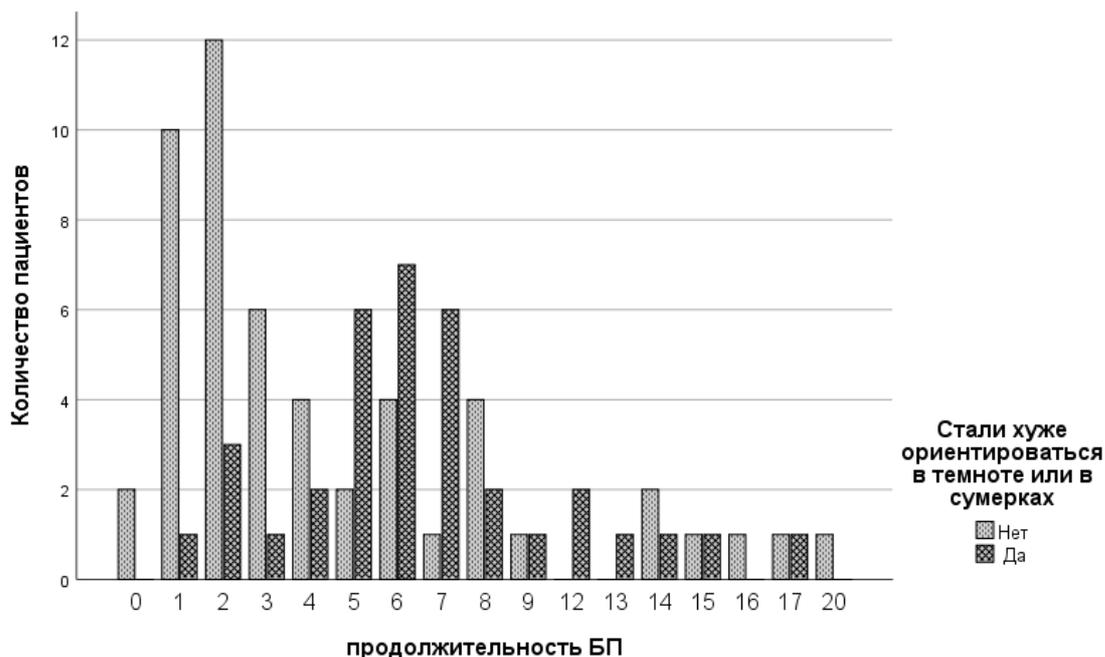


Рисунок 9. График зависимости количества пациентов с жалобами на нарушение зрения в вечернее и ночное время и продолжительностью БП.

На графике зависимости количества пациентов с жалобами на нарушение зрения в вечернее и ночное время и продолжительностью БП видно, что до 5 лет от начала заболевания подобная жалоба встречается относительно редко (только у 17,1% пациентов), тогда как после 5 лет от начала заболевания, более 60% пациентов с БП предъявляет подобную жалобу ( $p=0,023$ ) (рисунок 9).

Кроме того, подобная жалоба встречается только у 15% пациентов на первой стадии БП и 26,9% пациентов на 2 стадии, тогда как на 3 стадии заболевания трудности при перемещении в темноте и сумерках возникают у 60% пациентов ( $p=0,002$ ).

52 пациентам с БП было проведено исследование остроты зрения. Как видно из таблицы 15 острота зрения у пациентов с жалобами на

трудности в темноте и сумерках и пациентов с БП без подобных жалоб не отличается, однако, отмечается существенная разница в возможностях очковой коррекции. Так, максимальная острота зрения у пациентов с вышеуказанной жалобой статистически значимо ниже (таблица 11).

Нарушения контрастной чувствительности у этой категории больных выявлено не было.

Таблица 11

### Результаты визометрии

Исследуемый параметр	Сторона	Стали хуже ориентироваться в темноте или в сумерках		p
		Нет n=33	Да n=19	
Острота зрения, М±σ	OD	0,51 ± 0,33	0,50 ± 0,35	0,811
МОКЗ, М±σ	OD	0,88 ± 0,19	0,74 ± 0,26	0,062
Острота зрения, М±σ	OS	0,54 ± 0,33	0,60 ± 0,35	0,540
МОКЗ, М±σ	OS	0,89 ± 0,20	0,75 ± 0,27	<b>0,049</b>

11 пациентов с БП (12,6%) отметили, что стали наткаться на людей и предметы, подобной жалобы не было ни у одного человека из контрольной группы (таблица 14). Интересно, что все 11 человек стали хуже ориентироваться в темноте или сумерках, что дает нам основание предполагать возможные общие механизмы, лежащие в основе этих двух симптомов.

Жалоба “стал наткаться на людей и предметы” характерна только для пациентов на 3 и 4 стадии заболевания, когда, по мере прогрессирования болезни, присоединяется поструральная неустойчивость и зрительно-пространственные нарушения.

Пациентам с БП было проведено нейропсихологическое тестирование, результаты которого представлены в таблице 12.

Таблица 12

## Результаты нейропсихологического тестирования

Когнитивный тест	Стали хуже ориентировать в темноте или в сумерках		Стали наткаться на людей или предметы	
	Нет n=40	Да n=23	Нет n=52	Да n=11
MoCA, Балл, M±σ	26,03 ± 2,655	26,13 ± 2,564	26,23 ± 2,624	25,27 ± 2,453
	p=0,892		p=0,261	
Тест рисования часов, балл, M±σ	9,10 ± 1,236	8,52 ± 1,620	9,23 ± 1,148	7,27 ± 1,421
	p=0,170		<b>p&lt;0,001</b>	
Фонетическая речевая активность, балл, M±σ	11,13 ± 4,262	10,43 ± 3,273	11,06 ± 4,056	10,00 ± 3,194
	p=0,620		p=0,471	
Семантическая речевая активность, балл, M±σ	18,18 ± 4,523	16,78 ± 4,908	18,08 ± 4,665	15,73 ± 4,429
	p=0,261		p=0,086	
Тест на запоминание 12 картинок, балл, M±σ	7,78 ± 2,380	7,30 ± 2,032	7,77 ± 2,298	6,82 ± 1,940
	p=0,351		p=0,240	

По результатам тестирования, пациенты которые стали наткаться на людей или предметы, значительно хуже выполняли тест рисования часов, что говорит о зрительно-пространственных нарушениях у данной категории больных.

20,7% пациентов с БП отметили, что им стало сложнее читать текст на цветном и сером фоне, при том, что данная жалоба отсутствовала у всех исследуемых из контрольной группы. Это нарушение может быть связано со снижением остроты зрения. Результаты визометрии представлены в таблице 13.

Таблица 13

## Результаты визометрии

Исследуемый параметр	Сторона	Тяжело читать текст на цветном и сером фоне		p
		Нет n=39	Да n=13	
Острота зрения, M±σ	OD	0,57 ± 0,33	0,32 ± 0,28	<b>0,012</b>
МОГЗ, M±σ	OD	0,87 ± 0,20	0,71 ± 0,26	<b>0,034</b>
Острота зрения, M±σ	OS	0,62 ± 0,34	0,39 ± 0,29	<b>0,013</b>
МОГЗ, M±σ	OS	0,86 ± 0,22	0,77 ± 0,27	0,239

### 3.1.3.1. Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона

Отдельно следует рассмотреть психотические нарушения у пациентов с БП. На основании результатов опросника тот или иной вид ЗГ отмечался у 50,6% с БП, тогда как в группе контроля только у 3 человек (13%) ( $p=0,01$ ). Среди психотических нарушений при БП наиболее часто отмечались жалобы на наличие экстракампильных феноменов (почти у половины пациентов с БП), иллюзии были выявлены у 18,4% пациентов, а истинные зрительные галлюцинации - у 11,5% пациентов (таблица 14). Следует отметить, что в группе контроля истинных зрительных галлюцинаций не было ни у одного из исследуемых, тогда как экстракампильные нарушения отмечались у троих. Необходимо дальнейшее наблюдение за этими пациентами в связи с тем, что наличие феноменов прохождения и присутствия может быть одним из продромальных симптомов синуклеинопатии (БП и деменции с тельцами Леви). У одной пациентки из группы контроля помимо экстракампильных феноменов были выявлены иллюзии (неправильное восприятие предметов).

Средний возраст пациентов с ЭКФ при БП составил  $64,41 \pm 9,35$  лет, при этом ЭКФ встречались во всех возрастных группах примерно с одинаковой частотой (31,7% случаев ЭКФ был выявлен до 60 лет, 36,6% случаев в возрасте 60-70 лет, 31,7% в возрасте 70-80 лет). Соотношение полов также было примерно одинаковым (53,7% женщин, 46,3% мужчин).

Как видно на рисунке 10, ЭКФ появляются у пациентов в первые годы от начала заболевания и характерны для пациентов с любой продолжительностью болезни. В нашем исследовании, все пациенты с БП после 12 лет от начала заболевания указывали на наличие ЭКФ.

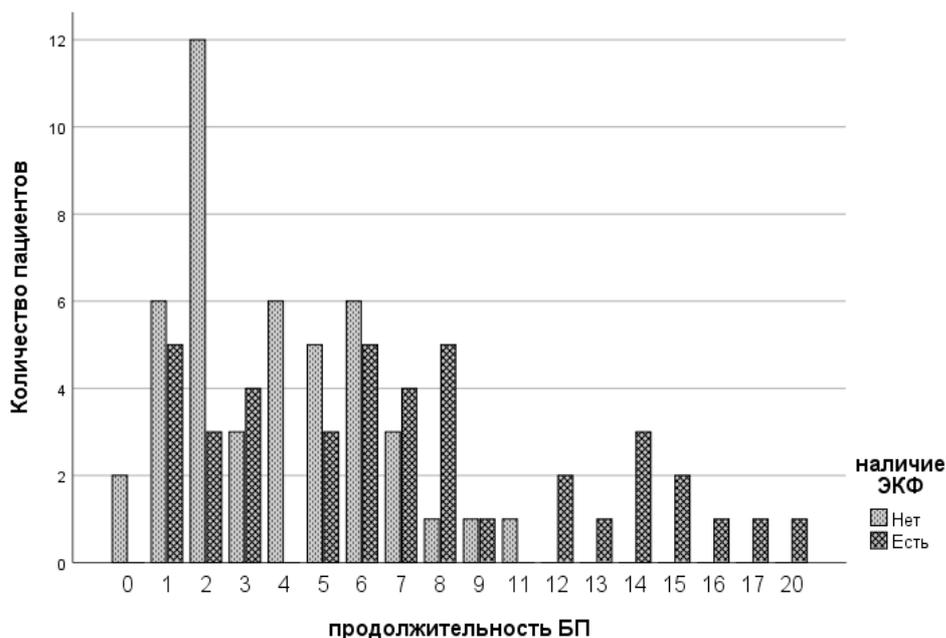


Рисунок 10. График зависимости количества пациентов с жалобами на наличие ЭКФ и продолжительностью БП.

Средний возраст пациентов с иллюзиями при БП составил  $67,69 \pm 6,94$  лет (женщин - 50%, мужчин - 50%). При этом частота встречаемости иллюзий увеличивается с возрастом, так только 3 человека (18,8%) до 60 лет отмечали наличие иллюзий, тогда как в возрасте между 60 и 70 годами иллюзии были выявлены у 6 человек (37,5%), а после 70 лет - у 7 человек (43,8%).

Как видно на рисунке 11, который показывает количество пациентов с иллюзиями у пациентов с различной продолжительностью болезни, иллюзии могут появиться у пациентов в начале заболевания, но чаще (в 62,5% случаев) встречаются после 5 лет от начала болезни.

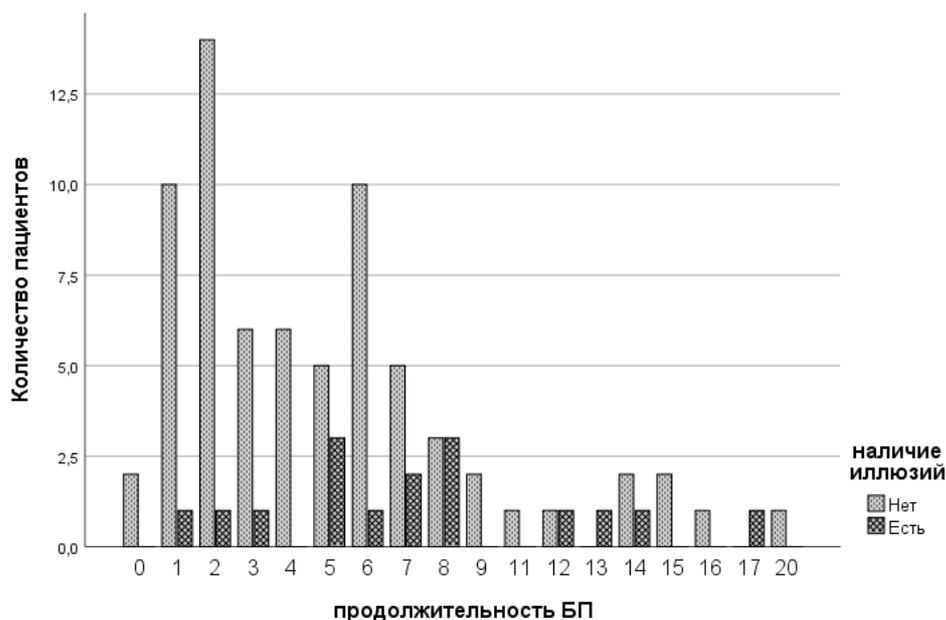


Рисунок 11. График зависимости количества пациентов с жалобами на наличие иллюзий и продолжительностью БП.

