

Ахмадеева Г.Н.^{1,2}, Магжанов Р.В.¹, Таюпова Г.Н.^{1,2}, Байтимеров А.Р.²

¹Кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «Медстандарт», Уфа, Россия

¹450000, Уфа, ул. Ленина, 3; ²450075, Уфа, ул. Комсомольская, 133/1

Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона

В обзоре изложены данные недавних исследований, посвященных когнитивным нарушениям (КН) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП): представлены их характеристика и эпидемиология, особенности патогенеза и клинических проявлений, а также современные методы диагностики и лечения. Умеренные КН (УКН) встречаются у 18,9–55% пациентов с БП; распространенность деменции при одномоментном обследовании приближается к 30%. Предложенные в 2007 г. Обществом расстройства движений (Movement Disorder Society) критерии и алгоритм для диагностики деменции при БП, а в 2012 г. — для диагностики УКН позволяют максимально точно выявить эти нарушения. В настоящее время для лечения КН при БП лишь ривастигмин признан эффективным и рекомендован к применению. В целом методы терапии КН при БП изучены недостаточно, что делает необходимым проведение дальнейших широкомасштабных исследований.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Гульнара Наулевна Ахмадеева; nevrolog.ufa@gmail.com

Для ссылки: Ахмадеева ГН, Магжанов РВ, Таюпова ГН, Байтимеров АР. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):101–105.

The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease

Akhmadeeva G.N.^{1,2}, Magzhanov R.V.¹, Tayupova G.N.^{1,2}, Baitimerov A.R.²

¹Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²Republic Consulting and Diagnostic Center of Extrapyramidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy, ООО «Medstandart» National Medical Holding, Ufa, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450000; ²133/1, Komsomolskaya St., 450075

The review presents the data of recent studies dealing with cognitive impairments (CI) in patients with Parkinson's disease (PD) and gives their characteristics and epidemiology, the specific features of the pathogenesis and clinical manifestations, as well as current methods for their diagnosis and treatment. Moderate CIs (MCIs) occur in 18.9–55% of patients with PD; the prevalence of dementia during a cross-sectional study approaches 30%. The 2007 Movement Disorder Society criteria and algorithm for the diagnosis of dementia in PD and the 2012 criteria and the algorithm for the diagnosis of MCIs allow one to maximally accurately identify these disorders. Only rivastigmine is now recognized as effective in treating CI in PD and recommended for use. Overall, therapies for CI in PD have been inadequately investigated, making it necessary to conduct further large-scale studies.

Keywords: Parkinson's disease; cognitive impairments; dementia.

Contact: Gulnara Naulevna Akhmadeeva; nevrolog.ufa@gmail.com

For reference: Akhmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, Baitimerov AR. The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):101–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-101-105>

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинически проявляющееся замедлением произвольных движений. Число пациентов с БП стремительно растет, составляя более 4 млн человек в возрасте старше 50 лет; при сохранении темпов роста заболеваемости количество пациентов с БП через 2 года удвоится [1]. БП поражает около 0,3% населения в развитых странах, а ее распространенность среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 3% [2].

В последнее время БП все чаще рассматривается как многогранное заболевание, характеризующееся не только

двигательными проявлениями (гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость), но и развитием значительного числа недвигательных нарушений. Как показывают исследования, уже на ранних стадиях у 90–95% больных БП наблюдаются различные нейропсихологические (депрессия, апатия, расстройства сна, когнитивные нарушения — КН), вегетативные (запор, ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания, потливость), сенсорные (боль и парестезии) нарушения [3]. Пациенты с БП, независимо от стадии заболевания, называют именно немоторные симптомы наиболее инвалидизирующими [4].

Недвигательные расстройства являются ключевым фактором, определяющим качество жизни, и часто недооцениваются клиницистами, оставаясь без лечения [5].

КН по распространенности занимают одно из центральных мест в клинической картине БП после двигательных и вегетативных симптомов. Познавательный дефицит у подавляющего большинства больных возникает в первые 5 лет заболевания и, хотя и не приводит к значительной социальной дезадаптации, тем не менее неблагоприятно влияет на качество жизни [6]. Деменция и связанные с ней поведенческие нарушения в поздней стадии заболевания иногда могут в большей степени затруднять уход за пациентом, чем собственно двигательный дефект [7]. Увеличение продолжительности жизни пациентов с БП, достигнутое благодаря успехам в терапии моторных проявлений, приводит к увеличению числа пациентов, страдающих деменцией [8]. Поэтому раннее выявление и поиск подходов к лечению деменции при БП имеют исключительно большое значение.

