

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хомченкова Александра Андреевна

**ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ
ГИПОМИМИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Прокопенко Семен Владимирович

Красноярск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 СОСТОЯНИЕ МИМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Эпидемиологические характеристики болезни Паркинсона.....	12
1.2 Этиология и факторы риска развития болезни Паркинсона	14
1.3 Патогенез, патофизиология развития болезни Паркинсона	16
1.4 Клинические проявления болезни Паркинсона	19
1.5 Диагностика болезни Паркинсона.....	26
1.6 Терапия болезни Паркинсона	28
1.7 Гипомимия как одно из проявлений общей гипокинезии. Методы оценки гипомимии.....	31
1.8 Взаимосвязь гипомимии с другими моторными и немоторными проявлениями. Методы коррекции гипомимии.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Дизайн исследования и характеристика обследуемых групп	41
2.1.1 Характеристика обследуемых групп клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста	44
2.1.2 Характеристика обследуемых групп клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста.....	45
2.1.3 Характеристика группы пациентов с болезнью Паркинсона	47
2.2 Методы исследования.....	52
2.2.1 Клинический (общеклинический и неврологический осмотр)	53
2.2.2 Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS).....	54
2.2.3 Нейропсихологическое тестирование.....	56
2.2.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	56
2.2.5 Опросник болезни Паркинсона PDQ–39	57

2.2.6 Объективная оценка функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА-1»	58
2.2.7 Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни.....	60
2.2.8 Метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона ..	62
2.2.9 Статистический анализ данных	64

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИМИКИ МЕТОДОМ ВИДЕОАНАЛИЗА У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

3.1 Объективный анализ мимики у клинически здоровых лиц.....	67
3.1.1 Объективный анализ мимики у клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста	67
3.1.2 Объективный анализ мимики у клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста.....	68
3.1.3 Сравнительный анализ мимики у клинически здоровых лиц молодого – среднего и пожилого – старческого возрастов.....	70
3.2 Объективный анализ мимики у пациентов с болезнью Паркинсона в сравнении с клинически здоровыми лицами пожилого и старческого возраста	72
3.2.1 Объективный анализ мимики у пациентов с болезнью Паркинсона.....	72
3.2.2 Сравнительный анализ мимики пациентов с болезнью Паркинсона и клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста	73
3.2.3 Диагностическая ценность метода объективной оценки мимики	76
3.2.4 Мимика пациентов с болезнью Паркинсона на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона.....	77

ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ МИМИКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В ПРОЦЕССЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ГИПОКИНЕЗИИ....

4.1 Гипомимия и другие моторные нарушения на фоне приема L-ДОФА препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона	80
--	----

4.2 Результаты корреляционного анализа между гипомимией, другими моторными нарушениями и качеством жизни при болезни Паркинсона	88
4.3 Возможность активизации состояния мимических функций при использовании нелекарственного метода коррекции функции ходьбы	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
Приложение А Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS UPDRS).....	137
Приложение Б Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА) Montreal Cognitive Assessment.....	146
Приложение В Батарея лобной дисфункции The Frontal Assessment Battery (FAB).....	147
Приложение Г Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	149
Приложение Д Опросник болезни Паркинсона PDQ-39	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Как известно, вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием среди лиц пожилого и старческого возраста в мире является болезнь Паркинсона (БП) [40, 73, 178]. При всех существующих достижениях в терапии данного заболевания сохраняется высокая инвалидизация при БП, низкое качество жизни. Основными клиническими двигательными нарушениями БП являются гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя. Основополагающим синдромом заболевания выступает гипокинезия. Клинически гипокинезия проявляется в замедлении произвольных движений, уменьшении амплитуды движений, нарушении содружественных движений рук при ходьбе, медленной монотонной тихой речи, замедленной шаркающей ходьбе, замедлении скорости письма, мелком почерке, редком мигании, «маскообразном» состоянии лица [7]. Гипомимия как фрагмент синдрома общей гипокинезии является малоизученным симптомом. До конца не изучены патофизиологические, патогенетические и клинические ее аспекты, а также остается нераскрытым вопрос взаимосвязи гипомимии с другими моторными и немоторными проявлениями заболевания. Мимика пациентов с БП в основном оценивается субъективно [90]. Имеющиеся на сегодняшний день методы объективной оценки мимики у пациентов с БП не унифицированы [87, 153]. С этой точки зрения изучение диагностических клинических аспектов мимики пациентов с БП является актуальным.

Степень разработанности темы. Гипомимия встречается в дебюте заболевания и может быть использована в качестве маркера для ранней диагностики БП [88]. По результатам перспективного исследования (Fereshtehnejad S. M. et al., 2019) известно, что снижение выразительности мимики у пациентов с БП наблюдается за 5 лет, а в отдельных случаях за 7–11 лет до установления клинического диагноза [82]. В этом отношении ранняя гипомимия как предиктор БП может рассматриваться наряду с гипосмией. Препараты L-

Диоксифенилаланин (3,4-дигидроксифенилаланин) (L-ДОФА) также уменьшают проявления гипомимии, как и гипокинезии [108, 180, 181]. Интересным является вопрос о «взаимном пересечении» гипокинезии и гипомимии в процессе нейрореабилитации. Известно, что ряд немедикаментозных приемов может уменьшить проявления гипокинезии – данц-терапия, ритмическая стимуляция и т. д. [4, 10, 28, 179]. Нами в литературе не найдено информации о состоянии гипомимии при двигательном немедикаментозном растормаживании. Учитывая ряд имеющихся исследований о способах активизации мимики, остается неясным, может ли процесс активизации мимики влиять на состояние гипокинезии [115, 117, 156]. Принципиально важным условием для проведения обсуждаемых исследований является возможность объективной оценки мимических функций. Отдельные методы объективной регистрации гипомимии не являются общепринятыми и простыми в использовании [67, 85].

Таким образом, исследование различных клинических и теоретических аспектов гипомимии при БП является актуальным направлением в неврологии. Отдельную актуальность, с нашей точки зрения, представляет создание доступного в клинической практике метода объективной регистрации гипомимии.

Цель исследования: создать метод объективной оценки состояния мимики и оценить его эффективность в диагностике болезни Паркинсона; установить корреляции между гипомимией и другими моторными проявлениями заболевания, а также сопоставить степень регресса проявлений общей гипокинезии и гипомимии при медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Задачи исследования:

1) на основе компьютерного видеоанализа создать метод оценки состояния мимических функций человека и установить нормативные параметры для клинически здоровых лиц групп молодого – среднего и пожилого – старческого возрастов;

2) определить диагностическую ценность комплекса программного обеспечения (ПО) Мимика в качестве дополнительного метода диагностики болезни Паркинсона;

3) установить объективные критерии гипомимии у пациентов с болезнью Паркинсона на ранней (1.0–2.0) и развернутой (2.5–3.0) стадиях (ст.) заболевания по Хен и Яру;

4) оценить влияние L-ДОФА терапии на проявления гипомимии при объективной оценке мимики методом ПО Мимика;

5) проследить корреляцию проявлений гипомимии с моторными симптомами заболевания и качеством жизни;

6) установить перспективу использования немедикаментозного метода коррекции ходьбы на активизацию мимики при БП методом ПО Мимика.

Научная новизна исследования. Впервые на основе видеоанализа с использованием ПО Мимика создан доступный метод объективной оценки проявлений гипомимии при БП, обладающий достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Впервые посредством использования авторского метода объективной оценки мимики ПО Мимика установлены кинематические параметры движения лицевой мускулатуры в норме у лиц молодого, среднего возраста и лиц пожилого, старческого возраста.

Впервые при помощи метода ПО Мимика установлены объективные критерии гипомимии при БП.

Впервые объективно с использованием метода ПО Мимика оценено влияние препаратов L-ДОФА на проявления гипомимии у пациентов с БП.

Впервые выявлена корреляционная связь между гипомимией, другими моторными проявлениями заболевания, установленными с использованием метода ПО Мимика, и качеством жизни у пациентов с БП.

Впервые доказана принципиальная возможность влияния активизации функции ходьбы на коррекцию проявлений гипомимии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования заключается в объективизации взаимосвязи между проявлениями гипомимии и другими моторными симптомами при БП, характеризующей патогенетическую и патофизиологическую общность данных нарушений, что в перспективе дает возможность взаимной коррекции данных симптомов немедикаментозными методами. Предлагаемый метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона (1.0–3.0 ст. по Хен и Яру) позволяет объективно регистрировать проявления гипомимии. Установлены референсные значения, по которым регистрируется наличие гипомимии, что дает возможность использовать данный метод в качестве дополнительного в диагностике БП и оценивать эффективность проводимой противопаркинсонической терапии и реабилитации. Получен патент на изобретение «Метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона» (патент от 12 августа 2022 г. № 2777948). Метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона используется при проведении учебной и научно-исследовательских работ на кафедрах нервных болезней с курсом последипломного образования (акт внедрения от 31.10.2022) и физической и реабилитационной медицины с курсом последипломного образования (акт внедрения от 31.10.2022) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, а также в рамках клинической работы специализированного приема по экстрапирамидной патологии в Профессорской клинике ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (акт внедрения от 06.10.2022) и ФСНКЦ ФМБА России (акт внедрения от 02.09.2022).

Методология и методы исследования. В проспективном исследовании в параллельных группах применялись клинические, инструментальные, статистические методы. Посредством применения авторского метода объективной оценки мимики (ПО Мимика) проводились: сравнение мимики в группах клинически здоровых лиц молодого, среднего возраста и пожилого, старческого

возрастов; анализ мимики клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста с группой пациентов пожилого и старческого возраста с БП (1.0–3.0 ст. по Хен и Яру) с последующим определением диагностической ценности авторского метода; исследование мимики пациентов с БП на ранней стадии заболевания (1.0–2.0 ст. по Хен и Яру) и развернутой стадии заболевания (2.5–3.0 ст. по Хен и Яру); оценка влияния L-ДОФА терапии и немедикаментозных методов коррекции на проявления гипомимии при БП; корреляционный анализ между проявлениями гипомимии, другими моторными нарушениями и качеством жизни пациентов с БП.

Положения, выносимые на защиту

1. Авторский метод объективной оценки мимики ПО Мимика регистрирует состояние мимических функций в норме у лиц молодого, среднего и пожилого, старческого возрастов и позволяет установить критерии гипомимии при болезни Паркинсона, что может рассматриваться как дополнительный метод диагностики.

2. Объективно зарегистрированные проявления гипомимии имеют прямые и обратные корреляционные связи с другими моторными симптомами заболевания (аксиальными нарушениями, гипокинезией в конечностях, ригидностью в конечностях), нарушениями функции ходьбы (длиной шага, временем шага, скоростью ходьбы), зарегистрированными с использованием лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы (ЛА–1) и опросником качества жизни PDQ–39, подчеркивающие единство патофизиологического процесса.

3. При использовании препаратов L-ДОФА, наряду с уменьшением выраженности проявлений общей гипокинезии, объективно регистрируется уменьшение проявлений гипомимии. Немедикаментозное «растормаживание» функции ходьбы является перспективным в активизации состояния мимики.

Степень достоверности и апробация результатов. В исследовании использован достаточный объем выборки (116 человек), рассчитанный статистическим методом. Результаты исследования обработаны с применением лицензионных программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel.

Материалы диссертации были представлены на VII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрореабилитации» (Красноярск, 2020); на XIII Международном конгрессе «Нейрореабилитация – 2021» (Москва, 2021); на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстрапирамидной патологии» (Красноярск, 2021); на Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неврологии. Нейродегенерация» (Красноярск, 2022); на Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием на Кузбассе «Сибирская школа клинической неврологии» (Кемерово, 2022); на XIV Международном конгрессе «Нейрореабилитация – 2022» (Москва, 2022); на V Международном конкурсе молодежных проектов в сфере медицинской реабилитации «Реабилитация+» (Москва, 2022), на постерной сессии конкурса молодых ученых в Нейрофоруме – 2022 V Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2022); на VIII Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрореабилитации», посвященной 80-летию образования Красноярского государственного медицинского университета (Красноярск, 2022).

Публикации по теме диссертации: 9 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах из Перечня Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также цитируемых в международных базах Web of Science и Scopus. Основные результаты диссертации опубликованы в 3 статьях, патенте на изобретение – 1, патенте на полезную модель – 1, методические рекомендации – 1.

Личный вклад автора: проведен информационно-патентный поиск и литературный обзор по актуальности проводимого исследования. Создан и апробирован авторский метод объективной оценки мимики при болезни Паркинсона (ПО Мимика). Пациентам проводились оценка неврологического статуса, анализ степени выраженности моторных проявлений, когнитивных функций, уровня тревоги и депрессии, качества жизни на основании обще

применяемых шкал, объективная оценка функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА-1», активизация функции ходьбы при помощи аппарата реабилитационного для функциональной терапии ступни. Произведен сбор, статистическая обработка и анализ данных, полученных в ходе исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), в области исследований: нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах печатного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 11 рисунками и содержит 20 таблиц. Список литературы содержит 194 наименований, из них 64 отечественных и 130 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 СОСТОЯНИЕ МИМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические характеристики болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона является одним из самых часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний среди лиц среднего и пожилого возраста. В мире распространенность БП в среднем составляет от 100 до 200 случаев на 100 000 человек. Ежегодная заболеваемость составляет в среднем от 10 до 20 случаев на 100 000 человек [148, 178, 73, 112]. В Европейских странах показатель распространенности варьирует от 65,6 до 12 500 случаев на 100 000 жителей, например, в Италии – 173,8; Франции – 101; Великобритании – 30,51 – 46,21 [167, 164, 68, 151, 150, 131]. Показатель ежегодной заболеваемости варьирует от 5 до 346 случаев на 100 000 человек, например, в Италии – 27,6; Испании – 15,4; Нидерландах – 20,4 [167, 164, 68, 147, 130]. Показатели смертности в зарубежных странах при БП на 100 000 населения следующие: Великобритания – 3,5; США – 3,6; Италия – 2,4; Швеция – 2,0; Дания – 2,5; Германия – 2,7; Франция – 2,8 [2]. Колебания эпидемиологических показателей связаны с экологическими факторами риска, такими как загрязнение воды и воздуха, выявляемостью больных, различиями в методологии и дизайне исследований, с распределением изучаемого населения по возрастным группам [57, 6].

Анализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах России с 2005 года по 2015 год, выявил, что показатель распространенности в различных регионах России на 100 000 населения варьировал от 19,8 в Смоленске до 139,9 в Солнечногорске Московской области. Показатель заболеваемости БП в различных регионах России на 100 000 населения варьировал от 1,6 в Смоленске до 21,8 в Республике Башкортостан. Такой разброс показателей распространенности и заболеваемости возможно

объяснить вариацией плотности населения и продолжительностью жизни в различных регионах, необращаемостью больных за медицинской помощью, наличием или отсутствием специализированной экстрапирамидной службы [40].

В Красноярском крае распространенность БП в возрасте до 65 лет составляет 22,6, а у лиц старше 65 лет – 100,3, в городе Красноярске у лиц до 65 лет – 62,72, старше 65 лет – 261,3 [39].

Показатель смертности при БП в России в 2012 году составил 0,31 на 100 000 населения. Указывается, что смертность у пациентов с БП в 2 раза выше, чем у лиц того же возраста, не страдающих данным заболеванием. Для пациентов с дебютом в возрасте от 25 до 39 лет ожидаемая продолжительность жизни составляет 38 лет, от 40 до 64 лет – 21 год, старше 65 лет – 5 лет [20, 40].

На территории Российской Федерации пик заболеваемости БП приходится на возраст 70–74 года и снижается резко к 85 годам. Средний возраст дебюта заболевания с двигательных симптомов составляет 55 ± 10 лет. По гендерным характеристикам среди заболевших БП преобладают мужчины: в возрастной группе от 70 до 74 лет на 13,3 %, от 75 до 79 лет на 16,9 %, от 80 до 84 лет на 22,8 %, старше 85 лет на 80,9 % [6, 22, 11, 21].

Хроническое, прогрессирующее течение заболевания неуклонно приводит к инвалидизации пациентов с БП и снижению их трудоспособности. При исследовании пациентов с БП старше трудоспособного возраста, имеющих группу инвалидности, стоит отметить, что временной промежуток от начала заболевания до присвоения группы инвалидности у женщин в 2 раза меньше, чем у мужчин. Большинство пациентов (85,5 %) имели инвалидность со стадией заболевания III–IV по Хен и Яру и преобладающее число приходилось на III группу инвалидности – 57,9 %. Первостепенное значение в структуре нарушений жизнедеятельности у пациентов с БП имеют ограничения I, II, III степени в 12,1 % случаях к самообслуживанию, в 9,5 % случаях к передвижению и 10,5 % случаев к трудовой деятельности [54].

1.2 Этиология и факторы риска развития болезни Паркинсона

На сегодняшний день до конца не изучены этиологические аспекты возникновения болезни Паркинсона. Известно, что при нормальном старении организма человека происходит физиологическое уменьшение количества дофаминергических нейронов. Человек каждые 10 лет своей жизни теряет около 8% нейронов; походка пожилого человека несколько схожа с ходьбой пациентов с БП: возникает некоторое снижение скорости, легкий наклон туловища вперед, сгибание бедер и коленей [171, 12]. Возраст выступает в качестве фактора риска развития БП, и в возрастной группе от 70–79 лет вероятность заболевания составляет 93,1 % [111]. Анализ частоты распространенности БП по гендерным различиям показал преобладание встречаемости БП у мужчин чаще, чем у женщин, в 1,5 раза. Вероятно, это связано с выработкой эстрогенов, которые уменьшают истощение дофаминергических нейронов, оказывая тем самым нейропротективный эффект [162]. Генетический фактор играет важную роль в развитии заболевания. Наследственные моногенные формы БП дебютируют в молодом возрасте и обуславливают от 5–10 % заболевания. В мире известно 23 генетических локуса, мутации в которых приводят к развитию болезни Паркинсона. Выделяют моногенные формы с аутосомно-доминантным типом наследования: PARK1, PARK4, PARK5, PARK8, PARK11, PARK17, PARK18, PARK21 и моногенные формы с аутосомно-рецессивным типом наследования: PARK2, PARK6, PARK7, PARK9, PARK13, PARK14, PARK15, PARK19, PARK20, PARK23 [118, 93]. Остальное преобладающее число случаев возникновения БП носит спорадический характер и имеет мультифакторную природу [15].

Известно, что воздействие средовых факторов: пестицидов, металлов, инфекций, черепно-мозговых травм может быть пусковым механизмом молекулярных событий для развития БП у пациентов, имеющих высокую генетическую предрасположенность [3, 56, 145, 105, 73, 158, 101, 64]. Длительный контакт с различными пестицидами повышает риск развития болезни

Паркинсона в 1,5 раза [3]. В категорию риска попадают люди, занимающиеся сельским хозяйством с применением данных веществ в борьбе с вредоносными насекомыми и сорняками, а также употребляющие колодезную воду [56]. Биопиридиновый гербицид паракват вызывает индукцию окислительного стресса, дисфункцию митохондрий и приводит к образованию синуклеинопатий и таупатий [145]. Хлороорганический препарат – дильдрин, предположительно, является селективным дофаминергическим нейротоксином, он также изменяет функцию митохондрий, что ведет к апоптотической гибели клеток [176, 76]. Циперметрин – пиретроид вызывает нейродегенерацию за счет микроглиальной активации, модуляции антиоксидантных ферментов и CYP2E1, опосредованно приводящей к снижению уровня дофамина [132, 94]. Воздействие бытовых продуктов, содержащих фосфорорганические соединения, приводит, по данным некоторых исследований, к повышению риска развития БП в 1,71 раз [105]. Контакты с тяжелыми металлами, такими как железо, медь, свинец, цинк, алюминий, марганец также могут повышать риск возникновения болезни Паркинсона. Данные металлы могут накапливаться в базальных ганглиях и запускать процессы, связанные с окислительным стрессом в нигростриарных нейронах, провоцирующие развитие заболевания [73].

Черепно-мозговые травмы выступают в качестве риска развития нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Паркинсона. Наличие легкой черепно-мозговой травмы увеличивает риски БП в 1,45 [158].

С 1915 по 1926 годы существовала гипотеза о том, что пациенты с БП составляют пул перенесших летаргический энцефалит Экономо. Согласно этим предположениям, заболевание должно было исчезнуть через несколько десятков лет. Практика опровергла данную гипотезу, и количество пациентов с БП в настоящее время только увеличивается [114, 154]. Источником нейровоспаления и нейродегенерации могут быть вирусы: гриппа H5N1, цитомегаловирус, вирус Эпштейн – Барра. Оказывая свое активизирующее влияние на микроглиальные клетки, они приводят к гибели дофаминергических нейронов, а также к

конформационным изменениям белка α -синуклеина с появлением его нейротоксичных агрегатов [101, 64]. Совместное инфицирование CMV, HSC-1, EBV увеличивает риск возникновения БП в 2 раза [168]. Существуют данные исследований о том, что лица, употребляющие молочные продукты, более подвержены развитию БП, причем имеется дозозависимая связь. При употреблении в пищу ежедневно около 200 г молочных продуктов риск возрастает на 17 %, а при увеличении потребления сыра на каждые 10 г в день риск возрастает до 13 % [43, 72]. Возможными причинами данного влияния является попадание в молочные продукты, в частности в молоко, пестицидов; высокое потребление молочных продуктов, вероятно, снижает уровень мочевой кислоты в крови, являющейся естественным антиоксидантом [71, 159].

1.3 Патогенез, патофизиология развития болезни Паркинсона

В основе патогенеза развития болезни Паркинсона находится прогрессирующая дегенерация нигростриарных нейронов, возникающая при взаимодействии генетических и средовых факторов. Ключевыми звеньями патогенеза можно считать развитие митохондриальной дисфункции, нарушение работы убиквитин-протеасомной системы, окислительный стресс, активацию клеток микроглии, образование нейротоксических агрегатов патологически измененного белка альфа-синуклеина [125]. Митохондриальная дисфункция возникает в результате генетических дефектов, воздействия факторов внешней среды или взаимодействия между ними. При нарушенной работе митохондрий снижается уровень аденозинтрифосфорной кислоты в клетках, приводящий к изменению гомеостаза клеток и эксайтотоксической активации N-метил-D-аспартат (NMDA) – рецепторов [95]. Последнее ведет к выработке реактивных форм кислорода, вступающих в реакцию с различными структурами: ДНК, белки, липиды, вызывая окислительное повреждение клеток [177, 116].

Окислительное повреждение является центральным механизмом развития нейродегенерации при БП. Свое влияние на развитие нейродегенерации оказывает и глутаматергическая система. Чрезмерная активация рецепторов глутамата может запускать процессы разрушения дофаминергических нейронов в черной субстанции [119]. Еще одним важным звеном патогенеза развития БП является убиквитин-протеасомная система, которая необходима для нелизосомальной деградации и удаления аномальных белков. Белки, которые подверглись мутации или окислительному стрессу, начинают накапливаться; далее происходит их агрегация и формирование нерастворимых включений – телец Леви, главным компонентом которых является альфа-синуклеин. Развитие данного процесса приводит к гибели дофаминергических нейронов [134, 79]. Отмечается, что важная роль в развитии нейровоспаления принадлежит микроглии. Глиальные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, активные формы кислорода и протеазы, приводящие к разрушению дофаминергических нейронов [41].

Отдельно стоит обсудить роль микробиотического состава кишечника в патогенезе развития БП. У пациентов с БП в кишечнике снижается количество *Bacteroidetes* и рода *Prevotella*, приводящее к уменьшению образования слизи и повышению проницаемости стенки кишечника с развитием воспалительных процессов. В последующем это может вызвать запуск синтеза большого количества альфа-синуклеина в кишечнике [161]. Дисбиоз кишечника напрямую влияет на экспрессию рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Хроническое воспаление в кишечнике может опосредованно увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера, активировать нейровоспаление и нейродегенеративные изменения [77, 49].

При снижении уровня дофамина в результате патологических процессов, описанных выше, уменьшается его влияние на функциональную активность прямого нигростриарного пути, связывающего скорлупу и хвостатое ядро с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции. Кроме этого, уменьшается ингибирующее влияние дофамина на непрямой

нигростриарный путь, который достигает внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, направляясь вначале к наружному сегменту бледного шара, а затем к субталамическому ядру. В результате снижения дофамина уменьшается ингибирующее влияние на функции хвостатого ядра, скорлупы, черного вещества и снижается стимуляция бледного шара, повышается активность глутамата, ацетилхолина. При отсутствии нормального функционирования черной субстанции развивается нарушение проведения нервных импульсов из экстрапирамидных зон коры большого мозга и полосатого тела к передним рогам спинного мозга. Возникновение данного дисбаланса приводит в целом к возникновению синдрома паркинсонизма [3, 55].

Что касается нейротрансмиссерных систем, то известен факт вовлечения в патологический процесс не только дофаминергической системы, но и норадренергической, серотонинергической и холинергической систем, с которыми связаны немоторные проявления заболевания.

Согласно гипотезе патогенеза Н. Braak (2003), образование патологического белка альфа-синуклеина начинается в эпителии обонятельных луковиц, далее нейродегенеративный процесс распространяется по стволу головного мозга, лимбической системе, коре головного мозга [163]. На первой стадии патогенеза распространения нейродегенеративных изменений возникают нарушение обоняния, запоры, изменение variability сердечного ритма. На второй стадии появляются дневная сонливость, снижение когнитивных функций. Третья стадия патогенеза характеризуется развитием нарушений сна, депрессии, аффективных расстройств. Явных двигательных нарушений не наблюдается ввиду отсутствия клинически значимой гибели дофаминергических нейронов. Основные моторные симптомы БП (гипокинезия, ригидность и тремор) возникают на четвертой стадии заболевания, когда потеря дофаминергических нейронов составляет более 80%. Пятая и шестая стадии связаны с нарастанием двигательных расстройств, развитием когнитивных, психотических, поведенческих нарушений [45, 163, 44]. Вышеуказанная картина патогенеза

заболевания легла в основу создания ряда методов для доклинической вспомогательной диагностики БП: обонятельных тестов на выявление гипосмии, сомнографии с выявлением двигательной активности в фазу REM стадии сна, оптической когерентной томографии, выявляющей истончение толщины сетчатки, сцинтиграфии миокарда, выявляющей симпатическую денервацию сердца [18].

1.4 Клинические проявления болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона имеет длительную продромальную стадию, при которой обнаруживаются субклинические моторные и немоторные проявления заболевания. Известно, что продромальная стадия предшествует клиническому диагнозу за несколько десятилетий до момента постановки болезни Паркинсона [124]. Среди немоторных проявлений на продромальной стадии раньше всего обнаруживается гипосмия, развивающаяся в среднем за 22 года до развернутой клинической картины [136]. Следующими синдромами, развивающимися в продромальную стадию, являются признаки нарушения вегетативных функций: эректильная дисфункция, формирующаяся в среднем за 16 лет до основных клинических проявлений; ортостатическая гипотензия за 15,4 года; запоры за 10,8 лет; нарушение мочеиспускания за 6,5 лет до развития клинической стадии БП [152]. Первые симптомы, связанные с ухудшением зрения, развивались за 12,8 лет, и значительно отклонялись от нормы за 4 года до развернутой клинической картины заболевания [136]. В проспективном исследовании Fereshtehnejad S. M. et al., 2019, в котором участвовало 154 пациента, критерием включения являлось идиопатическое расстройство поведения в фазу REM сна по данным полисомнографии, выявлено, что среди моторных проявлений самими первыми возникают изменения в речи и голосе за 6–7 лет до установления

диагноза БП, а затем снижение выразительности мимики в среднем за 5 лет до основных клинических проявлений [82].

Как известно, основными моторными синдромами болезни Паркинсона являются гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя, постуральная неустойчивость.

Гипокинезия характеризуется замедленностью движений – брадикинезией, уменьшением их амплитуды, количества и степени разнообразия двигательных актов – олигокинезией. Гипокинезия развивается вследствие нарушения работы базальных ганглиев, передающих нервные импульсы к первичной моторной коре [7, 165]. Гипокинезия проявляется уменьшением скорости и амплитуды произвольных движений, затруднением в инициации движений, отсутствием содружественных движений руками при ходьбе (ахейрокинез), замедленностью, монотонностью речи (брадилалия, диспродия), снижением выразительности лица (гипомимия), уменьшением длины шага, микробазией («шаркающая» походка), снижением скорости письма, «мельчением» при письме (микро-брадиграфия), застыванием, наклоном туловища вперед (камптокормия) [7, 160].

Постуральные нарушения характеризуются неустойчивостью при изменении положения тела и при ходьбе. Этот вид нарушений развивается в результате дисфункции постуральных синергий, ригидности и временной задержки корректирующих движений в голеностопном суставе. Для пациентов с БП характерны падения вперед при ходьбе или вставании со стула [146, 35]. Явные постуральные нарушения возникают на 3.0 ст. по Хен и Яру, но стоит отметить обнаружение цервиковестибулоокуломоторных расстройств на ранних стадиях заболевания [38].

Ригидность мышц при болезни Паркинсона по нейрофизиологическим данным обусловлена изменением возбудимости как в корковых, так и в подкорковых структурах. Об этом свидетельствуют нарушения в длиннолатентных рефлексах растяжения и коактивации мышц агонистов, приводящие к усилению реактивности и сопротивлению мышечного веретена во

время пассивных движений [65, 66]. Еще один возможный механизм развития ригидности при БП связан с дегенерацией структур ствола мозга, где осуществляется постуральный двигательный контроль. Раннее и прогрессирующее отложение альфа-синуклеина в понтомедуллярной ретикулоспинальной системе и ядрах ствола мозга приводят к изменению норадренергического и серотонинергического влияния на спинальные двигательные системы контроля через нисходящие пути [75, 66]. Мышечный тонус пациентов с БП повышается по пластическому типу, нарастает при выполнении повторяющихся пассивных движений при исследовании или при параллельном движении другой конечностью. Мышечная ригидность преобладает в дистальных отделах конечностей [52].

Тремор покоя развивается в результате патологической активности ретикулярной формации. Повышается активность нисходящих экстрапирамидных путей: нигроретикулоспинальных, руброретикулоспинальных, приводящая к чрезмерной возбудимости гамма-мото-нейронов спинного мозга и, как следствие, повышению работы мышечных веретен [9]. Характерным для БП является появление тремора в покое и его уменьшение во время движения. Частота тремора покоя составляет 4–6 Гц [7].

К немоторным проявлениям болезни Паркинсона относятся: вегетативные нарушения (запоры, нарушение мочеиспускания, ортостатическая гипотензия, себорея, снижение веса, сексуальная дисфункция, снижение вариабельности сердечного ритма), психотические нарушения (экстракампильные феномены, галлюцинации, психомоторное возбуждение во время сна), нарушение сна, аффективные нарушения (тревога, депрессия, апатия), когнитивные нарушения, расстройства сна, сенсорные нарушения (расстройство обоняния, зрения, боль).