ИЗГ отмечались у 10 пациентов с БП из 87 обследованных (11,5%). Средний возраст пациентов составил  $66,60 \pm 6,29$  (мужчин - 60%, женщин - 40%). ИЗГ редко встречаются у пациентов до 60 лет, в нашем исследовании только у 2 человек (20%), тогда как в возрасте 60-70 лет - у 4 человек (40%) и у лиц старше 70 лет также у 4 человек (40%).

Как видно на рисунке 12, представляющим собой график зависимости наличия ИЗГ от продолжительности заболевания, в основном ИЗГ развиваются у пациентов с БП после 7 лет от начала заболевания. В нашем случае, лишь у одного из исследуемых ИЗГ отмечались спустя 5 лет от начала заболевания. Кроме того, на графике видно, что спустя 15 и 20 лет от начала заболевания далеко не все пациенты отмечают наличие ИЗГ.

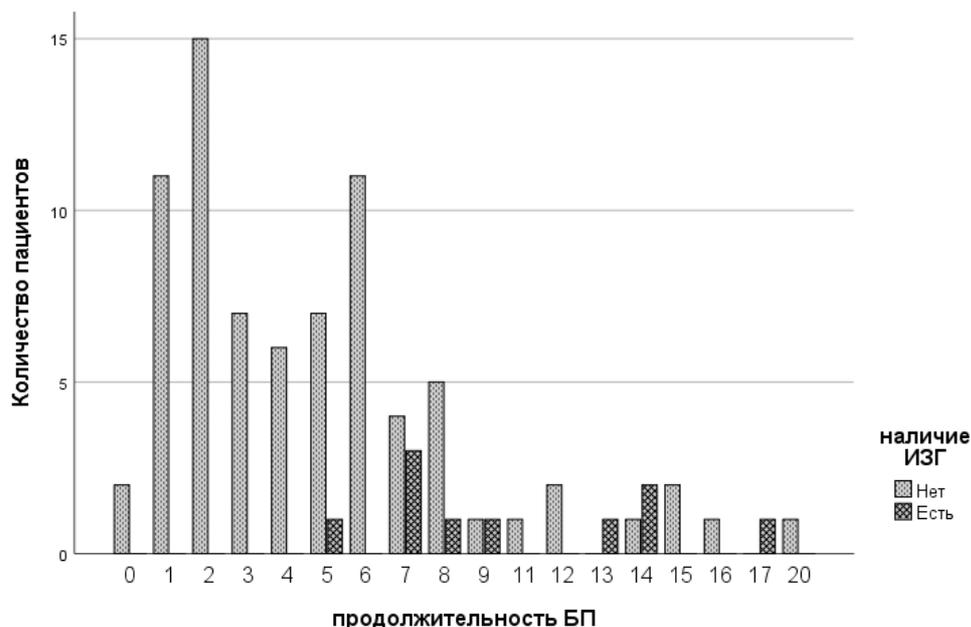


Рисунок 12. График зависимости количества пациентов с жалобами на ИЗГ и продолжительностью БП.

Следует отметить, что риск развития ИЗГ у пациентов с иллюзиями в 17,63 раза выше (ДИ 95% 3,85-80,67,  $p < 0,001$ ).

Вероятность развития ЗГ не зависит от формы БП, а также от стороны дебюта заболевания ( $p > 0,05$ ).

Прогностически важным симптомом БП является постуральная неустойчивость (ПН), которая является необходимым критерием для оценки прогрессирования БП, а наличие ПН является ключевым фактором для определения стадии заболевания. Наличие ПН было выявлено у 68,3% пациентов с ЭКФ, 87,5% пациентов с иллюзиями и у 90% пациентов с ИЗГ (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

Важное значение для пациентов имеет темп прогрессирования БП, который оценивается по времени достижения третьей стадии по шкале Хен и Яра (появления ПН). Как видно из таблицы 14, наличие ЗГ, особенно ЭКФ, больше характерно для пациентов с умеренным и медленным темпом прогрессирования заболевания.

## Зависимость развития ЗГ от темпов прогрессирования БП

темп прогрессирования	ЭКФ n=28	Иллюзии n=14	ИЗГ n=9
быстрый темп прогрессирования, n=9	4 (14,3%)	3 (21,4%)	1 (11,1%)
умеренный темп прогрессирования, n=23	15 (53,6%)	7 (50,0%)	4 (44,4%)
медленный темп прогрессирования, n=9	9 (32,1%)	4 (28,6%)	4 (44,4%)
Всего 41 человек	<b>p=0,036</b>	p=0,753	p=0,169

Пациентам, участвующим в исследовании, было проведено тестирование когнитивной сферы, результаты которого представлены в таблице 20. Как видно из таблицы, у пациентов с ЭКФ результаты тестирования были незначительно хуже, чем у пациентов без ЭКФ, наибольшие различия были в тестах на семантическую речевую активность и тест на запоминание 12 картинок. Следует отметить, что нормальным результатом в тесте на семантическую речевую активность считается 16 баллов (у пациентов с ЭКФ -  $16,17 \pm 4,489$ ), а на запоминание картинок - 6 (у пациентов с ЭКФ -  $6,76 \pm 2,149$ ). Для пациентов с иллюзиями характерны более выраженные нарушения зрительно-пространственных функций, которые отражаются на результатах МоСа и для которых характерны выраженные ошибки в тесте рисования часов. Как и предполагалось, ИЗГ связаны с выраженным когнитивным снижением по всем тестам (таблица 15).

Таблица 15

## Результаты нейропсихологического тестирования

Когнитивный тест	ЭКФ		иллюзии		ИЗГ	
	Нет n=34	Есть n=29	Нет n=50	Есть n=13	Нет n=56	Есть n=7
МоСа, Балл, M±σ	26,56 ± 2,798	25,48 ± 2,262	26,42 ± 2,500	24,69 ± 2,626	26,39 ± 2,469	23,43 ± 2,225
	p=0,063		p=0,030		p=0,005	
Тест рисования часов, балл, M±σ	9,15 ± 1,306	8,59 ± 1,476	9,18 ± 1,063	7,77 ± 1,964	9,07 ± 1,277	7,43 ± 1,618

	p=0,066		p=0,010		p=0,004	
Фонетическая речевая активность, балл, M±σ	11,47 ± 3,422	10,17 ± 4,384	11,24 ± 3,761	9,46 ± 4,332	11,29 ± 3,789	7,57 ± 3,552
	p=0,050		p=0,132		p=0,014	
Семантическая речевая активность, балл, M±σ	18,94 ± 4,512	16,17 ± 4,489	18,00 ± 4,625	16,38 ± 4,840	18,27 ± 4,300	12,86 ± 5,113
	p=0,011		p=0,260		p=0,017	
Тест на запоминание 12 картинок, балл, M±σ	8,32 ± 2,114	6,76 ± 2,149	7,90 ± 2,306	6,46 ± 1,664	7,82 ± 2,281	5,86 ± 900
	p=0,007		p=0,032		p=0,009	

Наличие ЗГ в нашем исследовании не зависело от назначенной терапии. Большая часть пациентов с ЭКФ и иллюзиями принимали комбинированную терапию, получая одновременно агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) и препараты леводопы. Отсутствие пациентов с ИЗГ, принимающих только АДР объясняется тем, что у 90% пациентов с ИЗГ имеются постуральные нарушения, предполагающие назначение леводопы. Лечение пациентов с БП и ЗГ представлено в таблице 16.

Таблица 16

#### Влияние противопаркинсонической терапии на развитие ЗГ

лечение	ЭКФ n=41	Иллюзии n=16	ИЗГ n=10
агонисты дофаминовых рецепторов n=30	10 (24,4%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)
препараты леводопы, n=24	12 (29,3%)	4 (25,0%)	4 (40,0%)
комбинированная терапия, n=33	19 (46,3%)	10 (62,5%)	6 (60,0%)
Всего 87 человек	p=0,148	p=0,052	p=0,050

52 пациентам с БП было проведено офтальмологические обследование, включающее в себя визометрию, авторефрактометрию, исследование цветовосприятия и контрастной чувствительности, а также проведение ОКТ. Средний возраст пациентов составил  $65,96 \pm 7,54$  (женщин 53,8%, мужчин 46,2%).

Результаты визометрии у пациентов с ЗГ представлены в таблице 17.

## Результаты визометрии

Исследуемый параметр	ЭКФ		Иллюзии		ИЗГ	
	Нет n=29	Да n=23	Нет n=40	Да n=12	Нет n=47	Да n=5
Острота зрения OD, M±σ	0,51 ± 0,35	0,51 ± 0,32	0,59 ± 0,33	0,26 ± 0,20	0,53 ± 0,34	0,35 ± 0,25
	p=0,875		p=0,003		p=0,168	
Острота зрения OS, M±σ	0,55 ± 0,35	0,58 ± 0,33	0,60 ± 0,34	0,44 ± 0,31	0,57 ± 0,34	0,55 ± 0,36
	p=0,731		p=0,013		p=0,660	

Как видно из таблицы, статистически значимые изменения остроты зрения наблюдались у пациентов только с иллюзиями, тогда как у пациентов с ЭКФ острота зрения снижена не была, а у пациентов с ИЗГ острота зрения снижена, но не значимо ( $p > 0,05$ ).

При исследовании цветовосприятия, выраженное снижение отмечается у пациентов с наличием иллюзий, в большей степени справа. Результаты исследования представлены в таблице 18. Следует отметить, что результаты исследования цветовосприятия у пациентов с ИЗГ не учитывались, в связи с малым количеством исследуемых.

## Результаты исследования цветовосприятия

Исследуемый параметр	ЭКФ		Иллюзии	
	Нет n=21	Да n=15	Нет n=30	Да n=6
Оценка цветовосприятия OD, количество правильных ответов, M±σ	24,71 ± 3,12	23,93 ± 3,15	24,83 ± 2,83	22,17 ± 3,74
	p=0,212		p=0,028	
Оценка цветовосприятия OS, количество правильных ответов, M±σ	25,14 ± 2,37	24,87 ± 1,41	25,13 ± 2,03	24,50 ± 1,98
	p=0,167		p=0,355	

Кроме того, только у пациентов с иллюзиями были выявлены выраженные нарушения контрастной чувствительности на оба глаза. Результаты исследования представлены в таблице 19.

## Результаты визоконтрастометрии

Исследуемый параметр	Пространственная частота Цикл/град	Исследуемый глаз	Наличие иллюзий		p
			Нет (n=27)	Есть (n=5)	
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	0,5	OD	26,91 ± 4,48	24,90 ± 2,01	0,498
		OS	24,76 ± 4,34	28,30 ± 2,49	0,060
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	1	OD	34,44 ± 7,02	36,40 ± 4,39	0,637
		OS	36,82 ± 4,62	38,80 ± 2,17	0,159
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	2	OD	43,43 ± 4,40	37,60 ± 6,66	0,068
		OS	42,43 ± 3,36	41,00 ± 4,26	0,480
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	4	OD	44,09 ± 4,76	37,50 ± 3,35	<b>0,006</b>
		OS	43,67 ± 5,80	36,10 ± 6,66	<b>0,037</b>
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	8	OD	38,43 ± 6,20	28,00 ± 6,37	<b>0,005</b>
		OS	38,20 ± 6,36	27,40 ± 6,73	<b>0,006</b>
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	16	OD	26,44 ± 9,42	16,60 ± 7,24	<b>0,033</b>
		OS	26,63 ± 9,20	17,90 ± 6,11	<b>0,040</b>

Таким образом, у пациентов с ЭКФ не было выявлено снижения остроты зрения и контрастной чувствительности, а также нарушения цветовосприятия.

В связи с малым размером выборки у пациентов с ИЗГ, трудно говорить о наличии нарушения остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности у данной категории больных.

Для пациентов с иллюзиями характерно выраженное снижение остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности. Важно отметить, что при том, что острота зрения у пациентов с иллюзиями значительно снижена на оба глаза, но она в значительной мере поддается оптической коррекции (таблица 20). Возможность коррекции линзами указывает на то, что в первую очередь страдает оптическая система у пациентов с иллюзиями, а не сетчатка и зрительные пути.

## Результаты визометрии

Исследуемый параметр	Сторона	Наличие иллюзий		p
		Нет n=30	Да n=12	
Острота зрения, М±σ	OD	0,59 ± 0,33	0,26 ± 0,20	<b>0,003</b>
МОГЗ, М±σ	OD	0,88 ± 0,20	0,68 ± 0,24	0,171
Острота зрения, М±σ	OS	0,60 ± 0,34	0,44 ± 0,31	<b>0,013</b>
МОГЗ, М±σ	OS	0,86 ± 0,24	0,77 ± 0,21	0,108

Пациентам со ЗГ была проведена ОКТ сетчатки. При этом для пациентов с иллюзиями не характерны изменения сетчатки, выявляемые с помощью ОКТ ( $p > 0,05$ ). Учитывая то, что пациенты с ИЗГ имеют развернутую стадию БП, а также когнитивные нарушения, в рамках исследования только двоим пациентам удалось провести исследование ОКТ. Результаты столь малой выборки не рассматривались.

По результатам ОКТ у пациентов с ЭКФ отмечалось выраженное, статистически значимое, истончение СНВС, преимущественно в верхнем сегменте, что говорит о вовлечении сетчатки в нейродегенеративный процесс у данной категории пациентов. Результаты ОКТ представлены в таблице 21.