На более ранних стадиях заболевания отмечаются умеренные КН (УКН, в англоязычной литературе — *mild cognitive impairment*, МСИ). Они встречаются у 18,9–55% пациентов с БП и является фактором риска последующего развития деменции [9]. Деменция — одно из основных клинических проявлений развернутых стадий БП. Риск возникновения деменции при БП в 4–6 раз выше, чем у лиц того же возраста без данного заболевания; при этом распространенность деменции при одномоментном обследовании пациентов с БП приближается к 30% [10]. В то же время совокупный показатель распространенности деменции при БП, отражающий ее возникновение на любом этапе заболевания, очень высок: более чем у 75% пациентов с БП в течение 10 лет развивается деменция [10].

Патофизиология КН при БП во многом совпадает с таковой холинергической недостаточности. На аутопсии у многих пациентов с БП находят нейropатологические изменения, похожие на изменения при болезни Альцгеймера, в том числе уменьшение числа нейронов в базальном ядре Мейнерта, продуцирующих ацетилхолин [11–13]. Когнитивной дисфункции способствует также дефицит дофамина [14] и норадреналина [15]. Развитие деменции при БП связано и с проявлениями диффузного заболевания с тельцами Леви и атрофии разных областей головного мозга (гиппокамп, лимбическая область, лобные и теменные доли и др.) [16, 17]. Существуют отдельные работы, в которых изучали влияние сниженного уровня метаболизма глюкозы на возникновение и тяжесть КН у пациентов с БП [18]. Также наблюдаются расстройства функциональных связей между базальными ганглиями и лобными долями головного мозга, дегенерация ассоциативных зон коры и гиппокампа; большое влияние оказывает коморбидность (сопутствующие цереброваскулярные или дегенеративные заболевания) [19].

В настоящее время активно изучаются возможные биомаркеры развития КН при БП. Так, установлено повышение уровня нейрон-специфической енолазы как субклинического маркера нейродегенеративного процесса, особенно у молодых пациентов с БП и в ранних стадиях заболевания [20]. Определены некоторые генетические факторы риска снижения когнитивных функций, например, полиморфизм *Val158Met* гена катехол-оргомeтилтрансферазы — фермента, вовлеченного в метаболизм дофамина [21, 22], полиморфизм гена тау-протеина, связанного с микротру-

бочками (*МАРТ*) [23] или полиморфизм *Val66Met* гена *BDNF* — нейротрофического фактора мозга [24, 25]. С ранним когнитивным дефицитом связано еще один белок — CSFβ-амилоид (А β) 1-42 [26, 27]. Однако снижение уровня данного белка не является специфичным признаком КН при БП: показано, что его количество может быть уменьшено и при других нейродегенеративных заболеваниях, например, при прогрессирующем надъядерном параличе или кортико-базальной дегенерации [28–30]. Подробный обзор указанных биомаркеров когнитивного снижения при БП приведен G.M. Halliday и соавт. [31].

Интересные данные получены при изучении данных нейровизуализации как возможного биомаркера развития КН при БП. Так, сообщается о структурных изменениях белого вещества у пациентов с БП без деменции [32]. В другом исследовании, в котором пациентов с БП распределяли на три группы в зависимости от наличия у них когнитивного дефицита, показано, что у пациентов с УКН по сравнению с пациентами без КН отмечается уменьшение серого вещества префронтальной коры и височных областей [33]. При проведении позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы у пациентов с БП без деменции наблюдалось относительное увеличение объема червя мозжечка и зубчатых ядер [34].