Депрессия при БП характеризуется патологически сниженным настроением, ангедонией, повышенной тревожностью, раздражительностью, нарушением сна, снижением аппетита, суицидальными мыслями. У пациентов с БП депрессия встречается в 40–50 % случаев и может наблюдаться на любом этапе течения

заболевания. Развитие данного синдрома связано с дисфункцией мезокортиколимбической и серотонинергической систем, влияющих на фронтостриарные пути и лимбические структуры [53]. Тревога на разных стадиях заболевания развивается у 60–75 % пациентов с БП в результате дисбаланса дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК в лимбической системе мозга. Проявляется эпизодами панических атак, генерализованным тревожным расстройством, фобиями. Апатия в целом встречается в 17–42 % случаев. Апатия проявляется сниженной мотивацией к действиям, снижением интереса к окружающим. Развивается ввиду нарушения работы нигростриарных и стриарно-лимбико-кортикальных путей на фоне истощения дофамина [31].

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона возникают в результате дисфункции холинергической, дофаминергической, норадренергической систем, приводящей к нарушению связи между базальными ганглиями и лобными долями мозга [17, 47]. Когнитивные нарушения вызваны как нейромедиаторной недостаточностью вышеуказанных систем, так и результатом прямой нейродегенерации в процессе заболевания [14]. Когнитивная дисфункция при БП в целом встречается в 95 % случаев. В нейропсихологическом статусе при легких когнитивных нарушениях выявляются замедленность мышления, нарушение концентрации внимания. Далее, по мере прогрессирования заболевания, усугубляются нарушения внимания, скорости мышления, появляются нарушения памяти и могут присоединяться зрительно-пространственные нарушения. На развернутых стадиях заболевания у пациентов с БП в 50–80 % случаев развиваются выраженные когнитивные расстройства [7].

Среди психотических нарушений при БП по частоте встречаемости преобладают экстракампильные феномены (ощущение постороннего присутствия, прохождение тени), возникающие в целом в 60–70 % случаев. Галлюцинации, в большей степени зрительного характера, развиваются в 20–30 % случаев. Чаще всего развитие экстракампильных феноменов и галлюцинаций связано с изменением схемы терапии, частота их возникновения увеличивается при

прогрессировании заболевания [7]. На поздних стадиях заболевания у пациентов могут возникать параноидальные иллюзии, часто с идеями преследования или бредом ревности по отношению к своему супругу [70]. Патогенез появления психотических нарушений обусловлен нейродегенерацией ядер ствола мозга: педункулопонтинного ядра, голубоватого пятна, ядра шва, вызывающей дисбаланс ацетилхолина, норадреналина, дофамина [30].

Вегетативная дисфункция в виде запоров на продромальной стадии заболевания уже встречается у пациентов с БП в 70–80 % случаев. Данные вегетативные проявления развиваются в результате процессов нейродегенерации, которым подвергаются вегетативные нейроны сплетений кишечника, дорсальное ядро блуждающего нерва, подслизистый слой кишечника, где, по данным исследований, находили скопление патологического белка альфа-синуклеина [18, 165]. Касательно нарушений мочеиспускания, самым частым симптомом является ноктурия – учащенное мочеиспускание в ночное время, которое встречается в 60 % случаев. Учащенное мочеиспускание связано с гиперактивностью детрузора мочевого пузыря. В патогенез вовлекается мостовой центр регуляции мочеиспускания [34].

Вегетативные нарушения, связанные с сердечно-сосудистой системой, представлены снижением вариабельности ритма, ортостатической гипотензией (как результат дисфункции кардиальных вегетативных сплетений и симпатической денервации миокарда) [34].

Нарушение сна у пациентов с болезнью Паркинсона возникает за счет дисфункции ретикулярной формации ствола мозга. У большинства пациентов чаще всего наблюдается фрагментарный сон. Нарушение сна у данной категории пациентов носит поверхностный характер и сопровождается частыми пробуждениями в течение ночи. При этом дополнительное влияние на нарушение сна могут оказывать трудности поворота в постели, учащенное ночное мочеиспускание, депрессия. Повышенная дневная сонливость возникает в целом в 50 % случаев и связана с гибелью норадренергических нейронов голубого ядра и

ядер ретикулярной формации ствола. Немаловажную роль в развитии дневной сонливости играет прием дофаминергических препаратов. В 27–32 % случаев во время сна на развернутых стадиях БП развивается чрезмерная двигательная активность, сопровождающаяся ночными кошмарами, яркими сновидениями, возбуждением во время сна, сноговорением; однако данный симптом может возникать и задолго до появления двигательных нарушений [165, 46].

Гипосмия у пациентов с БП в целом встречается у 95–100 % и обусловлена вовлечением в нейродегенеративный процесс обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра [78].

При болезни Паркинсона на всех стадиях заболевания возникают разнообразные болевые ощущения в различных частях тела (40–85 % наблюдений) [149, 182]. Нельзя исключить и компонент ноцицептивной боли в результате изменения позы и осанки при данном заболевании. Развитие болевого синдрома связано с участием базальных ганглий в механизмах сенсорной интеграции и антиноцицепции. Нейродегенеративные изменения были обнаружены в гипоталамусе, норадренергическом голубоватом ядре ствола, желатинозной субстанции заднего рога спинного мозга – структурах, участвующих в организации боли [30].

Нарушение зрения при БП, возможно, развивается за счет снижения активности амакриновых клеток сетчатки, на которые имеет влияние дофамин. Дисфункция ретинальной дофаминергической системы приводит к снижению функции сетчатки: восприятие света, цвета и контраста. Возникает нечеткость предметов, дефекты полей зрения, фотобоязнь, нарушается цветовое зрение и контрастная чувствительность [1].

На степень гипокинезии при болезни Паркинсона могут влиять такие симптомы, как ригидность, тремор, замедленность мышления. Тремор покоя сам по себе затрудняет движение, сопровождая гипокинезию. Брадифрения может влиять на гипокинезию, поскольку замедленность мышления нарушает планирование движений и требуется больше времени для совершения движения

[141]. Webster D. D. (1972) продемонстрировал высокую корреляцию между степенью ригидности и снижением скорости движений руки при БП [184]. Результаты исследований, касающиеся противопаркинсонической терапии при БП, свидетельствуют о том, что мышечная ригидность и замедленность движений могут быть следствием единого патофизиологического процесса. Было показано, что препараты L-ДОФА уменьшают гипокинезию и мышечную ригидность [122]. В то же время, есть данные, позволяющие предположить отдельные механизмы развития ригидности и гипокинезии. Например, ригидность, гипокинезия и тремор могут быть независимо скорректированы таламотомией в зависимости от места поражения [143]. При БП речевые нарушения, в большей степени диспросодическая дисфазия, коррелирует с выраженностью аксиальных симптомов заболевания [8]. Изменение когнитивного статуса пациентов с БП имеет статистически значимую связь с тяжестью двигательных нарушений. Так, более выраженная мышечная ригидность согласуется с тяжестью когнитивных нарушений [157, 106, 120]. Наоборот, преобладание тремора в клинической картине у пациентов с БП предполагает более сохранный когнитивный статус [121]. Данные о связи депрессии и двигательных нарушений противоречивы. По исследованиям Левина О. С., 2006, депрессивное состояние имеет корреляцию с выраженностью гипокинезии и постуральной неустойчивостью [23]. Horn S. (1974) не выявлено связи между депрессией и моторными симптомами; это указывало на то, что депрессия являлась проявлением заболевания, а не ответной реакцией пациентов на ограничение их двигательной функции вследствие гипокинезии [104]. В своем исследовании Нодель М. Р. и Яхно Н. Н. (2014) выявили прямую статистически значимую связь у пациентов с БП между апатией и гипокинезией, а именно: снижением выразительности мимики, изменением речи, аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечностях, изменением ходьбы. Наличие апатии усиливает проявления общей гипокинезии [29]. Нарушение обоняния имеет корреляцию как с двигательными нарушениями, так и с немоторными проявлениями заболевания при БП [16].

1.5 Диагностика болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона устанавливается клинически на основании критериев Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (MDS) [123]. Диагностика БП включает в себя 3 этапа. Первый этап заключается в выявлении основополагающего синдрома БП – паркинсонизма, включающего в себя гипокинезию, ригидность мышц, тремор покоя. На втором этапе необходимо исключить критерии, не подтверждающие болезнь Паркинсона. К ним относятся: симптомы поражения мозжечка; парез вертикального взора вниз; наличие возможного поведенческого варианта лобно-височной дегенерации, развивающейся в первые 5 лет с момента дебюта заболевания; наличие первичной прогрессирующей афазии в первые 5 лет развития заболевания; в течение более 3 лет наличия синдрома паркинсонизма нижней части тела; терапия лекарственными препаратами, вызывающими симптомы паркинсонизма; недостаточный ответ при назначении препаратов леводопы, достигающих высоких доз более 600 мг/сут; наличие сложных расстройств чувствительности; отсутствие нарушения функции пресинаптических дофаминергических структур по данным функциональной нейровизуализации; наличие диагноза, объясняющего возникновение паркинсонизма. Кроме этого, существуют «красные флажки», на которые тоже необходимо обращать внимание при выставлении диагноза. «Красные флажки» включают в себя: в течение 5 лет от дебюта заболевания развитие и нарастание нарушений функции ходьбы, приводящих к инвалидизации; бульбарных нарушений: дисфонии, дизартрии, дисфагии; вегетативных нарушений: ортостатическая гипотензия, нарушения мочеиспускания по типу задержки или недержания мочи; в течение 5 лет от дебюта заболевания нет нарастания моторных и немоторных проявлений, таких как нарушение сна, вегетативных нарушений, гипосмии, психиатрических симптомов; наличие повторных падений ввиду постуральных нарушений в

первые 3 года с момента дебюта заболевания; развитие в течение 10 лет заболевания антероколлеса, контрактур в конечностях; наличие инспираторных нарушений дыхания; двусторонние симптомы паркинсонизма в дебюте заболевания; присутствие пирамидной симптоматики, которая не имеет альтернативного объяснения. На третьем этапе диагностики необходимо найти критерии, подтверждающие диагноз БП: оптимальный ответ при приеме препаратов леводопы, значительно уменьшающий симптомы заболевания; развитие дискинезий на фоне приема препаратов леводопы; наличие тремора покоя; присутствие гипосмии или выявляемые по данным сцинтиграфии денервационные симпатические изменения миокарда. Клинически достоверный диагноз выставляется при отсутствии абсолютных критериев исключения; наличие как минимум 2 поддерживающих признаков и отсутствия «красных флажков» [42, 32]. Дополнительные исследования при диагностике болезни Паркинсона:

- магнитно-резонансная томография в режиме T2*/SWI. У пациентов с БП в структурах компактной части черной субстанции происходит снижение уровня нигросомы-1 [175, 27];
- транскраниальная сонография черной субстанции. Специфичность данного метода составляет 75 %. У пациентов с клинически вероятной БП в 92 % случаев выявляется гиперэхогенность черной субстанции [107, 24, 26];
- позитронно-эмиссионная томография с [18F]-Дора, при проведении которого снижается захват данного лиганда на ранних стадиях БП в разных участках коры головного мозга мозаичного характера, а на поздних стадиях БП гипометаболизм определяется в хвостатых ядрах, орбитофронтальной и дорзолатеральной префронтальной коре [98];
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 43 йофлупаном (DATScan). Чувствительность данного метода в диагностике БП, особенно на начальных стадиях заболевания, составляет 92 %. Для пациентов с БП

характерно асимметричное снижение захвата радиофармпрепарата в скорлупе [13].

Дополнительные методы исследования не являются обязательными, диагностика заболевания прежде всего проводится на основании клинической картины БП.

1.6 Терапия болезни Паркинсона

В терапии болезни Паркинсона применяются медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции моторных и немоторных симптомов заболевания. Среди медикаментозных методов терапии используются различные группы противопаркинсонических средств, включающих в себя: препараты L-ДОФА, производные адамантана, агонисты дофаминовых рецепторов, антихолинэргические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы. На фоне приема дофаминэргических препаратов пациенты чувствуют отличный и хороший эффект в 75,68 % случаев, умеренный эффект в 22,16 % случаев [51]. Препараты L-ДОФА являются метаболитами предшественниками дофамина. Леводопа при проникновении через гематоэнцефалический барьер превращается в дофамин и таким образом восполняет дефицит дофамина в базальных ганглиях. Препараты L-ДОФА являются «золотым стандартом» лечения болезни Паркинсона. В начале терапии препаратами L-ДОФА применяется 3-кратный прием, а суточная доза составляет 300 мг в сутки. К препаратам L-ДОФА относят: леводопа+карбидопа, леводопа+бенсеразид и леводопа+энтакапон+карбидопа. Группа агонистов дофаминовых рецепторов включает следующие препараты: пирибедил, прамипексол, ропинирол. Данная группа препаратов напрямую стимулирует дофаминовые рецепторы в стриарных нейронах. Пирибедил дополнительно стимулирует норадренергическую передачу. Помимо стимуляции

D2-рецепторов, агонисты дофаминовых рецепторов стимулируют D3-подтип, D2-рецепторов в лимбической системе, оказывая антидепрессивное влияние. Данные препараты используют на ранних стадиях заболевания в качестве монотерапии, а также на более поздних стадиях совместно с препаратами L-ДОФА. Начальная доза препаратов составляет: для пирибедила – 50 мг в сутки, прамипексола – 0,125 мг в сутки, ропинирола – 2 мг в сутки. Следующая группа препаратов для лечения БП – производные адамантана. Основным механизмом их действия связан с торможением обратного захвата дофамина пресинаптическим окончанием. Данный препарат показал хороший эффект в коррекции дискинезий, возникающих на фоне приема препаратов леводопы. Начальная доза препарата составляет 100 мг в сутки, максимальная суточная доза может достигать 600 мг в сутки. Ингибиторы моноаминоксидазы типа В представлены препаратом разагилином, который тормозит катаболизм дофамина за счет торможения окислительного стресса [50, 33]. Данный препарат используют как на ранних стадиях в виде монотерапии, так и на поздних стадиях в комбинации с препаратами L-ДОФА [48, 142]. Еще одна группа препаратов, применяемая для терапии БП, – антихолинергические препараты. Они снижают активность холинергической системы и эффективны в отношении тремора покоя. Используются редко ввиду побочных явлений, вызываемых данными препаратами, а также не рекомендуются пациентам с когнитивными нарушениями, так как могут усугублять когнитивный дефицит [7, 135].

В возрасте до 70 лет при умеренном двигательном дефиците начинают с монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов или ингибиторов моноаминоксидазы типа В; далее при неэффективности добавляют амантадины, антихолинергические препараты и только после этого – небольшие дозы препаратов L-ДОФА. При выраженном двигательном дефиците применяют препараты L-ДОФА в минимальной эффективной дозе и в дальнейшем при необходимости добавляют агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы моноаминоксидазы, антихолинергические препараты. Пациентам в

возрасте старше 70 лет в начале терапии рекомендован старт с препаратов L-ДОФА в оптимальной дозе, и далее при необходимости возможно добавление в небольших дозах остальных противопаркинсонических препаратов [7].

Существуют разнообразные немедикаментозные методы, направленные на уменьшение моторных нарушений у пациентов с БП: лечебная физкультура, занятия на беговой дорожке или велотренажере, темпоритмовая ходьба, скандинавская ходьба, дыхательная гимнастика, дэнс-терапия, плавание, аквааэробика, применение роботизированных систем, действующих за счет биологической обратной связи, массаж, физиолечение, магнитотерапия [144, 155, 139]. Физические упражнения способствуют нейропластичности за счет уменьшения проявлений хронического окислительного стресса и стимуляции синтеза нейротрансмиттеров, трофических факторов; как известно, патологические изменения в данных процессах являются звеньями патогенеза БП [183]. Физические упражнения уменьшают моторные и немоторные проявления заболевания, а также снижают риск развития болезни Паркинсона [179, 59]. Дыхательная гимнастика с элементами Tai Chi позволяет тренировать одновременно аксиальную мускулатуру, конечности, улучшать координацию. Тренировка ходьбы предполагает упражнения с разным темпом и длиной шага по ровной поверхности и поверхностям с препятствиями, под счет. Во время скандинавской ходьбы тренируется 90 % всех мышц тела. Реабилитация с применением виртуальной реальности, например, Nintendo Wii и Kinect, позволяет тренировать не только двигательные функции, но также и когнитивные способности, в частности, оптико-пространственный гнозис [4, 10]. Увеличивается длина шага, скорость ходьбы, улучшается равновесие, снижается риск падений при использовании метода коррекции ходьбы, основанного на активизации заднего толчка стопы [19].

1.7 Гипомимия как одно из проявлений общей гипокинезии. Методы оценки гипомимии

С точки зрения теории организации движений Н. А. Бернштейна, гипокинезия и гипомимия возникают при нарушении работы второго уровня В – таламо-паллидарного или уровня синергий и штампов. Функционально уровень обеспечивает целостные, слаженные локомоторные движения за счет работы подкорковых структур. Нарушение работы уровня В связано с его гипофункцией, нарушением синергий и контроля за рubro-спинальным уровнем, приводящим к развитию синдрома паркинсонизма. Дисфункция таламо-паллидарного уровня клинически проявляется снижением выразительности мимики, согбенной позой, бедностью движений и жестов, уменьшением количества автоматизмов, нарушением синергий, в частности, рассогласованием функции ходьбы, появлением персевераций в виде затруднения инициации ходьбы – топтанием на месте, невозможностью остановиться при ходьбе – пропульсиями. Снижение контроля над уровнем А приводит к расторможению его функции в виде появления мышечной ригидности и тремора [5].

Гипокинезия развивается за счет дисфункции базальных ганглиев. Снижается уровень возбуждения в нейронах наружной части бледного шара, что приводит к растормаживанию активности нейронов субталамического ядра и впоследствии к чрезмерному возбуждению нейронов внутренней части бледного шара и нейронов вентральной части черной субстанции [137, 138, 83]. Происходит чрезмерное торможение таламокортикальных и стволовых двигательных систем. Повышенная активность субталамического ядра напрямую коррелирует с выраженностью брадикинезии рук при болезни Паркинсона [63, 83]. Одним из проявлений гипокинезии является гипомимия.

Гипомимия характеризуется снижением выразительности мимики ввиду снижения амплитуды и скорости движений лицевой мускулатуры как

добровольных, так и спонтанных – тех движений мимики, которые у пациента возникают на лице в момент ощущения различных эмоций [86]. Для анализа мимики у здоровых людей Likowski K.U et al. (2012) при просмотре изображений с выражениями счастья, грусти и злости применяли функциональную магнитно-резонансную томографию с применением blood oxygen level dependent (BOLD) сигнала, которая показывала активность работы структур головного мозга и электромиографию мышц лица (ЭМГ). По данным ЭМГ, была выявлена высокая активность скуловых мышц при виде эмоций счастья, радости, в то время как высокая активность мышц, сморщивающих брови, больше реагировала на эмоции грусти и злости. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии, было зарегистрировано, что за эмоции счастья, так же, как и за эмоции злости, ответственны такие участки, как нижняя лобная извилина, дополнительная моторная область, мозжечок. В более сильном выражении эмоции счастья участвует хвостатое ядро, средняя височная извилина. При изображении мимической мускулатурой эмоции злости задействованы гиппокамп, островковая доля, верхняя височная борозда [89]. Снижение выразительности лица возникает при дисфункции моторных областей коры головного мозга, подкорковых структур, включая стриатум и субталамическое ядро. В ранних исследованиях Monrad-Krohn G. H. (1924) описывал различие между иннервацией произвольных и спонтанных движений лица [126]. При поражении пирамидного пути на уровне коры головного мозга, в области иннервации лица, возникает центральный парез лицевого нерва и, как следствие, утрачиваются произвольные движения лица, но это не приводит к нарушению спонтанных движений лица в момент ощущения эмоции. Спонтанные же движения лица нарушаются при поражении белого вещества лобной доли, медиальной височной доли, стриатума, таламуса, островковой доли [103, 128, 86]. В работе с применением пресинаптической дофаминергической функциональной визуализации с помощью дофаминового транспортера выявлялся сниженный уровень дофамина в стриатуме, в большей степени – в области хвостатого ядра,

который обуславливал наличие гипомимии у пациентов с болезнью Паркинсона [113, 86]. На гипомимию не влияют тремор и ригидность мышц, в отличие от гипокинезии в конечностях [141, 86]. Утверждение об отсутствии связи между ригидностью мышц и гипомимией неоднозначно, так как объективно оценить наличие ригидности мышц на лице затруднительно. По данным исследований, выявлялась корреляционная связь между гипомимией и аксиальной ригидностью, ригидностью мышц конечностей [109, 108]. Таким образом, вероятнее всего, к развитию гипомимии приводит снижение уровня дофамина, нарушение влияния базальных ганглиев на активность первичных моторных и премоторных областей в выпуклой части лобной доли, отвечающей за произвольные движения лицевой мускулатуры, нарушение активации кортикальных областей медиальной лобной доли (поясной коре), ответственной за выполнение движений, связанных с эмоциональной экспрессией [102, 127]. Вентральная стриарная область в базальных ганглиях связана с обработкой и регулированием положительных эмоций, в то время как негативные эмоции в основном обрабатываются в медиальной префронтальной и передней поясной областях. Относительные различия в реакциях на счастливые выражения мимики, по сравнению с негативными выражениями мимики (грусть, страх), могут быть частично обусловлены различным состоянием дегенерации в этих областях мозга [96, 81].

Гипомимия при болезни Паркинсона проявляется снижением частоты морганий, замедленностью движений бровями, ртом, что обуславливает бедность мимики – «маскообразное лицо». При дебюте БП у пациентов наблюдается асимметричный гемипаркинсонизм, что является важным аспектом при установлении диагноза. Проявления же гипомимии симметричны. В 6,4 % случаев встречается феномен гемигипомимии. Гемигипомимия в основном носит правосторонний характер. При сравнении пациентов с симметричным снижением выразительности лица в отличие от асимметричного ослабления мимики, пациенты с гемигипомимией имеют более ранний дебют заболевания [100].

Гипокинезия и гипомимия отражают выразительность моторики пациентов с БП, означая уменьшение или утрату индивидуальной эмоциональной окраски движений. Эмоциональное состояние человека возможно оценить не только по мимике, но и по выразительности движений всего тела. Исчезновение или уменьшение эмоциональных проявлений в моторике носит системный характер при болезни Паркинсона, и при развернутой стадии заболевания возможно оценить эмоциональное состояние человека как по выражению мимических мышц, так и по состоянию моторики тела.

Методы оценки гипомимии. В основном гипомимия оценивается субъективно с применением унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройства движений (MDS UPDRS) 3-й части, учитывающей моторные проявления. В подпункте 3.2 выразительность лица анализируется в течение 10 секунд. Исследователю необходимо оценить частоту мигания, спонтанную улыбку, смыкание губ при наблюдении за пациентом в спокойном состоянии и при беседе. При применении данной шкалы мимика пациентов с БП оценивается в балльной системе от 0 до 4 баллов, где 0 баллов – нарушения отсутствуют, 4 – гипомимия выраженной степени [90].

Livingstone S. R. et al. (2016) гипомимия оценивалась с помощью электромиографии. Активность лицевых мышц регистрировалась с помощью системы Biopac MP150. Электроды из хлорида серебра располагались на расстоянии 25 мм друг от друга в области скуловой мышцы, мышцы, сморщивающей лоб, медиальной лобной мышцы. Анализировали активность мимических мышц при выражении эмоций: радости, грусти, злости, страха. В ходе исследования было отмечено, что активность скуловой мышцы во время эмоции радости была ниже у пациентов с БП в сравнении со здоровыми людьми. В эмоциях грусти и страха активность мышцы, сморщивающей бровь, была примерно одинакова у здоровых лиц и пациентов с БП. Замедленность мимики больше проявлялась в изображении радости, а не эмоции грусти [74].

Существуют данные об оценке мимики лица пациентов с болезнью Паркинсона с применением объективных методов диагностики. В качестве примера можно привести метод компьютерной цифровой визуализации, который оценивал движения мимики по 20 опорным точкам в процессе изображения пациентом на лице эмоций счастья, грусти, страха, гнева, отвращения, удивления. В области лба на повязке закреплялись 2 светоизлучающих диода; так как звуковая команда начала выполнения задания не записывалась на видеопленку, включение световых диодов служило показателем начала исследования при последующей обработке изображений. Пациенту перед тестированием давали следующие инструкции: «Не совершая движений головой, покажите мне наиболее интенсивное выражение эмоции, например, гнева, которое вы выполняете после звукового сигнала». Записи видеоматериала тестов оцифровывались с помощью видеоплеера Sony, персонального компьютера с видеокартой Iscan-PCI и программного обеспечения EYEVIEW (Imaging Technology). Происходило сравнение изменения интенсивности пикселей от кадра к кадру с начала выполнения теста, когда лицо пациента расслаблено, до того момента, когда выражение эмоции на лице достигало своего максимума. Количественный признак, отражавший движение мимики при покадровом сравнении, был определен как энтропия. Данный метод показал снижение выразительности лица у пациентов с БП при выполнении всех 6 эмоций [85].

Еще одним возможным методом диагностики гипомимии является 3D оптоэлектронная система SMART motion, and SMART Analyzer BTS. Данная система включает в себя 3 инфракрасные камеры, отражающие маркеры, закрепленные на лице. Во время исследования фиксируют шесть светоотражающих маркеров диаметром 5 мм. Два маркера размещаются на область уголков рта, два на середину нижнего века и два в медиальных углах бровей. Маркеры на углах губ анализируют работу скуловой мышцы. Маркеры на середине нижнего века анализируют работу круговой мышцы глаза. Маркеры в медиальных углах бровей анализируют работу мышцы, сморщивающей бровь.

Пациент в момент исследования выполняет 2 теста – по предоставленной картинке изобразить улыбку, во втором случае необходимо улыбаться как можно шире. В исследовании, где был применен данный метод оценки мимики [67], выявлено уменьшение скорости и амплитуды смещения уголка рта у пациентов с БП в сравнении со здоровыми людьми, в то время как скорость и амплитуда смещения нижнего века и бровей были одинаковыми у пациентов и здоровых лиц.

Langevin R. et al. (2019) изучали мимику пациентов с болезнью Паркинсона по видеозаписям, собранным с помощью онлайн-инструмента PARK (Parkinson's Analysis with Remote Kinetic) [173]. При использовании данного инструмента обследуемые могли записывать видео в момент выполнения задания. Перед выполнением теста пациент просматривал краткое видео с инструкцией по выполнению задания. Во время записи видео пациентам предлагалось изобразить 3 выражения лица: улыбку, отвращение, удивление. Далее производился анализ видеозаписей с целью оценки движения лицевых мышц с использованием системы кодирования лицевых действий. Применялось программное обеспечение OpenFace 15, которое автоматически предоставляло значения единицы действия лица в каждом кадре. Вычислялась амплитуда движений лицевых мышц в единицах действия (ЕД). Например, единица действия AU06 обуславливала поднятие щеки. Улыбающееся лицо ассоциировалось со следующими единицами действия: AU01 – поднятие уголков бровей, AU06 – поднятие щек и AU12 – оттягивание уголков губ. Изображение отвращения на лице связывалось с такими единицами действия, как: AU04 – опускание бровей, AU07 – прищуривание век и AU09 – сморщивание носа. За выражение удивления на лице отвечали ЕД: AU01 – поднятие уголков бровей, AU02 – подъем надбровной дуги. В результате были получены данные о том, что у пациентов с БП наблюдалась низкая амплитуда движений мимической мускулатуры при опускании бровей, поднятии щек, оттягивании уголков губ. Самым показательным оказался тест улыбка, выявлялись значительные различия по подъему уголков бровей и поднятию щек между здоровыми лицами и пациентами

с БП. По мнению авторов исследования [88], в 95 % случаев по выполнению улыбки возможно заподозрить развитие болезни Паркинсона.

1.8 Взаимосвязь гипомимии с другими моторными и немоторными проявлениями. Методы коррекции гипомимии

Maucas-Cepeda T. et al. (2021) изучали наличие связей между гипомимией, моторными проявлениями заболевания, когнитивными нарушениями, депрессией; кроме этого, оценивалось влияние сниженной экспрессии лица на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Анализ гипомимии проводился субъективно по 3.2 пункту MDS UPDRS, а также исследовалась частота морганий в покое и при беседе с пациентом в течение 1 минуты. Обнаружена корреляционная связь между гипомимией и другими двигательными симптомами, в частности, с ригидностью мышц, гипокинезией в конечностях, аксиальной гипокинезией, застываниями при ходьбе, наличием дискинезией. Выявлена корреляционная связь между снижением выразительности лица и стадией по Хен и Яру. Среди немоторных проявлений гипомимия коррелировала со снижением когнитивных функций. Отдельно анализируемая частота морганий в покое имела корреляцию с гипомимией и глобальной гипокинезией по 3-й части шкалы MDS UPDRS. Не было выявлено связи с тремором, депрессией. В данном исследовании доказано влияние гипомимии на качество жизни пациентов с БП [109]. Garcia-Ruiz P. J. et al. (2018) оценивалась корреляционная связь между гипомимией и общей гипокинезией у пациентов с БП с момента установления диагноза и далее в течение пяти лет. Мимика и проявления общей гипокинезии также анализировались с помощью шкалы MDS UPDRS субъективно. Выявлена корреляционная связь между снижением выразительности лица и общей гипокинезией, которая сохранялась на протяжении 5 лет с момента дебюта заболевания. В данном исследовании не было выявлено связи между гипомимией

и моторными флуктуациями, дискинезиями, депрессией [61]. Ricciardi L. et al. (2020) выявили, что гипомимия обуславливает выраженность моторных симптомов при БП, в большей степени касающихся аксиальных проявлений гипокинезии. Отмечено влияние гипомимии на качество жизни за счет возникновения трудности при общении в социальной среде. Снижение выразительности лица не коррелировало с когнитивными нарушениями. При приеме дофаминергической терапии уменьшались проявления гипомимии [108]. По результатам исследования Marsili L. et al. (2014), выявлена корреляционная связь между общей гипокинезией и амплитудой смещения уголка рта, пиковой скоростью выполнения теста улыбки [67].

Несмотря на то, что гипомимия является одним из проявлений гипокинезии, данный симптом заслуживает отдельных обсуждений, так как мимика важна при социальном общении. Снижение выразительности лица влияет на взаимодействие с окружающими и может служить дополнительным фактором развития депрессии [180, 174]. Грубое нарушение мимики имеет диагностическое, клиническое и прогностическое значение.

Коррекция гипомимии, с одной стороны, необходима для улучшения коммуникативных функций, а с другой стороны, с учетом выявленной взаимосвязи между снижением выразительности лица и гипокинезией, может повлиять и на улучшение двигательных функций в целом.

Существуют изолированные исследования, направленные на улучшение выразительности мимики пациентов с БП. В пилотном исследовании Ricciardi L. et al. (2016) 12 человек с БП улучшали мимику лица с помощью упражнений, направленных на укрепление мышц лица; к другим 12 пациентам с БП применялась методика проприоцептивной коррекции гипомимии. Метод, включающий в себя целостный подход в виде проприоцептивной стимуляции, задач на распознавание и изображение эмоций, показал лучшие результаты по коррекции гипомимии, чем стандартная силовая тренировка мышц лицевой мускулатуры [156]. В другом исследовании с целью улучшения движений лица

пациентов с БП применялась орофациальная физиотерапия, включающая в себя массаж мимической мускулатуры, прикладывание льда к мышцам лица, выполнение заданий, например, просьба подуть через соломинку. Данное исследование показало направленность орофациальной физиотерапии в отношении улучшения подвижности мышц лица, но не на способность выражать эмоции [117]. Вышеупомянутое еще раз подтверждает тот факт, что обычные силовые упражнения мимическими мышцами не улучшают экспрессивность лица. Dumer A. I. et al. (2014) исследовали еще два возможных метода коррекции гипомимии [80]. Первый метод основывался на голосовой терапии Ли Сильвермана (LSVT), второй – на артикуляционной терапии [166, 115]. Терапия LSVT включала ежедневные задания на вокальную нагрузку, выполняемые в виде многократного повторения устойчивых гласных ("а"), голосовых упражнений с высоким и низким тоном, упражнений с функциональными фразами. В отличие от LSVT, в которой упражнения направлены на изменение интенсивности вокала, артикуляционный метод терапии тренирует орофациально-артикуляторные движения. LSVT, по сравнению с артикуляционной терапией, увеличивала скорость и вариацию спонтанных движений мимики у пациентов с БП [80].