## Результаты ОКТ

Исследуемый параметр	OD			OS		
	ЭКФ (n=25)	Без ЭКФ (n=19)	p	ЭКФ (n=26)	Без ЭКФ (n=18)	p
Толщина СНВС, общая, μм, М±σ	91,74 ± 13,20	96,52 ± 9,73	0,192	93,50 ± 8,84	96,00 ± 8,22	0,345
Толщина СНВС, верхний сегмент, μм, М±σ	92,32 ± 12,23	99,16 ± 10,27	<b>0,030</b>	95,11 ± 8,89	100,96 ± 9,37	<b>0,015</b>
Толщина СНВС, нижний сегмент, μм, М±σ	90,32 ± 17,73	93,84 ± 10,50	0,627	92,00 ± 9,91	91,15 ± 8,90	0,924

## 3.2. Офтальмологическое обследование пациентов

### 3.2.1 Результаты офтальмологического обследования

Результаты визометрии пациентов с БП и группы контроля представлены в таблице 22.

Таблица 22

#### Результаты визометрии

Исследуемый параметр	OD			OS		
	БП (n=52)	Без БП (n=23)	p	БП (n=52)	Без БП (n=23)	p
Острота зрения, M±σ	0,51 ± 0,33	0,63 ± 0,34	0,129	0,57 ± 0,34	0,71 ± 0,32	0,072
МОГЗ, M±σ	0,83 ± 0,22	0,96 ± 0,08	<b>0,015</b>	0,84 ± 0,23	0,92 ± 0,24	<b>0,014</b>

Как видно из таблицы острота зрения у пациентов с БП была ниже, чем у пациентов без нейродегенеративного заболевания, однако в представленной выборке разница не была статистически значимой. При этом максимальная острота зрения с коррекцией линзами у пациентов с БП была статистически значимо ниже, что говорит в первую очередь о наличии у пациентов с БП нейроофтальмопатии, а не патологии оптической системы глаза.

В результате проведения авторефрактометрии, пациенты с БП не отличались от группы контроля по наличию астигматизма (таблица 23).

Таблица 23

#### Результаты авторефрактометрии

Исследуемый параметр	БП (n=52)	Без БП (n=23)	p
<b>Астигматизм OD (%)</b>			
есть	15 (28,8%)	4 (17,4%)	0,296
нет	37 (71,2%)	19 (82,6%)	
<b>Астигматизм OS (%)</b>			
есть	17 (32,7%)	7 (30,4%)	0,848
нет	35 (67,3%)	16 (69,6%)	

Результаты тонометрии представлены в таблице 24. Как видно из таблицы, величина внутриглазного давления у пациентов с БП была даже несколько ниже, чем у контрольной группы.

Таблица 24

Результаты тонометрии

Исследуемый параметр	БП (n=50)	Без БП (n=22)	p
Внутриглазное давление OD, мм.рт.ст, M±σ	17,78 ± 2,50	18,55 ± 2,37	0,206
Внутриглазное давление OS, мм.рт.ст, M±σ	17,82 ± 2,71	18,39 ± 2,33	0,292

Следует отметить, что наличие астигматизма, а также результаты тонометрии не коррелировали ни с результатами опросника у пациентов с БП, ни с симптомами болезни ( $p > 0,05$ ). Кроме того, степень выраженности когнитивных нарушений не зависел от остроты зрения, наличия астигматизма и результатов тонометрии ( $p > 0,05$ ).

Не было выявлено корреляций между остротой зрения и эквивалентной дозой леводопы, а также острота зрения не зависела от выбора противопаркинсонического препарата ( $p > 0,05$ ).

Уровень ВГД не зависел от выбора препарата ( $p > 0,05$ ), однако была выявлена отрицательная корреляция между уровнем ВГД и эквивалентной дозой леводопы (рисунок 13).

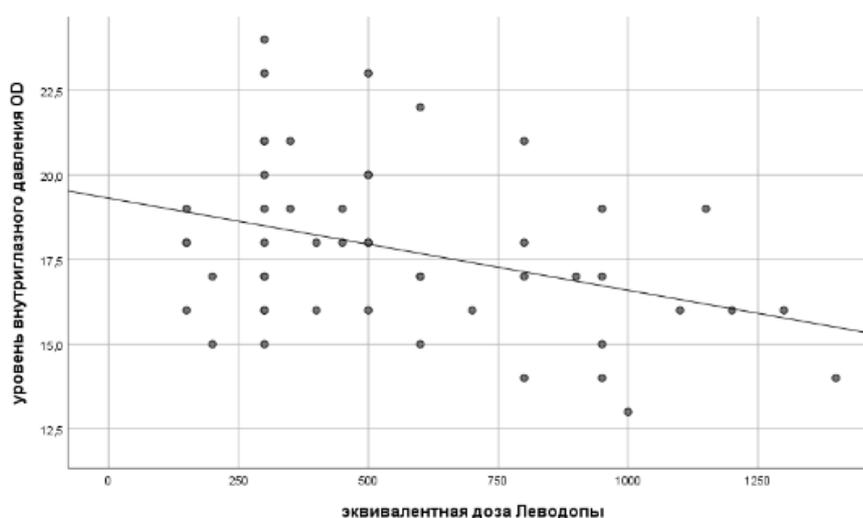


Рисунок 13. График зависимости уровня ВГД от эквивалентной дозы леводопы

### 3.2.2. Результаты исследования цветовосприятия

В результате исследования цветовосприятия статистически значимой разницы между пациентами с БП и контрольной группой в представленной выборке выявлено не было, хотя количество правильных ответов у пациентов с БП ниже, особенно слева (таблица 25).

Таблица 25

#### Результаты исследования цветовосприятия

Исследуемый параметр	БП (n=36)	Без БП (n=22)	p
Оценка цветовосприятия OD, количество правильных ответов, M±σ	24,39 ± 3,110	25,68 ± 1,359	0,237
Оценка цветовосприятия OS, количество правильных ответов, M±σ	24,83 ± 2,933	25,43 ± 2,874	0,072

Более выраженные изменения цветовосприятия были выявлены у пациентов с РПБДГ и когнитивными нарушениями. Данные представлены в таблице 26 и таблице 27.

Таблица 26

#### Результаты исследования цветовосприятия

Исследуемый параметр	Расстройство поведения в фазу сна с БДГ		p
	нет (n=12)	есть (n=24)	
Оценка цветовосприятия OD, количество правильных ответов, M±σ	26,08 ± 1,08	23,54 ± 3,45	<b>0,018</b>
Оценка цветовосприятия OS, количество правильных ответов, M±σ	26,08 ± 0,90	24,50 ± 2,21	<b>0,009</b>

## Результаты исследования цветовосприятия

Исследуемый параметр	Оценка цветовосприятия OD, количество правильных ответов, $M \pm \sigma$	p	Оценка цветовосприятия OS, количество правильных ответов, $M \pm \sigma$	p
Количество баллов по MoCA менее 26 (n=13)	22,46 ± 3,71	<b>0,002</b>	23,85 ± 2,51	<b>0,005</b>
Количество баллов по MoCA 26 и более (n=23)	25,48 ± 2,11		25,70 ± 1,30	
Количество баллов в тесте рисования часов менее 9 (n=9)	22,00 ± 2,35	<b>0,001</b>	24,44 ± 1,67	0,096
Количество баллов в тесте рисования часов 9 и более (n=27)	25,19 ± 2,95		25,22 ± 2,10	
Количество баллов в тесте на фонетическую речевую активность менее 11 (n=16)	22,88 ± 3,74	<b>0,005</b>	23,88 ± 2,31	<b>0,001</b>
Количество баллов в тесте на фонетическую речевую активность 11 и более (n=20)	25,60 ± 1,82		25,95 ± 1,10	
Количество баллов в тесте на семантическую речевую активность менее 16 (n=16)	22,62 ± 3,50	<b>0,003</b>	23,62 ± 2,26	<b>0,001</b>
Количество баллов в тесте на семантическую речевую активность 16 и более (n=16)	25,39 ± 2,41		25,83 ± 1,34	

Таким образом, пациенты с БП и РПБДГ, а также с когнитивными нарушениями имеют более низкие баллы при исследовании цветовосприятия.

В результате анализа данных не было выявлено корреляции между количеством правильных ответов при исследовании цветовосприятия и эквивалентной дозой леводопы ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Результаты визоконтрастометрии

Как видно из таблицы 28, у пациентов с БП на некоторых пространственных частотах отмечается выраженное снижение

контрастной чувствительности по сравнению с группой контроля с обоих глаз.

Таблица 28

Результаты визоконтрастометрии

Исследуемый параметр	Пространственная частота Цикл/град	Исследуемый глаз	БП (n=32)	Без БП (n=20)	p
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	0,5	OD	26,59 ± 4,23	28,08 ± 3,13	0,089
		OS	25,31 ± 4,28	24,17 ± 3,94	0,269
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	1	OD	34,75 ± 6,66	38,78 ± 3,74	<b>0,008</b>
		OS	37,13 ± 4,36	37,25 ± 3,03	0,839
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	2	OD	42,52 ± 5,15	44,08 ± 3,80	0,144
		OS	42,02 ± 3,48	43,64 ± 3,91	0,210
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	4	OD	43,06 ± 5,14	44,48 ± 5,91	0,235
		OS	42,45 ± 6,46	45,56 ± 5,81	<b>0,040</b>
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	8	OD	36,78 ± 7,23	40,28 ± 7,50	0,090
		OS	36,52 ± 7,46	40,75 ± 6,56	<b>0,027</b>
Контрастная чувствительность, дБ, M±σ	16	OD	24,90 ± 9,71	31,03 ± 9,17	<b>0,042</b>
		OS	25,27 ± 9,28	29,58 ± 9,01	0,087

Результаты визоконтрастометрии коррелировали у пациентов с БП с остротой зрения, но только на 4 и 8 пространственной частоте ( $p < 0,01$ ), а также с результатами исследования когнитивных функций по Моса ( $p < 0,05$ ) на пространственных частотах 4 и 16. Чем ниже контрастная чувствительность, тем меньше баллов по МоСА было выявлено у пациентов с БП.

В результате анализа данных не было выявлено корреляции между уровнем пространственной контрастной чувствительности и эквивалентной дозой леводопы ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.4. Результаты оптической когерентной томографии

Исследование ОКТ было проведено 46 пациентам с БП и 22 пациентам из контрольной группы, однако, учитывая выраженную корреляцию изменения толщины слоев сетчатки с возрастом, для сравнения с группой контроля использовались показатели пациентов с БП только старше 60 лет.

Половозрастной состав и другие характеристики групп представлены в таблице 29 и таблице 30.

Таблица 29

Половозрастной состав исследуемых групп

Исследуемый признак	БП (n=32)	Без БП (n=22)	p
Возраст, годы, M±σ	69,25 ± 5,69	67,18 ± 4,86	0,286
Пол (%)			
женщины	19 (59,4%)	12 (54,5%)	0,727
мужчины	13 (40,6%)	10 (45,5%)	

Таблица 30

Наличие хронического заболевания у исследуемых групп

Наличие хронического заболевания	БП (n=32)	Без БП (n=22)	p
гипертоническая болезнь (%)			
нет	3 (9,4%)	2 (9,1%)	0,617
1 стадия	4 (12,5%)	2 (9,1%)	
2 стадия	11 (34,4%)	11 (50,0%)	
3 стадия	14 (43,8%)	7 (31,8%)	
сахарный диабет II типа (%)			
есть	4 (12,5%)	6 (27,3%)	0,174
нет	28 (87,5%)	16 (72,7%)	

Как видно из таблицы 31, пациенты с БП и исследуемые из контрольной группы не различались по толщине внутренних слоев сетчатки, а также по объемам фокальных и глобальных потерь ГКС по данным ОКТ.

## Результаты ОКТ

Исследуемый параметр	OD			OS		
	БП (n=32)	Без БП (n=22)	p	БП (n=32)	Без БП (n=22)	p
Толщина СНВС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	92,03 $\pm$ 10,71	91,30 $\pm$ 8,98	0,634	93,60 $\pm$ 8,31	92,55 $\pm$ 8,37	0,526
Толщина СНВС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	92,80 $\pm$ 10,21	92,40 $\pm$ 10,25	0,827	96,40 $\pm$ 9,20	96,40 $\pm$ 8,81	0,976
Толщина СНВС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	90,70 $\pm$ 14,34	90,15 $\pm$ 8,66	0,341	90,97 $\pm$ 9,19	88,35 $\pm$ 9,06	0,238
Толщина слоя ГКС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	93,38 $\pm$ 10,03	94,64 $\pm$ 17,99	0,198	90,94 $\pm$ 7,87	90,95 $\pm$ 8,38	0,528
Толщина слоя ГКС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	94,06 $\pm$ 9,49	93,59 $\pm$ 18,59	0,063	90,50 $\pm$ 8,07	90,00 $\pm$ 8,39	0,498
Толщина слоя ГКС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	92,75 $\pm$ 11,14	95,68 $\pm$ 17,83	0,412	91,19 $\pm$ 8,21	91,70 $\pm$ 8,95	0,604
Объем фокальных потерь ГКС (FLV), %	2,18 $\pm$ 3,95	1,24 $\pm$ 1,13	0,705	1,56 $\pm$ 2,20	1,72 $\pm$ 1,25	0,176
Объем глобальных потерь ГКС (GLV), %	5,83 $\pm$ 6,88	6,62 $\pm$ 4,83	0,190	6,09 $\pm$ 5,51	6,36 $\pm$ 4,26	0,475

Не смотря на то, что по данным ОКТ в представленной выборке разницы в толщине слоев сетчатки между пациентами с БП и здоровым контролем выявлено не было, отмечались существенные различия в результатах томографии у пациентов с определенными симптомами БП.

В исследовании ОКТ участвовало 46 пациентов с БП от 51 до 80 лет (средний возраст -  $65,61 \pm 7,43$ ), женщин - 27 (58,7%), мужчин - 19 (41,3%).