В вышеперечисленных методах коррекции гипомимии не оценивалось их влияние на проявления общей гипокинезии.

Таким образом, анализ литературных источников показал, что создание несложного и эффективного в диагностике метода объективной оценки состояния мимики при болезни Паркинсона является целесообразным. Данное направление перспективно для возможности ранней диагностики заболевания и оценки эффективности проводимого лечения. Учитывая корреляцию между гипомимией и другими моторными проявлениями заболевания, является актуальной разработка взаимостимулирующих направлений: активизация общей моторики с целью уменьшения проявлений как гипокинезии, так и гипомимии и нелекарственного влияния на гипомимию с перспективой уменьшения проявлений общей гипокинезии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гипотеза исследования: объективно зарегистрированные параметры проявлений гипомимии при болезни Паркинсона посредством использования авторского метода видеоанализа (ПО Мимика) могут быть использованы в качестве дополнительных критериев диагностики заболевания (в том числе на ранней стадии) и оценки эффективности проводимой терапии.

Объект исследования: объективно зарегистрированные кинематические параметры гипомимии у пациентов с БП с 1.0–3.0 ст. по Хен и Яру.

Предмет исследования: авторский метод объективной оценки мимики (ПО Мимика) у пациентов с БП.

Единицы наблюдения: пациенты с болезнью Паркинсона с 1.0–3.0 ст. по Хен и Яру пожилого и старческого возраста, первичная документация, индивидуальная регистрационная карта пациента.

Учетные признаки: амплитуда движений рта и бровей по оси X и Y, частота морганий, частота улыбок, частота подъема бровей и нахмуриваний, среднее значение времени шага, среднее значение длины шага, скорость ходьбы, результаты шкал: унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) части 3, Montreal Cognitive Assessment (МОСА), Frontal Assessment Battery (FAB), The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A. S., Snaith R. P. (HADS), Parkinson's Disease Questionnaire – 39 (PDQ–39).

Тип исследования: проспективное исследование в параллельных группах. Репрезентативность выборки определена путем расчета, фактический объем выборки был не менее расчетного [25].

2.1 Дизайн исследования и характеристика обследуемых групп

Клиническое исследование проводилось на базе Профессорской клиники и кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования – подразделений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол от 17.02.2020 № 93/2019). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками исследования. Всего в исследовании приняло участие 116 человек (62 клинически здоровых лиц и 54 пациента с болезнью Паркинсона), из которых женщины составили 82 человека – 70,69 %, мужчины 34 человека – 29,31 %. Возраст обследуемых в общей группе варьировал от 20 до 85 лет, средний возраст составил 66 лет [60; 72]. В соответствии с дизайном, целью и задачами исследования все обследуемые были распределены на три группы (Рисунок 1).

Первая группа включала 28 клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста от 20 до 59 лет с сохранным неврологическим статусом, отсутствием когнитивных нарушений, клинически выраженной тревоги, депрессии и клинически значимой соматической патологии.

Вторая группа включала 34 клинически здоровых лица пожилого и старческого возраста от 60 до 79 лет с сохранным неврологическим статусом, отсутствием когнитивных нарушений, клинически выраженной тревоги, депрессии и клинически значимой соматической патологии.

Третья группа включала 54 пациента с установленным диагнозом болезни Паркинсона пожилого и старческого возраста от 60 до 85 лет со стадией по Хен и Яру 1.0–3.0. Пациенты были набраны в рамках специализированного

неврологического приема по экстрапирамидной патологии Профессорской КЛИНИКИ.

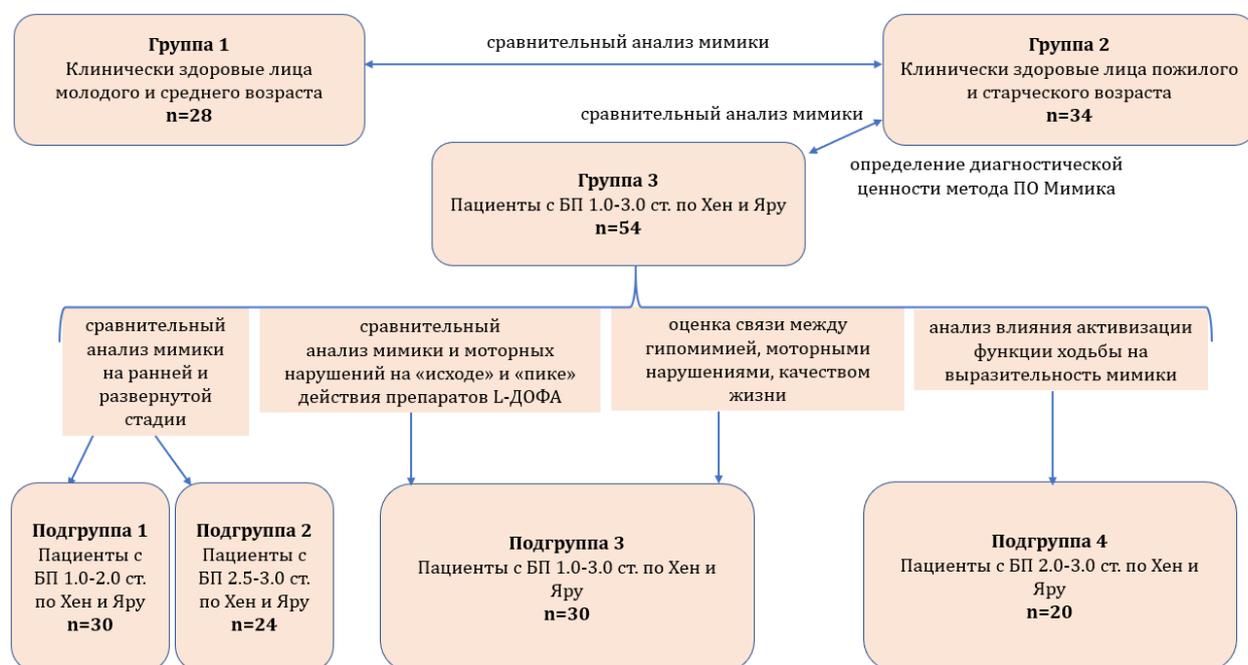


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В первой и второй группах проведен сравнительный анализ мимики и установлены нормативные значения кинематических параметров движений лицевой мускулатуры, характерных для лиц молодого – среднего возраста, а также для лиц пожилого – старческого возраста. Во второй и третьей группе проводился сравнительный анализ мимики (для пациентов с БП на «исходе» действия препаратов L-ДОФА) с целью определения объективных параметров гипомимии у пациентов с БП и установления диагностической ценности авторского метода объективной оценки мимики (ПО Мимика), оценивались показатели чувствительности и специфичности метода, а также были получены референсные значения.

В ходе исследования третья группа, включающая в себя пациентов с БП, была распределена на подгруппы. В первую подгруппу вошло 30 пациентов с БП со стадией 1.0–2.0 по Хен и Яру, во вторую подгруппу вошло 24 пациента с БП со стадией 2.5–3.0 по Хен и Яру. В данных подгруппах на «исходе» действия

препаратов L-ДОФА оценивалось состояние мимики на ранней и развернутой стадии заболевания. Для анализа влияния препаратов L-ДОФА на выразительность мимики и других моторных проявлений заболевания, оценки связи между гипомимией, другими моторными симптомами заболевания, в частности нарушением функции ходьбы и качеством жизни, сформирована третья подгруппа – 30 пациентов со стадией по Хен и Яру 1.0–3.0. Исследование в данной подгруппе проводилось на «исходе» и «пике» действия препаратов L-ДОФА. Для анализа влияния активизации функции ходьбы на выразительность мимики была сформирована четвертая подгруппа пациентов, куда вошло 20 человек со стадией по Хен и Яру 2.0–3.0. Исследование проводилось в среднем через 3 часа после приема препаратов L-ДОФА.

Во время исследования все пациенты с БП регулярно получали ранее подобранную противопаркинсоническую терапию, коррекции не требовалось.

Общая характеристика обследуемых групп приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых групп

Группа	Количество обследуемых	Гендерные характеристики	Возраст Me [P25; P75]
Клинические здоровые лица молодого и среднего возраста	28 человек	Мужчины – 5 чел. (17,86 %) Женщины – 23 чел. (82,14 %)	Мужчин – 25 лет [22; 36] Женщин – 38 лет [29; 47]
Клинически здоровые лица пожилого и старческого возраста	34 человека	Мужчины – 6 чел. (17,65 %) Женщины – 28 чел. (82,35 %)	Мужчин – 64 года [61; 72] Женщин – 67 лет [64; 73]
Пациенты с БП	54 человека	Мужчины – 23 чел. (42,59 %) Женщины – 31 чел. (57,41 %)	Мужчин – 68 лет [64; 73] Женщин – 70 лет [66; 76]

2.1.1 Характеристика обследуемых групп клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста

В исследовании участвовало 28 клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста, среди них мужчин – 5 чел. (17,86 %), женщин – 23 чел. (82,14 %), средний возраст обследуемых составил 36 лет [25; 46].

Критерии включения:

- Возраст обследуемых от 18 до 59 лет.
- Отсутствие когнитивных нарушений по данным нейропсихологических шкал (МОСА, FAB).
- Добровольное подписанное информированное согласие обследуемым.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся периферическим или центральным парезом лицевого нерва.
- Отсутствие ороромандибулярной дистонии, блефароспазма, лицевого гемиспазма.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся выраженной дизартрией, афазией.
- Отсутствие инъекций ботулинистического токсина в зоне лица, не менее чем за 6 месяцев до исследования.
- Отсутствие клинически выраженной тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).
- Отсутствие выраженного снижения зрения.
- Отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации, являющейся противопоказанием к проведению исследования.

Критерии исключения:

- Наличие заболеваний, сопровождающихся периферическим или центральным парезом лицевого нерва.

- Наличие заболеваний, сопровождающихся выраженной дизартрией, афазией.
- Наличие инъекций ботулинистического токсина в зоне лица, ранее чем за 6 месяцев до исследования.
- Наличие оромандибулярной дистонии, блефароспазма, лицевого гемиспазма.
- Наличие когнитивных нарушений по данным нейропсихологических шкал (МОСА, FAB).
- Наличие клинически выраженной тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).
- Наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, являющейся противопоказанием к проведению исследования.
- Наличие выраженного снижения зрения.

2.1.2 Характеристика обследуемых групп клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста

Всего в исследовании в данной группе участвовало 34 клинически здоровых человека, среди них мужчин – 6 человек (17,65 %), женщин – 28 человек (82,35 %), средний возраст обследуемых составил 67 лет [62; 73].

Критерии включения:

- Возраст обследуемых ≥ 60 лет.
- Отсутствие когнитивных нарушений по данным нейропсихологических шкал (МОСА, FAB).
- Добровольное подписанное информированное согласие обследуемым.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся периферическим или центральным парезом лицевого нерва.

- Отсутствие оромандибулярной дистонии, блефароспазма, лицевого гемиспазма.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся выраженной дизартрией, афазией.
- Отсутствие инъекций ботулинистического токсина в зоне лица, не менее чем за 6 месяцев до исследования.
- Отсутствие клинически выраженной тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).
- Отсутствие выраженного снижения зрения.
- Отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации, являющейся противопоказанием к проведению исследования.

Критерии исключения:

- Возраст обследуемых < 60 лет.
- Наличие заболеваний, сопровождающихся периферическим или центральным парезом лицевого нерва.
- Наличие заболеваний, сопровождающихся выраженной дизартрией, афазией.
- Наличие инъекций ботулинистического токсина в зоне лица, ранее чем за 6 месяцев до исследования.
- Наличие оромандибулярной дистонии, блефароспазма, лицевого гемиспазма.
- Наличие когнитивных нарушений по данным нейропсихологических шкал (МОСА, FAB).
- Наличие клинически выраженной тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).
- Наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, являющейся противопоказанием к проведению исследования.
- Наличие выраженного снижения зрения.

2.1.3 Характеристика группы пациентов с болезнью Паркинсона

Всего в исследовании участвовало 54 пациента с болезнью Паркинсона, среди которых женщин – 31 человек (57,41 %), мужчин – 23 (42,59 %), средний возраст обследуемых составил 70 лет [65; 75]. По форме заболевания пациенты распределились следующим образом: смешанная форма – 38 человек (70,37 %), акинетико-ригидная форма – 10 человек (18,52 %), дрожательная форма – 6 человек (11,11 %). В зависимости от получаемой терапии пациенты распределились следующим образом: монотерапия препаратами L-ДОФА – 21 человек (38,89 %), средняя суточная доза составила – 400 мг [300; 675]; комбинированная терапия препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 500 мг [300; 600]) в сочетании с пирибедилом (средняя суточная доза 150 мг [112,5; 187,5]) – 16 человек (29,63 %); препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 450 мг [300; 800]) в сочетании с прамипексолом (средняя суточная доза 3 мг [1,5; 3]) – 7 человек (12,96 %); препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 400 мг [400; 800]) в сочетании с препаратами группы амантадинов (средняя суточная доза 200 мг [200; 300]) – 5 человек (9,26 %); препараты L-ДОФА в сочетании с пирибедилом и препаратами группы амантадинов – 3 человека (5,56 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом и препаратами группы амантадинов – 2 человека (3,7 %).

Критерии включения:

- Установленный диагноз болезни Паркинсона (согласно критериям клинической диагностики болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений) с 1.0–3.0 стадией по шкале Хен-Яр [123].
- Отсутствие когнитивных нарушений выраженной степени по данным нейропсихологических шкал (МОСА, FAB).
- Подобранная регулярная противопаркинсоническая терапия.

- Добровольное подписанное информированное согласие пациентом.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся периферическим или центральным парезом лицевого нерва.
- Отсутствие оромандибулярной дистонии, блефароспазма, лицевого гемиспазма.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся выраженной дизартрией, афазией.
- Отсутствие инъекций ботулинистического токсина в зоне лица, не менее чем за 6 месяцев до исследования.
- Отсутствие клинически выраженной тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).
- Отсутствие выраженного снижения зрения.
- Отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации, являющейся противопоказанием к проведению исследования.
- Отсутствие лекарственных дискинезий.

Критерии исключения:

- Наличие заболеваний, сопровождающихся периферическим или центральным парезом лицевого нерва.
- Наличие заболеваний, сопровождающихся выраженной дизартрией, афазией.
- Нерегулярный прием противопаркинсонической терапии.
- Наличие инъекций ботулинистического токсина в зоне лица, ранее чем за 6 месяцев до исследования.
- Наличие оромандибулярной дистонии, блефароспазма, лицевого гемиспазма.
- Наличие выраженных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических шкал (МОСА, FAB).
- Наличие клинически выраженной тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

- Наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, являющейся противопоказанием к проведению исследования.
- Наличие выраженного снижения зрения.
- Наличие лекарственных дискинезий.

В соответствии с дизайном исследования (Рисунок 1) группа пациентов с БП распределялась на подгруппы. Характеристика четырех подгрупп пациентов с БП приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика подгрупп пациентов с БП

№ подгруппы	Количество человек	Стадия заболевания по Хен и Яру	Форма заболевания	Гендерные характеристики	Возраст Me [P25; P75]
1	30	1.0–2.0	Смешанная форма – 19 чел. (63,34 %), Акинетико-ригидная форма – 7 чел. (23,33 %), Дрожательная форма – 4 чел. (13,33 %)	Мужчины – 13 чел. (43,33%), Женщины – 17 чел. (56,67%)	Мужчины – 67 [63; 69] Женщины – 70 [65; 73]
2	24	2.5–3.0	Смешанная форма – 19 чел. (79,17 %), Акинетико-ригидная форма – 3 чел. (12,5 %), Дрожательная форма – 2 чел. (8,33 %).	Мужчины – 10 чел. (41,67 %), Женщины – 14 чел. (58,33 %)	Мужчины – 72 [65; 75] Женщины – 74 [66; 77]
3	30	1.0–3.0	Смешанная форма – 24 чел. (80 %), Акинетико-ригидная форма – 4 чел. (13,33%), Дрожательная форма – 2 чел. (6,67 %).	Мужчины – 14 чел. (46,67 %) Женщины – 16 чел. (53,33 %)	Мужчины – 66 [63; 72] Женщины – 70 [66; 75]
4	20	2.0–3.0	Смешанная форма – 13 чел. (65 %), Акинетико-ригидная форма – 4 чел. (20 %), Дрожательная форма – 3 чел. (15 %).	Мужчины – 9 чел. (45 %) Женщины – 11 чел. (55 %)	Мужчины – 70 [67; 76] Женщины – 70 [63; 76]

Первая подгруппа, в которой оценивалась мимика на ранней стадии БП, включала 30 пациентов со стадией 1.0–2.0 по Хен и Яру, среди которых мужчин – 13 человек (43,33 %), женщин – 17 человек (56,67 %), средний возраст обследуемых составил 68 лет [65; 71]. По форме заболевания пациенты распределились следующим образом: смешанная форма – 19 человек (63,34 %), акинетико-ригидная форма – 7 человек (23,33 %), дрожательная форма – 4 человека (13,33 %). В зависимости от получаемой терапии пациенты распределились следующим образом: монотерапия препаратами L-ДОФА – 12 человек (40 %), средняя суточная доза составила – 400 мг [300; 525]; комбинированная терапия препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 350 мг [300; 562,5]) в сочетании с пирибедилом (средняя суточная доза 150 мг [150; 200]) – 10 человек (33,3 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом – 3 человека (10 %); препараты L-ДОФА в сочетании с препаратами группы амантадинов – 2 человека (6,68 %); препараты L-ДОФА в сочетании с пирибедилом и препаратами группы амантадинов – 2 человека (6,68 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом и препаратами группы амантадинов – 1 человек (3,34 %).

Вторая подгруппа, в которой оценивалась мимика на развернутой стадии БП, включала 24 пациента со стадией 2.5-3.0 по Хен и Яру, среди которых мужчин – 10 человек (41,67 %), женщин – 14 человек (58,33 %), средний возраст обследуемых составил 72 года [66; 76]. По форме заболевания пациенты распределились следующим образом: смешанная форма – 19 человек (79,17 %), акинетико-ригидная форма – 3 человека (12,5 %), дрожательная форма – 2 человека (8,33 %). В зависимости от получаемой терапии пациенты распределились следующим образом: монотерапия препаратами L-ДОФА – 9 человек (37,5 %), средняя суточная доза составила – 600 мг [300; 800]; комбинированная терапия препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 600 мг [525; 825]) в сочетании с пирибедилом (средняя суточная доза 125 мг [100; 162,5]) – 6 человек (25 %); препараты L-ДОФА (средняя суточная доза

525 мг [412,5; 750]) в сочетании с прамипексолом (средняя суточная доза 2,25 мг [0,9; 3]) – 4 человека (16,66 %); препараты L-ДОФА в сочетании с препаратами группы амантадинов – 3 человека (12,5 %); препараты L-ДОФА в сочетании с пирибедилом и препаратами группы амантадинов – 1 человек (4,17 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом и препаратами группы амантадинов – 1 человек (4,17 %).

Третья подгруппа, сформированная для оценки гипомимии и других моторных проявлений в ответ на терапию L-ДОФА, а также проведения корреляционного анализа между гипомимией, моторными нарушениями и качеством жизни, включала 30 пациентов с БП со стадией 1.0–3.0 по Хен и Яру, средний возраст которых составил 69 лет [65; 74]. По гендерным характеристикам пациенты распределились таким образом: 16 женщин (53,33 %), 14 мужчин (46,67 %). По форме заболевания: смешанная форма – 24 человека (80,0 %), акинетико-ригидная форма – 4 человека (13,33 %), дрожательная форма – 2 человека (6,67 %). В зависимости от получаемой терапии пациенты распределились следующим образом: монотерапия препаратами L-ДОФА – 12 человек (40,0 %), средняя суточная доза составила – 425 мг [300; 762,5]; комбинированная терапия препаратами L-ДОФА (средняя суточная доза 500 мг [300; 600]) в сочетании с пирибедилом (средняя суточная доза 150 мг [100; 200]) – 12 человек (40,0 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом – 3 человека (10,0 %); препараты L-ДОФА в сочетании с препаратами группы амантадинов – 2 человека (6,67 %); препараты L-ДОФА в сочетании с пирибедилом и препаратами группы амантадинов – 1 человек (3,33 %).

Четвертая подгруппа, в которой анализировалось влияние активизации функции ходьбы на мимику, включала 20 пациентов с БП со стадией 2.0–3.0 по Хен и Яру, средний возраст пациентов составил 70 лет [66; 75]. В данной группе по половому различию пациенты распределились следующим образом: 11 женщин (55 %), 9 мужчин (45 %). По форме заболевания: смешанная форма –

13 человек (65 %), акинетико-ригидная форма – 4 человека (20 %), дрожательная форма – 3 человека (15 %). В зависимости от получаемой терапии пациенты распределились следующим образом: монотерапия препаратами L-ДОФА – 7 человек (35 %), средняя суточная доза составила – 550 мг [400; 800]; комбинированная терапия препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 650 мг [487,5; 775]) в сочетании с пирибедилом (средняя суточная доза 125 мг [25; 150]) – 4 человека (20 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом – 3 человека (15 %); препараты L-ДОФА (средняя суточная доза 400 мг [400; 700]) в сочетании с препаратами группы амантадинов (средняя суточная доза 250 мг [200; 300]) – 4 человека (20 %); препараты L-ДОФА в сочетании с пирибедилом и препаратами группы амантадинов – 1 человек (5 %); препараты L-ДОФА в сочетании с прамипексолом и препаратами группы амантадинов – 1 человек (5 %).

2.2 Методы исследования

В ходе исследования применялись следующие методы

1. Клинический (общеклинический и неврологический осмотр).
2. Оценка степени выраженности моторных проявлений на основании Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) части 3.
3. Нейropsychологическое тестирование с применением следующих шкал: МОСА, FAB.
4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).
5. Опросник болезни Паркинсона PDQ-39.
6. Объективная оценка функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА-1».

7. Коррекция ходьбы с использованием аппарата реабилитационного для функциональной терапии ступни.
8. Авторский метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона (ПО Мимика).
9. Статистический анализ с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.

2.2.1. Клинический (общеклинический и неврологический осмотр)

Общеклинический осмотр включал сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, в частности, уточнение сопутствующей хронической соматической патологии, сведений о перенесенных травмах, оперативных вмешательствах, а также приеме препаратов, которые, потенциально могут вызывать синдром паркинсонизма.

При проведении неврологического осмотра оценивалась сохранность высших психических функций, функций черепно-мозговых нервов, двигательной, чувствительной и координаторной систем.

Особое внимание уделялось анализу проб на гипокинезию, оценке мышечного тонуса и выявлению тремора с целью подтверждения синдрома паркинсонизма. Исключались критерии, которые не подтверждают болезнь Паркинсона: парез вертикального взора вниз, сложные расстройства чувствительности, мозжечковый симптомокомплекс, прогрессирующая афазия, возникающая в первые 5 лет заболевания, поведенческий вариант лобно-височной дегенерации, возникающий в первые 5 лет заболевания, наличие синдрома паркинсонизма нижней части тела продолжительностью более чем 3 года, недостаточный ответ при назначении препаратов леводопы в дозах более 600 мг/сут. Оценивалось и отсутствие «красных флагов»: развитие и нарастание

нарушений функции ходьбы, приводящее к инвалидизации, бульбарных нарушений, вегетативных нарушений – в первые 5 лет заболевания; отсутствие нарастания моторных и немоторных нарушений в первые 5 лет заболевания; наличие постуральных нарушений в первые 3 года заболевания; развитие антероколлеса, контрактур в конечностях в первые 10 лет заболевания; наличие инспираторных нарушений дыхания; наличие двусторонних симптомов паркинсонизма в дебюте заболевания.

2.2.2 Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS)

Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) включает в себя 4 части; каждый симптом заболевания оценивается в балльной системе: от 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – очень легкое нарушение; 2 балла – легкие нарушения; 3 балла – нарушения умеренной степени; 4 балла – тяжелые нарушения [129].

Первая часть позволяет оценить немоторные проявления заболевания (когнитивные нарушения, галлюцинации, психоз, уровень депрессии, тревоги, апатии, синдром дофаминовой дисрегуляции, нарушение сна, дневную сонливость, боль и другие сенсорные ощущения, нарушение мочеиспускания, запоры, головокружение при вставании, усталость).

Вторая часть шкалы оценивает влияние моторных нарушений на повседневную активность пациента: речь, слюнотечение, жевание, глотание, прием пищи, одевание, гигиена, почерк, занятие хобби и другой деятельностью, повороты в постели, тремор, вставание с постели, ходьба, поддержание равновесия, застывания.

Третья часть оценивает двигательные нарушения: речь, выразительность лица, ригидность, движения конечностей, вставание с кресла, походка, застывания при ходьбе, постуральную неустойчивость, позу, тремор.

Четвертая часть оценивает моторные осложнения в виде моторных флуктуаций и дискинезий. Максимальное количество баллов по данной шкале – 272, чем больше количество набранных баллов, тем выраженнее клинические проявления и тяжесть заболевания [129].

В данном исследовании большее внимание уделяется именно третьей части MDS UPDRS, по которой анализируются моторные нарушения при болезни Паркинсона. При оценке связи между моторными симптомами и гипомимией учитывалось разделение моторных проявлений заболевания на 4 подгруппы:

- 1) аксиальные проявления, степень выраженности которых отражала сумма баллов, которая складывалась из оценки: речи, аксиальной ригидности, вставании с кресла, походки, застываний при ходьбе, позе, общей спонтанности движений, постуральной устойчивости;
- 2) проявления гипокинезии в конечностях, степень выраженности которой отражала сумма баллов, которая складывалась из оценки: постукивания пальцами, кистевых движений, пронации-супинации кистей, постукивания носком стопы, подвижности ног;
- 3) ригидность в конечностях, степень выраженности которой отражала сумма баллов, которая складывалась из оценки мышечного тонуса в верхних и нижних конечностях;
- 4) тремор, степень выраженности которого отражала сумма баллов, которая складывалась из оценки амплитуды и частоты тремора в нижней челюсти, верхних и нижних конечностях, постоянстве тремора.

Инструкция по оценке моторных проявлений по данной шкале приведена в приложении А.

2.2.3 Нейропсихологическое тестирование

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием 2-х шкал: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА), батареи лобной дисфункции (FAB).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций позволяет оценить исполнительные функции, зрительно-пространственные функции, память, речь, внимание, абстрактное мышление [172]. Отсутствие когнитивных нарушений отражает набор от 26 до 30 баллов. Инструкция по проведению тестирования по данной шкале приведена в приложении Б.

Батарея лобной дисфункции позволяет выявлять когнитивную дисфункцию по лобно-подкорковому типу [170]. Набранные 16–18 баллов соответствуют нормальной лобной функции; 12–15 баллов соответствуют умеренной лобной дисфункции; 11 баллов и меньше соответствуют признакам деменции. Инструкция по проведению тестирования по данной шкале приведена в приложении В.

2.2.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии состоит из 2 частей, в которых пациенту предлагается ответить суммарно на 14 вопросов [185]. Первая часть, направлена на выявление тревоги, вторая часть – на выявление депрессии. Каждая часть оценивается отдельно. Интерпретация результатов:

- 0–7 баллов – отсутствие тревоги и депрессии;
- 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога и/или депрессия;
- более 11 баллов – клинически выраженная тревога и/или депрессия.

Инструкция по проведению тестирования по данной шкале приведена в приложении Г.

2.2.5 Опросник болезни Паркинсона PDQ-39

Опросник включает 39 пунктов, по которым оценивается влияние моторных и немоторных проявлений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона за последние 30 дней [169]. При опросе пациент может набрать от 0 до 100 баллов; чем больше количество баллов, тем хуже качество жизни пациентов. Пункты данной шкалы разделены на 8 субшкал. Первая субшкала оценивает двигательную активность, в которую входят 1-й – 10-й пункты. Вторая субшкала оценивает повседневную активность пациентов с БП, которая включает 11-й – 16-й пункты. Третья субшкала анализирует эмоциональное состояние, включает 17-й – 22-й пункты. Стигматизация пациентов оценивается четвертой субшкалой: 23-й – 26-й пункты. Пятая субшкала оценивает социальную адаптацию, пункты 27-й – 29-й. Шестая субшкала оценивает влияние на качество жизни когнитивных нарушений, пункты 30-й – 33-й. Седьмая субшкала исследует социальную активность, пункты 34-й – 36-й. Восьмая субшкала анализирует физический дискомфорт, пункты 37-й – 39-й.

Пациент, отвечая на вопросы, выбирает один из вариантов ответов: 0 баллов – никогда; 1 балл – редко; 2 балла – иногда; 3 балла – часто; 4 балла – всегда.

Каждая субшкала оценивается отдельно, общий балл за весь опросник выставляется как средний балл для всех субшкал.

Инструкция по проведению тестирования по данной шкале приведена в приложении Д.

2.2.6 Объективная оценка функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА–1»

Метод объективной оценки функции ходьбы: лазерный анализатор кинематических параметров ходьбы «ЛА–1» разработан на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого совместно с сотрудниками кафедры теоретической физики КГПУ им. В. П. Астафьева (патент от 10.03.2010 г. № 91837) [37]. Данный метод включает в себя: компьютер с программным обеспечением, блок управления, лазерный дальномер, генератор инфракрасного излучения, светоотражающую пластину и специальную обувь с замыкательными элементами.

Исследование объективных параметров ходьбы осуществляется следующим образом: исследуемому на область груди закрепляют светоотражающую пластину, содержащую генератор инфракрасного излучения, от которого следуют токопроводящие контакты, фиксируемые на подошве специальной обуви, надеваемой исследуемому. Во время исследования пациент движется по направлению к лазерному дальномеру в произвольном темпе. При ходьбе происходит замыкание цепи, генератор излучает короткие световые импульсы в инфракрасном диапазоне с длительностью 10 мкс, воспринимаемые электронным устройством, которое активирует работу лазерного дальномера. Программное обеспечение анализирует полученные данные и представляет в формате таблицы Excel следующие объективные кинематические параметры: средняя длина шага, средняя длительность шага, стандартное отклонение времени шага; стандартное отклонение длины шага, коэффициент вариабельности длины шага, коэффициент вариабельности длительности шага, средняя скорость ходьбы. В таблице 3 представлены результаты кинематических параметров ходьбы у 30 клинически здоровых лиц, возраст которых варьировал от 48 до 64 лет включительно

(определены ранее сотрудниками кафедры (Ондар В. С., 2012; Ляпин А. В., 2012)). Данный метод объективного анализа ходьбы обладает высокой чувствительностью. Ранее были установлены объективные возрастные изменения параметров ходьбы: уменьшается длина шага, увеличивается степень пространственной асимметрии (Ондар В.С., 2012; Ляпин А.В., 2012).

Таблица 3 – Кинематические параметры ходьбы у клинически здоровых лиц среднего и пожилого возраста

Показатель	Результаты (Me [P25; P75])
Время шага	0,54 [0,52; 0,59]
Длина шага	0,63 [0,58; 0,67]
Коэффициент временной асимметрии	0,02 [0,02; 0,03]
Коэффициент пространственной асимметрии	0,02 [0,02; 0,04]
Стандартное отклонение времени шага	0,03 [0,02; 0,04]
КВШ времени шага	0,20 [0,14; 0,26]
Стандартное отклонение длины шага	0,03 [0,02; 0,03]
КВШ длины шага	0,19 [0,17; 0,24]
Относительная длина шага	0,72 [0,67; 0,81]

На рисунках 2 и 3 представлены графические изображения кинематических параметров ходьбы, полученных в результате исследования с использованием лазерного дальномера.



Рисунок 2 – Временные параметры ходьбы у клинически здоровых лиц.

По оси абсцисс – порядковый номер шага, по оси ординат – время (с)



Рисунок 3 – Пространственные параметры ходьбы у клинически здоровых лиц.

По оси абсцисс – порядковый номер шага, по оси ординат – длина шага (м)

В предыдущих исследованиях были определены характерные изменения кинематических параметров ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона: уменьшение длины шага, увеличение времени шага [28, 19].

2.2.7 Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни

Активизация функции ходьбы производилась с использованием аппарата реабилитационного для функциональной терапии ступни, который разработан на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Патент Российской Федерации на изобретение от 05.05.2017 № 170762, Прокопенко С. В., Аброськина М. В., Ондар В. С., Кайгородцева С. А., Ляпин А. В., Исмаилова С. Б., Карачев Е. В. Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни. Федеральная служба по интеллектуальной собственности Российской Федерации) [36]. Данный аппарат представлен в виде «активизирующих платформ», которые механически могут активизировать задний толчок стопы, когда ступня отрывается от поверхности

опоры. Определяющую роль в основе механизма платформ играет пружина, действие которой и позволяет выносить стопу в начале фазы переноса. Использование данного метода коррекции функции ходьбы запускает дополнительные возможности контроля функции ходьбы премоторными областями и мозжечком, что приводит к коррекции стереотипа ходьбы. В нашем исследовании проводилось однократное занятие продолжительностью от 15 до 20 минут (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Активизация функции ходьбы с использованием аппарата реабилитационного для функциональной терапии ступни

Ранее в исследованиях было доказано статистически значимое улучшение кинематических параметров ходьбы (длина шага, скорость ходьбы), которые улучшались даже при проведении однократного занятия с использованием «активизирующих платформ» [28, 19]. Вышеуказанный метод использовался для оценки возможности влияния активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с болезнью Паркинсона.

2.2.8 Метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона

Метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона (ПО Мимика) разработан на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Компьютерный видеоанализ мимики включает в себя программно-аппаратный комплекс, состоящий из программного обеспечения (ПО), созданного в среде программирования Visual studio 2015 с использованием системы управления базами данных PostgreSQL и видеокамеры с разрешением 1280x720. Данный метод позволяет анализировать движение мимической мускулатуры бесконтактным способом по 68 лицевым опорным точкам во время выполнения 6 диагностических тестов (Рисунок 5).

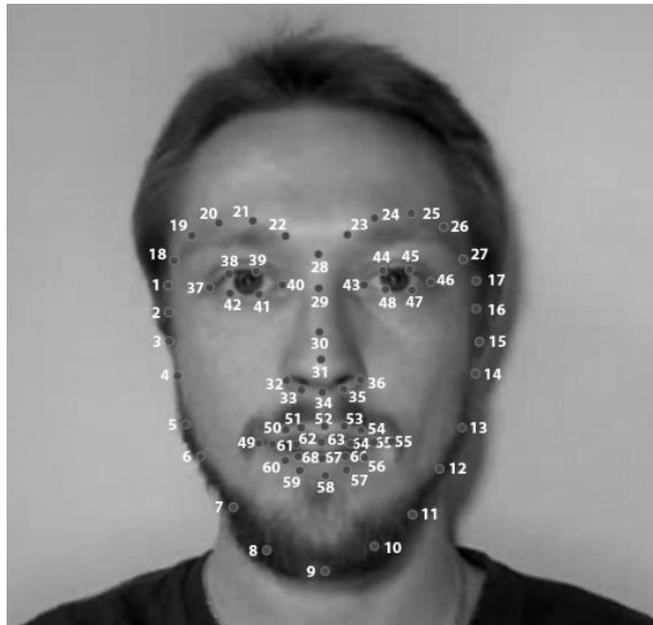


Рисунок 5 – Ключевые опорные точки лица

Перед проведением тестирования пациент размещается на стуле на расстоянии 64 см от веб-камеры, которая располагается на уровне глаз.

Диагностические тесты, выполняемые пациентами во время объективного анализа мимики, представлены в таблице 4 и на рисунке 6.

Таблица 4 – Диагностические тесты метода объективной оценки мимики

№	Вид теста	Инструкция к выполнению теста	Время выполнения теста	Анализируемые показатели
1.	Улыбка	Исследуемому предлагается улыбаться с максимально возможной амплитудой и скоростью, при этом оскалив зубы.	10 секунд	- количество улыбок за 10 сек.; - средняя амплитуда улыбки по оси X (мм); - средняя амплитуда улыбки по оси Y (мм).
2.	Буква «О»	Исследуемому предлагается нарисовать сомкнутыми губами, вытянутыми вперед букву «О», охватив максимально возможную при этом площадь.	10 секунд	площадь нарисованной буквы «О» мм ² .
3.	Моргание	Исследуемому предлагается моргать с максимально возможной скоростью.	10 секунд	количество морганий за 10 сек.
4.	Подъем бровей	Исследуемому предлагается с максимально возможной амплитудой и скоростью свести брови вместе, а затем поднять брови вверх, разводя их в стороны.	10 секунд	- количество подъемов бровей за 10 сек; - средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм); - средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм).
5.	Хмурить брови	Исследуемому предлагается с максимально возможной скоростью и амплитудой сводить и разводить брови.	10 секунд	- количество нахмуриваний за 10 сек.; - средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм); - средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм).
6.	Чтение текста	Исследуемому предлагается с выражением прочитать текст «Озеро Байкал»	Не ограничено по времени	- средняя амплитуда движений рта по оси X (мм); - средняя амплитуда движений рта по оси Y (мм); - средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм); - средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм).



Рисунок 6 – Диагностические тесты, выполняемые при анализе мимики

Программное обеспечение в двумерной системе координат с помощью открытой библиотеки компьютерного зрения Dlib языка программирования Python, во время выполнения диагностических тестов, регистрирует движения бровей, рта, век.

Полученные данные программным обеспечением из пикселей переводятся в мм, в последующем формируется электронная база данных в формате Excel, в которой представлены параметры, приведенные ранее в таблице 4.

2.2.9. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных производился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.

Для определения объема выборки применялась формула [25]:

$$n = \frac{t^2 \times \sigma^2}{\Delta^2}$$

где,

t – критическое значение критерия Стьюдента, при уровне статистической значимости 0,05, $t^2 = 1,96$;

σ – стандартное отклонение признака, изучаемого в исследовании;

Δ – которая равна 5 % в медицинских исследованиях.

Подчинение количественных данных закону нормального распределения определялось критерием Шапиро – Уилка. Количественные данные не подчинялись закону нормального распределения и были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [P25; P75]).

Критерий Манна – Уитни использовался при сравнении количественных кинематических параметров движения лицевой мускулатуры в двух независимых возрастных группах: таких как, клинически здоровые лица молодого и среднего возраста и клинически здоровые лица пожилого и старческого возраста, а также при сравнении группы клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста с группой пациентов с болезнью Паркинсона. Критерий Вилкоксона использовался при оценке различий количественных признаков: кинематических параметров движений лицевой мускулатуры, кинематических параметров ходьбы, баллов по шкале MDS UPDRS – между двумя зависимыми группами, к которым были отнесены пациенты с БП на «исходе» и «пике» действия препаратов L-ДОФА. Данный критерий также применялся для оценки различий кинематических параметров мимики у пациентов с БП до и после проведения однократного занятия, направленного на активизацию функции ходьбы. Коэффициент корреляции Спирмена применялся в группе пациентов с БП для оценки связи между количественными признаками: кинематическими параметрами движения мимической мускулатуры, объективными параметрами ходьбы, общим баллом по шкале MDS UPDRS, в частности суммами баллов по подгруппам, отражающими аксиальные проявления, гипокинезию в конечностях, ригидность мышц, тремор, и баллом по опроснику PDQ-39. Оценка силы корреляционной связи определялась по следующей градации: очень слабая связь

(прямая связь $0,0 < r_s < 0,19$, обратная связь $-0,19 < r_s < 0,0$); слабая связь (прямая связь $0,2 < r_s < 0,29$, обратная связь $-0,29 < r_s < -0,2$); умеренная связь (прямая связь $0,3 < r_s < 0,49$, обратная связь $-0,49 < r_s < -0,3$); средняя связь (прямая связь $0,5 < r_s < 0,69$, обратная связь $-0,69 < r_s < -0,5$); сильная связь (прямая связь $0,7 < r_s < 0,89$, обратная связь $-0,89 < r_s < -0,7$); очень сильная связь (прямая связь $0,9 < r_s < 1,0$, обратная связь $-1,0 < r_s < -0,9$); функциональная связь (прямая связь $r_s = 1,00$, обратная связь $r_s = -1,00$) [25]. Уровень статистической значимости был принят: $p < 0,05$.

Диагностическая ценность метода определялась по показателям чувствительности и специфичности. Для оценки чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и референсного значения диагностического метода использовался метод статистического ROC-анализа с оценкой площади под кривой (AUC) и его 95 % доверительного интервала. Площадь под кривой характеризует качество диагностического теста: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное [97].

Чувствительность метода – показатель, отражающий насколько хорошо диагностический метод находит болезнь Паркинсона у действительно больных пациентов. Вычисляется по формуле: $Se = [TP / (TP + FN)] \times 100 \%$, где TP – число истинно положительных результатов, FN – число ложноотрицательных результатов.

Специфичность метода – показатель, отражающий насколько хорошо диагностический метод исключает болезнь Паркинсона у действительно здоровых пациентов. Вычисляется по формуле: $Sp = [TN / (TN + FP)] \times 100 \%$, где TN – число истинно-отрицательных результатов, FP – ложноположительных результатов [60].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИМИКИ МЕТОДОМ ВИДЕОАНАЛИЗА У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

3.1 Объективный анализ мимики у клинически здоровых лиц

3.1.1 Объективный анализ мимики у клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста

В ходе исследования клинически здоровые лица были разделены на две группы. Первая группа включала в себя лиц молодого и среднего возраста от 20 до 59 лет. Группа состояла из 28 человек, из них мужчин – 5 чел. (17,86 %), женщин – 23 чел. (82,14 %). Средний возраст обследуемых составил у мужчин 25 лет [22; 36], у женщин – 38 лет [29; 47]. Оценка движений лицевой мускулатуры осуществлялась при помощи метода объективной оценки мимики (ПО Мимика). При объективном исследовании мимики анализировались следующие параметры: в тесте «Улыбка»: количество улыбок за 10 сек., средняя амплитуда улыбки по оси X (мм), средняя амплитуда улыбки по оси Y (мм); в тесте «Буква «О»»: площадь нарисованной буквы «О» мм²; в тесте «Моргание»: количество морганий за 10 сек.; в тесте «Подъем бровей»: средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм), средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм), количество подъемов бровей за 10 сек.; в тесте «Хмурить брови»: средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм), средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм), количество нахмуриваний за 10 сек.; в тесте «Чтение текста»: средняя амплитуда движений рта по оси X (мм); средняя амплитуда движений рта по оси Y (мм); средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм); средняя

амплитуда движений бровей по оси У (мм). Полученные параметры приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели объективного анализа мимики в группе 1 молодого и среднего возраста (n = 28)

№	Вид теста	Учетные признаки	(Me [P ₂₅ ; P ₇₅])
1.	Улыбка	Х рта (мм)	51,47 [45,56; 57,41]
		У рта (мм)	21,88 [20,21; 25,81]
		Частота (раз/10 сек.)	14 [12; 16]
2.	Буква «О»	S (мм ²)	395,5 [368,3; 462,0]
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	52 [49; 56]
4.	Подъем бровей	Х бровей (мм)	17,2 [15,25; 20,25]
		У бровей (мм)	29,1 [28,25; 31,89]
		Частота (раз/10 сек.)	12 [10; 13]
5.	Хмурить брови	Х бровей (мм)	15,1 [14,26; 16,27]
		У бровей (мм)	15,26 [12,94; 18,47]
		Частота (раз/10 сек.)	11 [10; 13]
6.	Чтение текста	Х рта (мм)	14,56 [13,15; 16,63]
		У рта (мм)	18,79 [17,1; 20,64]
		Х бровей (мм)	2,28 [2,16; 2,44]
		У бровей (мм)	2,2 [2,14; 2,94]

3.1.2 Объективный анализ мимики у клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста

Вторая группа клинически здоровых лиц включала в себя лиц пожилого и старческого возраста от 60 до 79 лет. Группа состояла из 34 человек, из них мужчин – 6 чел. (17,65 %), женщин – 28 чел. (82,35 %). Средний возраст обследуемых составил у мужчин – 64 года [61; 72], у женщин – 67 лет [64; 73]. Оценивались аналогичные объективные параметры движения мимической

мускулатуры как в предыдущей группе. Результаты объективного анализа мимики у лиц пожилого и старческого возраста приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели объективного анализа мимики в группе 2 пожилого и старческого возраста (n = 34)

№	Вид теста	Учетные признаки	(Me [P ₂₅ ; P ₇₅])
1.	Улыбка	Х рта (мм)	39,66 [30,58; 58,99]
		У рта (мм)	21,0 [15,90; 25,47]
		Частота (раз/10 сек.)	10 [9; 12]
2.	Буква «О»	S (мм ²)	357 [266; 428]
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	45 [38; 54]
4.	Подъем бровей	Х бровей (мм)	16,42 [11,78; 19,88]
		У бровей (мм)	24,3 [18,04; 29,2]
		Частота (раз/10 сек.)	9 [8; 10]
5.	Хмурить брови	Х бровей (мм)	12,67 [10,58; 16,68]
		У бровей (мм)	14,99 [10,36; 21,66]
		Частота (раз/10 сек.)	8 [7; 10]
6.	Чтение текста	Х рта (мм)	10,07 [8,71; 12,71]
		У рта (мм)	16,06 [13,34; 21,42]
		Х бровей (мм)	2,29 [2,16; 3,25]
		У бровей (мм)	2,17 [1,21; 3,55]

Необходимо отметить, что как в первой, так и во второй группе испытуемые, с их слов, не имели каких-либо проблем с мимикой и артикуляцией и выполняли упражнения свободно, без затруднений.

3.1.3 Сравнительный анализ мимики у клинически здоровых лиц молодого – среднего и пожилого – старческого возрастов

При сравнении объективных параметров мимики у клинически здоровых лиц в группах 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия, которые приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение показателей объективного анализа мимики в группе 1 молодого и среднего возраста и группе 2 пожилого и старческого возраста

№	Вид теста	Учетные признаки	Клинически здоровые лица молодого и среднего возраста, n = 28 (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	Клинически здоровые лица пожилого и старческого возраста, n = 34 (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p
1.	Улыбка	X рта (мм)	51,47 [45,56; 57,41]	39,66 [30,58; 58,99]	0,014*
		У рта (мм)	21,88 [20,21; 25,81]	21,0 [15,90; 25,47]	0,092
		Частота (раз/10 сек.)	14 [12; 16]	10 [9; 12]	< 0,001*
2.	Буква «О»	S (мм ²)	395,5 [368,3; 462,0]	357 [266; 428]	0,024*
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	52 [49; 56]	45 [38; 54]	0,021*
4.	Подъем бровей	X бровей (мм)	17,2 [15,25; 20,25]	16,42 [11,78; 19,88]	0,267
		У бровей (мм)	29,1 [28,25; 31,89]	24,3 [18,04; 29,2]	0,003*
		Частота (раз/10 сек.)	12 [10; 13]	9 [8; 10]	< 0,001*
5.	Хмурить брови	X бровей (мм)	15,1 [14,26; 16,27]	12,67 [10,58; 16,68]	0,045*
		У бровей (мм)	15,26 [12,94; 18,47]	14,99 [10,36; 21,66]	0,766
		Частота (раз/10 сек.)	11 [10; 13]	8 [7; 10]	< 0,001*
6.	Чтение текста	X рта (мм)	14,56 [13,15; 16,63]	10,07 [8,71; 12,71]	<0,001*
		У рта (мм)	18,79 [17,1; 20,64]	16,06 [13,34; 21,42]	0,034*
		X бровей (мм)	2,28 [2,16; 2,44]	2,29 [2,16; 3,25]	0,515
		У бровей (мм)	2,2 [2,14; 2,94]	2,17 [1,21; 3,55]	0,543

Примечание: статистически значимые различия между группами по правостороннему критерию Манна – Уитни отмечены *, гипотеза H₁: средние показатели обследуемых из группы клинически здоровых лиц молодого и среднего возраста больше средних показателей обследуемых из группы клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста

Наиболее статистически значимые результаты сравнения ($p < 0,001$) представлены на рисунке 7.

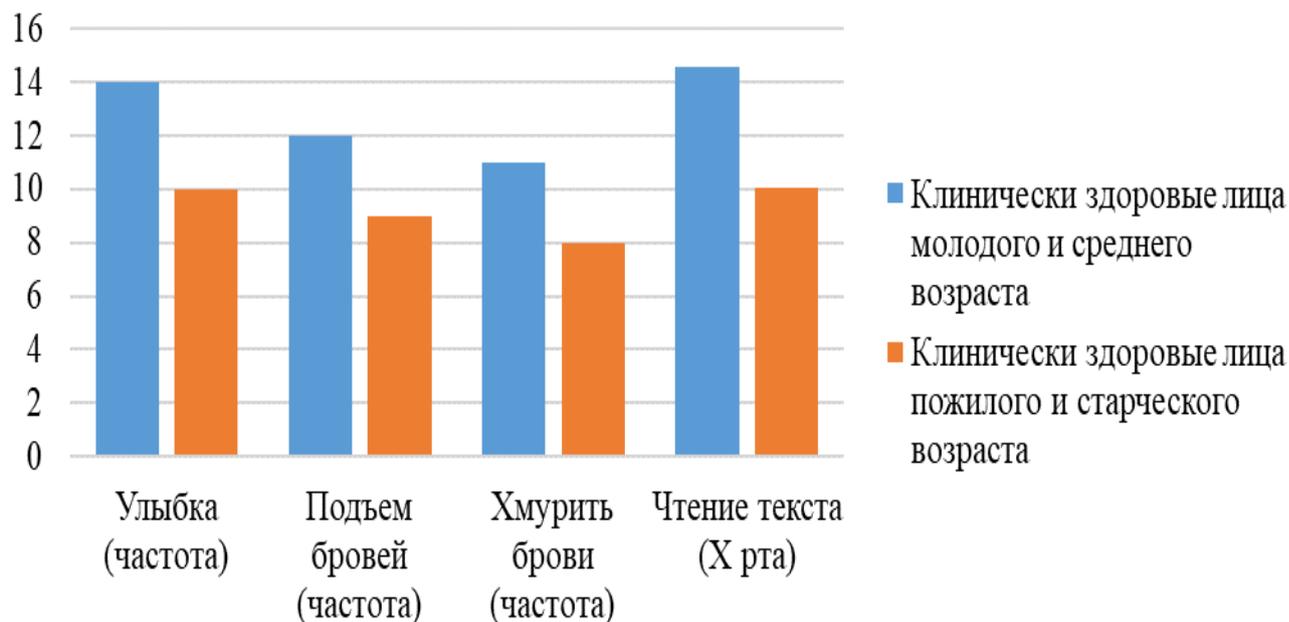


Рисунок 7 – Сравнительный анализ объективных параметров мимики клинически здоровых лиц молодого, среднего возраста и клинически здоровых лиц пожилого, старческого возраста по критерию Манна –Уитни ($p < 0,001$ во всех представленных тестах)

Как следует из представленных данных, с возрастом статистически значимо регистрируются проявления «возрастной гипомимии»: в тесте «Улыбка» уменьшается количество улыбок за 10 сек., уменьшается также средняя амплитуда улыбки по оси X (мм), в тесте «Буква «О» уменьшается площадь нарисованной буквы «О» мм². В тесте «Моргание» снижается количество морганий за 10 сек.; в тесте «Подъем бровей» уменьшаются средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм), количество подъемов бровей за 10 сек. В тесте «Хмурить брови» уменьшаются средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм), количество нахмуриваний за 10 сек.; в тесте «Чтение текста» уменьшается средняя амплитуда движений рта по оси X (мм); средняя амплитуда движений рта по оси Y (мм). Таким образом, метод ПО Мимика позволяет объективно зарегистрировать физиологически менее выразительную мимику в пожилом и старческом возрасте.

3.2 Объективный анализ мимики у пациентов с болезнью Паркинсона в сравнении с клинически здоровыми лицами пожилого и старческого возраста

3.2.1 Объективный анализ мимики у пациентов с болезнью Паркинсона

Авторским методом объективной оценки мимики было проанализировано состояние мимики у 54 пациентов с болезнью Паркинсона с 1.0–3.0 ст. по Хен и Яру на «исходе» действия препаратов L-ДОФА (Таблица 8), медиана возраста (Me [P₂₅; P₇₅]) обследуемых составила 70 лет [65; 75].

Таблица 8 – Показатели объективного анализа мимики у пациентов с БП, n = 54

№	Вид теста	Учетные признаки	(Me [P ₂₅ ; P ₇₅])
1.	Улыбка	X рта (мм)	19,8 [11,06; 34,03]
		У рта (мм)	12,31 [7,12; 19,39]
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 8]
2.	Буква «О»	S (мм ²)	140,5 [86,3; 195,5]
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	36 [27; 40]
4.	Подъем бровей	X бровей (мм)	8,88 [6,05; 12,72]
		У бровей (мм)	13,61 [6,37; 21,33]
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 7]
5.	Хмурить брови	X бровей (мм)	6,65 [5,88; 11,34]
		У бровей (мм)	6,56 [3,65; 13,05]
		Частота (раз/10 сек.)	5 [5; 6]
6.	Чтение текста	X рта (мм)	8,48 [6,04; 9,2]
		У рта (мм)	12,67 [10,32; 15,62]
		X бровей (мм)	2,20 [2,05; 2,43]
		У бровей (мм)	1,22 [1,18; 1,33]

По гендерным характеристикам группа распределилась следующим образом: женщин – 31 чел. (57,41 %), мужчин – 23 чел. (42,59 %). В большинстве случаев пациенты имели смешанную форму заболевания – 38 человек (70,37 %), акинетико-ригидную форму – 10 человек (18,52 %), дрожательную форму – 6 человек (11,11 %). Пациенты соответствовали всем критериям включения, критерии исключения отсутствовали.

Данные, представленные в таблице 8, отражают объективно зарегистрированное состояние мимики пациентов с БП с 1.0–3.0 ст. по Хен и Яру.

3.2.2 Сравнительный анализ мимики пациентов с болезнью Паркинсона и клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста

Результаты сравнения показателей мимики между клинически здоровыми лицами пожилого, старческого возраста и пациентами с БП пожилого, старческого возраста приведены в таблице 9 и на рисунке 8.

Как следует из представленных данных, по всем кинематическим параметрам движения лицевой мускулатуры между клинически здоровыми лицами и пациентами с БП имелось статистически значимое различие.

Пациенты с болезнью Паркинсона в тесте «Улыбка» в 2 раза менее активно совершают движения по оси X, по оси Y – в 1,7 раз, частота улыбок уменьшена в 1,7 раз.

Площадь рисования буквы «О» у пациентов с БП меньше в 2,5 раза. Клинически здоровые лица моргают чаще в 1,25 раз.

В тесте «Подъем бровей» у пациентов с БП амплитуда движений по оси X и оси Y меньше в 1,8, а частота подъема бровей в – 1,5 раза.

В тесте «Хмурить брови» клинически здоровые лица более активно совершают движения по оси X в 1,9 раз, по оси Y в 2,3 раз, а частота нахмуриваний больше в 1,6 раз.

При чтении текста пациенты с БП с меньшей амплитудой совершают движения ртом по оси X в 1,2 раз, по оси У в 1,3 раз, амплитуда движений бровей меньше по оси X в 1,1 раз, по оси У в 1,8 раз.

Таблица 9 – Сравнение показателей объективного анализа мимики между пациентами с БП и клинически здоровыми лицами пожилого и старческого возраста

№	Вид тест	Учетные признаки	Пациенты с БП n = 54 (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	Клинически здоровые лица, n = 34, (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p
1.	Улыбка	X рта (мм)	19,8 [11,06; 34,03]	39,66 [30,58; 58,99]	< 0,001*
		У рта (мм)	12,31 [7,12; 19,39]	21,0 [15,90; 25,47]	< 0,001*
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 8]	10 [9; 12]	< 0,001*
2.	Буква «О»	S (мм ²)	140,5 [86,3; 195,5]	357 [266; 428]	< 0,001*
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	36 [27; 40]	45 [38; 54]	< 0,001*
4.	Подъем бровей	X бровей (мм)	8,88 [6,05; 12,72]	16,42 [11,78; 19,88]	< 0,001*
		У бровей (мм)	13,61 [6,37; 21,33]	24,3 [18,04; 29,2]	< 0,001*
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 7]	9 [8; 10]	< 0,001*
5.	Хмурить брови	X бровей (мм)	6,65 [5,88; 11,34]	12,67 [10,58; 16,68]	< 0,001*
		У бровей (мм)	6,56 [3,65; 13,05]	14,99 [10,36; 21,66]	< 0,001*
		Частота (раз/10 сек.)	5 [5; 6]	8 [7; 10]	< 0,001*
6.	Чтение текста	X рта (мм)	8,48 [6,04; 9,2]	10,07 [8,71; 12,71]	< 0,001*
		У рта (мм)	12,67 [10,32; 15,62]	16,06 [13,34; 21,42]	< 0,001*
		X бровей (мм)	2,20 [2,05; 2,43]	2,29 [2,16; 3,25]	0,1
		У бровей (мм)	1,22 [1,18; 1,33]	2,17 [1,21; 3,55]	< 0,001*

Примечание: статистически значимые различия между группами по левостороннему критерию Манна – Уитни отмечены *, гипотеза H1: средние показатели пациентов с БП меньше средних показателей обследуемых из группы клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста

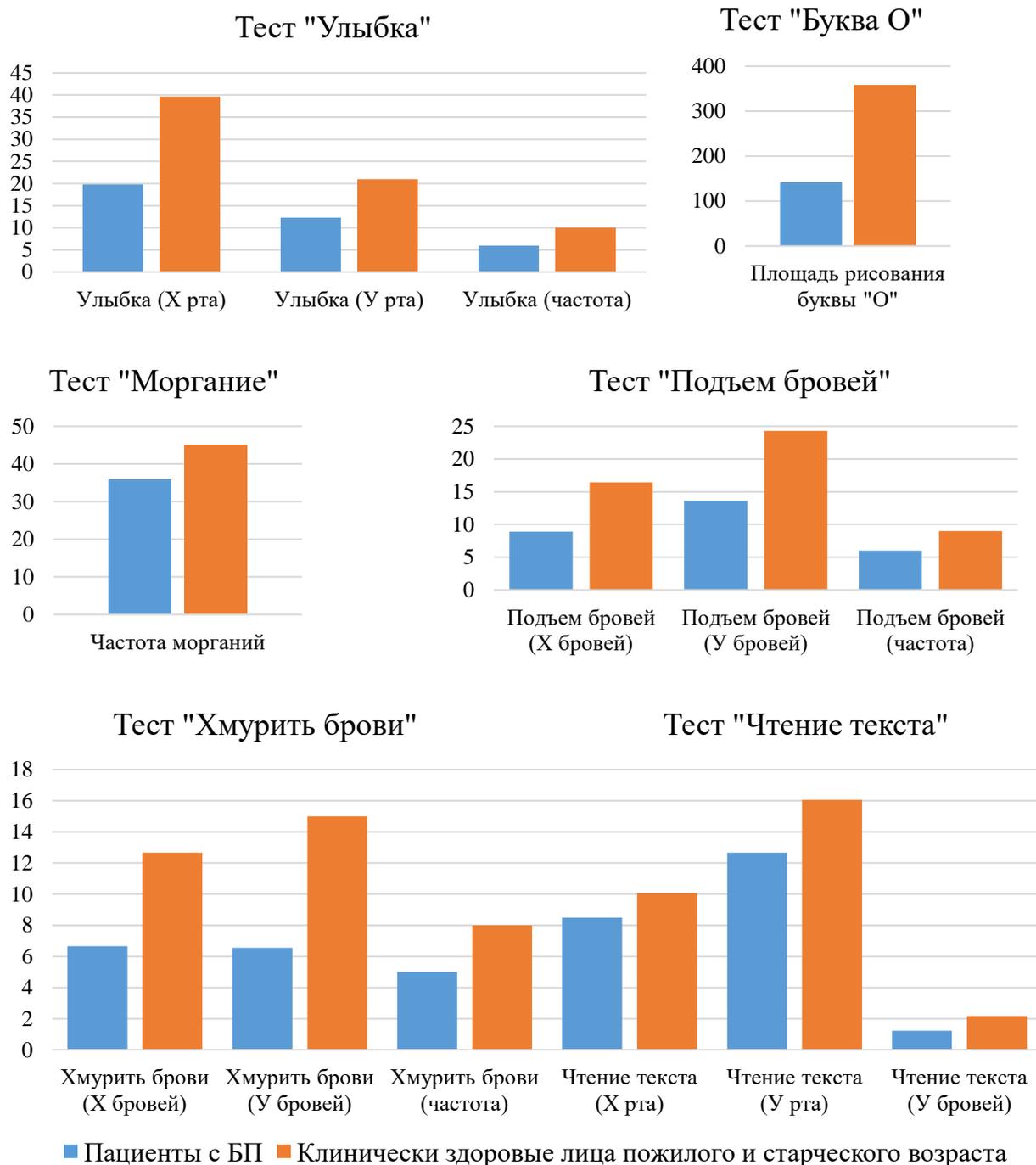


Рисунок 8 – Сравнительный анализ объективных параметров мимики пациентов с БП и клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста по критерию Манна – Уитни ($p < 0,001$ во всех представленных тестах)

Полученные показатели объективно отражают состояние гипомимии при болезни Паркинсона.