Как было указано выше, у пациентов с ЭКФ по данным ОКТ отмечается выраженное истончение верхнего сегмента СНВС (таблица 21). В результате анкетирования неоторных симптомов БП выявлено, что из 41 пациента с БП, предъявляющих жалобы на наличие ЭКФ, 38 человек (92,7%) имеют РПБДГ. При этом РПБДГ было выявлено у 56 человек с БП, согласно результатам анкетирования.

В результате ОКТ выявлено, что пациенты с РПБДГ имеют статистически значимое истончение внутренних слоев сетчатки, причем как СНВС, так и слоя ГКС. Наиболее выраженные изменения отмечаются в верхних сегментах обоих глаз, более выраженные в левом (таблица 32).

## Результаты ОКТ

Исследуемый параметр	OD			OS		
	РПБДГ (n=30)	Без РПБДГ (n=16)	р	РПБДГ (n=30)	Без РПБДГ (n=16)	р
Толщина СНВС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	92,10 $\pm$ 11,67	99,00 $\pm$ 9,89	0,053	93,18 $\pm$ 7,90	98,13 $\pm$ 8,75	0,083
Толщина СНВС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	93,66 $\pm$ 11,16	101,1 $\pm$ 10,99	<b>0,043</b>	95,79 $\pm$ 8,38	103,4 $\pm$ 9,68	<b>0,008</b>
Толщина СНВС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	89,97 $\pm$ 15,43	96,87 $\pm$ 9,64	0,053	90,57 $\pm$ 9,243	93,13 $\pm$ 9,24	0,261
Толщина слоя ГКС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	95,67 $\pm$ 12,80	95,19 $\pm$ 8,18	0,738	90,07 $\pm$ 7,49	97,63 $\pm$ 10,56	0,057
Толщина слоя ГКС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	96,57 $\pm$ 13,31	95,13 $\pm$ 7,65	0,695	89,43 $\pm$ 7,29	97,50 $\pm$ 10,56	<b>0,026</b>
Толщина слоя ГКС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	94,87 $\pm$ 14,14	95,50 $\pm$ 8,79	0,746	90,57 $\pm$ 8,01	97,56 $\pm$ 11,10	0,111
Объем фокальных потерь ГКС (FLV), %	2,59 $\pm$ 4,59	0,86 $\pm$ 0,96	0,541	1,53 $\pm$ 2,10	1,56 $\pm$ 1,76	0,773
Объем глобальных потерь ГКС (GLV), %	5,85 $\pm$ 7,16	3,67 $\pm$ 3,10	0,475	6,38 $\pm$ 5,87	3,72 $\pm$ 2,82	0,213

Еще одним симптомом БП, для которого характерно вовлечение сетчатки и истончение ее внутренних слоев, оказалось застывание при ходьбе. Застывания при ходьбе были выявлены у 28 человек из 87 исследуемых с БП. У 26 человек с застываниями (92,9%) отмечалось РПБДГ, а 20 пациентов с застываниями при БП (71,4%) отмечали наличие ЭКФ.

Из 28 пациентов с застываниями при БП, ОКТ была проведена 15 человекам. Результаты ОКТ представлены в таблице 33 и 34 отдельно для каждого глаза.

Таблица 33

## Результаты ОКТ правого глаза

Исследуемый параметр	OD		
	Застывания при ходьбе (n=15)	Нет застываний (n=31)	р
Толщина СНВС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	88,00 $\pm$ 11,04	97,47 $\pm$ 10,53	<b>0,014</b>

Толщина СНВС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$89,79 \pm 10,63$	$99,20 \pm 10,85$	<b>0,031</b>
Толщина СНВС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$85,00 \pm 16,86$	$95,73 \pm 11,21$	<b>0,021</b>
Толщина слоя ГКС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$93,00 \pm 13,96$	$96,71 \pm 9,81$	0,504
Толщина слоя ГКС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$94,40 \pm 13,52$	$96,87 \pm 10,66$	0,460
Толщина слоя ГКС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$91,47 \pm 15,21$	$96,84 \pm 9,38$	0,446
Объем фокальных потерь ГКС (FLV), %	$3,89 \pm 5,27$	$1,06 \pm 1,42$	<b>0,038</b>
Объем глобальных потерь ГКС (GLV), %	$8,53 \pm 8,91$	$3,43 \pm 3,20$	<b>0,020</b>

Таблица 34

### Результаты ОКТ левого глаза

Исследуемый параметр	OS		
	Застывания при ходьбе (n=15)	Нет застываний (n=31)	p
Толщина СНВС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$90,08 \pm 5,98$	$97,03 \pm 8,59$	<b>0,021</b>
Толщина СНВС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$93,08 \pm 7,21$	$100,87 \pm 9,52$	<b>0,014</b>
Толщина СНВС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$87,00 \pm 6,40$	$93,39 \pm 9,64$	<b>0,034</b>
Толщина слоя ГКС, общая, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$87,40 \pm 7,87$	$95,26 \pm 8,95$	<b>0,021</b>
Толщина слоя ГКС, верхний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$86,87 \pm 7,62$	$94,84 \pm 9,01$	<b>0,018</b>
Толщина слоя ГКС, нижний сегмент, $\mu\text{м}$ , $M \pm \sigma$	$87,60 \pm 8,34$	$95,61 \pm 9,28$	<b>0,024</b>
Объем фокальных потерь ГКС (FLV), %	$1,77 \pm 2,64$	$1,42 \pm 1,59$	0,725
Объем глобальных потерь ГКС (GLV), %	$8,27 \pm 6,88$	$4,09 \pm 3,42$	<b>0,040</b>

Как видно из таблиц 33 и 34, для пациентов с застываниями при ходьбе характерно истончение внутренних слоев сетчатки, причем как СНВС, так и слоя ГКС.

Если сравнить толщину СНВС в области ДЗН по секторам, то наибольшие изменения в виде истончения СНВС затрагивают левые

половины ДЗН у пациентов с застываниями при ходьбе, что может указывать на поражение зрительного пути выше хиазмы (рисунок 12).

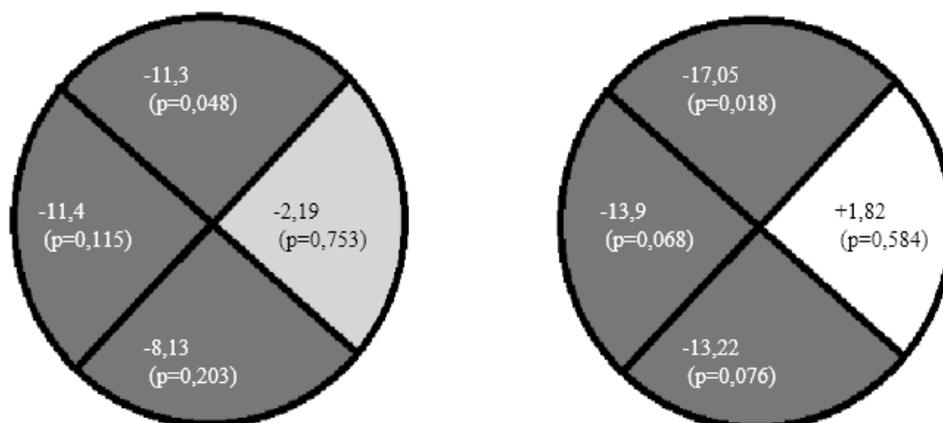


Рисунок 14. Результаты ОКТ ДЗН по секторам.

На рисунке 13 и 14 представлены результаты ОКТ ДЗН у пациентов с РПБДГ, ЭКФ и застываниями при ходьбе. СНВС в области ДЗН у пациентов с РПБДГ, ЭКФ и застываниями тоньше, чем у пациентов с без вышеуказанных жалоб, причем прослеживается прогрессирующее снижение толщины СНВС по мере усугубления симптомов от расстройства поведения во сне к застываниям при ходьбе.

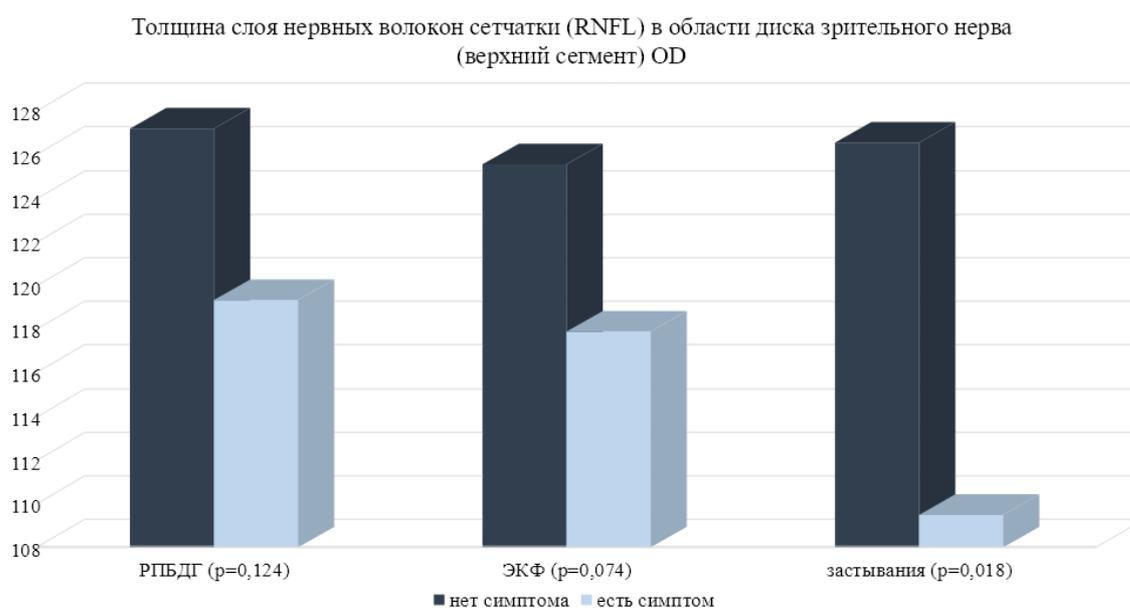


Рисунок 15. Результаты ОКТ в области ДЗН у пациентов с РПБДГ, ЭКФ, застываниями при ходьбе (правый глаз)  
 РПБДГ - расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз  
 ЭКФ - экстракампильные феномены

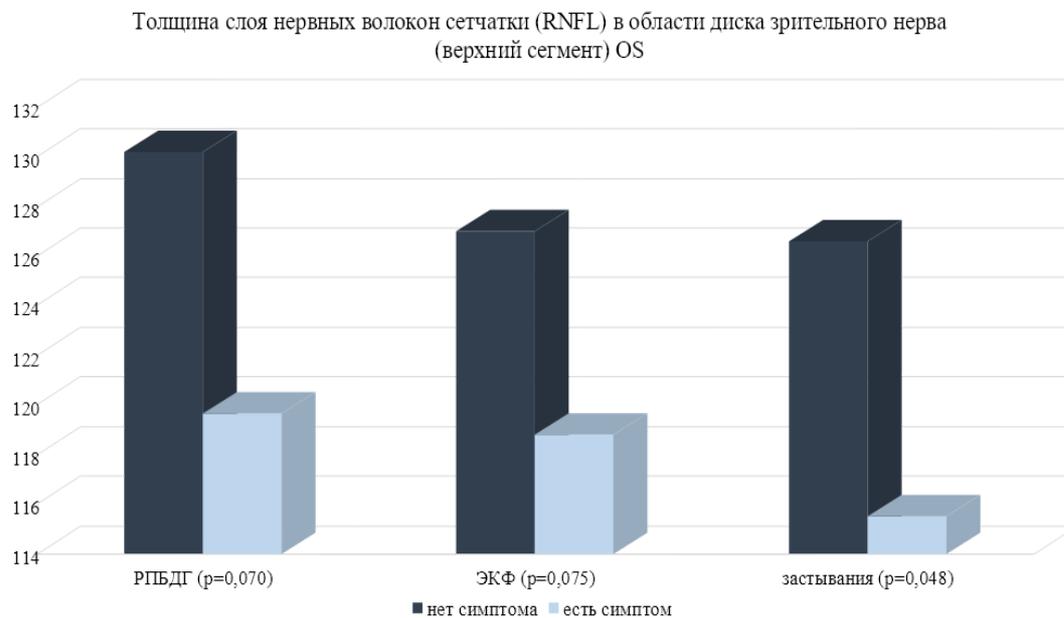


Рисунок 16. Результаты ОКТ в области ДЗН у пациентов с РПБДГ, ЭКФ, застываниями при ходьбе (правый глаз)  
 РПБДГ - расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз  
 ЭКФ - экстракампильные феномены

## Глава 4. Обсуждение

### 4.1. Симптомокомплекс зрительных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона

Согласно результатам анализа данных из опросника, более 70% пациентов с БП предъявляют жалобы на покраснение, жжение, ощущение сухости, слезотечение или воспаление глаз, что несколько выше, чем в контрольной группе (56,5%). Жалобы у пациентов с БП более многочисленные, а симптомы более выраженные (таблица 12,  $p > 0,05$ ).

В рамках диссертационной работы исследование слезопродукции (проба Норна, проба Ширмера) не проводилось, однако, согласно результатам многочисленных исследований, у пациентов с БП скорость испарения слезной пленки выше, а время ее разрыва значительно ниже, чем в контрольных группах [121, 122, 123, 124, 125]. На наличие и выраженность симптомов ССГ у пациентов с БП влияет развитие брадимимии на фоне заболевания: у пациентов с БП снижается частота моргания, удлиняется продолжительность пауз между очередными морганиями и снижается их амплитуда [126, 127, 128, 129].