3.2.3 Диагностическая ценность метода объективной оценки мимики

Для определения диагностической ценности метода объективной оценки мимики рассчитывались следующие показатели: чувствительность и специфичность, которые вычислялись для каждого из параметров диагностического теста. Было определено референсное значение для каждого из кинематических параметров движения лицевой мускулатуры, по которому возможно определить наличие и отсутствие гипомимии у обследуемого. На основании полученных результатов, можно отметить, что метод объективной оценки мимики обладает достаточно хорошей чувствительностью и специфичностью у пациентов 1.0–3.0 ст. болезни Паркинсона в процессе исследования на «исходе дозы». Наиболее тонко состояние гипомимии при болезни Паркинсона регистрируют такие параметры, как амплитуда движений рта по оси X (чувствительность – 72,2 %, специфичность – 73,5 %) и частота улыбок (чувствительность – 81,5 %, специфичность – 79,4 %) в тесте «Улыбка», площадь рисования буквы «О» (чувствительность – 88,99 %, специфичность – 72,6 %), частота подъема бровей (чувствительность – 87,0 %, специфичность – 88,2 %) и частота нахмуриваний (чувствительность – 88,9 %, специфичность – 73,5 %).

Данные, касающиеся показателей диагностической ценности метода, а также референсные значения приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Диагностическая ценность метода объективной оценки мимики

Вид теста	Признак	Se (%)	Sp (%)	AUC	ДИ 95%	p	Референс. значение
Улыбка	Х рта	72,2	73,5	0,848	[0,771; 0,925]	< 0,001*	≤ 30,32
	У рта	77,8	58,8	0,773	[0,678; 0,868]	< 0,001*	≤ 19,6
	Частота (раз/10 сек.)	81,5	79,4	0,877	[0,806; 0,948]	< 0,001*	≤ 8
Буква «О»	S	88,9	72,6	0,887	[0,829; 0,946]	< 0,001*	≤ 259
Моргание	Частота (кол/10 сек)	88,9	61,8	0,795	[0,700; 0,891]	< 0,001*	≤ 43
Подъем бровей	Х бровей	77,8	61,8	0,780	[0,679; 0,881]	< 0,001*	≤ 13,1
	У бровей	81,5	61,8	0,754	[0,652; 0,855]	< 0,001*	≤ 22,45
	Частота (кол/10 сек)	87,0	88,2	0,919	[0,860; 979]	< 0,001*	≤ 7
Хмурить брови	Х бровей	75,9	67,6	0,781	[0,683; 0,879]	< 0,001*	≤ 11,39
	У бровей	74,1	61,8	0,774	[0,674; 0,874]	< 0,001*	≤ 12,71
	Частота (кол/10 сек)	88,9	73,5	0,915	[0,858; 973]	< 0,001*	≤ 7
Чтение текста	Х рта	75,9	64,7	0,750	[0,644; 0,856]	< 0,001*	≤ 9,25
	У рта	75,9	64,7	0,742	[0,640; 0,845]	< 0,001*	≤ 15,43
	Х бровей	55,6	55,9	0,605	[0,484; 0,725]	0,1	≤ 2,24
	У бровей	83,3	64,7	0,761	[0,649; 0,873]	< 0,001*	≤ 1,68

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность

3.2.4 Мимика пациентов с болезнью Паркинсона на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона

При оценке состояния мимики пациентов с БП на ранней и развернутой стадии заболевания 54 исследуемых были распределены на 2 подгруппы. В первую подгруппу входили пациенты на стадии заболевания по Хен и Яру 1.0–2.0

(30 человек, медиана возраста составила 68 лет [65; 71]). Во вторую подгруппу входили пациенты на стадии заболевания по Хен и Яру 2.5–3.0 (24 человека, медиана возраста составила 72 года [66; 76]). Результаты сравнительного анализа мимики в зависимости от ранней или развернутой стадии заболевания приведены в таблице 11. Статистически значимые различия представлены на рисунке 9.

Таблица 11 – Анализ мимики пациентов с БП на ранней и развернутой стадии заболевания

№	Вид теста	Учетные признаки	Пациенты с БП ст. по Хен и Яру 1.0–2.0, n = 30 (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	Пациенты с БП ст. по Хен и Яру 2.5–3.0, n = 24 (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p
1.	Улыбка	Х рта (мм)	20,82 [11,3; 36,1]	17,72 [10,02; 30,94]	0,330
		У рта (мм)	6,99 [6,11; 11,97]	8,9 [5,67; 13,85]	0,398
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 7]	4 [4; 5]	0,013*
2.	Буква «О»	S (мм ²)	164 [89,75; 237,75]	136 [72,5; 171,5]	0,04*
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	36 [28; 40,5]	38 [24,5; 42]	0,944
4.	Подъем бровей	Х бровей (мм)	9,27 [6,24; 14,79]	7,07 [5,92; 10,21]	0,164
		У бровей (мм)	15,09 [6,52; 21,5]	13,61 [5,67; 20,5]	0,321
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 7]	5 [4; 6]	0,059
5.	Хмурить брови	Х бровей (мм)	6,76 [6,05; 14,91]	6,45 [5,86; 9,76]	0,113
		У бровей (мм)	7,78 [5,51; 13,86]	6,29 [3,32; 10,49]	0,156
		Частота (раз/10 сек.)	5 [5; 6]	5 [4; 6]	0,195
6.	Чтение текста	Х рта (мм)	6,41 [5,83; 8,97]	8,62 [6,32; 9,74]	0,06
		У рта (мм)	11,63 [10,47; 15,62]	14,22 [10,09; 15,97]	0,821
		Х бровей (мм)	2,24 [2,06; 2,53]	2,20 [1,65; 2,42]	0,384
		У бровей (мм)	1,23 [1,19; 1,38]	1,22 [1,16; 1,31]	0,602

Примечание: достоверные различия между подгруппами по правостороннему критерию Манна –Уитни отмечены *, гипотеза H1: средние показатели пациентов с БП ст. по Хен и Яру 1.0-2.0 больше средних показателей пациентов с БП ст. по Хен и Яру 2.5-3.0

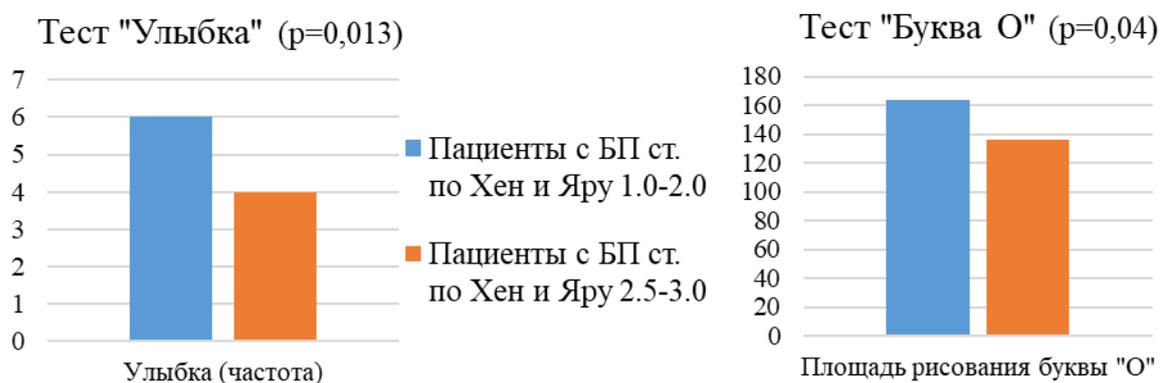


Рисунок 9 – Сравнительный анализ объективных параметров мимики в подгруппе пациентов с БП на ранней (1.0–2.0 по Хен и Яру) стадии заболевания и в подгруппе пациентов с БП на развернутой (2.5–3.0) стадии заболевания по критерию Манна – Уитни

Как следует из представленных данных, на «исходе дозы» по большинству показателей объективного анализа мимики статистических различий между пациентами с БП на ранней стадии (1.0–2.0 по Хен и Яру) и развернутой стадии (2.5–3.0 по Хен и Яру) не установлено, за исключением показателей частоты улыбок и площади рисования буквы «О». Данные результаты указывают на то, что проявления гипомимии достаточной степени выраженности объективно могут быть зарегистрированы у пациентов с БП уже на ранних стадиях заболевания. Это еще раз подчеркивает гипомимию как ранний маркер развития БП. По двум выявленным статистически значимым объективным параметрам гипомимии (частота улыбок, площадь рисования буквы «О») можно выявить различие между ранней и развернутой стадией заболевания, а также эти показатели могут отражать некоторую возможность прогрессирования гипомимии на развернутой стадии болезни.

Таким образом, метод оценки мимики ПО «Мимика» объективно регистрирует состояние мимики у клинически здоровых лиц с установлением возможности регистрации возрастных особенностей, имеет высокую чувствительность и специфичность как дополнительный метод диагностики болезни Паркинсона.

ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ МИМИКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В ПРОЦЕССЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ГИПОКИНЕЗИИ

4.1 Гипомимия и другие моторные нарушения на фоне приема L-ДОФА препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона

Анализ мимики и других моторных нарушений заболевания, в частности функции ходьбы, на фоне приема препаратов L-ДОФА проводился у 30 пациентов с БП со стадией по Хен и Яру 1.0–3.0, медиана возраста составила 69 лет [65; 74]. Исследование выполнялось на «исходе» (за 1 час перед приемом очередной дозы препаратов L-ДОФА – в момент нарастания симптомом заболевания) и «пике» (через 1 час после приема препаратов L-ДОФА – в момент уменьшения симптомов заболевания). Объективным методом оценки движений лицевой мускулатуры анализировалась мимика. Двигательные проявления при БП исследовались при помощи MDS UPDRS части 3. Моторные нарушения заболевания были распределены на 4 подгруппы: 1-я – симптомы, отражающие аксиальные проявления заболевания (речь, аксиальная ригидность, вставание с кресла, походка, застывание при ходьбе, поза, общая спонтанность движений, постуральная устойчивость); 2-я – гипокинезия в конечностях (постукивание пальцами, кистевые движения, пронация-супинация кистей, постукивание носком стопы, подвижность ног); 3-я – ригидность конечностей (степень выраженности ригидности в верхних и нижних конечностях); 4-я – тремор (амплитуда и частота тремора в нижней челюсти, верхних и нижних конечностях, постоянство тремора). Функция ходьбы исследовалась объективным методом с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА-1». Учитывались следующие значения объективных параметров ходьбы: среднее значение времени

шага, среднее значение длины шага, скорость ходьбы. Результаты исследования приведены в таблицах 12, 13 и на рисунке 10.

Таблица 12 – Анализ моторных проявлений и объективных параметров ходьбы на «исходе» и «пике» действия препаратов L-ДОФА для пациентов с БП (n = 30)

№	Вид теста	Учетные признаки	на «исходе» (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	на «пике» (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p
1.	MDS UPDRS (общий балл)		44 [37; 54]	32 [26; 46]	< 0,001*
		Аксиальные проявления	10 [7; 12]	8 [6; 12]	< 0,001*
		Гипокинезия в конечностях	20 [17; 24]	15 [11; 20]	< 0,001*
		Ригидность в конечностях	8 [6; 10]	5 [4; 8]	< 0,001*
		Тремор	5 [2; 10]	3 [2; 7]	< 0,001*
2.	Параметры ходьбы	Время шага среднее значение (сек.)	0,61 [0,576; 0,698]	0,575 [0,529; 0,627]	< 0,001*
		Длина шага среднее значение (мм)	0,421 [0,254; 0,531]	0,48 [0,34; 0,57]	< 0,001**
		Скорость ходьбы (мм/сек.)	0,702 [0,367; 0,895]	0,849 [0,61; 1,02]	< 0,001**

Примечание: статистически значимые различия между подгруппами по правостороннему критерию Вилкоксона отмечены *, гипотеза H1: средние показатели пациентов с БП на «исходе» действия препаратов L-ДОФА больше средних показателей на «пике» действия препаратов L-ДОФА; статистически значимые различия между подгруппами по левостороннему критерию Вилкоксона отмечены **, гипотеза H1: средние показатели пациентов с БП на «исходе» действия препаратов L-ДОФА меньше средних показателей на «пике» действия препаратов L-ДОФА

Данные, приведенные в таблице 12 свидетельствуют о том, что при приеме препаратов леводопы, как и предполагалось, статистически значимо уменьшились моторные симптомы заболевания: общий балл моторных нарушений по шкале MDS UPDRS уменьшился в 1,4 раза, а также улучшилась функция ходьбы: среднее значение времени шага уменьшилось в 1,1 раза, среднее значение длины шага увеличилось в 1,1 раз, скорость ходьбы возросла в 1,2 раза.

Таблица 13 – Анализ гипомимии на «исходе» и «пике» действия препаратов L-ДОФА для пациентов с БП (n = 30)

№	Вид теста	Учетные признаки	на «исходе» (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	на «пике» (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p
1.	Улыбка	X рта (мм)	20,35 [10,91; 32,8]	29,89 [19,05; 39,02]	< 0,001*
		У рта (мм)	10,23 [6,92; 15,26]	16,09 [9,28; 22,22]	< 0,001*
		Частота (раз/10 сек.)	7 [5; 8]	9 [7; 10]	< 0,001*
2.	Буква «О»	S (мм ²)	116 [71; 192,5]	192 [132; 304]	< 0,001*
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	35 [28,5; 39,5]	42 [37,5; 45,5]	< 0,001*
4.	Подъем бровей	X бровей (мм)	6,63 [5,96; 12,81]	10,89 [6,51; 16,11]	< 0,001*
		У бровей (мм)	13,61 [6,6; 21,23]	17,05 [12,11; 28,11]	< 0,001*
		Частота (раз/10 сек.)	5 [5; 6]	7 [6; 8]	< 0,001*
5.	Хмурить брови	X бровей (мм)	6,44 [5,83; 13,8]	9,43 [6,46; 16,3]	< 0,001*
		У бровей (мм)	6,81 [5,5; 12,91]	11,55 [6,55; 16,01]	< 0,001*
		Частота (раз/10 сек.)	5 [5; 6]	6 [5; 8]	< 0,001*
6.	Чтение текста	X рта (мм)	8,74 [6,05; 9,13]	9,79 [8,73; 12,02]	< 0,001*
		У рта (мм)	12,36 [10,3; 16,26]	14,83 [11,58; 16,89]	< 0,001*
		X бровей (мм)	2,20 [2,02; 2,42]	2,37 [2,15; 3,22]	< 0,001*
		У бровей (мм)	1,23 [1,19; 1,32]	1,32 [1,23; 2,16]	< 0,001*

Примечание: статистически значимые различия между подгруппами по левостороннему критерию Вилкоксона отмечены *, гипотеза H1: у пациентов с БП средние показатели на «исходе» действия препаратов L-ДОФА меньше средних показателей на «пике» действия препаратов L-ДОФА

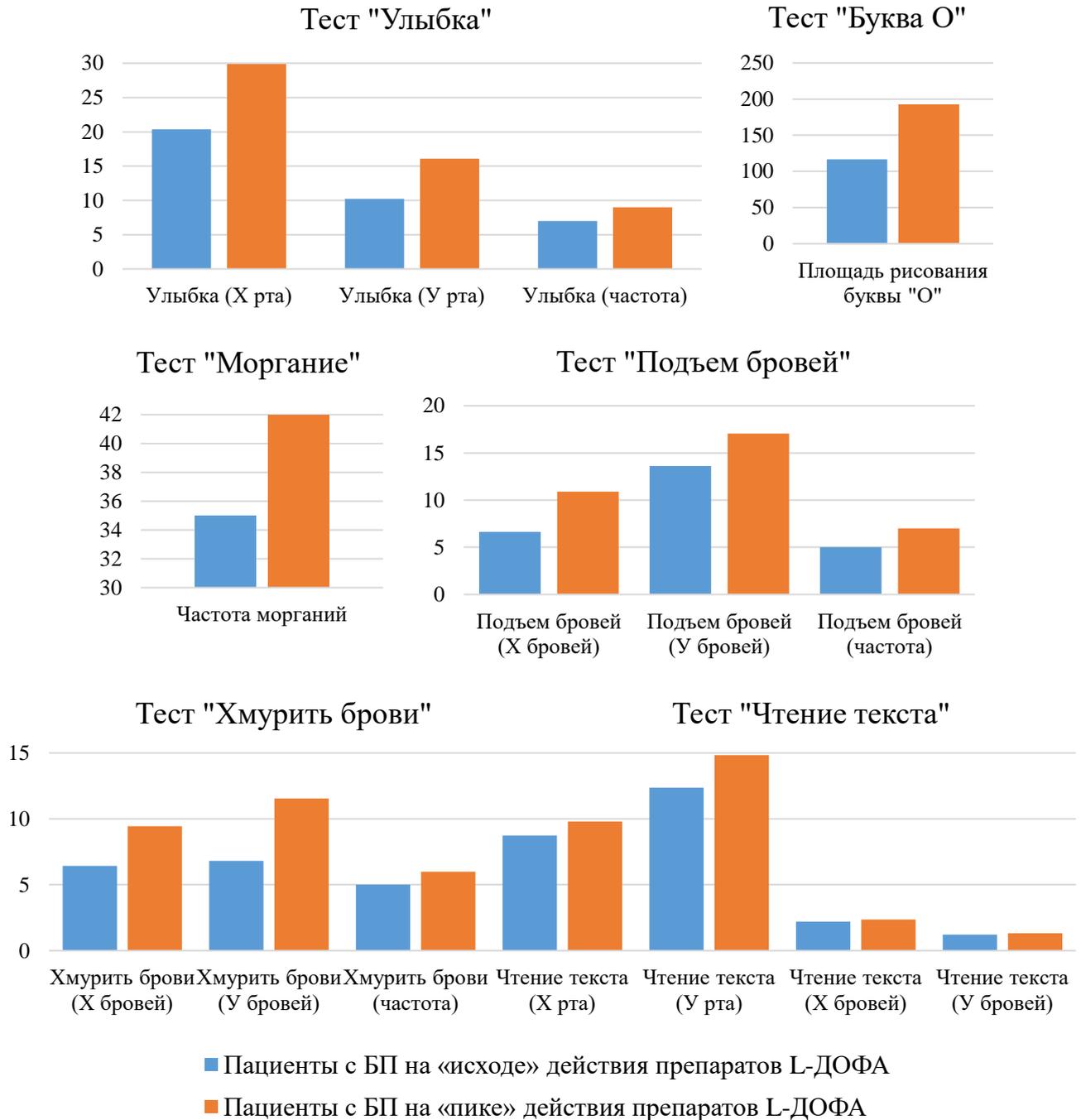


Рисунок 10 – Сравнительный анализ объективных параметров мимики между подгруппами пациентов с БП на «исходе» и на «пике» действия препаратов L-ДОФА по критерию Вилкоксона ($p < 0,001$ во всех представленных тестах)

Из таблицы 13 и рисунка 10 видно, что через 1 час после приема леводопы в тесте «Улыбка» амплитуда движений рта по оси X увеличилась в 1,5 раза, а по оси У в 1,6 раза, частота улыбок возросла в 1,3 раза. Площадь нарисованной

буквы «О» увеличилась в 1,7 раза, частота морганий в 1,2 раз. В тесте «Подъем бровей» амплитуда движений по оси X увеличилась в 1,6 раза, по оси Y в 1,3 раза, частота подъемов бровей в 1,4 раза. В тесте «Хмурить брови» амплитуда движений бровей по оси X увеличилась в 1,5 раза, по оси Y в 1,7 раза, частота нахмуриваний в 1,2 раза. При чтении текста амплитуда движений рта по оси X возросла в 1,1 раза, по оси Y в 1,2 раза, а амплитуда движений бровей по оси X и оси Y увеличилась в 1,1 раза.

Таким образом, по всем кинематическим параметрам движения мимики статистически значимо улучшаются амплитудные и скоростные показатели, что свидетельствует об улучшении выразительности мимики на фоне приема препаратов L-ДОФА.

Полученные данные могут быть дополнены следующим клиническим примером.

Клинический случай № 1.

Пациент С., 65 лет, с диагнозом: Болезнь Паркинсона, 3.0 ст. по Хен – Яру, смешанная форма, с наличием постуральной неустойчивости, камптокормии, легких когнитивных нарушений по дизрегуляторному типу, элементов вегетативной дисфункции в виде ортостатической гипотензии, умеренно прогрессивное течение.

На момент включения в исследование пациент получал стандартную противопаркинсоническую терапию: Таб. леводопа + бенсеразид 250 мг по 1/2 таб. 4 раза в день, Таб. пирибедил 50 мг по 1 таб. 3 раза в день.

На «исходе» действия препаратов леводопы, в момент нарастания симптомов заболевания, за 1 час до приема очередной дозы исследовались: неврологический статус, степень моторных нарушений по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) части 3, объективные параметры функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛИА-1»,

кинематические параметры движения лицевой мускулатуры с применением метода объективной оценки ПО Мимика.

В неврологическом статусе на «исходе» действия препаратов леводопы: Сознание ясное. Гипомимия. Зрачки, глазные щели D = S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма, диплопии нет. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Глотание сохранено. Глоточные рефлексы не нарушены. Девиации языка не отмечается. Мышечная сила в руках: 5б. Мышечная сила в ногах: 5б. Мышечный тонус в руках умеренно повышен по экстрапирамидному типу справа, легко повышен по экстрапирамидному типу слева, в ногах повышен по экстрапирамидному типу умеренно. Аксиальная ригидность легкая. Сухожильные рефлексы с рук D = S, с ног D = S. Патологические рефлексы с рук – нет, с ног – нет. Гипокинезия умеренная. Тремора покоя пальцев рук на момент осмотра нет. Очень легкий постуральный тремор рук. Пальценосовая проба – норма. Коленно-пяточная проба – норма. В позе Ромберга шаткость. Поверхностная болевая чувствительность: не нарушена. Суставно-мышечное чувство: сохранено. Походка: снижена длина шага с 2 сторон, ахейрокинез с 2 сторон. Камптокормия. Менингеальных знаков нет. Постурально неустойчив.

Далее пациент принял очередную дозу леводопы, и через 1 час, в момент уменьшения симптомов заболевания, повторно проводилось исследование неврологического статуса, моторных симптомов заболевания, объективных параметров ходьбы, объективных параметров мимики.

В неврологическом статусе на «пике» действия препаратов леводопы: Сознание ясное. Гипомимия. Зрачки, глазные щели D = S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма, диплопии нет. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Глотание сохранено. Глоточные рефлексы не нарушены. Девиации языка не отмечается. Мышечная сила в руках: 5б. Мышечная сила в ногах: 5б. Мышечный тонус в руках легко повышен по экстрапирамидному типу справа, очень легко повышен

по экстрапирамидному типу слева, в ногах повышен по экстрапирамидному типу умеренно. Аксиальная ригидность легкая. Сухожильные рефлексy с рук D = S, с ног D = S,. Патологические рефлексy с рук – нет, с ног – нет. Гипокинезия легкая. Тремора покоя пальцев рук на момент осмотра нет. Очень легкий постуральный тремор рук. Пальценосовая проба – норма. Коленно-пяточная проба – норма. В позе Ромберга шаткость. Поверхностная болевая чувствительность: не нарушена. Суставно-мышечное чувство: сохранено. Походка: снижена длина шага с 2 сторон, ахейрокинез с 2 сторон. Камптокормия. Менингеальных знаков нет. Постурально неустойчив.

Сравнительный анализ степени моторных нарушений по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) части 3, объективных параметров функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛИА-1», кинематических параметров движения лицевой мускулатуры с применением метода объективной оценки ПО Мимика на «исходе» и «пике» действия препаратов леводопы приведен в таблицах 14, 15.

Таблица 14 – Исследование моторных нарушений по шкале MDS UPDRS и объективных параметров ходьбы на «исходе» и «пике» действия леводопы у пациента С., 65 лет

Учетные признаки	На «исходе» дозы	На «пике» дозы
MDS UPDRS часть 3 (общий балл)	57	48
Время шага среднее значение (сек.)	0,676	0,576
Длина шага среднее значение (мм)	0,296	0,489
Скорость ходьбы (мм/сек.)	0,438	0,849

Данные, приведенные в таблице 14, показывают, что на «пике» действия леводопы у данного пациента уменьшились моторные симптомы заболевания и улучшились параметры ходьбы: уменьшилось среднее значение времени шага в

1,2 раза, увеличилось среднее значение длины шага в 1,7 раза, увеличилась скорость ходьбы в 1,9 раза.

Таблица 15 – Анализ мимики на «исходе» и «пике» действия леводопы у пациента С., 65 лет

№	Вид теста	Учетные признаки	На «исходе»	На «пике»
1.	Улыбка	X рта (мм)	22,95	31,56
		У рта (мм)	6,1	7,9
		Частота (раз/10 сек.)	10	12
2.	Буква «О»	S (мм ²)	252	359
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	3	45
4.	Подъем бровей	X бровей (мм)	6,34	6,94
		У бровей (мм)	28,47	34,65
		Частота (раз/10 сек.)	6	8
5.	Хмурить брови	X бровей (мм)	5,89	6,89
		У бровей (мм)	6,27	19,45
		Частота (раз/10 сек.)	6	9
6.	Чтение текста	X рта (мм)	8,74	8,77
		У рта (мм)	8,51	10,52
		X бровей (мм)	2,25	2,57
		У бровей (мм)	1,34	3,71

По данным, приведенным в таблице 15, видно, что после приема леводопы у данного пациента с БП улучшилась и выразительность мимики по всем кинематическим параметрам. Наиболее показательными оказались следующие параметры: в тесте «Улыбка» амплитуда движений рта по оси X увеличилась в 1,4 раза, площадь нарисованной буквы «О» увеличилась в 1,4 раза. В тесте «Хмурить брови» амплитуда движений бровей по оси У увеличилась в 3,1 раза.

Таким образом, настоящее исследование позволило наряду с закономерным уменьшением моторных симптомов заболевания объективно зарегистрировать изменение состояния мимики на фоне приема препаратов L-ДОФА.

4.2 Результаты корреляционного анализа между гипомимией, другими моторными нарушениями и качеством жизни при болезни Паркинсона

Наличие корреляционной связи между гипомимией, другими моторными проявлениями, в частности объективными параметрами ходьбы и качеством жизни, устанавливалось в группе пациентов с БП, состоящей из 30 человек со стадией по Хен и Яру 1.0–3.0 (средний возраст 69 лет [65; 74]). Анализ выразительности мимики производился авторским методом объективной оценки мимики. Исследование моторных симптомов происходило на основании третьей части унифицированной шкалы MDS UPDRS. При проведении корреляционного анализа также учитывалось разделение моторных симптомов заболевания на 4 подгруппы (1-я – аксиальные проявления заболевания, 2-я – гипокинезия в конечностях, 3-я – ригидность конечностей, 4-я – тремор). Функция ходьбы оценивалась объективным методом с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА-1». Учитывались следующие кинематические параметры ходьбы: среднее значение времени шага, среднее значение длины шага, скорость ходьбы. Анализ качества жизни проводился с использованием опросника болезни Паркинсона PDQ-39, где учитывались следующие аспекты, на которые влияют симптомы заболевания: двигательная активность (1–10 пункт), повседневная активность (11–16 пункт), эмоциональное состояние (17–22 пункт), стигматизация (23–26 пункт), социальная адаптация (27–29 пункт), влияние на качество жизни когнитивных нарушений (30–33 пункт), социальная активность (34–36 пункт), физический дискомфорт (37–39 пункт). Данные, отражающие средние значения субшкал показателей качества жизни в данной подгруппе, приведены в таблице 16.

Как видно из представленных данных таблицы 16, на качество жизни пациентов с БП данной подгруппы в большей степени оказывают влияние

нарушения двигательной активности, повседневной активности и эмоционального состояния.

Таблица 16 – Оценка качества жизни у пациентов с болезнью Паркинсона

Показатели	Пациенты с БП, n = 30, (Me [P25; P75])
PDQ-39 двигательная активность	21 [17; 29]
PDQ-39 повседневная активность	13 [10; 18]
PDQ-39 эмоциональное состояние	16 [11; 19]
PDQ-39 стигматизация	8 [4; 12]
PDQ-39 социальная адаптация	11 [9; 12]
PDQ-39 влияние на качество жизни когнитивных нарушений	9 [8; 11]
PDQ-39 социальная активность	4 [3; 6]
PDQ-39 физический дискомфорт	7 [6; 9]

Оценка наличия связи между исследуемыми признаками, кроме оценки качества жизни (учитывалась только на «исходе» действия препаратов L-ДОФА), производилась отдельно на «исходе» действия препаратов L-ДОФА и отдельно на «пике» действия препаратов L-ДОФА. Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах 17, 18.

Данные, приведенные в таблице 17, указывают на наличие следующих корреляционных связей:

- обратная корреляционная связь между проявлениями гипомимии и средним значением времени шага (при меньшей площади нарисованной буквы «О», меньшей частоте улыбок необходимо больше времени затрачивать пациенту на совершение шага);
- прямая корреляционная связь между проявлениями гипомимии и средним значением длины шага, скоростью ходьбы (при меньшей частоте подъема бровей и меньшей частоте нахмуриваний наблюдается уменьшение длины шага и скорости ходьбы).

Таблица 17 – Корреляционный анализ показателей на «исходе» действия препаратов L-ДОФА

Параметры, между которыми выявлена связь		Коэффициент корреляции Спирмена	p	Сила связи
Площадь рисования буквы «О»	Время шага среднее значение	-0,399	0,039*	умеренная
Частота улыбок	Время шага среднее значение	-0,387	0,038*	умеренная
Частота подъема бровей	Длина шага среднее значение	0,473	0,01*	умеренная
Частота подъема бровей	Скорость ходьбы	0,477	0,009*	умеренная
Частота нахмуриваний бровей	Длина шага среднее значение	0,518	0,004*	средняя
Частота нахмуриваний бровей	Скорость ходьбы	0,501	0,006*	средняя
Амплитуда рта по оси Y в тесте чтение текста	MDS UPDRS общий балл	-0,425	0,021*	умеренная
Амплитуда рта по оси Y в тесте «Улыбка»	Аксиальные проявления	-0,421	0,023*	умеренная
Частота морганий	Гипокинезия в конечностях	-0,447	0,015*	умеренная
Амплитуда бровей по оси Y в тесте «Хмурить брови»	Гипокинезия в конечностях	-0,448	0,015*	умеренная
Амплитуда бровей по оси Y в тесте «Хмурить брови»	Ригидность в конечностях	-0,469	0,010*	умеренная
Амплитуда рта по оси Y в тесте чтение текста	Ригидность в конечностях	-0,458	0,012*	умеренная
Частота улыбок	PDQ-39 повседневная активность	-0,441	0,015*	умеренная
Частота улыбок	PDQ-39 эмоциональное состояние	-0,391	0,033*	умеренная

Примечание: статистически значимые корреляции по критерию Спирмена отмечены *

Также установлена обратная корреляционная связь:

- между проявлениями гипомимии и другими моторными нарушениями (при меньшей амплитуде движений рта по оси Y в тесте чтение текста, меньшей

амплитуде рта по оси Y в тесте «Улыбка», меньшей частоте морганий, меньшей амплитуде бровей по оси Y в тесте «Хмурить брови» наблюдается увеличение степени выраженности моторных симптомов по шкале MDS UPDRS, в частности аксиальных проявлений, гипокинезии в конечностях, ригидности в конечностях);

- между частотой улыбок и качеством жизни пациентов с БП, а именно повседневной активностью, эмоциональным состоянием (при меньшей частоте улыбок наблюдается увеличение балла по субшкале опросника PDQ-39, означающее ухудшение качества жизни в аспектах повседневной активности и эмоциональном состоянии).

Таким образом, выраженность состояния гипомимии имеет корреляцию с моторными симптомами заболевания, в частности объективно зарегистрированным нарушением функции ходьбы и качеством жизни.

Данные, приведенные в таблице 18, указывают на наличие следующих корреляционных связей:

- обратная корреляционная связь между проявлениями гипомимии и средним значением времени шага (при большей площади нарисованной буквы «О», большей частоте улыбок необходимо меньше времени затрачивать пациенту на совершение шага);
- прямая корреляционная связь между проявлениями гипомимии и средним значением длины шага, скоростью ходьбы (при большей частоте улыбок и большей частоте нахмуриваний наблюдается увеличение длины шага и скорости ходьбы);
- обратная корреляционная связь между проявлениями гипомимии и моторными нарушениями (при большей амплитуде движений рта по оси Y и большей амплитуде движений бровей по оси X в тесте чтение текста наблюдается снижение степени выраженности моторных симптомов по шкале MDS UPDRS, в частности аксиальных проявлений и ригидности в конечностях).

Таблица 18 – Корреляционный анализ на «пике» действия препаратов L-ДОФА

Параметры, между которыми выявлена связь		Коэффициент корреляции Спирмена	p	Сила связи
Площадь рисования буквы «О»	Время шага среднее значение	-0,439	0,017*	умеренная
Частота улыбок	Время шага среднее значение	-0,529	0,003*	средняя
Частота улыбок	Длина шага среднее значение	0,463	0,011*	умеренная
Частота улыбок	Скорость ходьбы	0,531	0,003*	средняя
Частота нахмуриваний бровей	Длина шага среднее значение	0,479	0,009*	умеренная
Частота нахмуриваний бровей	Скорость ходьбы	0,502	0,005*	средняя
Амплитуда рта по оси Y в тесте чтение текста	MDS UPDRS общий балл	-0,413	0,029*	умеренная
Амплитуда бровей по оси X в тесте чтение текста	Аксиальные проявления	-0,370	0,048*	умеренная
Амплитуда рта по оси Y в тесте чтение текста	Ригидность в конечностях	-0,544	0,002*	средняя

Примечание: статистически значимые корреляции по критерию Спирмена отмечены *

Таким образом, при проведении корреляционного анализа была установлена средняя и умеренная по силе связь между проявлениями гипомимии и другими моторными симптомами, функцией ходьбы и качеством жизни, связанным с повседневной активностью и эмоциональным состоянием у пациентов с БП. Полученные результаты могут свидетельствовать об определенном «патогенетическом единстве» выразительности мимики у пациентов с БП и других моторных проявлений заболевания, в частности функции ходьбы. Установленные связи, в свою очередь, создают перспективу использования метода ПО Мимика в оценке выраженности проявлений заболевания в целом.

4.3 Возможность активизации состояния мимических функций при использовании нелекарственного метода коррекции функции ходьбы

Анализ активизации мимики в результате тренировки функции ходьбы проводился у 20 пациентов с БП со стадией по Хен и Яру 2.0–3.0, медиана возраста пациентов составила 70 лет [66; 75]. Коррекция функции ходьбы проводилась посредством использования авторского метода с применением аппарата для функциональной терапии ступни – «активизирующие платформы». Метод предварительно показал высокую эффективность в нормализации нарушений функции ходьбы и использовался нами в качестве надежного способа изменения состояния нарушенной моторики при БП [28, 19]. Механизм действия данных платформ заключался в активизации заднего толчка механическим путем при помощи пружин, облегчающих выброс стопы в начале фазы переноса. В предыдущих исследованиях уже было установлено, что данный метод тренировки функции ходьбы улучшал такие кинематические параметры ходьбы, как длина шага, скорость ходьбы, а также уменьшал выраженность моторных нарушений. Значимым был и тот факт, что положительный эффект от однократной тренировки функции ходьбы сохранялся в течение суток [28, 19]. В данном исследовании пациентам с БП в среднем через 3 часа после приема препаратов L-ДОФА проводился объективный анализ мимики, после чего следовала однократная тренировка функции ходьбы с применением «активизирующих платформ» продолжительностью 15–20 минут. После тренировки мимика исследовалась повторно. Дополнительных приемов дофаминергической терапии в этот момент не производилось, что исключало влияние медикаментозной терапии на результат исследования. Данные объективного анализа мимики на фоне активизации функции ходьбы приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Анализ мимики на фоне активизации функции ходьбы у пациентов с БП (n = 20)

№	Вид теста	Учетные признаки	до занятия (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	после занятия (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p
1.	Улыбка	X рта (мм)	18,25 [10,61; 28,93]	19,7 [13,15; 31,56]	0,601
		У рта (мм)	16,5 [7,8; 20,31]	14,08 [8,5; 20,43]	0,478
		Частота (раз/10 сек.)	5 [5; 7]	6 [5; 8]	0,201
2.	Буква «О»	S (мм ²)	132 [76; 175]	156 [96; 222,5]	0,033*
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	38 [30; 43]	43 [37; 47]	0,009*
4.	Подъем бровей	X бровей (мм)	9,33 [6,18; 13,97]	8,21 [5,97; 12,87]	0,550
		У бровей (мм)	12,94 [6,84; 19,76]	17,4 [9,03; 21,86]	0,108
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 7]	7 [5; 8]	0,166
5.	Хмурить брови	X бровей (мм)	8,49 [6,01; 10,63]	8,37 [6,29; 13,82]	0,167
		У бровей (мм)	6,8 [3,63; 15,18]	7,94 [6,37; 18,75]	0,073
		Частота (раз/10 сек.)	6 [5; 7]	7 [5; 8]	0,125
6.	Чтение текста	X рта (мм)	6,81 [5,76; 9,8]	9,02 [5,98; 11,45]	0,01*
		У рта (мм)	14,22 [9,57; 18,18]	14,96 [9,8; 18,61]	0,852
		X бровей (мм)	2,3 [1,62; 3,7]	2,27 [1,64; 3,5]	0,526
		У бровей (мм)	1,21 [1,17; 1,41]	1,24 [1,19; 1,41]	0,263

Примечание: статистически значимые различия между подгруппами по левостороннему критерию Вилкоксона отмечены *, гипотеза H1: у пациентов с БП средние показатели до занятия меньше средних показателей после занятия

Данные, приведенные в таблице 19 и на рисунке 11, свидетельствуют о том, что после однократной тренировки функции ходьбы статистически значимо улучшились некоторые показатели мимики: площадь рисования буквы «О» увеличилась в 1,2 раза, возросла частота морганий в 1,1 раза, увеличилась амплитуда движений рта по оси X при чтении текста в 1,3 раза.

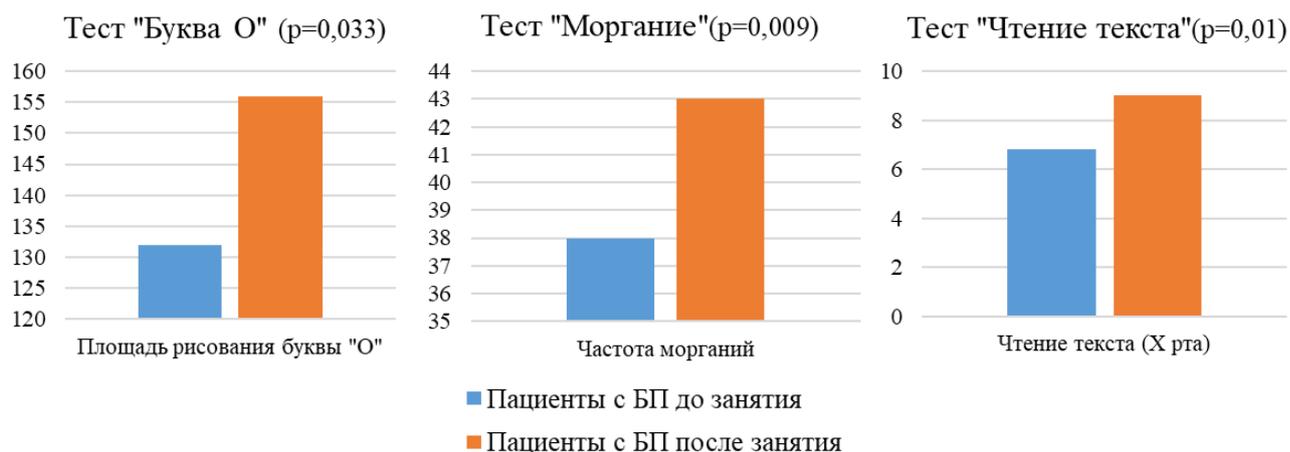


Рисунок 11 – Сравнительный анализ объективных параметров мимики на фоне активизации функции ходьбы в подгруппе пациентов с БП до занятия и в подгруппе пациентов с БП после занятия по критерию Вилкоксона

Клинический случай № 2.

Пациент Г., 67 лет, с диагнозом: Болезнь Паркинсона, 2.5–3.0 ст. по Хен и Яру, преимущественно акинетико-ригидная форма, с наличием умеренной аксиальной ригидности, формированием постуральной неустойчивости в виде про-ретропульсий, с феноменом «ночных проблем», элементов вегетативной дисфункции в виде запоров, вероятного нейрогенного мочевого пузыря, умеренных когнитивных нарушений, умеренно-прогредиентное течение.

На момент включения в исследование пациент получал стандартную противопаркинсоническую терапию: Таб. леводопа + бенсеразид 250 мг по 3/4 таб. 4 раза в день, Таб. амантадина сульфат 100 мг по 1 таб. 3 раза в день.

Через 3 часа после приема очередной дозы противопаркинсонических препаратов, перед тренировкой функции ходьбы, проводились оценка неврологического статуса и анализ мимики.

В неврологическом статусе до занятия:

Сознание ясное. Гипомимия. Зрачки, глазные щели D = S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма, диплопии нет. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Глотание

сохранено. Мышечная сила в руках:5б. Мышечная сила в ногах:5б. Мышечный тонус умеренно повышен по экстрапирамидному типу, больше справа. Аксиальная ригидность умеренная. Сухожильные рефлексy с рук D = S, с ног D = S. Патологические рефлексy с рук – нет, с ног – нет. Гипокинезия симметрична умеренной степени. Тремора нет. Пальценосовая проба с легкой дисметрией с 2 сторон. Коленно-пяточная проба – норма. В позе Ромберга шаткость. Поверхностная болевая чувствительность: не нарушена. Суставно-мышечное чувство: сохранено. Походка: снижена длина шага с 2 сторон, ахейрокинез с 2 сторон, несколько больше справа. Умеренная «поза просителя». Менингеальных знаков нет. Постурально неустойчив.

После исследования неврологического статуса и оценки выразительности мимики с пациентом проводилось однократное занятие с использованием метода, который облегчал выброс стопы в начале фазы переноса. Пациенту обувались специальные «активизирующие платформы», в которых он ходил по ровной поверхности. Задача пациента заключалась в том, чтобы он поднимал ногу выше и выносил стопу дальше. Занятие проводилось в течение 20 минут. Пациента на протяжении всего занятия сопровождал врач. Далее повторно был оценен неврологический статус и проведен объективный анализ мимики.

В неврологическом статусе после проведения занятия:

Сознание ясное. Гипомимия. Зрачки, глазные щели D = S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма, диплопии нет. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Глотание сохранено. Мышечная сила в руках:5б. Мышечная сила в ногах: 5б. Мышечный тонус умеренно повышен по экстрапирамидному типу, больше справа. Аксиальная ригидность умеренная. Сухожильные рефлексy с рук D = S, с ног D = S. Патологические рефлексy с рук – нет, с ног – нет. Гипокинезия симметрична легкой степени. Тремора нет. Пальценосовая проба с легкой дисметрией с 2 сторон. Коленно-пяточная проба – норма. В позе Ромберга шаткость. Поверхностная болевая чувствительность: не нарушена. Суставно-

мышечное чувство: сохранено. Походка: уменьшился ахейрокинез, пациент более активно совершает движения руками во время ходьбы, увеличилась длина шага, скорость ходьбы. Умеренная «поза просителя». Менингеальных знаков нет. Постурально неустойчив.

Результаты изменения кинематических параметров движения лицевой мускулатуры, зарегистрированные посредством авторского метода ПО Мимика до и после проведения занятия, направленного на активизацию функции ходьбы, приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ мимики на фоне однократной тренировки функции ходьбы у пациента Г., 67 лет

№	Вид теста	Учетные признаки	До занятия	После занятия
1.	Улыбка	Х рта (мм)	19,8	21,53
		У рта (мм)	16,5	13,3
		Частота (раз/10 сек.)	7	8
2.	Буква «О»	S (мм ²)	139	315
3.	Моргание	Частота (раз/10 сек.)	38	40
4.	Подъем бровей	Х бровей (мм)	10,09	9,65
		У бровей (мм)	3,25	10,4
		Частота (раз/10 сек.)	5	6
5.	Хмурить брови	Х бровей (мм)	9,78	6,95
		У бровей (мм)	3,24	5,63
		Частота (раз/10 сек.)	6	7
6.	Чтение текста	Х рта (мм)	6,19	6,66
		У рта (мм)	14,35	15,58
		Х бровей (мм)	3,78	3,91
		У бровей (мм)	1,41	1,45

По данным, приведенным в таблице 20, видно, что после проведения однократного занятия, направленного на тренировку функции ходьбы, у данного

пациента с БП улучшилась и выразительность мимики: возросла амплитуда движений рта по оси X в тесте «Улыбка», увеличилась площадь рисования буквы «О», увеличилась частота морганий, увеличилась амплитуда движений по оси У в тесте «Подъем бровей» и тесте «Хмурить брови», а также частота подъема бровей и нахмуриваний; при чтении текста пациент более активно стал совершать движения ртом по осям X и У и бровями по оси X.

В данном клиническом наблюдении демонстрируется пример некоторой активизации мимики в процессе нелекарственного растормаживания измененной ходьбы при БП.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности улучшения выразительности мимики при БП на фоне активизации функции ходьбы нелекарственными методами. Полученные результаты, несомненно, требуют уточнения в плане стойкости достигнутого результата и отработки методологии нелекарственного воздействия, однако создают и «обратные» предпосылки к созданию новых реабилитационных программ, направленных на уменьшение проявлений общей гипокинезии посредством активизации состояния мимики.

В целом, можно считать установленным положительное влияние препаратов L-ДОФА у пациентов с БП как на моторные проявления, так и на мимику; наличие корреляционной связи между гипомимией, моторными проявлениями заболевания и качеством жизни; возможную активизацию мимики при растормаживании ходьбы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании была выдвинута гипотеза о возможности объективной регистрации проявлений гипомимии при болезни Паркинсона посредством использования авторского метода видеоанализа (ПО Мимика). Ожидалось, что полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительных критериев диагностики заболевания (в том числе на ранней стадии) и оценки эффективности проводимой терапии.

Имеются сведения, характеризующие гипомимию в качестве частого, раннего, чрезвычайно чувствительного маркера общих двигательных нарушений при БП, в перспективе позволяющие использовать данный симптом в ранней диагностике заболевания [133, 58, 82]. Это положение, в частности, доказано в исследовании Fereshtehnejad S. M. et al. (2019), где авторы обнаружили начальные проявления гипомимии в среднем за 5 лет, а в отдельных случаях за 7–11 лет до постановки диагноза БП. Кроме этого, снижение выразительности мимики явно предшествовало появлению гипокинезии конечностей, мышечной ригидности, тремора покоя [82]. Ali M. R. et al. (2021) утверждают, что болезнь Паркинсона возможно диагностировать по улыбке с 95,6 % точностью [88]. При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием транспортера дофамина и компьютерного видеоанализа мимики Novotny M. et al., 2022 выявили у пациентов БП с недавно установленным диагнозом на ранней стадии заболевания, не получавших дофаминергическую терапию, корреляцию между снижением амплитуды движений нижней губы и снижением уровня дофамина в nigro-путаминной области, а также с показателями брадикинезии и ригидности в конечностях. Полученный результат свидетельствует о возможном едином патофизиологическом происхождении данных симптомов [62]. Pasquini J. et al. (2021) в группе пациентов с БП установили связь между гипомимией и наличием более низких коэффициентов корреляции

специфического связывания DAT-SPECT в путамене и хвосте, что в очередной раз подтверждает гипотезу об общей патофизиологии гипомимии и гипокинезии [140]. Sampedro F. et al. (2022) у пациентов с БП выявили снижение выразительности мимики, которое коррелировало с уменьшением объема серого вещества и толщины коры не только в моторных областях головного мозга (область Бродмана 8), но и многочисленных фронто-темпоро-теменных областях головного мозга, отвечающих за декодирование, распознавание и выражение эмоций [69]. В целом объективная оценка гипомимии проводится преимущественно в научных целях. Это связано с отсутствием доступных унифицированных методов объективной оценки движения мимической мускулатуры [87, 92, 153]. Обычно мимика пациентов с БП оценивается субъективно с использованием унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройства движений (MDS UPDRS) 3 части, подпунктом 3.2. в балльной системе от 0 до 4 баллов (где 0 баллов – нормальная выразительность лица, 4 балла – тяжелое нарушение) [90]. Тем не менее для изучения теоретических и клинических аспектов гипомимии необходимы объективные методы оценки мимики. Один из объективных методов оценки гипомимии у пациентов с БП был приведен Bowers D. et al. (2006); метод основывался на компьютерной цифровой визуализации по 20 опорным точкам лица, по которым происходило изучение мимики в момент изображения эмоций на лице [85]. Еще один возможный объективный метод гипомимии в своем исследовании показали Marsili L. et al. (2014); они анализировали мимику при помощи 3D оптоэлектронной системы SMART motion, and SMART Analyzer BTS. Данная система включала в себя 3 инфракрасных камеры по 6 светоотражающим маркерам, наклеенным на лице, исследовалась мимика [67]. Представленные выше методы объективной оценки мимики являются высокочувствительными, для их использования необходим высокоспециализированный персонал. Таким образом, создание новых, доступных и простых в использовании методов объективного анализа мимики остается актуальным.

Для решения данной проблемы с целью возможности объективной оценки мимики нами был разработан и апробирован достаточно простой и доступный в использовании авторский метод объективной оценки гипомимии при болезни Паркинсона – ПО Мимика. Данный метод основывается на проведении компьютерного видеоанализа мимики бесконтактным и безмаркерным способом, в чем мы видим явное преимущество перед другими методами оценки мимики. Авторский метод объективной оценки мимики включает в себя: программно-аппаратный комплекс, состоящий из программного обеспечения (ПО), созданного в среде программирования Visual studio 2015 с использованием системы управления базами данных PostgreSQL, и видеокамеры с разрешением 1280x720. Исследование мимики происходит при выполнении 6 диагностических тестов: тест «Улыбка», тест «Буква О», тест «Моргание», тест «Подъем бровей», тест «Хмурить брови», тест «Чтение текста». На выполнение каждого теста пациенту отводится 10 секунд, кроме теста «Чтение текста», который по времени не ограничен. Выполнение диагностических тестов фиксируется веб-камерой, в последующем программное обеспечение по 68 ключевым опорным точкам лица анализирует кинематические параметры движений мимической мускулатуры. Таким образом оценивается движение бровей, век, рта. В результате анализа объективно регистрируются амплитуда движений бровей и рта в мм, а также скоростные параметры в виде частоты морганий, подъема бровей, нахмуриваний, улыбок. В целом на проведение одного исследования затрачивается 5–7 минут, что является еще одним преимуществом данного метода. Нами была набрана условная «норма» мимических движений при обследовании 2 групп клинически здоровых лиц молодого, среднего возраста и клинически здоровых лиц пожилого, старческого возраста. Была объективно установлена разница в мимических движениях между этими двумя группами, выявлены следующие возрастные изменения мимики: уменьшение амплитуды движений рта по оси X в тесте «Улыбка» ($p = 0,014$), уменьшение частоты улыбок в тесте «Улыбка» ($p < 0,001$), уменьшение площади рисования буквы «О» ($p = 0,024$), уменьшение частоты

морганий ($p = 0,021$), уменьшение амплитуды движений бровей по оси У в тесте «Подъем бровей» ($p = 0,003$), уменьшение частоты подъема бровей в тесте «Подъем бровей» ($p < 0,001$), уменьшение амплитуды движений бровей по оси Х в тесте «Хмурить брови» ($p = 0,045$), снижение частоты нахмуриваний в тесте «Хмурить брови» ($p < 0,001$), уменьшение амплитуды движений рта по оси Х при чтении текста ($p < 0,001$), уменьшение амплитуды движений рта по оси У при чтении текста ($p = 0,034$). При проведении клинической апробации метода объективной оценки ПО Мимика у клинически здоровых лиц пожилого и старческого возраста и сопоставимых по возрасту пациентов с БП 1.0–3.0 ст. заболевания по Хен и Яру на «исходе» действия препаратов L-ДОФА была установлена диагностическая ценность метода. Авторский метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении гипомимии при болезни Паркинсона. Особую ценность имеют тесты «Улыбка» параметры частота улыбок (чувствительность – 81,5%, специфичность – 79,4%), амплитуда движений рта по оси Х (чувствительность – 72,2%, специфичность – 73,5%), тест буква «О» параметр площадь нарисованной буквы «О» (чувствительность – 88,9%, специфичность – 72,6%), тест «Подъем бровей» параметр частота подъема бровей (чувствительность 87,0%, специфичность – 88,2%), тест «Хмурить брови» параметр частота нахмуриваний (чувствительность – 88,9%, специфичность – 73,5%). В ранее проведенных исследованиях, касающихся изучения клинических аспектов, гипомимия у пациентов с БП не сравнивалась на ранней и развернутой стадии заболевания. Методом объективной оценки ПО Мимика выразительность мимики была проанализирована на ранней стадии БП (1.0–2.0 по Хен и Яру) и развернутой стадии БП (2.5–3.0 по Хен и Яру) – выявлена статистически значимая разница по таким параметрам, как частота улыбок в тесте «Улыбка» ($p=0,013$), площадь рисования буквы «О» ($p = 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о большей степени выраженности проявлений гипомимии по некоторым кинематическим параметрам движения лицевой мускулатуры (частота улыбок, площадь рисования буквы «О») на

развернутой стадии БП, а также о том, что гипомимия – это ранний, один из первых моторных симптомов БП, который выявляется в дебюте заболевания и достаточно выражен уже на ранних стадиях. Параметры частоты улыбок и площади рисования буквы «О», в которых выявлена статистически значимая разница в мимике у пациентов с БП между развернутой и ранней стадиями заболевания, могут отражать прогрессирование гипомимии на развернутой стадии БП. Таким образом, представленный нами метод объективной оценки гипомимии при БП может использоваться в качестве дополнительного метода диагностики БП на ранних стадиях, а также для оценки эффективности проводимой лекарственной терапии и реабилитации у пациентов с уже установленным диагнозом.

Исследования о влиянии дофаминергической терапии на состояние мимики противоречивы. Так, Marsili L et al. (2014) не выявили положительной динамики воздействия дофаминергической терапии на улучшение выразительности мимики [67]. В то же время Vera C. Zingler, et al. (2005), Ricciardia L, et al. (2020), Agostino R, et al. (2008), Kang J, et al. (2019) выявили положительное влияние на гипомимию при приеме препаратов L-ДОФА [99, 108, 181, 180]. В нашем же исследовании препараты L-ДОФА статистически значимо ($p < 0,001$) улучшали выразительность мимики по всем ее кинематическим параметрам (амплитуда движений рта по оси X и Y в тесте «Улыбка», частота улыбок, площадь нарисованной буквы «О», частота морганий, амплитуда движений бровей по оси X и Y в тесте «Подъем бровей» и «Хмурить брови», частота подъема бровей и нахмуриваний, амплитуда движений рта и бровей по оси X и Y при чтении текста).

Гипомимия оценивается как моторный признак, степень проявления которого связана с тяжестью заболевания [91, 129]. Исследования, связанные с определением наличия корреляций между гипомимией и другими моторными нарушениями, выявили наличие связи между этими проявлениями заболевания. Так, например, García-Ruiz P. J. et al. (2018) обнаружили корреляцию между

гипомимией и общей гипокинезией в дебюте заболевания, и эта связь сохраняется в дальнейшем на протяжении 5 лет, причем не было выявлено корреляции между гипомимией, моторными флуктуациями и дискинезиями [61]. Аспект, касающийся взаимосвязи гипомимии с наличием дискинезий, требует некоего обсуждения, поскольку дискинезии могут быть проявлением поздней стадии заболевания и результатом применения L-ДОФА препаратов. Выраженность гипомимии коррелирует со снижением качества жизни, оказывая влияние на социальное благополучие и межличностные отношения (Ma H. I. et al., 2019; Bologna M. et al., 2013; Gunnery S. D. et al., 2016) [84, 86, 174]. Однако это заключение представляется нам не до конца логичным, поскольку гипомимия может служить в данном случае лишь маркером общей гипокинезии и качество жизни может изменяться за счет общих проявлений гипокинезии. Marsili L. et al. (2014), Ricciardia L. et al. (2020) и Sampedro F. et al. (2022), Maycas-Cepeda T. et al. (2021) выявили корреляцию между гипомимией и общей гипокинезией [67, 108, 69, 109]. Обнаружена взаимосвязь Chuang, Yu-Han et al. (2022) между гипомимией, нарушением распознаванием эмоций, в большей степени эмоции отвращения, и трудностями в социальном функционировании [110].

В нашем исследовании выявленные статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи в целом соответствуют вышеприведенным данным мировых исследований по анализу связи между гипомимией, другими моторными симптомами и качеством жизни. Хотелось бы отметить, что в нашей работе впервые изучалась взаимосвязь между гипомимией и объективными параметрами ходьбы, где были получены значимые корреляции на «исходе» действия препаратов L-ДОФА между: площадью рисования буквы «О» и средним значением времени шага ($r_s = -0,399$, $p = 0,039$), частотой улыбок и средним значением времени шага ($r_s = -0,387$, $p = 0,038$), частотой подъема бровей и средним значением длины шага ($r_s = 0,473$, $p = 0,01$), частотой подъема бровей и скоростью ходьбы ($r_s = 0,477$, $p = 0,009$), частотой нахмуриваний и средним значением длины шага ($r_s = 0,518$, $p = 0,004$), частотой нахмуриваний и скоростью

ходьбы ($r_s = 0,501$, $p = 0,006$), на «пике» действия препаратов L- ДОФА между: площадью рисования буквы «О» и средним значением времени шага ($r_s = -0,439$, $p = 0,017$), частотой улыбок и средним значением времени шага ($r_s = -0,529$, $p = 0,003$), частотой улыбок и средним значением длины шага ($r_s = 0,463$, $p = 0,011$), частотой улыбок и скоростью ходьбы ($r_s = 0,531$, $p = 0,001$), частотой нахмуриваний и средним значением длины шага ($r_s = 0,479$, $p = 0,009$), частотой нахмуриваний и скоростью ходьбы ($r_s = 0,502$, $p = 0,005$). Полученные данные, несомненно, подтверждают взаимосвязь между гипомимией, другими моторными нарушениями, в частности функцией ходьбы, и свидетельствуют о вероятном едином патофизиологическом процессе возникновения данных симптомов.

Касательно немедикаментозных подходов к коррекции гипомимии, в настоящее время существует всего несколько экспериментальных методов. Два возможных метода, улучшающих выразительность мимики, предложили Ricciardi L. et al. (2016). Первый метод заключался в тренинге лицевых мышц при помощи упражнений, второй основывался на проприоцептивной коррекции. Интересным оказался факт, показывающий отсутствие влияния обычной силовой тренировки мимических мышц на проявления гипомимии, в отличие от метода проприоцептивной коррекции [156] Однако стоит отметить, что ни в одном из представленных исследований по коррекции гипомимии не анализировалось влияние на динамику симптомов общей гипокинезии (так же, как и в существующих работах, освещающих различные методы реабилитации моторных симптомов БП, не учитывалось влияние на выразительность мимики). Нами было впервые оценено влияние растормаживания функции ходьбы при БП на проявления гипомимии. Отмечено улучшение даже после однократного занятия с использованием «активизирующих платформ» (высокоэффективного метода «растормаживания» ходьбы при БП) не только функции ходьбы, но и мимики пациентов. Статистически значимо улучшились такие параметры, как площадь рисования буквы «О» ($p = 0,033$), частота морганий ($p = 0,009$), при чтении текста амплитуда движений рта по оси X ($p = 0,01$). Таким образом, можно судить о

перспективах взаимной коррекции гипомимии, общей гипокинезии и функции ходьбы при воздействии на один из данных симптомов.

Таким образом, предложенный авторский метод объективной оценки мимики при БП – ПО Мимика является доступным, простым в использовании, имеет высокую диагностическую ценность и позволяет объективно регистрировать проявления гипомимии. Данный метод может использоваться как в скрининг-диагностике дополнительно при установлении болезни Паркинсона, так и позволяет анализировать эффект проводимой лекарственной терапии и реабилитации. С уверенностью можно судить о положительном влиянии на выразительность мимики как препаратов L-ДОФА, так и немедикаментозных методов растормаживания общей гипокинезии, например, коррекции функции ходьбы. Следующее направление, с нашей точки зрения, которое требует решения в перспективе, касается оценки возможности влияния на состояние моторных и немоторных проявлений БП путем активизации мимики. Полученные взаимосвязи между гипомимией и другими моторными проявлениями создают дальнейшую перспективу для разработки новых немедикаментозных методов «перекрестной коррекции».

Таким образом, гипотеза о возможности объективной регистрации проявлений гипомимии при болезни Паркинсона посредством авторского метода видеоанализа (ПО Мимика) и использовании полученных результатов в качестве дополнительных критериев диагностики заболевания (в том числе на ранней стадии) и оценки эффективности проводимой терапии, с нашей точки зрения, нашла подтверждение в настоящем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. Использование метода объективной регистрации мимических функций (ПО Мимика) позволяет определить нормативные показатели мимики у клинически здоровых лиц разных возрастных групп. Установлено различие в показателях мимики клинически здоровых лиц по ряду параметров, отражающих выразительность лица среди молодого – среднего и пожилого – старческого возрастов (наиболее значимыми параметрами стали частота улыбок 14 [12; 16] и 10 [9; 12]; частота подъема бровей 12 [10; 13] и 9 [8; 10]; частота нахмуриваний 11 [10; 13] и 8 [7; 10], амплитуда движений рта по оси X 14,56 [13,15; 16,63] и 10,07 [8,71; 12,71] при чтении текста).

2. На основании компьютерного видеоанализа создан доступный и простой в использовании метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона – ПО Мимика, который обладает высокой диагностической ценностью в отношении выявления гипомимии у пациентов с БП. Наибольшую чувствительность и специфичность в диагностике гипомимии отражают следующие объективно регистрируемые параметры мимики: частота улыбок (чувствительность – 81,5 %, специфичность – 79,4 %), амплитуда движений рта по оси X (чувствительность – 72,2 %, специфичность – 73,5 %) в тесте «Улыбка», площадь нарисованной буквы «О» (чувствительность – 88,9 %, специфичность – 72,6 %), частота подъема бровей (чувствительность – 87,0 %, специфичность – 88,2 %), частота нахмуриваний (чувствительность – 88,9 %, специфичность – 73,5 %).

3. Установлены объективные критерии гипомимии у пациентов с БП на ранней (1.0–2.0) и развернутой (2.5–3.0) стадии заболевания. Зарегистрированы различия в состоянии мимики у пациентов на ранней (1.0–2.0) и развернутой (2.5–3.0) стадии БП по показателям частоты улыбок (на ранней стадии 6 [5; 7], на развернутой стадии 4 [4; 5]) и площади рисования буквы О (на ранней стадии 164 [89,75; 237,75], на развернутой стадии 136 [72,5; 171,5]).