В результате нашего исследования не было выявлено корреляции между симптомами ССГ и моторными и немоторными проявлениями БП, продолжительностью заболевания, стадией по Хен и Яр. Таким образом, развитие ССГ при БП происходит чаще, чем в популяции, соответствующей по полу и возрасту, что, связано с развитием брадимимии на фоне болезни.

Жалобы на глазодвигательные нарушения оказались более специфичными для пациентов с БП. Так, пациенты из контрольной группы практически не предъявляли жалоб на глазодвигательные нарушения и диплопию. При этом жалобы на двоение в глазах были выявлены у 34,5% пациентов с БП, 20,7% отметили, что им трудно следить за быстро движущимся объектом, а почти половине пациентов с БП (49,4%) требуется время, чтобы сфокусироваться на близкорасположенном предмете, т.к. при конвергенции буквы кажутся размытыми (таблица 9).

Пациенты с БП описывали кратковременное двоение при переводе взгляда в сторону, а также при конвергенции (фиксации взгляда на близко расположенном предмете). В неврологическом статусе отмечалось только некоторое замедление саккад, пареза глазодвигательных мышц у

пациентов с БП выявлено не было. Согласно данным зарубежных исследований, при БП также отмечается гипометрия саккад, снижение амплитуды и скорости саккад, а также удлинение латентного времени, необходимого для начала движения [130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137]. В результате нашего исследования, наличие диплопии у пациентов с БП коррелировало только с выраженностью брадикинезии ( $p=0,026$ ). Таким образом, вероятно, двоение в глазах у пациентов с БП может быть связано с замедленной фокусировкой глаз при фиксации на объекте у пациентов с БП.

Необходимо еще уточнить, что вовлечение корковых отделов головного мозга по мере прогрессирования болезни, может приводить к нарушению фузии и стереоскопического зрения, и, в свою очередь, к диплопии у пациентов на продвинутых стадиях болезни с когнитивными нарушениями, что подтверждает высокая корреляция между наличием двоения и ИЗГ ( $p=0,012$ ).

Большинство жалоб из третьего блока вопросов опросника носят неспецифический характер и примерно в равной степени встречаются как у пациентов с БП, так и у пожилых людей без нейродегенеративного заболевания (таблица 10). Особенностью пациентов с БП была высокая частота встречаемости жалобы на то, что стало сложнее ориентироваться в темноте и сумерках, а также на наличие ЗГ.

В данном исследовании 40,2% пациентов с БП отмечали, что им стало сложнее ориентироваться в темноте и сумерках, что выше, чем в группе контроля ( $p=0,015$ ). При этом острота зрения у этой категории пациентов снижена не была (таблица 11), а также не было выявлено нарушений в когнитивной сфере у данной категории пациентов (таблица 12,  $p>0,05$ ). Требуется дальнейшие исследования, направленные на уточнение генеза этого симптома при БП.

На основании результатов опросника тот или иной вид ЗГ отмечался у 50,6% с БП. Среди психотических нарушений при БП наиболее часто отмечались жалобы на наличие экстракампильных феноменов (47,1% пациентов с БП), иллюзии были выявлены 18,4% пациентов, а истинные зрительные галлюцинации - у 11,5% пациентов (таблица 10).

В зарубежной литературе используется термин “малые зрительные галлюцинации” при болезни Паркинсона (minor hallucinations), который объединяет в себе иллюзии и ЭКФ [80, 86, 87]. В результате исследования, было выявлено, что вышеуказанные симптомы имеют различный генез,

развиваются при поражении различных структур, имеют различную прогностическую ценность и соответственно должны иметь различные различные подходы к терапии. Так, согласно результатам нашего исследования, пациенты с иллюзиями отличались выраженным снижением остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности и, вероятно, наличие иллюзий можно объяснить нарушением зрительного восприятия и амблиопией (таблица 17, таблица 18, таблица 19). В некоторой степени развитие иллюзий при БП напоминает синдром Шарля Бонне, когда у пациентов с билатеральным снижением зрения и отсутствием когнитивных нарушений, возникают зрительные галлюцинации [143]. Связывают развитие синдрома с тем, что снижение зрительной афферентации приводит к гиперактивности зрительной коры, пытающейся заполнить эти “пробелы”, как при фантомных болях в ампутированной конечности. В результате исследования когнитивного статуса пациенты с иллюзиями значимо отличались по результатам теста МоСА и теста рисования часов (таблица 15).

При этом, у пациентов с ЭКФ не было выявлено ни снижения остроты зрения, ни нарушения цветовосприятия и контрастной чувствительности (таблица 17). Кроме того, не было выявлено снижения когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования (таблица 15). Однако, у пациентов с ЭКФ отмечались изменения внутренних слоев сетчатки по данным ОКТ (таблица 21).

Кроме того, было выявлено, что ЭКФ часто сочетаются с такими симптомами БП как РПБДГ и застывания при ходьбе, при которых также отмечается истончение внутренних слоев сетчатки (таблица 32, таблица 33, таблица 34).

РПБДГ - парасомния, которая характеризуется двигательной активностью и вокализацией во время фазы сна с быстрым движением глаз. Считается, что РПБДГ в 98% случаев связано с отложением  $\alpha$ -синуклеина, а у 82% пациентов с РПБДГ в дальнейшем диагностируется паркинсонизм или деменция [147, 148]. Чаще всего РПБДГ встречается при мультисистемной атрофии и деменции с тельцами Леви (в 88% и 80% соответственно), и почти у половины (42,3%) пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [139]. В нашем исследовании 64% пациентов с БП отметили наличие РПБДГ.

Считается, что в развитии РПБДГ, как и ряда других немоторных симптомов БП, может иметь решающее значение нарушение циркадных ритмов [140]. Главными пейсмейкерами циркадных ритмов и регуляторами сна являются супрахиазматические ядра гипоталамуса, в которые приходят афферентные волокна ретиногипоталамического тракта, которые являются аксонами меланопсинсодержащих ганглиозных клеток сетчатки (МСГК) [141, 142]. Морфологические исследования демонстрируют нарушение меланопсинопосредованных сигналов от сетчатки, уменьшение количества МСГК и их разветвлений, а также изменение их структуры при БП [90].

Выявленное нами истончение ганглиозного слоя и СНВС подтверждает вовлеченность сетчатки и зрительных путей в нейродегенеративный процесс у пациентов с РПБДГ.

В результате анкетирования пациентов в рамках диссертационной работы, выявлено, что у 94,7 % пациентов с ЭКФ отмечается наличие РПБДГ.

Как известно, зрительный путь начинается с сетчатки. Минуя латеральное коленчатое тело, зрительные волокна направляются к первичной зрительной коре. На протяжении всего пути волокна разделены на вентральный и дорзальные зрительные потоки, которые после первичной зрительной коры окончательно разделяются. Дорзальный поток, который по всей вероятности служит для анализа движений и визуального контроля действий, направляется в теменную область. Вентральный же поток, которому приписывают участие в зрительном восприятии мира и распознавании объектов, связан преимущественно с веретенообразной и нижней височной извилиной [78] (рисунок 4).

По данным нейровизуализации у пациентов с ЭКФ отмечается атрофия структур, относящихся к дорсальному зрительному пути (латеральные и вентральные области внутриременной борозды, а также верхняя теменная доля) [78]. Вероятно, именно с поражением дорзального зрительного пути связано нарушение восприятия движения и пространственных взаимоотношений между субъектом и окружающим его пространством, что может быть причиной появления ощущения ложного присутствия и ложного движения у пациентов с БП.

Еще одним важным симптомом БП, связанным с нарушением зрительного анализатора, оказалось застывание при ходьбе, которое было выявлено у 32% пациентов с БП. Важно отметить высокую корреляцию

между этим симптомом и, описанными выше ЭКФ и РПБДГ. Так, у 92,9% пациентов с застываниями были жалобы на наличие РПБДГ, а 71,4% пациентов отмечали наличие ЭКФ. Интересно также, что по результатам нейропсихологического тестирования пациенты с застываниями имели низкие баллы только в тесте рисования часов, что говорит о нарушении зрительно-пространственных функций ( $p=0,029$ ). Наличие застываний не зависело ни от формы БП, ни от стороны дебюта болезни ( $p>0,05$ ).

При этом острота зрения у пациентов с застываниями значимо не отличалась от пациентов без застываний ( $p>0,05$ ). По данным ОКТ пациенты с застываниями имели выраженные изменения внутренних слоев сетчатки обоих глаз (таблица 33 и таблица 34). Если сравнить толщину СНВС в области ДЗН по секторам, то наибольшие изменения в виде истончения СНВС затрагивают левые половины ДЗН у пациентов с застываниями при ходьбе (рисунок 14).

#### **4.2. Корреляционные связи между зрительными и когнитивными нарушениями у пациентов с болезнью Паркинсона**

Согласно данным литературы у пожилых пациентов со снижением зрительных функций риски развития деменции почти в два раза выше [83, 144]. С одной стороны это может быть связано с тем, что пожилые пациенты со зрительными нарушениями имеют более низкую физическую и социальную активность, а также более высокие риски развития депрессии и социальной изоляции. А как известно, снижение регулярной когнитивной стимуляции приводит к закономерному ухудшению когнитивных функций [145].

С другой стороны такая коморбидность зрительных и когнитивных нарушений дает возможность предполагать, что эти состояния имеют общие патогенетические механизмы [146]. N.I. Bohnen проведено проспективное исследование, длившееся почти 4 года, в котором изучались изменения метаболизма глюкозы при помощи ПЭТ у пациентов с болезнью Паркинсона без деменции. В результате исследования выявлено, что у пациентов, у которых в последствии развилась деменция, в начале исследования было выявлено значительное снижение метаболизма глюкозы в затылочной области (преимущественно в экстрастриарной зрительной коре) и коре задней поясной извилины по сравнению с контрольной группой [147].

В нашем исследовании по результатам нейропсихологического обследования пациенты с БП практически не отличались от группы здорового контроля по когнитивному статусу (таблица 4). Однако выраженное снижение когнитивных функций отмечалось у пациентов со зрительными нарушениями. Так, количество баллов по МоСА имело положительную корреляцию с количеством правильных ответов при исследовании цветовосприятия (таблица 25), а также с уровнем контрастной чувствительности на 4 и 16 пространственных частотах ( $p < 0,05$ ). Количество баллов по МоСА было ниже у пациентов с иллюзиями ( $p = 0,030$ ) и ИЗГ ( $p = 0,005$ ). Следует уточнить, что исследование цветовосприятия и контрастной чувствительности было проведено пациентам с додементными когнитивными нарушениями, под строгим контролем врача, поэтому факт влияния когнитивных нарушений на процесс проведения исследования был минимальным.

Результаты теста рисования часов коррелировали с нарушением цветовосприятия ( $p < 0,05$ ). Кроме того, результаты теста были хуже у пациентов с иллюзиями ( $p = 0,010$ ), ИЗГ ( $p = 0,004$ ), застываниями при ходьбе ( $p = 0,02$ ), а также коррелировали с выраженностью постуральной неустойчивости ( $p = 0,007$ ).

Результаты тестов на семантическую и фонетическую речевую активность коррелировали только с данным, полученными в результате исследования цветовосприятия ( $p < 0,005$ ). При этом речевая активность была несколько снижена у пациентов с ЭКФ, оставаясь в диапазоне возрастной нормы (таблица 15). Выраженное снижение речевой активности выявлено у пациентов с ИЗГ ( $p = 0,009$ ). Тест на запоминание картинок также был хуже выполнен пациентами с психотическими нарушениями (таблица 15), однако значимых корреляций этого теста со зрительными функциями установлено не было.

Таким образом, прослеживается зависимость между зрительными нарушениями и когнитивными функциями. Наиболее информативными для выявления зрительно-пространственных нарушений является МоСА и тест рисования часов, результаты которых коррелировали с исследованиями цветовосприятия и контрастной чувствительности. Пациенты с иллюзиями, ИЗГ, застываниями при ходьбе, а также выраженной постуральной неустойчивостью имели более низкие баллы в результате нейропсихологического тестирования.

### 4.3. Влияние противопаркинсонической терапии на зрительные функции

Данные о влиянии противопаркинсонической терапии на зрительные функции чрезвычайно противоречивы. Так, например, противопаркинсонические препараты относят к средствам, потенциально провоцирующим развитие ССГ, однако качественных исследований, подтверждающих этот факт в настоящий момент нет [148]. Как было указано выше, ССГ у пациентов с БП встречается чаще и, вероятно, большая частота встречаемости синдрома приводит к необоснованному включению противопаркинсонических средств в список препаратов, вызывающих ССГ. В подтверждение этому следует отметить, что назначение противопаркинсонических средств увеличивает двигательную активность, в том числе увеличивает частоту спонтанного моргания, что способствует усилению выделения слезной пленки и ее распределению по поверхности роговицы, уменьшая риск развития ССГ [149].

В нашем исследовании зависимости наличия и выраженности симптомов ССГ от выбора противопаркинсонического препарата не установлено, а также от величины эквивалентной дозы леводопы ( $p > 0,05$ ).