4. Объективно зарегистрировано значимое уменьшение проявлений гипомимии на фоне приема L-ДОФА терапии по всем кинематическим параметрам движения верхних и нижних мимических мышц лица (наиболее наглядно это представлено в следующих показателях: в тесте «Улыбка» амплитуда движений рта по оси X на «исходе» – 20,35 [10,91; 32,8], на «пике» – 29,89 [19,05; 39,02], по оси Y на «исходе» – 10,23 [6,92; 15,26], на «пике» – 16,09 [9,28; 22,22], площадь нарисованной буквы «О» на «исходе» – 116 [71; 192,5], на «пике» – 192 [132; 304], в тесте «Подъем бровей» амплитуда движений по оси X на «исходе» – 6,63 [5,96; 12,81], на «пике» – 10,89 [6,51; 16,11], в тесте «Хмурить брови» амплитуда движений бровей по оси X на «исходе» – 6,44 [5,83; 13,8], на «пике» – 9,43 [6,46; 16,3], по оси Y на «исходе» – 6,81 [5,5; 12,91], на «пике» – 11,55 [6,55; 16,01].

5. Выявлена корреляционная связь между гипомимией и другими моторными симптомами БП, подтверждающая единство патофизиологического процесса: аксиальными проявлениями, гипокинезией в конечностях, ригидностью в конечностях, а также объективными параметрами функции ходьбы (средним значением времени шага, средним значением длины шага, скоростью ходьбы). Наиболее значимыми стали следующие корреляционные связи: на «исходе» действия препаратов L-ДОФА между амплитудой движений бровей по оси Y в тесте «Хмурить брови» и гипокинезией в конечностях ($r_s = -0,448$), ригидностью в конечностях ($r_s = -0,469$), частотой нахмуриваний и средним значением длины шага ($r_s = 0,518$), скоростью ходьбы ($r_s = 0,501$). На «пике» действия препаратов L-ДОФА между амплитудой движений рта по оси Y при чтении текста и ригидностью в конечностях ($r_s = -0,544$), частотой улыбок и средним значением времени шага ($r_s = -0,529$), скоростью ходьбы ($r_s = 0,531$), частотой нахмуриваний и средним значением длины шага ($r_s = 0,479$), скоростью ходьбы ($r_s = 0,502$). Снижение выразительности мимики имеет обратную корреляционную связь с качеством жизни пациентов с БП, в аспектах повседневной активности ($r_s = -0,441$) и эмоциональном состоянии ($r_s = -0,391$).

6. Немедикаментозная активизация функции ходьбы (после однократного занятия) улучшила выразительность мимики по следующим параметрам: увеличилась площадь рисования буквы «О» с 132 мм² [76; 175] до 156 мм² [96; 222,5], увеличилась частота морганий с 38 (раз/10 сек.) [30; 43] до 43 (раз/10 сек.) [37; 47], при чтении текста увеличилась амплитуда движений рта по оси X с 6,81 мм [5,76; 9,8] до 9,02 мм [5,98; 11,45].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам неврологам, специализирующихся на экстрапирамидной патологии, врачам физической реабилитационной медицины.

При подозрении у пациента болезни Паркинсона может быть использован метод ПО Мимика для диагностики БП.

1. Метод объективной оценки мимики при болезни Паркинсона – ПО Мимика может быть использован в диагностике БП по таким параметрам: в тесте «Улыбка»: количество улыбок за 10 сек., средняя амплитуда улыбки по оси X (мм), средняя амплитуда улыбки по оси Y (мм); в тесте «Буква «О»»: площадь нарисованной буквы «О» мм²; в тесте «Моргание»: количество морганий за 10 сек.; в тесте «Подъем бровей»: средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм), средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм), количество подъемов бровей за 10 сек.; в тесте «Хмурить брови»: средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм), средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм), количество нахмуриваний за 10 сек.; в тесте «Чтение текста»: средняя амплитуда движений рта по оси X (мм); средняя амплитуда движений рта по оси Y (мм); средняя амплитуда движений бровей по оси X (мм); средняя амплитуда движений бровей по оси Y (мм).
2. Оценка эффективности проводимой терапии может вспомогательно проведена посредством видеоанализа мимики при сравнении кинематических параметров мимики в начале и в конце подбора лекарственной схемы либо реабилитационного курса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕД – единицы действия

ЛА – 1 – лазерный анализатор кинематических параметров ходьбы

ПО – программное обеспечение

Ст. – стадия

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУЗ ФСНКЦ ФМБА России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

AUC – площадь под кривой

BOLD – blood oxygen level dependent

FAB – Frontal Assessment Battery

HADS – The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.

L-ДОФА – L-Диоксифенилаланин (3,4-дигидроксифенилаланин)

LSVT – Lee Silverman Voice Treatment

MDS UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale Movement Disorder Society

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

NMDA – N-метил-D-аспартат

PARK (Parkinson's Analysis with Remote Kinetic)

PDQ-39 – Parkinson's Disease Questionnaire – 39

Se – чувствительность

Sp – специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аленикова, О. А. Клиническое значение и патогенез зрительных нарушений при болезни Паркинсона. Обзор литературы / О. А. Аленикова, С. А. Лихачев, О. И. Давыдова // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 4–10.
2. Анализ причин смерти у больных болезнью Паркинсона / Н. А. Амосова, И. Г. Смоленцева, О. А. Маслюк [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro201711176270-72 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 6-2. – С. 70–72.
3. Ахметжанов, В. К. Болезнь Паркинсона. Патофизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма / В. К. Ахметжанов, Ч. С. Шашкин, Б. Д. Джамантаева // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – № 2 (43). – С. 44–51.
4. Барулин, А. Е. Болезнь Паркинсона: немедикаментозные методы лечения / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, Е. П. Черноволенко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 28–32.
5. Бернштейн, Н. А. О построении движений / Н. А. Бернштейн. – Москва : Книга по Требованию, 2013. – 254 с.
6. Болезнь Паркинсона: распространенность заболевания с точки зрения медицинской статистики / В. С. Пугачева, С. М. Карпов, И. А. Вышлова, К. А. Муравьев // Бюллетень науки и практики. – 2016. – № 5(6). – С. 193–204.
7. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / О. С. Левин, Д. В. Артемьев, Е. В. Бриль, Т. К. Кулуа // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1, № 1(102). – С. 45–51.
8. Васенина, Е. Е. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии /

Е. Е. Васенина, О. С. Левин. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66 // Медицинский совет. – 2020. – № 2. – С. 55–66.

9. Голубев, В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – Москва : МЕДпресс, 1999. – 415 с.

10. Голубев, В. Л. Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона / В. Л. Голубев, А. Б. Камакинова. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-4-4-10 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С. 4–10.

11. Гончарова, З. А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону / З. А. Гончарова, Е. А. Рабаданова, М. А. Гельпей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 135–139.

12. Дамулин, И. В. Осторожная походка пожилых / И. В. Дамулин, Е. Д. Алешина // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 50–53.

13. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации / М. Р. Сапронова, Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, А. А. Молгачев. – DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12 // Доктор. Ру. – 2020. – Т. 19, № 9. – С. 6–12.

14. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне L-ДОФА терапии / С. Б. Исмаилова, С. В. Прокопенко, Д. В. Похабов [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro202112107136 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 7. – С. 36–41.

15. Иллариошкин, С. Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона / С. Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 4–13.

16. Иллариошкин, С. Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике / С. Н. Иллариошкин // Болезнь Паркинсона и расстройства движений : Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием),

Москва, 21–23 сентября 2011 года / под ред. проф. С. Н. Иллариошкина, проф. О. С. Левина. – Москва : Серебряные нити, 2011. – С. 41–47.

17. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона / Г. Н. Ахмадеева, Р. В. Магжанов, Г. Н. Таюпова, А. Р. Байтимеров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 1. – С. 101–105.

18. Клинические предикторы болезни Паркинсона / И. В. Черникова, З. А. Гончарова, Х. И. Хаджиева, Е. А. Рабаданова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3(152). – С. 134–139.

19. Коррекция патологического стереотипа ходьбы при болезни Паркинсона / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, К. В. Чуракова, С. В. Прокопенко // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 18–21.

20. Кривонос, О. В. Болезнь Паркинсона: достоверность статистических показателей заболеваемости и смертности в Российской Федерации / О. В. Кривонос // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 863–866.

21. Кривонос, О. В. Эпидемиологический мониторинг заболеваемости при болезни Паркинсона / О. В. Кривонос, И. Г. Смоленцева, Н. А. Амосова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 873–877.

22. Левин, О. С. Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – 2-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 351 с. – ISBN 978-5-98322-863-4.

23. Левин, О. С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона / О. С. Левин // Нервные болезни. – 2006. – № 2. – С. 2–8.

24. Мазуренко, Е. В. Транскраниальная сонография в клинической практике: новые возможности использования метода у пациентов с болезнью Паркинсона / Е. В. Мазуренко. – DOI 10.22141/2224-0713.3.89.2017.104255 // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 3 (89). – С. 144–150.

25. Наркевич, А. Н. Настольная книга автора медицинской диссертации : Пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов. – Москва : Общество с ограниченной

ответственностью «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2019. – 454 с. – (Высшее образование: Аспирантура). – ISBN 978-5-16-014323-1.

26. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, А. Г. Труфанов [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений : Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), Москва, 21–23 сентября 2011 года / под ред. проф. С. Н. Иллариошкина, проф. О. С. Левина. – Москва : Серебряные нити, 2011. – С. 113–130.

27. Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации / С. Н. Иллариошкин, Р. Н. Коновалов, Е. Ю. Федотова [и др.]. – DOI 10.25692/ACEN.2019.4.10 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 77–84.

28. Новый подход к лечению нарушений ходьбы при болезни Паркинсона / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, Е. А. Ермилов [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro201911910146 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10. – С. 46–50.

29. Нодель, М. Р. Апатия при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-1-80-84 // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 80–84.

30. Нодель, М. Р. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона: возможности дофаминергической коррекции / М. Р. Нодель // Нервные болезни. – 2009. – № 3. – С. 13–17.

31. Нодель, М. Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель, Н. Н. Яхно. – DOI 10.14412/2074-2711-2009-30 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 3–8.

32. Нодель, М. Р. Современные диагностические критерии болезни Паркинсона / М. Р. Нодель. – DOI 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 1. – С. 92–96.

33. Обухова, А. В. Болезнь Паркинсона: диагностика и принципы терапии / А. В. Обухова // Медицинский совет. – 2014. – № 18. – С. 46–50.

34. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, Е. И. Мананникова, С. В. Котов, А. Р. Богданов // Доктор.Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 24–28.

35. Особенности поструральных нарушений при болезни Паркинсона (клинико-стабилографическое исследование) / Е. А. Карпова, Л. А. Черникова, И. А. Иванова-Смоленская [и др.] // Известия ТРТУ. – 2002. – № 5(28). – С. 51–53.

36. Патент № 170762 Российская Федерация, МПК А61Н 1/02 (2006.01), А61Н 1/00 (2006.01). Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни : № 2016133216 : заявл. 12.08.2016 : опубл. 05.05.2017 / Прокопенко С. В., Аброськина М. В., Ондар В. С. [и др.] ; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. № 13. – 9 с.

37. Патент № 91837 Российская Федерация, МПК А61В 5/05 (2006.01). Анализатор кинематических параметров ходьбы человека : № 2009139545/22 : заявл. 26.10.2009 : опубл. 10.03.2010 / Живаев В. П., Прокопенко В. С., Прокопенко С. В. [и др.] ; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева. – Бюл. № 7. – 12 с.

38. Потрясова, А. Н. Комплексная оценка поструральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона / А. Н. Потрясова, Б. Х. Базиян, С. Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2018. – № 2. – С. 12–17.

39. Похабов, Д. В. Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2, № 4. – С. 4–9.
40. Раздорская, В. В. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость / В. В. Раздорская, О. Н. Воскресенская, Г. К. Юдина // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 379–384.
41. Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона / И. В. Милюхина, М. Н. Карпенко, А. А. Тимофеева [и др.] // *Неврологический журнал*. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 51–55.
42. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Н. А. Амосова, Д. В. Артемьев, Р. Р. Богданов [и др.]. – Москва : ИПК Парето-Принт, 2017. – 336 с. – ISBN 978-5-00030-009-1.
43. Рыбкина, В. Л. Факторы риска развития болезни Паркинсона / В. Л. Рыбкина, Т. В. Азизова. – DOI 10.18821/1560-9545-2017-22-6-287-294 // *Неврологический журнал*. – 2017. – Т. 22, № 6. – С. 287–294.
44. Садоха, К. А. Болезнь Паркинсона: некоторые аспекты патогенеза и эффективное лечение / К. А. Садоха, Е. В. Мазуренко // *Медицинские новости*. – 2012. – № 10. – С. 35–39.
45. Слободин, Т. Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона / Т. Н. Слободин // *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия-Киев*. – 2011. – № 7 (34). – С. 8–17.
46. Стариков, А. С. Нарушения сна в дебюте болезни Паркинсона / А. С. Стариков // *Вестник Рязанского государственного университета имени С.А. Есенина*. – 2014. – № 2(43). – С. 36–49.
47. Степкина, Д. А. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона / Д. А. Степкина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 13–20.

48. Суховерская, О. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение / О. Суховерская // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 6(44). – С. 16–24.
49. Таппахов, А. А. Современные представления об этиологии и патогенезе болезни Паркинсона (обзор) / А. А. Таппахов, Т. Я. Николаева // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2016. – № 2(03). – С. 19–27.
50. Труфанов, Е. А. 200 лет болезни Паркинсона / Е. А. Труфанов // Восточноевропейский журнал болезни Паркинсона и экстрапирамидных заболеваний. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 3–23.
51. Труфанов, Е. А. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии / Е. А. Труфанов // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 3 (57). – С. 28–34.
52. Фёдорова, Н. В. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение / Н. В. Фёдорова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 1. – С. 13–17.
53. Фёдорова, Н. В. Депрессия при болезни Паркинсона / Н. В. Фёдорова, Т. К. Кулуа // Альманах клинической медицины. – 2005. – № 8-3. – С. 117–119.
54. Характеристика ограничений жизнедеятельности инвалидов старше трудоспособного возраста вследствие болезни Паркинсона / С. Н. Пузин, Е. Е. Ачкасов, А. Г. Самусенко, Н. С. Запарий. – DOI 10.32687/0869-866X-2020-28-2-222-226 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 222–226.
55. Шаекбарова, А. Т. Многообразие клинических проявлений болезни Паркинсона. Клинический случай / А. Т. Шаекбарова, Т. В. Зуева // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 3. – С. 45.
56. Экзогенные факторы риска возникновения болезни Паркинсона / О. И. Куликова, Т. Н. Федорова, В. И. Кузнецов, В. С. Орлова // Экология человека. – 2019. – № 1. – С. 34–39.

57. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России / А. А. Таппахов, Т. Е. Попова, Т. Я. Николаева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 151–159.

58. A Spatio-Temporal Hypomimic Deep Descriptor to Discriminate Parkinsonian Patients / B. Valenzuela, J. Arevalo, W. Contreras, F. Martinez. – DOI 10.1109/EMBC48229.2022.9871753 // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference. – 2022. – P. 4192–4195.

59. Ahlskog, J. E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? / J. E. Ahlskog. – DOI 10.1212/WNL.0b013e318225ab66 // Neurology. – 2011. – Vol. 77, № 3. – P. 288–294.

60. Altman, D. G. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity / D. G. Altman, J. M. Bland. – DOI 10.1136/bmj.308.6943.1552 // BMJ. – 1994. – Vol. 308, № 6943. – P. 1552.

61. Amimia en la enfermedad de Parkinson. Significado y correlación con la clínica / P. J. Garcia-Ruiz, C. E. Feliz-Feliz, T. Maycas-Cepeda, J. Del Val-Fernandez // Revista de Neurologia. – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 45–48.

62. Automated video-based assessment of facial bradykinesia in de-novo Parkinson's disease / M. Novotny, T. Tykalova, H. Ruzickova [et al.]. – DOI 10.1038/s41746-022-00642-5 // NPJ digital medicine. – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 98.

63. β band stability over time correlates with Parkinsonian rigidity and bradykinesia / S. Little, A. Pogosyan, A. A. Kuhn, P. Brown. – DOI 10.1016/j.expneurol.2012.04.024 // Experimental neurology. – 2012. – Vol. 236, № 2. – P. 383–388.

64. Balfour, H. H. Infectious mononucleosis / H. H. Balfour, S. K. Dunmire, K. A. Hogquist. – DOI 10.1038/cti.2015.1 // Clinical & translational immunology. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. e33.

65. Berardelli, A. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease / A. Berardelli, A. F. Sabra, M. Hallett. – DOI 10.1136/jnnp.46.1.45 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1983. – Vol. 46, № 1. – P. 45–53.
66. Bologna, M. Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward / M. Bologna, G. Paparella. – DOI 10.1016/j.clinph.2020.05.013 // *Clinical neurophysiology*. – 2020. – Vol. 131, № 8. – P. 1971–1972.
67. Bradykinesia of posed smiling and voluntary movement of the lower face in Parkinson's disease / L. Marsili, R. Agostino, M. Bologna [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2014.01.013 // *Parkinsonism and related disorders*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 370–375.
68. Chen, S.-Y. The Epidemiology of Parkinson's Disease / S.-Y. Chen, S.-T. Tsai. – DOI 10.1016/S1016-3190(10)60044-4 // *Tzu Chi Medical Journal*. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 73–81.
69. Clinical and structural brain correlates of hypomimia in early-stage Parkinson's disease / F. Sampedro, S. Martínez-Horta, A. Horta-Barba [et al.]. – DOI 10.1111/ene.15513 // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29, № 12. – P. 3720–3727.
70. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options / C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, S. J. Lewis, R. A. Barker. – DOI 10.2165/00023210-200620060-00004 // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 477–505.
71. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease / H. Chen, E. O'Reilly, M. L. McCullough [et al.]. – DOI 10.1093/aje/kwk089 // *American journal of epidemiology*. – 2007. – Vol. 165, № 9. – P. 998–1006.
72. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies / W. Jiang, C. Ju, H. Jiang, D. Zhang. – DOI 10.1007/s10654-014-9921-4 // *European journal of epidemiology*. – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 613–619.

73. de Lau, L. M. Epidemiology of Parkinson's disease / L. M. de Lau, M. M. Breteler. – DOI 10.1016/S1474-4422(06)70471-9 // *The Lancet. Neurology*. – 2006. – Vol. 5, № 6. – P. 525–535.
74. Deficits in the Mimicry of Facial Expressions in Parkinson's Disease / S. R. Livingstone, E. Vezer, L. M. McGarry [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyg.2016.00780 // *Frontiers in psychology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 780.
75. Delwaide, P. J. Parkinsonian rigidity / P. J. Delwaide // *Functional neurology*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 147–156.
76. Dieldrin induces ubiquitin-proteasome dysfunction in alpha-synuclein overexpressing dopaminergic neuronal cells and enhances susceptibility to apoptotic cell death / F. Sun, V. Anantharam, C. Latchoumycandane [et al.]. – DOI 10.1124/jpet.105.084632 // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2005. – Vol. 315, № 1. – P. 69–79.
77. Disruption of the blood-brain barrier during TNBS colitis / S. S. Natah, A. Mouihate, Q. J. Pittman, K. A. Sharkey. – DOI 10.1111/j.1365-2982.2005.00654.x // *Neurogastroenterology and motility*. – 2005. – Vol. 17, № 3. – P. 433–446.
78. Doty, R. L. The olfactory system and its disorders / R. L. Doty. – DOI 10.1055/s-0028-1124025 // *Seminars in neurology*. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 74–81.
79. Dynamic association of proteasomal machinery with the centrosome / W. C. Wigley, R. P. Fabunmi, M. G. Lee [et al.]. – DOI 10.1083/jcb.145.3.481 // *The Journal of cell biology*. – 1999. – Vol. 145, № 3. – P. 481–490.
80. Effects of the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT® LOUD) on hypomimia in Parkinson's disease / A. I. Dumer, H. Oster, D. McCabe [et al.]. – DOI 10.1017/S1355617714000046 // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 302–312.
81. Etkin, A. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex / A. Etkin, T. Egner, R. Kalisch. – DOI 10.1016/j.tics.2010.11.004 // *Trends in cognitive sciences*. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 85–93.

82. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study / S. M. Fereshtehnejad, C. Yao, A. Pelletier [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awz111 // *Brain*. – 2019. – Vol. 142, № 7. – P. 2051–2067.
83. Evolving concepts on bradykinesia / M. Bologna, G. Paparella, A. Fasano [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awz344 // *Brain*. – 2020. – Vol. 143, № 3. – P. 727–750.
84. Experienced facial masking indirectly compromises quality of life through stigmatization of women and men with Parkinson's disease / H. I. Ma, S. D. Gunnery, M. T. Stevenson [et al.]. – DOI 10.1037/sah0000168 // *Stigma and Health*. – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. 462–472.
85. Faces of emotion in Parkinson's disease: micro-expressivity and bradykinesia during voluntary facial expressions / D. Bowers, K. Miller, W. Bosch [et al.]. – DOI 10.1017/S135561770606111X // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 765–773.
86. Facial bradykinesia / M. Bologna, G. Fabbrini, L. Marsili [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp-2012-303993 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2013. – Vol. 84, № 6. – P. 681–685.
87. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses / S. Argaud, M. Vérin, P. Sauleau, D. Grandjean. – DOI 10.1002/mds.27305 // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 554–567.
88. Facial expressions can detect Parkinson's disease: preliminary evidence from videos collected online / M. R. Ali, T. Myers, E. Wagner [et al.]. – DOI 10.1038/s41746-021-00502-8 // *NPJ digital medicine*. – 2021. – Vol. 4, № 1. – P. 129.
89. Facial mimicry and the mirror neuron system: simultaneous acquisition of facial electromyography and functional magnetic resonance imaging / K. U. Likowski, A. Mühlberger, A. Gerdes [et al.]. – DOI 10.3389/fnhum.2012.00214 // *Frontiers in human neuroscience*. – 2012. – Vol. 6. – P. 214.

90. Fahn, S. Unified Parkinson's disease rating scale / S. Fahn, R. L. Elton // Recent developments in Parkinson's disease / ed. S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, M. Goldstein. – Florham Park, N. J. : Macmillan, 1987. – P. 153–163.
91. Fereshtehnejad, S. M. Evolution of orofacial symptoms and disease progression in idiopathic Parkinson's disease: longitudinal data from the Jönköping Parkinson Registry / S. M. Fereshtehnejad, O. Skogar, J. Lökk. – DOI 10.1155/2017/7802819 // Parkinson's disease. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7802819.
92. Gasca-Salas, C. Association Between Hypomimia and Mild Cognitive Impairment in *De Novo* Parkinson's Disease Patients / C. Gasca-Salas, D. Urso. – DOI 10.1017/cjn.2020.93 // The Canadian journal of neurological sciences. – 2020. – Vol. 47, № 6. – P. 855–857.
93. Genetic risk factors in Parkinson's disease / K. J. Billingsley, S. Bandres-Ciga, S. Saez-Atienzar, A. B. Singleton. – DOI 10.1007/s00441-018-2817-y // Cell and tissue research. – 2018. – Vol. 373, № 1. – P. 9–20.
94. Giray, B. Cypermethrin-induced oxidative stress in rat brain and liver is prevented by vitamin E or allopurinol / B. Giray, A. Gürbay, F. Hincal. – DOI 10.1016/s0378-4274(00)00277-0 // Toxicology letters. – 2001. – Vol. 118, № 3. – P. 139–146.
95. Greene, J. G. Bioenergetics and glutamate excitotoxicity / J. G. Greene, J. T. Greenamyre. – DOI 10.1016/0301-0082(96)00006-8 // Progress in neurobiology. – 1996. – Vol. 48, № 6. – P. 613–634.
96. Hamann, S. Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala / S. Hamann, H. Mao. – DOI 10.1097/00001756-200201210-00008 // Neuroreport. – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 15–19.
97. Hanley, J. A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / J. A. Hanley, B. J. McNeil. – DOI 10.1148/radiology.143.1.7063747 // Radiology. – 1982. – Vol. 143, № 1. – P. 29–36.

98. Heiss, W.-D. The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease / W.-D. Heiss, R. Hilker // *European journal of neurology*. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 5–12.
99. Hemihypomimia in Parkinson's disease / V. C. Zingler, M. Strupp, K. Jahn, T. Brandt [et al.]. – DOI 10.1159/000085505 // *European neurology*. – 2005. – Vol. 53, № 2. – P. 93–95.
100. Hemihypomimia, a rare persistent sign in Parkinson's disease: follow up of 11 patients / S. Ozekmekçi, G. Benbir, F. Y. Ozdogan [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-006-0372-z // *Journal of neurology*. – 2007. – Vol. 254, № 3. – P. 347–350.
101. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration / H. Jang, D. Boltz, K. Sturm-Ramirez [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0900096106 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106, № 33. – P. 14063–14068.
102. Holstege, G. Emotional innervation of the facial musculature / G. Holstege. – DOI 10.1002/mds.10050 // *Movement Disorders*. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. S12–S16.
103. Hopf, H. C. Localization of emotional and volitional facial paresis / H. C. Hopf, W. Müller-Forell, N. J. Hopf. – DOI 10.1212/wnl.42.10.1918 // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42, № 10. – P. 1918–1923.
104. Horn, S. Some psychological factors in parkinsonism / S. Horn // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1974. – Vol. 37, № 1. – P. 27–31.
105. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease / S. Narayan, Z. Liew, K. Paul [et al.]. – DOI 10.1093/ije/dyt170 // *International journal of epidemiology*. – 2013. – Vol. 42, № 5. – P. 1476–1485.
106. Huber, S. J. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease / S. J. Huber, G. W. Paulson, E. C. Shuttleworth. – DOI 10.1136/jnnp.51.6.855 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1988. – Vol. 51, № 6. – P. 855–858.

107. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis / A. Shafieesabet, S. M. Fereshtehnejad, A. Shafieesabet [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2017.06.006 // Parkinsonism & related disorders. – 2017. – Vol. 42. – P. 1–11.

108. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa / L. Ricciardi, A. De Angelis, L. Marsili [et al.]. – DOI 10.1111/ene.14452 // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27, № 12. – P. 2422–2429.

109. Hypomimia in Parkinson's Disease: What Is It Telling Us? / T. Maycas-Cepeda, P. López-Ruiz, C. Feliz-Feliz [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2020.603582 // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 11. – P. 603582.

110. Hypomimia may influence the facial emotion recognition ability in patients with Parkinson's disease / Y. H. Chuang, C. H. Tan, H. C. Su [et al.]. – DOI 10.3233/JPD-212830 // Journal of Parkinson's Disease. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 185–197.

111. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990 / J. H. Bower, D. M. Maraganore, S. K. McDonnell, W. A. Rocca. – DOI 10.1212/wnl.52.6.1214 // Neurology. – 1999. – Vol. 52, № 6. – P. 1214–1220.

112. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study / G. Alves, B. Muller, K. Herlofson [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.2008.168211 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2009. – Vol. 80, № 8. – P. 851–857.

113. Individual parkinsonian motor signs and striatal dopamine transporter deficiency: a study with [I-123]FP-CIT SPECT / E. Mäkinen, J. Joutsa, E. Jaakkola [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-019-09202-6 // Journal of neurology. – 2019. – Vol. 266, № 4. – P. 826–834.

114. Infectious etiologies of Parkinsonism: pathomechanisms and clinical implications / N. Limphaibool, P. Iwanowski, M. J. Veilemand Holstad [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2019.00652 // Frontiers in Neurology. – 2019. – Vol. 10. – P. 652.

115. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up / L. O. Ramig, S. Sapir, S. Countryman [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.71.4.493 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2001. – Vol. 71, № 4. – P. 493–498.

116. Interaction of alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron and alternative electron acceptors with complex I indicates a substrate reduction site upstream from the rotenone binding site / K. Hensley, Q. N. Pye, M. L. Maitt [et al.]. – DOI 10.1046/j.1471-4159.1998.71062549.x // Journal of neurochemistry. – 1998. – Vol. 71, № 6. – P. 2549–2557.

117. Katsikitis, M. A controlled study of facial mobility treatment in Parkinson's disease / M. Katsikitis, I. Pilowsky. – DOI 10.1016/0022-3999(95)00611-7 // Journal of Psychosomatic Research. – 1996. – Vol. 40, № 4. – P. 387–396.

118. Kouli, A. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis / A. Kouli, K. M. Torsney, W. L. Kuan. – DOI 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1 // Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects / ed. T. B. Stoker, J. G. Greenland. – Brisbane (AU): Codon Publications, 2018. – Chapter 1. – P. 3–24.

119. Lau, A. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration / A. Lau, M. Tymianski. – DOI 10.1007/s00424-010-0809-1 // Pflugers Archiv : European journal of physiology. – 2010. – Vol. 460, № 2. – P. 525–542.

120. Levita, E. Cognitive and perceptual performance in Parkinsonism as a function of age and neurological impairment / E. Levita, M. Riklan, I. S. Cooper // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 1964. – Vol. 139, № 6. – P. 516–520.

121. Lieberman, A. N. Parkinson's disease: a clinical review / A. N. Lieberman // The American journal of the medical sciences. – 1974. – Vol. 267, № 2. – P. 66–80.

122. Marsden, C. D. Success and problems with long-term levodopa therapy in Parkinson's disease / C. D. Marsden, J. D. Parkes. – DOI 10.1016/S0140-6736(77)91146-1 // The Lancet. – 1977. – Vol. 309, № 8007. – P. 345–349.

123. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / R. B. Postuma, B. Berg, M. Stern [et al.]. – DOI 10.1002/mds.26424 // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 1591–1601.

124. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease / D. Berg, R. B. Postuma, C. H. Adler [et al.]. – DOI 10.1002/mds.26431 // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 1600–1611.

125. Mechanistic approaches to Parkinson's disease pathogenesis / R. Betarbet, T. B. Sherer, D. A. Di Monte, J. T. Greenamyre. – DOI 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00468.x // *Brain pathology*. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 499–510.

126. Monrad-Krohn, G. H. On the dissociation of voluntary and emotional innervation in facial paresis of central origins / G. H. Monrad-Krohn. – DOI 10.1093/brain/47.1.22 // *Brain*. – 1924. – Vol. 47, № 1. – P. 22–35.

127. Morecraft, R. J. Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey / R. J. Morecraft, G. W. Van Hoesen. – DOI 10.1016/s0361-9230(97)00344-4 // *Brain research bulletin*. – 1998. – Vol. 45, № 2. – P. 209–232.

128. Morecraft, R. J. The motor cortex and facial expression: new insights from neuroscience / R. J. Morecraft, K. S. Stilwell-Morecraft, W. R. Rossing. – DOI 10.1097/01.nrl.0000138734.45742.8d // *The neurologist*. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 235–249.

129. Movement Disorder Society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results / C. G. Goetz, B. C. Tilley, S. R. Shaftman [et al.]. – DOI 10.1002/mds.22340 // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23, № 15. – P. 2129–2170.

130. Muangpaisan, W. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia / W. Muangpaisan, H. Hori, C. Brayne. – DOI 10.2188/jea.je20081034 // *Journal of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 281–293.