Более однозначное мнение имеется по поводу влияния противопаркинсонической терапии на глазодвигательные функции и двоение. Согласно исследованиям, отмечаются значительные колебания амплитуд конвергенции в ответ на дофаминергическую терапию [150]. Кроме того, около 20% пациентов с БП чувствуют уменьшение выраженности диплопии в ответ на назначение леводопы [79]. Таким образом, назначение дофаминергической терапии имеет определенно положительное влияние на глазодвигательные функции, однако, на основании проведенного нами исследования выраженной разницы в выборе конкретного противопаркинсонического препарата не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Суммируя данные различных исследований относительно влияния противопаркинсонических препаратов на сетчатку, можно сделать вывод, что влияние скорее положительное. Отмечается улучшение остроты зрения, контрастной чувствительности и цветовосприятия на фоне приема леводопы [151, 152, 153]. Предполагается даже, что леводопа обладает нейропротекторным влиянием на сетчатку [154, 155]. Однако это предположение кажется маловероятным, так как препараты леводопы не

останавливают процессы нейродегенерации и уж тем более не восстанавливают утраченные нейроны, а лишь уменьшают выраженность симптомов БП. Как известно, дофамин является важнейшим нейромедиатором сетчатки и его экзогенное поступление, по всей видимости, может приводить к некоторому улучшению зрительных функций. Установлено, что остаточная концентрация дофамина в сетчатке была почти нормальной у тех, кто получал терапию леводопой незадолго до смерти [156].

Наше исследование не было проспективным, а для того, чтобы оценить влияние противопаркинсонической терапии на зрительные функции необходимо многолетнее наблюдение за пациентами. Задачей нашего исследования было определить влияние отдельных групп противопаркинсонических препаратов на зрительные функции. Однако оказались некорректными попытки сравнения пациентов, принимающих АДР и леводопу, в связи с разными “весовыми категориями” больных. Так, средний возраст пациентов, принимающих только АДР составлял  $59,75 \pm 8,71$  года и 90% пациентов находились на 1 и 2 стадии по Хен и Яр, тогда как возраст пациентов, принимающих только леводопу составлял  $69,25 \pm 7,41$  лет и 65% этих пациентов находились на 3 и 4 стадии БП. Учитывая значительную корреляцию зрительных нарушений с возрастом в сравнительный анализ были включены только пациенты в возрасте от 60 до 70 лет. В представленной выборке 12 человек (35,3%) принимали только АДР, 8 человек (23,5%) - только леводопу, а 14 человек (41,2%) принимали комбинированную терапию. Статистически значимой разницы между жалобами пациентов, а также данными инструментальных методов исследования среди пациентов выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Кроме того, не оказывало влияния на зрительные функции добавление к терапии амантадина и разагилина ( $p > 0,05$ ).

При анализе влияния эквивалентной дозы леводопы на зрительные функции не было выявлено корреляции между дозой леводопы и результатами визометрии, визоконтрастометрии, исследования цветовосприятия и данными ОКТ. При этом была выявлена отрицательная корреляция между уровнем ВГД и эквивалентной дозой леводопы. Чем выше доза леводопы, тем ниже внутриглазное давление.

Считается, что противопаркинсонические средства могут провоцировать развитие психотических нарушения (ЭКФ, ИЗГ) при БП. В этом, безусловно, имеется значительная доля истины, поскольку их

развитие часто связано с началом приема какого-либо противопаркинсонического средства или повышением его дозы, а прекращение приема этого средства нередко приводит к регрессу психотических нарушений, хотя бы временному. Однако в настоящий момент, считается, что специфика нейродегенеративного процесса, лежащего в основе БП создает предпосылки к развитию психотических нарушений, а противопаркинсонические препараты лишь выявляют сформировавшуюся предрасположенность. Согласно результатам нашего исследования наличие ЗГ не зависело от назначенной противопаркинсонической терапии у пациентов с ЭКФ и иллюзиями (таблица 16). Большая часть пациентов с ЭКФ и иллюзиями принимали комбинированную терапию, получая одновременно агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) и препараты леводопы. При этом пациенты с ИЗГ получали либо монотерапию леводопы, либо комбинированную терапию. Отсутствие пациентов с ИЗГ, принимающих только АДР объясняется тем, что практически у всех пациенты с ИЗГ имелись постуральные нарушения.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования выявлено, что увеличение эквивалентной дозы леводопы не оказывает отрицательного влияния на зрительные функции, как и выбор конкретного противопаркинсонического препарата.

#### **4.4. Алгоритм ведения пациентов со зрительными нарушениями при болезни Паркинсона**

При выявлении жалоб на наличие у пациента ССГ, необходимо проведение профилактических мероприятий, направленных на увеличение стабильности слезной пленки [13]:

- избегать пассивного курения
- избегать длительного чтения, просмотра ТВ, пребывания за рулем автомобиля, ограничить время работы на компьютере, отрегулировать настройки экрана
- в помещении, в котором пациент проводит большую часть времени, необходимо установить увлажнитель воздуха и уменьшить температуру
- увеличить потребление омега-3 жирных кислот и витамина А

- избегать приема препаратов, ухудшающих течение ССГ: холинолитиков, бета-блокаторов, диуретиков, эстрогенов, глазных капель, содержащих консерванты
- своевременно диагностировать и лечить конъюнктивиты и блефариты, возникающие на фоне ССГ
- регулярно использовать препараты искусственной слезы

Лечение диплопии у пациентов с БП крайне затруднительно. В первую очередь необходима консультация офтальмолога, т.к. двоение может быть связано с изменениями хрусталика. Кроме того, двоение в глазах может быть одним из симптомов астигматизма. И катаракта, и астигматизм являются потенциально курабельными состояниями и своевременная их диагностика и лечение могут привести к быстрому регрессу диплопии.

Иногда диплопия уменьшается при коррекции противопаркинсонической терапии. Пациенту необходимо объяснить специфику состояния и то, что двоение связано с основным заболеванием. Многие пациенты довольно быстро адаптируются к этим кратковременным эпизодам двоения в глазах и со временем перестают их замечать. Можно рекомендовать пациентам упражнения для глазодвигательных мышц и аккомодации. Однако упражнения с призмами и тем более призматическое лечение маловероятно, что может оказать существенное влияние на двоение в глазах у пациентов с БП, т.к. эти методы направлены на лечение стойкого страбизма, а у пациентов с БП отмечаются кратковременные эпизоды и флуктуации состояния на фоне приема противопаркинсонических препаратов.

Нельзя забывать, что диплопия часто возникает у пациентов с ИЗГ, поэтому в данном случае возможен положительный эффект на фоне назначения атипичных нейролептиков у данной категории пациентов.

Важное значение для лечения пациентов с БП и жалобами на зрительные нарушения имеет коррекция факторов риска развития ретинопатии: гипертонической болезни и сахарного диабета.

Кроме того, очень важное значение имеет очковая коррекция, которую многие пациенты недооценивают и относятся к подбору очков халатно. Тем не менее индивидуальный подбор очков - наиболее простой и эффективный метод коррекции зрения.

Развитие иллюзий, по-видимому, связано офтальмологическими заболеваниями, при этом иллюзии являются наиболее значимым фактором

риска развития когнитивных нарушений, поэтому своевременная коррекция офтальмологической патологии может отодвинуть сроки развития деменции.

При наличии иллюзий и ИЗГ необходима коррекция схемы противопаркинсонической терапии, однако нужно иметь в виду, что ИЗГ может спровоцировать любой противопаркинсонический препарат. Так как пациенты с БП чаще всего получают комбинированное лечение, необходимо последовательно отменять препараты, характеризующиеся наиболее низким соотношением противопаркинсонической активности и психотропного потенциала, обычно в следующем порядке: холинолитик – селегилин – амантадин – агонист дофаминовых рецепторов. Способность провоцировать психотические нарушения у холинолитиков и агонистов дофаминовых рецепторов выше, чем у препаратов леводопы. Помимо коррекции противопаркинсонической терапии при наличии ИЗГ возможно назначение антихолинэстеразных средств и атипичных нейролептиков.

ЭКФ и РПБДГ обычно не требуют коррекции и большинство пациентов считает их достаточно “безобидными” симптомами и не замечают их. Однако иногда пациенты так активно ведут себя во сне, что становятся угрозой для “соседа по кровати”. В этом случае возможно назначение препаратов, действие которых направлено на нормализацию сна (мелатонина, антидепрессантов). С целью коррекции ЭКФ возможно изменение схемы лечения БП, т.к. вероятно имеется индивидуальная чувствительность этого симптома к препаратам.

При наличии застываний при ходьбе в первую очередь необходима коррекция противопаркинсонической терапии. Кроме того, важным фактором является двигательная активность (лечебная физкультура, скандинавская ходьба) и различные методы реабилитации. Довольно эффективно использование сенсорной беговой дорожки для ходьбы по заданному световому коридору и игровыми тренингами с различными зрительными и слуховыми ориентирами.

Помимо того, что нарушение зрения само по себе является дезадаптирующим фактором, снижающим качество жизни пациентов, еще и выраженная корреляция между зрительными и когнитивными нарушениями дает нам право предполагать, что зрение является потенциально модифицируемым фактором развития когнитивных нарушений. В связи с этим коррекция зрительных нарушений чрезвычайно важна для пациентов с БП.

## Алгоритм ведения пациентов со зрительными нарушениями при БП:



## Заключение

В результате исследования выявлены основные жалобы на нарушение зрения у пациентов с болезнью Паркинсона.

Пациенты с болезнью Паркинсона чаще, чем исследуемые из группы контроля, предъявляют жалобы на симптомы синдрома сухого глаза. Кроме того, у трети пациентов с болезнью Паркинсона были выявлены жалобы на двоение в глазах в отсутствие страбизма и офтальмологической патологии. Более 40% пациентов с болезнью Паркинсона предъявляют жалобы на трудности в ориентировке в вечернее и ночное время, которые не связаны со снижением остроты зрения и офтальмологическими заболеваниями, а также не связаны с когнитивными нарушениями. Необходимо дальнейшее изучение этого симптома, часто встречающегося у пациентов с болезнью Паркинсона.

Нами было установлено, что у пациентов с расстройством поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, экстракампильными феноменами и застываниями при ходьбе выявляются изменения по данным оптической когерентной томографии. Кроме того, эти симптомы часто сочетаются между собой, что говорит о возможности выделения фенотипа болезни, что позволит на ранних стадиях болезни прогнозировать вариант течения заболевания.

На основании результатов обследования было установлено, что симптомы, которые в литературе объединяются общим термином “малые галлюцинации” при болезни Паркинсона (экстракампильные феномены и иллюзии) имеют различный генез, возникают при поражении различных структур, имеют различную прогностическую ценность и соответственно различные методы коррекции и должны рассматриваться как различные формы психопатологии.

Установлено, что увеличение дозы леводопы не оказывает отрицательного влияния на зрительные функции и коррекция дозы может проводиться на основании динамики моторных симптомов без ограничений со стороны органа зрения.

В результате исследования основных жалоб при болезни Паркинсона разработан алгоритм ведения пациентов со зрительными нарушениями при болезни Паркинсона, который может быть внедрен в практику неврологов, а также позволит офтальмологам персонализировать подход к ведению этой категории пациентов.

Полученные результаты имеют практическую и теоретическую значимость для осуществления индивидуального подхода к ведению пациентов с болезнью Паркинсона, а также для прогнозирования варианта течения болезни и оптимизации терапии заболевания.

Результаты работы предложены и внедрены в практическую, консультативную и лечебную работу кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Центра экстрапирамидных заболеваний, а неврологических отделений ГКБ им. С.П. Боткина.

## Выводы

1. Жалобы на нарушение зрения предъявляет подавляющее большинство пациентов с болезнью Паркинсона (97,7% пациентов), что значительно выше, чем в контрольной группе (73,9 % исследуемых).
2. Наиболее специфичными при болезни Паркинсона были жалобы на двоение в глазах, которые были выявлены у 34,5% пациентов с болезнью Паркинсона и ни у одного пациента из контрольной группы, жалобы на трудности в ориентировке в вечернее и ночное время (выявлены у 40,2% пациентов с болезнью Паркинсона), а также жалобы на наличие зрительных галлюцинозов (у 50,6% пациентов с болезнью Паркинсона).
3. Наличие двоения в глазах связано с выраженностью брадикинезии, но не зависит от продолжительности болезни и результатов офтальмологического обследования.
4. Пациенты с болезнью Паркинсона чаще, чем исследуемые из группы контроля, предъявляли жалобы на трудности в ориентировке в вечернее и ночное время (40,2% пациентов).
5. Изменение слоя нервных волокон по данным оптической когерентной томографии было выявлено у пациентов с расстройством поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, экстракампильными феноменами, а также застываниями при ходьбе.
6. Наличие иллюзий коррелирует с результатами визометрии, визоконтрастометрии и исследования цветовосприятия, которые в свою очередь коррелируют с результатами Монреальской шкалы оценки когнитивных функций и тестом рисования часов.
7. Выявлена негативная корреляция между величиной эквивалентной дозы леводопы и уровнем внутриглазного давления. От дозы леводопы не зависели результаты других офтальмологических исследований, что свидетельствует о безопасности этих препаратов у пациентов со зрительными нарушениями при болезни Паркинсона.

### Список литературы:

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2015 – 384 с. : ил. ISBN 978-5-00030-285-9
2. Dorsey E. R. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 //The Lancet Neurology. – 2018. – Т. 17. – №. 11. – С. 939-953.
3. Dorsey E. et al. The emerging evidence of the Parkinson pandemic //Journal of Parkinson's disease. – 2018. – Т. 8. – №. s1. – С. S3-S8.
4. Goldman S. M. Environmental toxins and Parkinson's disease //Annual review of pharmacology and toxicology. – 2014. – Т. 54. – С. 141-164.
5. Nam G. E. et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study //PLoS medicine. – 2018. – Т. 15. – №. 8. – С. e1002640.
6. Ghiglieri V., Calabrese V., Calabresi P. Alpha-synuclein: From early synaptic dysfunction to neurodegeneration //Frontiers in Neurology. – 2018. – Т. 9. – С. 295.
7. Canerina-Amaro A. et al. Differential aggregation and phosphorylation of alpha synuclein in membrane compartments associated with Parkinson disease //Frontiers in Neuroscience. – 2019. – Т. 13. – С. 382.
8. Samuel F. et al. Effects of serine 129 phosphorylation on  $\alpha$ -synuclein aggregation, membrane association, and internalization //Journal of Biological Chemistry. – 2016. – Т. 291. – №. 9. – С. 4374-4385.
9. Outeiro T. F. et al. Formation of toxic oligomeric  $\alpha$ -synuclein species in living cells //PloS one. – 2008. – Т. 3. – №. 4. – С. e1867.
10. Zambon F. et al. Cellular  $\alpha$ -synuclein pathology is associated with bioenergetic dysfunction in Parkinson's iPSC-derived dopamine neurons //Human Molecular Genetics. – 2019. – Т. 28. – №. 12. – С. 2001-2013.
11. Fujiwara H. et al.  $\alpha$ -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions //Nature cell biology. – 2002. – Т. 4. – №. 2. – С. 160-164.
12. Hasegawa M. et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein is ubiquitinated in  $\alpha$ -synucleinopathy lesions //Journal of Biological Chemistry. – 2002. – Т. 277. – №. 50. – С. 49071-49076.
13. Fields C. R., Bengoa-Vergniory N., Wade-Martins R. Targeting alpha-synuclein as a therapy for Parkinson's disease //Frontiers in molecular neuroscience. – 2019. – Т. 12. – С. 299.
14. Braak H., Del Tredici K. Potential pathways of abnormal tau and  $\alpha$ -synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2016. – Т. 8. – №. 11. – С. a023630.
15. Kim S. et al. Transneuronal propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease //Neuron. – 2019. – Т. 103. – №. 4. – С. 627-641. e7.
16. Olanow C. W. et al. Trophic factors for Parkinson's disease: to live or let die //Movement Disorders. – 2015. – Т. 30. – №. 13. – С. 1715-1724.
17. Brettschneider J. et al. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies //Nature Reviews Neuroscience. – 2015. – Т. 16. – №. 2. – С. 109-120.
18. Ma L. Y. et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues in Parkinson's disease //ACS Chemical Neuroscience. – 2019. – Т. 10. – №. 2. – С. 812-823.
19. Ruffmann C., Parkkinen L. Gut Feelings About  $\alpha$ -Synuclein in Gastrointestinal Biopsies: Biomarker in the Making? //Movement Disorders. – 2016. – Т. 31. – №. 2. – С. 193-202.

20. Doppler K. et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology //Acta neuropathologica. – 2014. – T. 128. – C. 99-109.
21. Funabe S. et al. Neuropathologic analysis of Lewy-related  $\alpha$ -synucleinopathy in olfactory mucosa //Neuropathology. – 2013. – T. 33. – №. 1. – C. 47-58.
22. Bologna M. et al. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease //Brain. – 2018. – T. 141. – №. 8. – C. 2432-2444.
23. Ferreira-Sánchez M. R., Moreno-Verdú M., Cano-de-La-Cuerda R. Quantitative measurement of rigidity in Parkinson's disease: a systematic review //Sensors. – 2020. – T. 20. – №. 3. – C. 880.
24. Gironell A. et al. Tremor types in Parkinson disease: a descriptive study using a new classification //Parkinson's Disease. – 2018. – T. 2018.
25. Chou K. L. et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of national Parkinson foundation centers //Parkinsonism & related disorders. – 2011. – T. 17. – №. 6. – C. 440-445.
26. Palakurthi B., Burugupally S. P. Postural instability in Parkinson's disease: a review //Brain sciences. – 2019. – T. 9. – №. 9. – C. 239.
27. Hoehn M. M. et al. Parkinsonism: onset, progression, and mortality //Neurology. – 1998. – T. 50. – №. 2. – C. 318-318.
28. Durcan R. et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease //European Journal of Neurology. – 2019. – T. 26. – №. 7. – C. 979-985.
29. Katunina E., Titova N. The epidemiology of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (cohort and other studies) //International review of neurobiology. – 2017. – T. 133. – C. 91-110.
30. Barasa A., Wang J., Dewey Jr R. B. Probable REM sleep behavior disorder is a risk factor for symptom progression in Parkinson disease //Frontiers in Neurology. – 2021. – T. 12. – C. 651157.
31. Johnson B. P., Westlake K. P. Link between Parkinson disease and rapid eye movement sleep behavior disorder with dream enactment: possible implications for early rehabilitation //Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2018. – T. 99. – №. 2. – C. 411-415.
32. Sobreira-Neto M. A. et al. Chronic insomnia in patients with Parkinson disease: which associated factors are relevant? //Journal of geriatric psychiatry and neurology. – 2020. – T. 33. – №. 1. – C. 22-27.
33. Schapira A. H. V., Chaudhuri K. R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease //Nature Reviews Neuroscience. – 2017. – T. 18. – №. 7. – C. 435-450.
34. Metzger J. M., Emborg M. E. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models //Clinical Autonomic Research. – 2019. – T. 29. – №. 4. – C. 397-414.
35. Travagli R. A., Browning K. N., Camilleri M. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance //Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2020. – T. 17. – №. 11. – C. 673-685.
36. Merola A. et al. Prevalence and burden of dysautonomia in advanced Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2017. – T. 32. – №. 5. – C. 796-797.
37. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease: an update //Journal of neurology. – 2004. – T. 251. – C. 795-804.
38. Ray S., Agarwal P. Depression and anxiety in Parkinson disease //Clinics in geriatric medicine. – 2020. – T. 36. – №. 1. – C. 93-104.
39. Mele B. et al. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review //BMJ open. – 2020. – T. 10. – №. 9. – C. e037632.

40. Han J. W. et al. Psychiatric manifestation in patients with Parkinson's disease //Journal of Korean medical science. – 2018. – T. 33. – №. 47.
41. Blanchet P. J., Brefel-Courbon C. Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2018. – T. 87. – C. 200-206.
42. Kanavou S. et al. Comparison between four published definitions of hyposmia in Parkinson's disease //Brain and Behavior. – 2021. – T. 11. – №. 8. – C. e2258.
43. Turcano P. et al. Early ophthalmologic features of Parkinson's disease: a review of preceding clinical and diagnostic markers //Journal of neurology. – 2019. – T. 266. – C. 2103-2111.
44. Erro R. et al. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? //Journal of geriatric psychiatry and neurology. – 2014. – T. 27. – №. 4. – C. 276-281.
45. Aarsland D. et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment //Nature Reviews Disease Primers. – 2021. – T. 7. – №. 1. – C. 47.
46. Monastero R. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS) //Journal of Neurology. – 2018. – T. 265. – C. 1050-1058.
47. Nicoletti A. et al. Incidence of mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive impairment study //Frontiers in aging neuroscience. – 2019. – T. 11. – C. 21.
48. Aarsland D. et al. Cognitive decline in Parkinson disease //Nature Reviews Neurology. – 2017. – T. 13. – №. 4. – C. 217-231.
49. Perez F. et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study //Alzheimer's & Dementia. – 2012. – T. 8. – №. 6. – C. 463-469.
50. Pedersen K. F. et al. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: a 5-year population-based study //Neurology. – 2017. – T. 88. – №. 8. – C. 767-774.
51. Pagonabarraga J. et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase //Movement Disorders. – 2016. – T. 31. – №. 1. – C. 45-52.
52. Ffytche D. H. et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease //Nature Reviews Neurology. – 2017. – T. 13. – №. 2. – C. 81-95.
53. Kurita A. et al. Visual hallucinations and impaired conscious visual perception in Parkinson disease //Journal of geriatric psychiatry and neurology. – 2020. – T. 33. – №. 6. – C. 377-385.
54. Holiday K. A. et al. Psychometric Properties and Characteristics of the North-East Visual Hallucinations Interview in Parkinson's Disease //Movement disorders clinical practice. – 2017. – T. 4. – №. 5. – C. 717-723.
55. Norton N. S. Netter's head and neck anatomy for dentistry e-book. – Elsevier Health Sciences, 2016.
56. Ansari M. W. et al. The Eyeball: Some Basic Concepts //Atlas of Ocular Anatomy. – 2016. – C. 11-27.
57. Grünert U., Martin P. R. Cell types and cell circuits in human and non-human primate retina //Progress in retinal and eye research. – 2020. – T. 78. – C. 100844.
58. Demb J. B., Singer J. H. Functional circuitry of the retina //Annual review of vision science. – 2015. – T. 1. – C. 263-289.
59. Lamb T. D. Why rods and cones? //Eye. – 2016. – T. 30. – №. 2. – C. 179-185.
60. Mahabadi N., Al Khalili Y. Neuroanatomy, retina. – 2019.

61. Euler T. et al. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision //Nature Reviews Neuroscience. – 2014. – Т. 15. – №. 8. – С. 507-519.
62. Hoon M. et al. Functional architecture of the retina: development and disease //Progress in retinal and eye research. – 2014. – Т. 42. – С. 44-84.
63. Dhande O. S. et al. Contributions of retinal ganglion cells to subcortical visual processing and behaviors //Annual review of vision science. – 2015. – Т. 1. – С. 291-328.
64. Aranda M. L., Schmidt T. M. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions //Cellular and Molecular Life Sciences. – 2021. – Т. 78. – С. 889-907.
65. Pérez-Fernández V. Light Inputs to Dopaminergic Amacrine Cells of the Mammalian Retina : дис. – Western Sydney University (Australia), 2018.
66. Roy S., Field G. D. Dopaminergic modulation of retinal processing from starlight to sunlight //Journal of pharmacological sciences. – 2019. – Т. 140. – №. 1. – С. 86-93.
67. Telegina D. V., Kozhevnikova O. S., Kolosova N. G. Changes in retinal glial cells with age and during development of age-related macular degeneration //Biochemistry (Moscow). – 2018. – Т. 83. – С. 1009-1017.
68. García-Bermúdez M. Y. et al. Glial cells in glaucoma: friends, foes, and potential therapeutic targets //Frontiers in neurology. – 2021. – Т. 12. – С. 624983.
69. Salazar J. J. et al. Anatomy of the human optic nerve: Structure and function //Optic nerve. – 2018. – Т. 203. – С. 22-30.
70. Osborn A. G. et al. Imaging Anatomy Brain and Spine. – Elsevier Health Sciences, 2020.
71. Qian Y. et al. Robust functional mapping of layer-selective responses in human lateral geniculate nucleus with high-resolution 7T fMRI //Proceedings of the Royal Society B. – 2020. – Т. 287. – №. 1925. – С. 20200245.
72. Huchzermeyer C. et al. Summation of temporal L-cone-and M-cone-contrast in the magno-and parvocellular retino-geniculate systems in glaucoma //Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2021. – Т. 62. – №. 6. – С. 17-17.
73. Edwards M., Goodhew S. C., Badcock D. R. Using perceptual tasks to selectively measure magnocellular and parvocellular performance: Rationale and a user's guide //Psychonomic Bulletin & Review. – 2021. – Т. 28. – С. 1029-1050.
74. Беар М. Ф., Парадизо М. А., Коннорс Б. В. Нейронауки. Исследование мозга в 3-х т. – IBSN 987-617-7874-13-2, 2020.
75. Chrobok L. et al. Circadian actions of orexins on the retinorecipient lateral geniculate complex in rat //The Journal of Physiology. – 2021. – Т. 599. – №. 1. – С. 231-252.
76. Barton J. J. S. Motion perception and its disorders //Handbook of Clinical Neurology. – Elsevier, 2021. – Т. 178. – С. 257-275.
77. Wild B., Treue S. Primate extrastriate cortical area MST: a gateway between sensation and cognition //Journal of neurophysiology. – 2021. – Т. 125. – №. 5. – С. 1851-1882.
78. Wurtz R. H. et al. Central visual pathways //Principles of neural science. – 2000. – Т. 4. – С. 523-545.
79. Savitt J., Aouchiche R. Management of visual dysfunction in patients with Parkinson's disease //Journal of Parkinson's Disease. – 2020. – Т. 10. – №. s1. – С. S49-S56.
80. Guo L. et al. Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: possible value as biomarkers //Movement Disorders. – 2018. – Т. 33. – №. 9. – С. 1390-1406.
81. Borm C. D. J. M. et al. The neuro-ophthalmological assessment in Parkinson's disease //Journal of Parkinson's disease. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 427-435.