131. Muthane, U. B. Epidemiology of Parkinson's disease and movement disorders in India: problems and possibilities / U. B. Muthane, M. Ragothaman,

G. Gururaj // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2007. – Vol. 55. – P. 719–724.

132. Nigrostriatal proteomics of cypermethrin-induced dopaminergic neurodegeneration: microglial activation-dependent and -independent regulations / A. K. Singh, M. N. Tiwari, A. Dixit [et al.]. – DOI 10.1093/toxsci/kfr115 // Toxicological sciences. – 2011. – Vol. 122, № 2. – P. 526–538.

133. Novellino, F. A Tool for Evaluating Facial Expression for Early Diagnosis of Parkinson's Disease / F. Novellino, M. Salsone // The Michael J. Fox Foundation : [website]. – 2018. – URL: <https://www.michaeljfox.org/grant/tool-evaluating-facial-expression-early-diagnosis-parkinsons-disease> (date of access: 17.11.2022).

134. Nuclear magnetic relaxation dispersion profiles of substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease patients are consistent with protein aggregation / L. Lopiano, M. Fasano, S. Girauda [et al.]. – DOI 10.1016/s0197-0186(00)00036-x // Neurochemistry international. – 2000. – Vol. 37, № 4. – P. 331–336.

135. Nutt, J. G. Diagnosis and initial management of Parkinson's Disease / J. G. Nutt, G. F. Wooten // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353, № 10. – P. 1021–1027.

136. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder / R. B. Postuma, J. F. Gagnon, M. Vendette [et al.]. – DOI 10.1002/ana.22282 // Annals of neurology. – 2011. – Vol. 69, № 5. – P. 811–818.

137. Pan, H. S. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway decreases the firing rate and alters the firing pattern of globus pallidus neurons in the rat / H. S. Pan, J. R. Walters. – DOI 10.1002/syn.890020612 // Synapse. – 1988. – Vol. 2, № 6. – P. 650–656.

138. Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity / N. Mallet, A. Pogosyan, L. F. Márton. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.4199-08.2008 // The Journal of neuroscience. – 2008. – Vol. 28, № 52. – P. 14245–14258.

139. Parkinson's disease rehabilitation: a pilot study with 1 year follow up / G. Frazzitta, G. Bertotti, D. Uccellini, R. Maestri. – DOI 10.1002/mds.23316 // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 1762e1763.
140. Pasquini, J. Striatal dopaminergic denervation and hypomimia in Parkinson's disease / J. Pasquini, N. Pavese. – DOI 10.1111/ene.14483 // *European Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 28, № 1. – P. e2–e3.
141. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease / A. Berardelli, J. C. Rothwell, P. D. Thompson, M. Hallett. – DOI 10.1093/brain/124.11.2131 // *Brain*. – 2001. – Vol. 124 (Pt. 11). – P. 2131–2146.
142. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study / W. H. Oertel, E. Wolters, C. Sampaio [et al.]. – DOI 10.1002/mds.20724 // *Movement Disorders*. – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 343–353.
143. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances / R. Hassler, T. Riechert, F. Munding [et al.]. – DOI 10.1093/brain/83.2.337 // *Brain*. – 1960. – Vol. 83. – P. 337–350.
144. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques / C. L. Tomlinson, C. P. Herd, C. E. Clarke [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD002815.pub2 // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2014. – № 6. – CD002815.
145. Postmortem analyses unveil the poor efficacy of decontamination, anti-inflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications / R. J. Dinis-Oliveira, P. G. de Pinho, L. Santos [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0007149 // *PloS One*. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. e7149.
146. Predictors of future falls in Parkinson disease / G. K. Kerr, C. J. Worringham, M. H. Cole [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181e7b688 // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75, № 2. – P. 116–124.
147. Prevalence and incidence of Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism in Korea / S. Han, S. Kim, H. Kim [et al.]. – DOI 10.1186/s12889-019-7664-6 // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1328.

148. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe / S. von Campenhausen, B. Bornschein, R. Wick [et al.]. – DOI 10.1016/j.euroneuro.2005.04.007 // *European neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 473–490.

149. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool / M. P. G. Broen, M. M. Braaksma, J. Patijin, W. E. J. Weber // *Movement Disorders*. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 480–484.

150. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France / F. Tison, J. F. Dartigues, L. Dubes [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02689.x // *Acta neurologica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 90, № 2. – P. 111–115.

151. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group / L. Morgante, W. A. Rocca, A. E. Di Rosa [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.42.10.1901 // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42, № 10. – P. 1901–1907.

152. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies / R. B. Postuma, J. F. Gagnon, A. Pelletier, J. Montplaisir. – DOI 10.1002/mds.25445 // *Movement Disorders*. – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 597–604.

153. Quantitative Evaluation of Hypomimia in Parkinson's Disease: A Face Tracking Approach / E. Pegolo, D. Volpe, A. Cucca [et al.]. – DOI 10.3390/s22041358 // *Sensors*. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. 1358.

154. Rail, D. Post-encephalitic Parkinsonism: current experience / D. Rail, C. Scholtz, M. Swash. – DOI 10.1136/jnnp.44.8.670 // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1981. – Vol. 44, № 8. – P. 670–676.

155. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges / G. Abbruzzese, R. Marchese, L. Avanzino, E. Pelosin. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2015.09.005 // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2016. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S60–S64.

156. Rehabilitation of hypomimia in Parkinson's disease: a feasibility study of two different approaches / L. Ricciardi, P. Baggio, D. Ricciardi [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-015-2421-9 // *Neurological sciences*. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 431–436.
157. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease / J. A. Mortimer, F. J. Pirozzolo, E. C. Hansch, D. D. Webster. – DOI 10.1212/wnl.32.2.133 // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32, № 2. – P. 133–137.
158. Roberts, A. H. Brain damage in boxers : a study of the prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers / A. H. Roberts. – London : Pitman Medical & Scientific Publishing Co., Ltd., 1969. – 132 p.
159. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis / C. Shen, Y. Guo, W. Luo [et al.]. – DOI 10.1017/s0317167100012981 // *Canadian journal of neurological sciences*. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 73–79.
160. Sethi, K. D. Clinical aspects of Parkinson disease / K. D. Sethi // *Current opinion in neurology*. – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 457–460.
161. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls / M. M. Unger, J. Spiegel, K. U. Dillmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019 // *Parkinsonism & related disorders*. – 2016. – Vol. 32. – P. 66–72.
162. Smith, K. M. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders / K. M. Smith, N. Dahodwala. – DOI 10.1016/j.expneurol.2014.03.010 // *Experimental neurology*. – 2014. – Vol. 259. – P. 44–56.
163. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb [et al.]. – DOI 10.1016/s0197-4580(02)00065-9 // *Neurobiol Aging*. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 197–211.
164. Strickland, D. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease through proxy measures / D. Strickland, J. M. Bertoni, R. F. Pfeiffer. – DOI 10.1017/s0317167100038221 // *The Canadian journal of neurological sciences*. – 1996. – Vol. 23. – P. 279–284.

165. Sveinbjornsdottir, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease / S. Sveinbjornsdottir. – DOI 10.1111/jnc.13691 // Journal of neurochemistry. – 2016. – Vol. 139, Suppl.1. – P. 318–324.

166. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment: A pilot study / A. El Sharkawi, L. Ramig, J. A. Logemann [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.72.1.31 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2002. – Vol. 72, № 1. – P. 31–36.

167. Tanner, C. M. Epidemiology of Parkinson's disease / C. M. Tanner, S. M. Goldman. – DOI 10.1016/S0733-8619(05)70259-0 // Neurologic clinics. – 1996. – Vol. 14, № 2. – P. 317–335.

168. The association between infectious burden and Parkinson's disease: A case-control study / X. L. Bu, X. Wang, Y. Xiang [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2015.05.015 // Parkinsonism & related disorders. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 877–881.

169. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease / V. Peto, C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, R. Greenhall. – DOI 10.1007/BF02260863 // Quality of life research. – 1995. – Vol. 4, № 3. – P. 241–248.

170. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon. – DOI 10.1212/wnl.55.11.1621 // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626.

171. The impact of pathogenic mitochondrial DNA mutations on substantia nigra neurons / A. Reeve, M. Meagher, N. Lax [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.3525-12.2013 // The Journal of neuroscience. – 2013. – Vol. 33, № 26. – P. 10790–10801.

172. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695–699.

173. The PARK Framework for Automated Analysis of Parkinson's Disease Characteristics / R. Langevin, M. R. Ali, T. K. Sen [et al.]. – DOI 10.1145/3328925 // Proceedings of the ACM on Interactive, Mobile, Wearable and Ubiquitous Technologies. – 2019. – Vol. 3. – P. 1–22.

174. The relationship between the experience of hypomimia and social wellbeing in people with Parkinson's disease and their care partners / S. D. Gunnery, B. Habermann, M. Saint-Hilaire [et al.]. – DOI 10.3233/JPD-160782 // Journal of Parkinson's disease. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 625–630.

175. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T / S. T. Schwarz, M. Afzal, P. S. Morgan [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0093814 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e93814.

176. Toxicity of dieldrin for dopaminergic neurons in mesencephalic cultures / J. Sanchez-Ramos, A. Facca, A. Basit, S. Song. – DOI 10.1006/exnr.1997.6770 // Experimental neurology. – 1998. – Vol. 150, № 2. – P. 263–271.

177. Turrens, J. F. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria / J. F. Turrens, A. Boveris. – DOI 10.1042/bj1910421 // The Biochemical journal. – 1980. – Vol. 191, № 2. – P. 421–427.

178. Tysnes, O. B. Epidemiology of Parkinson's disease / O. B. Tysnes, A. Storstein. – DOI 10.1007/s00702-017-1686-y // Journal of neural transmission (Vienna). – 2017. – Vol. 124, № 8. – P. 901–905.

179. van der Kolk, N. M. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease / N. M. van der Kolk, L. A. Kihg. – DOI 10.1002/mds.25658 // Movement Disorders. – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1587–1596.

180. Voluntary and spontaneous facial mimicry toward other's emotional expression in patients with Parkinson's disease / J. Kang, D. Derva, D. Y. Kwon, C. Wallraven. – DOI 10.1371/journal.pone.0214957 // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0214957.

181. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease / R. Agostino, M. Bologna, L. Dinapoli [et al.]. – DOI 10.1002/mds.21887 // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 669–675.

182. Waseem, S. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable / S. Waseem, K. Gwinn-Hardy. – DOI 10.3810/pgm.2001.12.1063 // *Postgraduate medicine*. – 2001. – Vol. 110, № 6. – P. 33–34, 39–40, 46.

183. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease / R. S. Monteiro-Junior, T. Cevada, B. R. Oliveira [et al.] // *Medical hypotheses*. – 2015. – Vol. 85, № 5. – P. 537–541.

184. Webster, D. D. Clinical aspects of rigidity / D. D. Webster // *Parkinson's disease; rigidity, akinesia, behavior: Proceedings* / ed. J. Siegfried. – Bern : Hans Huber, 1972. – P. 65–92.

185. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith. – DOI 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361–370.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

186. Патент № 2777948 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G06Т 1/40, А61Р 25/16. Метод объективной оценки мимики у пациентов с болезнью Паркинсона : № 2021134551 : заявл. 26.11.2021 : опубл. 12.08.2022 / С. В. Прокопенко, А. А. Хомченкова, В. А. Гуревич [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 11 с.

187. Хомченкова, А. А. Клинические аспекты гипомимии при болезни Паркинсона / А. А. Хомченкова, С. В. Прокопенко, С. Б. Исмаилова. – DOI 10.17816/nb89531 // *Неврологический вестник*. – 2022. – Т. 54, № 1. – С. 45–53.

188. Хомченкова, А. А. Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона / А. А. Хомченкова, С. В. Прокопенко. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-5-39-42 // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 39–42.

189. Диагностика гипомимии при болезни Паркинсона / А. А. Хомченкова, С. В. Прокопенко, В. А. Гуревич, П. В. Пересунько. – DOI 10.17116/jnevro202212211224 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 11-2. – С. 24–29.

190. Video analysis of human gait: advantages and disadvantages in neurological diagnostics / M. V. Abroskina, V. S. Ondar, S. B. Ismailova [et al.]. – DOI 10.1145/3502060.3503622 // BECB 2021: 2021 International Symposium on Biomedical Engineering and Computational Biology. – Hong-Kong, 2021. – Article № 23.

191. Персонализированная реабилитационная оценка локомоторных функций при болезни Паркинсона с использованием трехмерного видеоанализа движений / С. В. Прокопенко, Е. Ю. Можейко, М. В. Аброськина [и др.]. – DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-1-23-33 // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 23–33.

192. Objective method for assessment of facial expression in patients with Parkinson / S. V. Prokopenko, A. A. Khomchenkova, V. A. Gurevich [et al.] // Medical university. – 2021. – Vol. 3, № 4. – P. 151–154.

193. Патент на полезную модель № 207046 U1 Российская Федерация, МПК А61Н 1/00. Шлем-маска для активизации артикуляционных и мимических мышц лица у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы : № 2021116019 : заявл. 02.06.2021 : опубл. 08.10.2021 / С. В. Прокопенко, Е. Ю. Можейко, Ю. Ю. Пискарева, А. А. Хомченкова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 10 с.

194. Объективная оценка и коррекция проявлений гипомимии при болезни Паркинсона : методические рекомендации / сост. А. А. Хомченкова, С. В. Прокопенко ; Красноярский медицинский университет. – Красноярск : КрасГМУ, 2022. – 20 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Унифицированная шкала
оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений
(MDS UPDRS) [129]

Часть III. Исследование двигательных функций

3.1 РЕЧЬ

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Ослабление модуляции, дикции или громкости, но все произносимые слова по-прежнему легко разобрать.

2 – Легкое нарушение: Ослабление модуляции, дикции или громкости, но при этом лишь отдельные слова непонятны, а смысл фраз в целом легко уловить.

3 – Умеренное нарушение: Понимание речи затруднено до такой степени, что некоторые фразы, но не большинство из них, невозможно разобрать.

4 – Тяжелое нарушение: Большинство фраз невозможно разобрать полностью или частично.

3.2 ВЫРАЗИТЕЛЬНОСТЬ ЛИЦА

0 – Норма: Нормальная выразительность лица.

1 – Очень легкое нарушение: Едва заметная маскообразность лица, проявляющаяся только снижением частоты мигания.

2 – Легкое нарушение: Помимо снижения частоты мигания, маскообразность лица проявляется также в нижней половине лица, а именно ослаблением движений рта, например, меньшей спонтанной улыбчивостью, но рот не полуоткрыт.

3 – Умеренное нарушение: Маскообразное лицо, рот в покое полуоткрыт в течение некоторого времени.

4 – Тяжелое нарушение: Маскообразное лицо, рот в покое полуоткрыт большую часть времени.

3.3 РИГИДНОСТЬ

0 – Норма: Нет ригидности.

1 – Очень легкая: Ригидность выявляется только при провоцирующем приеме.

2 – Легкая: Ригидность выявляется без провоцирующих приемов, но полный объем движений легко достигается.

3 – Умеренная: Ригидность выявляется без провоцирующих приемов, полный объем движений достигается с усилием.

4 – Тяжелая: Ригидность выявляется без провоцирующих маневров, полный объем движений не достигается.

- шея
- правая рука
- левая рука
- правая нога
- левая нога

3.4 ПОСТУКИВАНИЕ ПАЛЬЦАМИ

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность движений с одной или двумя остановками или задержками постукивающих движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу серии из 10 движений.

2 – Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3-5 остановок при постукивании; б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии из 10 движений.

3 – Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения

(застывание), b) умеренная замедленность, c) снижение амплитуды, начинающееся после первого постукивания.

4 – Тяжелое нарушение: Не способен выполнить или с большим трудом выполняет задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

- правая рука
- левая рука

3.5 КИСТЕВЫЕ ДВИЖЕНИЯ

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Любое из следующего: a) нарушена ритмичность движения с одной или двумя остановками или задержками движений, b) очень легкая замедленность, c) снижение амплитуды к концу серии движений.

2 – Легкое нарушение: Любое из следующего: a) 3-5 остановок при выполнении движений, b) легкая замедленность, c) снижение амплитуды к середине серии движений.

3 – Умеренное нарушение: Любое из следующего: a) более 5 коротких остановок или по крайней мере одна длительная остановка текущего движения (застывание), b) меренная замедленность, c) снижение амплитуды после первого сжимания-разжимания кисти в кулак.

4 – Тяжелое нарушение: Не способен выполнить или с большим трудом выполняет задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

- правая рука
- левая рука

3.6 ПРОНАЦИЯ-СУПИНАЦИЯ КИСТЕЙ

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Любое из следующего: a) нарушена ритмичность движения с одной или двумя остановками или задержками движений, b) очень легкая замедленность, c) снижение амплитуды к концу серии движений.

2 – Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3-5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии движений.

3 – Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения (застывание), б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого выполнения пронации-супинации.

4 – Тяжелое нарушение: Не способен или с большим трудом способен выполнить задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

- правая рука
- левая рука

3.7 ПОСТУКИВАНИЕ НОСКОМ СТОПЫ

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность движения с одной или двумя остановками или задержками движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу серии из 10 движений.

2 – Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3-5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии движений.

3 – Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения (застывание), б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого постукивания.

4 – Тяжелое нарушение: Не способен или с большим трудом способен выполнить задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

- правая нога
- левая нога

3.8 ПОДВИЖНОСТЬ НОГ

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность с одной или двумя остановками или задержками движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу задания.

2 – Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3-5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине задания.

3 – Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения (застывание), б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого движения.

4 – Тяжелое нарушение: Не способен или с большим трудом способен выполнить задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

- правая нога
- левая нога

3.9 ВСТАВАНИЕ С КРЕСЛА

0 – Норма: Нет нарушений. Способен встать быстро, без задержки.

1 – Очень легкое нарушение: Встает медленнее, чем в норме, или для того, чтобы встать, нуждается более чем в одной попытке или должен подвинуться вперед к краю сиденья; но встает, не отталкиваясь от подлокотников.

2 – Легкое нарушение: Поднимается без затруднений, но лишь при отталкивании от подлокотников кресла.

3 – Умеренное нарушение: Поднимается лишь при отталкивании от подлокотников кресла, но падает назад, или вынужден сделать несколько попыток, отталкиваясь от подлокотников кресла, но способен встать без посторонней помощи.

4 – Тяжелое нарушение: Не способен встать без посторонней помощи.

3.10 ПОХОДКА

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Ходит самостоятельно, походка изменена минимально.

2 – Легкое нарушение: Ходит самостоятельно, но походка изменена значительно.

3 – Умеренное нарушение: Требуется вспомогательные приспособления для обеспечения безопасности ходьбы (трость, ходунки), но не помощь другого человека.

4 – Тяжелое нарушение: Не может ходить совсем или ходит только с посторонней помощью.

3.11 ЗАСТЫВАНИЯ ПРИ ХОДЬБЕ

0 – Норма: Нет застываний.

1 – Очень легкие нарушения: Застывания происходят в начале движения, при повороте или прохождении через дверной проем с однократной остановкой в любой из этих ситуаций, но затем пациент может продолжить движение плавно, без застываний при ходьбе по прямой.

2 – Легкие нарушения: Застывания в начале движения, при поворотах или прохождении через дверной проем более чем с одной остановкой в любой из этих ситуаций, но затем пациент может продолжить движение плавно без застываний при ходьбе по прямой.

3 – Умеренные нарушения: Однократные застывания при ходьбе по прямой.

4 – Тяжелые нарушения: Многократные застывания при ходьбе по прямой.

3.12 ПОСТУРАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

0 – Норма: Нет нарушений. Восстанавливает равновесие с помощью 1 или 2 шагов.

1 – Очень легкое нарушение: Совершает 3-5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно.

2 – Легкое нарушение: Совершает более 5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно.

3 – Умеренное нарушение: При стоянии равновесие поддерживается, но при подталкивании постуральные реакции отсутствуют, и пациент падает, если не подхватывается исследующим.

4 – Тяжелое нарушение: Очень неустойчив, теряет равновесие спонтанно или при легком подталкивании за плечи.

3.13 ПОЗА

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Поза не вполне прямая, но может считаться нормальной для пожилого человека.

2 – Легкое нарушение: Четкое изменение позы в виде наклона кпереди, сколиоза или наклона в какую-либо сторону, но по просьбе может выпрямиться и принять нормальную позу.

3 – Умеренное нарушение: Согбенная поза, сколиоз или наклон в какую-либо сторону, которые не могут быть скорректированы пациентом произвольно.

4 – Тяжелое нарушение: Крайнее изменение позы в виде сгибания, сколиоза или бокового наклона.

3.14 ОБЩАЯ СПОНТАННОСТЬ ДВИЖЕНИЙ (ТУЛОВИЩНАЯ БРАДИКИНЕЗИЯ)

0 – Норма: Нет нарушений.

1 – Очень легкое нарушение: Очень легкие общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

2 – Легкое нарушение: Легкие общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

3 – Умеренное нарушение: Умеренные общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

4 – Тяжелое нарушение: Тяжелые общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

3.15 ПОСТУРАЛЬНЫЙ ТРЕМОР РУК

0 – Норма: Нет тремора.

1 – Очень легкий: Тремор присутствует, но его амплитуда менее 1 см.

2 – Легкий: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 1 см, но менее 3 см.

3 – Умеренный: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 3 см, но менее 10 см.

4 – Тяжелый: Тремор с амплитудой 10 см и более.

- правая рука
- левая рука

3.16 КИНЕТИЧЕСКИЙ ТРЕМОР РУК

0 – Норма: Нет тремора.

1 – Очень легкий: Тремор присутствует, но его амплитуда менее 1 см.

2 – Легкий: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 1 см, но менее 3 см.

3 – Умеренный: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 3 см, но менее 10 см.

4 – Тяжелый: Тремор с амплитудой 10 и более см.

- правая рука
- левая рука

3.17 АМПЛИТУДА ТРЕМОРА ПОКОЯ

Оценка тремора конечностей

0 – Норма: Нет тремора.

1 – Очень легкий: Максимальная амплитуда тремора ≤ 1 см.

2 – Легкий: Максимальная амплитуда более 1 см, но менее 3 см.

3 – Умеренный: Максимальная амплитуда 3-10 см.

4 – Тяжелый: Максимальная амплитуда более 10 см.

Оценка тремора губ или подбородка

0 – Норма: Нет тремора.

1 – Очень легкий: Максимальная амплитуда тремора ≤ 1 см.

2 – Легкий: Максимальная амплитуда > 1 см, но ≤ 2 см.

3 – Умеренный: Максимальная амплитуда > 2 , но ≤ 3 см.

4 – Тяжелый: Максимальная амплитуда > 3 см.

- правая рука
- левая рука
- правая нога
- левая нога
- губы или подбородок

3.18 ПОСТОЯНСТВО ТРЕМОРА ПОКОЯ

0 – Норма: Нет тремора.

1 – Очень легкий: Тремор покоя присутствует $\leq 25\%$ от всего периода осмотра.

2 – Легкий: Тремор покоя присутствует в течение 26%-50% от всего периода осмотра.

3 – Умеренный: Тремор покоя присутствует в течение 51%-75% от всего периода осмотра.

4 – Тяжелый: Тремор покоя присутствует более 75% от всего периода осмотра.

ВЛИЯНИЕ ДИСКИНЕЗИИ НА ОЦЕНКУ ПО III ЧАСТИ UPDRS A.

Отмечались ли дискинезии (хорея или дистония) во время осмотра?

- нет
- да

Если да, то повлияли ли эти движения на Вашу оценку?

- нет
- да

Приложение Б

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА) Montreal Cognitive Assessment [172]

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____ Дата рождения: _____
 Пол: _____ ДАТА: _____

<p>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</p> <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Скопируйте куб</p> <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p> <p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Контур Цифры Стрелки</p>	<p>БАЛЛЫ</p> <p>___/5</p>																	
<p>НАЗЫВАНИЕ</p> <p style="text-align: center;">[] [] []</p>			<p>___/3</p>																	
<p>ПАМЯТЬ</p> <p>Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>ЛИЦО</td> <td>БАРХАТ</td> <td>ЦЕРКОВЬ</td> <td>ФИАЛКА</td> <td>КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1						Попытка 2						<p>нет баллов</p>
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ															
Попытка 1																				
Попытка 2																				
<p>ВНИМАНИЕ</p> <p>Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2</p> <p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ</p> <p>Серийное вычитание по 7 из 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</p>			<p>___/2</p> <p>___/1</p> <p>___/3</p>																	
<p>РЕЧЬ</p> <p>Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []</p> <p>Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] _____ (N ≥ 11 слов)</p>			<p>___/2</p> <p>___/1</p>																	
<p>АБСТРАКЦИЯ</p> <p>Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка</p>			<p>___/2</p>																	
<p>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</p> <p>Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>ЛИЦО</td> <td>БАРХАТ</td> <td>ЦЕРКОВЬ</td> <td>ФИАЛКА</td> <td>КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table> <p>Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p>			ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	[]	[]	[]	[]	[]	<p>___/5</p>							
ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ																
[]	[]	[]	[]	[]																
<p>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</p> <p>Подсказка категории</p> <p>Множественный выбор</p>																				
<p>ОРИЕНТАЦИЯ</p> <p>[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город</p>			<p>___/6</p>																	

Приложение В

Батарея лобной дисфункции The Frontal Assessment Battery (FAB) [170]

1. Концептуализация (функция обобщения).

Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?" Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: "Что общего между столом и стулом?" ... "Что общего между пальто и курткой?" Каждое правильное категориальное обобщение (т.е. фрукты, мебель, одежда) оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте – 3, минимальный - 0.

2. Беглость речи.

Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 6 до 9 – 2 балла, от 3 до 5 – 1 балл, менее 3 – 0 баллов.

3. Динамический праксис.

Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) – ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) – ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первых трех предъявлениях серии больной только следит за врачом, при вторых трех предъявлениях – повторяет движения врача, наконец последующие два раза по три серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное самостоятельное выполнение шести серий движений – 3 балла, трех серий – 2 балла; если сам пациент не справляется, но выполняет три серии совместно с врачом – 1 балл.

4. Простая реакция выбора.

Дается инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз".

Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, персеверативное повторение ритма за врачом – 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора.

Дается инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы тоже один раз. Если я ударю два раза подряд, Вы ничего не должны делать".

Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.

6. Исследование хватательных рефлексов.

Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае – 0 баллов.

Оценка результатов:

Максимальный балл – 18.

16–18 баллов соответствуют нормальной лобной функции;

12–15 баллов – умеренная лобная дисфункция;

11 баллов и меньше – признаки деменции.

Приложение Г

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P. [185]

Часть I

Напряжение, мне не по себе

3 – все время

2 – часто

1 – время от времени, иногда

0 – совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться

3 – определенно это так, и страх очень велик

2 – да, это так, но страх не очень велик

1 – иногда, но это меня не беспокоит

0 – совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 – постоянно

2 – большую часть времени

1 – время от времени и не так часто

0 – только иногда

4. Я легко могу присесть и расслабиться

0 – определенно, это так

1 – наверно, это так

2 – лишь изредка, это так

3 – совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 – совсем не испытываю

1 – иногда

2 – часто

3 – очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

3 – определенно, это так

2 – наверно, это так

1 – лишь в некоторой степени, это так

0 – совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

3 – очень часто

2 – довольно часто

1 – не так уж часто

0 – совсем не бывает

Часть II**1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**

- 0 – определенно, это так
- 1 – наверное, это так
- 2 – лишь в очень малой степени, это так
- 3 – это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

- 0 – определенно, это так
- 1 – наверное, это так
- 2 – лишь в очень малой степени, это так
- 3 – совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

- 3 – совсем не испытываю
- 2 – очень редко
- 1 – иногда
- 0 – практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

- 3 – практически все время
- 2 – часто
- 1 – иногда
- 0 – совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

- 3 – определенно, это так
- 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени
- 0 – я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

- 0 – точно так же, как и обычно
- 1 – да, но не в той степени, как раньше
- 2 – значительно меньше, чем обычно
- 3 – совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

- 0 – часто
- 1 – иногда
- 2 – редко
- 3 – очень редко

Количество баллов здесь _____ Количество баллов здесь _____

Оценка результатов: 0–7 баллов – «норма»; 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Приложение Д

Опросник болезни Паркинсона PDQ–39 Parkinson's Disease Questionnaire – 39 [169]

Как часто Вы испытывали нижеописанные трудности в течение примерно 30 последних дней, связанные с болезнью Паркинсона?

	никогда	редко	иногда	часто	всегда
1. Испытываете ли Вы трудности при занятиях делами, привычными для Вашего досуга?					
2. Испытываете ли Вы трудности при выполнении домашней работы (уборке квартиры, приготовлении пищи и др.)?					
3. Трудно ли Вам было донести сумки из магазина?					
4. Испытывали ли Вы трудности при преодолении расстояния в 1 км?					
5. Испытывали ли Вы трудности при преодолении расстояния в 100м?					
6. Испытывали ли Вы затруднения при передвижении по дому?					
7. Возникали ли у Вас трудности при посещении магазина и другого общественного места при поездке в транспорте и т.п., связанные с Вашим заболеванием?					
8. Нуждались ли Вы в посторонней помощи, чтобы выйти из дому?					
9. Возникали ли у вас тревога или беспокойство в общественных местах?					
10. Были ли у Вас случаи, когда вы вынуждены были остаться дома против желания?					
11. Испытывали ли Вы трудности при принятии душа или ванны?					
12. Испытывали ли Вы трудности при одевании?					
13. Трудно ли Вам было завязывать шнурки или застегивать пуговицы?					

14. Возникали ли у Вас проблемы в связи с неразборчивым почерком?					
15. Возникали ли у Вас трудности при разрезании ножом пищи?					
16. Случалось ли Вам расплескивать кофе, суп и т.д.?					
17. Испытывали ли Вы чувство подавленности и уныния?					
18. Было бы у Вас ощущение, что Вы одиноки?					
19. Были ли у вас беспричинная грусть или слезы?					
20. Чувствовали ли вы раздражение или горечь?					
21. Испытывали ли Вы чувство тревоги?					
22. Возникали ли у Вас страх перед будущим?					
23. Было ли у вас ощущение, что Вы должны скрывать свою болезнь от окружающих?					
24. Приходилось ли Вам избегать ситуаций, в которых нужно было принимать пищу при посторонних?					
25. Чувствовали ли Вы стеснение при посторонних?					
26. Беспокоила ли Вас реакция окружающих на Ваше заболевание?					
27. Были ли у Вас проблемы во взаимоотношениях с близкими из-за болезни?					
28. Всегда ли Вы получали поддержку со стороны супруга?					
29. Всегда ли Вы получали поддержку со стороны семьи и близких?					
30. Случалось ли Вам неожиданно засыпать в дневное время?					
31. Трудно ли Вам было сконцентрировать внимание, например, при чтении ил просмотре телепередач?					
32. Случалось ли, что Ваша память давала сбой?					
33. Мешали ли Вам навязчивые мысли и галлюцинации?					

34. Трудно ли Вам было произносить слова?					
35. Были ли случаи, когда Вы не могли общаться с окружающими?					
36. Было ли у Вас ощущение, что окружающие Вас игнорируют?					
37. Возникали ли у Вас болезненные мышечные спазмы?					
38. Были ли у Вас боли в суставах или в теле?					
39. Беспокоил ли Вас жар или озноб?					

Оценка результатов:

никогда – 1 балл;

редко – 2 балла;

иногда – 3 балла;

часто – 4 балла;

всегда – 5 баллов.