82. Ekker M. S. et al. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: common but frequently overlooked //Parkinsonism & related disorders. – 2017. – T. 40. – C. 1-10.
83. Weil R. S. et al. Visual dysfunction in Parkinson's disease //Brain. – 2016. – T. 139. – №. 11. – C. 2827-2843.
84. Indrieri A. et al. Dopamine, alpha-synuclein, and mitochondrial dysfunctions in parkinsonian eyes //Frontiers in neuroscience. – 2020. – T. 14. – C. 567129.
85. O'Callaghan C. et al. Visual hallucinations are characterized by impaired sensory evidence accumulation: insights from hierarchical drift diffusion modeling in Parkinson's disease //Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. – 2017. – T. 2. – №. 8. – C. 680-688.
86. Lenka A. et al. Minor hallucinations in Parkinson disease: a subtle symptom with major clinical implications //Neurology. – 2019. – T. 93. – №. 6. – C. 259-266.
87. Beach T. G. et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects //Neuroscience letters. – 2014. – T. 571. – C. 34-38.
88. Bodis-Wollner I. et al.  $\alpha$ -synuclein in the inner retina in Parkinson disease //Annals of neurology. – 2014. – T. 75. – №. 6. – C. 964-966.
89. Ho C. Y. et al. Beta-Amyloid, Phospho-Tau and Alpha-Synuclein Deposits Similar to Those in the Brain Are Not Identified in the Eyes of Alzheimer's and Parkinson's Disease Patients //Brain pathology. – 2014. – T. 24. – №. 1. – C. 25-32.
90. Ortuño-Lizarán I. et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity //Movement Disorders. – 2018. – T. 33. – №. 8. – C. 1315-1324.
91. Veys L. et al. Retinal  $\alpha$ -synuclein deposits in Parkinson's disease patients and animal models //Acta Neuropathologica. – 2019. – T. 137. – C. 379-395.
92. Pérez-Fernández V. et al. Rod photoreceptor activation alone defines the release of dopamine in the retina //Current Biology. – 2019. – T. 29. – №. 5. – C. 763-774. e5.
93. Jackson C. R. et al. Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision //Journal of Neuroscience. – 2012. – T. 32. – №. 27. – C. 9359-9368.
94. Miri S. et al. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2016. – T. 22. – C. S134-S137.
95. Munteanu T. et al. Light-dependent pathways for dopaminergic amacrine cell development and function //Elife. – 2018. – T. 7. – C. e39866.
96. Pilat A. et al. In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease //Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2016. – T. 57. – №. 10. – C. 4420-4427.
97. Ortuño-Lizarán I. et al. Degeneration of human photosensitive retinal ganglion cells may explain sleep and circadian rhythms disorders in Parkinson's disease //Acta neuropathologica communications. – 2018. – T. 6. – C. 1-10.
98. Polo V. et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study //BMJ open. – 2016. – T. 6. – №. 5. – C. e009658.
99. Ma L. J. et al. Progressive changes in the retinal structure of patients with Parkinson's disease //Journal of Parkinson's disease. – 2018. – T. 8. – №. 1. – C. 85-92.
100. Satue M. et al. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease //Investigative ophthalmology & visual science. – 2017. – T. 58. – №. 2. – C. 1151-1157.

101. Kaur M. et al. Correlation between structural and functional retinal changes in Parkinson disease // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. – 2015. – Т. 35. – №. 3. – С. 254-258.
102. Ahn J. et al. Retinal thinning associates with nigral dopaminergic loss in de novo Parkinson disease // *Neurology*. – 2018. – Т. 91. – №. 11. – С. e1003-e1012.
103. Moschos M. M. et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss // *European journal of ophthalmology*. – 2011. – Т. 21. – №. 1. – С. 24-29.
104. Lee J. J. et al. Optic nerve integrity as a visuospatial cognitive predictor in Parkinson's disease // *Parkinsonism & related disorders*. – 2016. – Т. 31. – С. 41-45.
105. Lee J. Y. et al. Macular ganglion-cell-complex layer thinning and optic nerve integrity in drug-naïve Parkinson's disease // *Journal of Neural Transmission*. – 2019. – Т. 126. – С. 1695-1699.
106. Arrigo A. et al. Visual system involvement in patients with newly diagnosed Parkinson disease // *Radiology*. – 2017. – Т. 285. – №. 3. – С. 885-895.
107. Arrigo A. et al. MRI findings of visual system alterations in Parkinson's disease // *Brain*. – 2017. – Т. 140. – №. 11. – С. e69-e69.
108. Garcia-Martin E. et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease // *Retina*. – 2014. – Т. 34. – №. 5. – С. 971-980.
109. Zarkali A. et al. Fiber-specific white matter reductions in Parkinson hallucinations and visual dysfunction // *Neurology*. – 2020. – Т. 94. – №. 14. – С. e1525-e1538.
110. Borm C. D. J. M. et al. Seeing ophthalmologic problems in Parkinson disease: Results of a visual impairment questionnaire // *Neurology*. – 2020. – Т. 94. – №. 14. – С. e1539-e1547.
111. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. – МЕДпресс-информ, 2011.
112. Postuma R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Movement disorders*. – 2015. – Т. 30. – №. 12. – С. 1591-1601.
113. Goetz C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2008. – Т. 23. – №. 15. – С. 2129-2170.
114. Nasreddine Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Т. 53. – №. 4. – С. 695-699.
115. Lehfeld H., Erzigkeit H. The SKT—a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention // *International Psychogeriatrics*. – 1997. – Т. 9. – №. S1. – С. 115-121.
116. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. – МЕДпресс-информ, 2010.
117. Левин О. С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции // *Справочник поликлинического врача*. – 2017. – №. 4. – С. 6-11.
118. Jansen R. W. M. M., Lipsitz L. A. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management // *Annals of internal medicine*. – 1995. – Т. 122. – №. 4. – С. 286-295.
119. Морозов В. И., Яковлев А. А. Заболевания зрительного пути: клиника, диагностика, лечение. – Бином, 2010.
120. De Carlo T. E. et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA) // *International journal of retina and vitreous*. – 2015. – Т. 1. – С. 1-15.

121. Sharma A. et al. Aging: a predisposition to dry eyes //Journal of ophthalmology. – 2014. – Т. 2014.
122. Tamer C. et al. Tear film tests in Parkinson's disease patients //Ophthalmology. – 2005. – Т. 112. – №. 10. – С. 1795. e1-1795. e8.
123. Аветисов С. Э. и др. Офтальмология. Национальное руководство //М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – С. 17-26.
124. Бржеский В. В., Егорова Г. Б., Егоров Е. А. Синдром "сухого глаза" и заболевания глазной поверхности. – 2016.
125. Сомов Е. Е., Ободов В. А. Синдромы слезной дисфункции: рук. под ред. ЕЕ Сомова. – 2011.
126. Edman M. C. et al. Tears—more to them than meets the eye: why tears are a good source of biomarkers in Parkinson's disease //Biomarkers in medicine. – 2020. – Т. 14. – №. 2. – С. 151-163.
127. Roda M. et al. Biomarkers in tears and ocular surface: a window for neurodegenerative diseases //Eye & Contact Lens. – 2020. – Т. 46. – С. S129-S134.
128. Reddy V. C. et al. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease //Cornea. – 2013. – Т. 32. – №. 5. – С. 631-635.
129. Demirci S. et al. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease //Neurological Sciences. – 2016. – Т. 37. – С. 1247-1252.
130. Kang S. L., Shaikh A. G., Ghasia F. F. Vergence and strabismus in neurodegenerative disorders //Frontiers in neurology. – 2018. – Т. 9. – С. 299.
131. Lal V., Truong D. Eye movement abnormalities in movement disorders //Clinical Parkinsonism & Related Disorders. – 2019. – Т. 1. – С. 54-63.
132. Waldthaler J., Tsitsi P., Svenningsson P. Vertical saccades and antisaccades: complementary markers for motor and cognitive impairment in Parkinson's disease //npj Parkinson's Disease. – 2019. – Т. 5. – №. 1. – С. 11.
133. Pinkhardt E. H. et al. Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2009. – Т. 256. – С. 1438-1446.
134. Antoniadou C. A. et al. Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naive Parkinson's disease: The discovery study //Movement Disorders. – 2015. – Т. 30. – №. 6. – С. 843-847.
135. Pinkhardt E. H., Kassubek J. Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes //Parkinsonism & Related Disorders. – 2011. – Т. 17. – №. 4. – С. 223-230.
136. Law C. et al. Prevalence of convergence insufficiency-type symptomatology in Parkinson's disease //Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2017. – Т. 44. – №. 5. – С. 562-566.
137. Hanuška J. et al. Fast vergence eye movements are disrupted in Parkinson's disease: a video-oculography study //Parkinsonism & related disorders. – 2015. – Т. 21. – №. 7. – С. 797-799.
138. Chrysou A., Jansonius N. M., van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: a meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies //Parkinsonism & related disorders. – 2019. – Т. 64. – С. 40-49.
139. St Louis E. K., Boeve A. R., Boeve B. F. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies //Movement Disorders. – 2017. – Т. 32. – №. 5. – С. 645-658.
140. Li S. et al. A new perspective for Parkinson's disease: circadian rhythm //Neuroscience bulletin. – 2017. – Т. 33. – С. 62-72.

141. Beier C. et al. Projections of ipRGCs and conventional RGCs to retinorecipient brain nuclei // *Journal of Comparative Neurology*. – 2021. – T. 529. – №. 8. – C. 1863-1875.
142. Hastings M. H., Maywood E. S., Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2018. – T. 19. – №. 8. – C. 453-469.
143. Jones L. et al. An overview of psychological and social factors in Charles Bonnet syndrome // *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. – 2021. – T. 13. – C. 25158414211034715.
144. Vu T. A., Fenwick E. K., Lamoureux E. L. Re: Shang et al.: The association between vision impairment and incidence of dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis (*Ophthalmology*. 2021; 128: 1135–1149) // *Ophthalmology*. – 2021. – T. 128. – №. 8. – C. e39.
145. Shang X. et al. The association between vision impairment and incidence of dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *Ophthalmology*. – 2021. – T. 128. – №. 8. – C. 1135-1149.
146. Ridder A. et al. Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease // *Parkinsonism & related disorders*. – 2017. – T. 34. – C. 15-19.
147. Bohnen N. I. et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – T. 52. – №. 6. – C. 848-855.
148. Wong J. et al. Non-hormonal systemic medications and dry eye // *The ocular surface*. – 2011. – T. 9. – №. 4. – C. 212-226.
149. Agostino R. et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease // *Movement Disorders*. – 2008. – T. 23. – №. 5. – C. 669-675.
150. Almer Z. et al. Ocular motor and sensory function in Parkinson's disease // *Ophthalmology*. – 2012. – T. 119. – №. 1. – C. 178-182.
151. Büttner T. et al. L-Dopa improves colour vision in Parkinson's disease // *Journal of neural transmission-Parkinson's disease and dementia section*. – 1994. – T. 7. – C. 13-19.
152. Hutton J. T., Morris J. L., Elias J. W. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease // *Archives of neurology*. – 1993. – T. 50. – №. 7. – C. 721-724.
153. Wang S. P., Li Q. X., Li S. Systematic evaluation of levodopa effect on visual improvement in amblyopia: a meta-analysis // *Clinical Neuropharmacology*. – 2020. – T. 43. – №. 1. – C. 20-25.
154. Sen A. et al. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease // *European journal of ophthalmology*. – 2014. – T. 24. – №. 1. – C. 114-119.
155. Yavas G. F. et al. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease // *European journal of ophthalmology*. – 2007. – T. 17. – №. 5. – C. 812-816.
156. Harnois C., Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 1990. – T. 31. – №. 11. – C. 2473-2475.

## Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

### Статьи:

1. Никитина А.Ю., Мельникова Н.В., Мошетова Л.К., Левин О.С. Зрительные нарушения при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122 (11вып.2):5–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221221125> (рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)
2. Никитина А.Ю., Мельникова Н.В., Мошетова Л.К., Левин О.С. Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона. Клиницист. 2023. - №. 4 (рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)
3. Nikitina A. Y. et al. Visual Impairments in Parkinson's Disease //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2023. – С. 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01487-5> (рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)
4. Никитина А. Ю., Левин О. С. Применение тразодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых //Современная Терапия Психических Расстройств. – 2022. – №. 4. – С. 43-48 (рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)
5. Никитина А.Ю., Мельникова Н.В., Мошетова Л.К., Левин О.С. Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2023. – №. 3-4. – С. 58.
6. Никитина А. Ю., Левин О. С. Современные подходы к предупреждению и лечению лекарственных дискинезий //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2021. – №. 1-2. – С. 27-35 (рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)
7. Nikitina A. Y., Chimagomedova A. S., Levin O. S. Neurological Complications of COVID-19 in the Elderly //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2022. – Т. 52. – №. 5. – С. 625-634 (рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)
8. Никитина А.Ю., Левин О.С., Синдром хронической усталости на фоне пандемии Covid-19 //Журнал неврологии и психиатрии им. СС

Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121. – №. 10-2. – С. 92-98  
(рецензируемое научное издание, рекомендованное ВАК РФ)

Выступления:

Участие в конкурсе молодых ученых 4.02.2022 “Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых”

Участие в конференции “Актуальные вопросы нейроофтальмологии”  
27.01.2023

Первое место в конкурсе молодых ученых 24.11.2023 в рамках  
“Штульмановских чтений”

Участие в конкурсе молодых ученых 25.11.2023 “Офтальмология раннего и серебряного возраста”

### **Список сокращений:**

3-КТ - 3 когнитивных теста  
АД - артериальное давление  
АДР - агонисты дофаминовых рецепторов  
АТФ - аденозинтрифосфат  
БП - болезнь Паркинсона  
ГБ - гипертоническая болезнь  
ГКС - ганглиозные клетки сетчатки  
ДЗН - диск зрительного нерва  
ДТВ - диффузионно-тензорная визуализация  
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт  
ЗВП - зрительные вызванные потенциалы  
ЗГ - зрительный галлюциноз  
ИЗГ - истинные зрительные галлюцинации  
ЛКТ - латеральное колленчатое тело  
МПС - мочеполовая система  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МСГК - меланопсинсодержащие ганглиозные клетки сетчатки  
ОКТ - оптическая когерентная томография сетчатки  
ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ПКЧ - пространственная контрастная чувствительность  
ПН - постуральная неустойчивость  
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография  
РПБДГ - расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз  
СД - сахарный диабет  
СКР - субъективные когнитивные нарушения  
СНВС - слой нервных волокон сетчатки  
ССГ - синдром сухого глаза  
УКР - умеренные когнитивные нарушения  
ЦНС - центральная нервная система  
ЭКФ - экстракампильные феномены  
МоСА - Монреальская шкала оценки когнитивных функций