Для КН при БП характерно преобладание нейродинамических расстройств, которые выражаются брадифрeнией (замедленностью познавательных процессов) [8, 10, 35]. Также весьма типично раннее присоединение зрительно-пространственных нарушений (затруднение копирования рисунков и фигур, узнавания лиц и предметов). Это отличает КН при БП от таковых при другом распространенном нейродегенеративном заболевании — болезни Альцгеймера, для которой более характерно нарушение мнестических функций [36]. В то же время спектр КН на этой стадии БП в целом совпадает с особенностями КН при еще одном, менее частом нейродегенеративном заболевании — деменции с тельцами Леви, при которой на первый план выходят нарушения зрительного внимания, пространственного гнозиса и праксиса [36, 37]. На развернутых стадиях присоединяются дизрегуляторные нарушения: неспособность пациентов планировать и контролировать свою деятельность. С развитием деменции преобладают нарушения памяти. Особенностью нарушений памяти при БП является расстройство восприятия новой информации, что в первую очередь обусловлено регуляторными нарушениями; в то же время способность к хранению информации (собственно память) долгое время остается сохранной [10, 38, 39]. Описаны и другие лингвистические затруднения, в частности в подборе слов, уменьшение словарного запаса, аспонтанность речи, ослабление цельности восприятия сложных предложений [40]. Снижение выполнения теста на вербальную беглость считают предиктором развития деменции при БП [41]. Предиктором развития деменции при БП также может быть неправильное выполнение теста копирования пятиугольников — в этом случае у пациентов отмечается в два раза более быстрый темп когнитивного снижения и они в три раза чаще достигают уровня деменции [42, 43]. В целом КН у пациентов с БП схожи с нарушениями, которые наблюдаются у пациентов с поражением лобных долей [44].

Существуют противоречивые мнения относительно возможных факторов риска и клинических коррелятов КН

при БП. Установлена зависимость тяжести КН от возраста пациента и возраста манифестации заболевания [8, 20, 45]. Вопрос о влиянии длительности и степени тяжести заболевания остается спорным, однако большинство авторов отрицают наличие их взаимосвязи [46, 47], хотя существует и противоположная точка зрения [20, 48]. Отмечается корреляция КН с такими двигательными симптомами, как мышечная ригидность, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы [8, 49, 50]. Часть авторов считают, что факторами риска, влияющими на снижение когнитивных функций, являются также мужской пол, «нетипичные» симптомы паркинсонизма и другие нейропсихологические симптомы, например психоз, зрительные галлюцинации, нарушения сна, депрессия и апатия [23, 48, 51, 52]. Также риск деменции повышается при низком уровне образования, курении, наличии деменции или паркинсонизма у близких родственников [20, 53].

Деменция у пациентов с БП трудно распознаваема. Целевой группой Общества расстройств движений (Movement Disorder Society) предложены клинические критерии [8] и алгоритм для диагностики деменции при БП [54]. Согласно этим критериям, для постановки диагноза «деменция при БП» (в английской литературе — PD-D) необходимо наличие нарушений более чем в одной когнитивной области (внимание, исполнительные функции, зрительно-пространственная ориентация, память и речь), ограничивающих повседневную активность. Предложены также диагностические критерии для выявления УКН при БП (PD-MCI) [55], проходящие на сегодняшний день проверку [56]. Главным отличием в критериях УКН при БП от деменции при БП является отсутствие ограничивающего влияния на повседневную деятельность пациента.

Коррекция КН при БП зависит от степени когнитивного дефицита. При ведении пациентов необходима оптимизация уже проводимой терапии: уменьшение дозы или отмена препаратов, способных негативно влиять на познавательные процессы (холинолитические и седативные препараты). При УКН важное значение имеют коррекция суточной дозы и кратности приема леводопы, а также назначение агонистов дофаминовых рецепторов, которые на ранней стадии заболевания способствуют регрессу легких КН и УКН [39, 57]. По данным R. Inzellberg и соавт. [58], длительное применение амантадина сульфата положительно влияет на когнитивные функции и достоверно замедляет развитие деменции. Для лечения легких КН и УКН при БП могут использоваться нехолинергические препараты — доказан положительный эффект разагилина, селективного ингибитора моноаминоксидазы типа В [59]. В значительной степени УКН уменьшает психосоциальная терапия имеющейся у пациентов с БП депрессии [60].

В случае развившейся деменции препаратами первой линии считаются ингибиторы холинэстеразы (ривастиг-

мин, галантамин и донепезил), а также антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) во многом благодаря тому, что они предназначены для лечения БА. Хотя в большинстве рандомизированных исследований их применение не привело к значительному улучшению когнитивного статуса при БП, однако отмечено положительное влияние этих препаратов на повседневную активность, психотические и поведенческие расстройства (коммуникабельность, апатия, мотивация) [61]. Согласно обзору Общества расстройства движений [62], включившему 8 исследований, посвященных лечению деменции при БП и проведенных с 2002 по 2010 г., лишь один препарат — ривастигмин — рекомендован как эффективный и безопасный для лечения деменции при БП. Исследования эффективности донепезила [63, 64], мемантина [65–67] и галантамина [68] показали противоречивые результаты, в целом доказательства сочтены недостаточными для их использования при БП с деменцией [62].

В последнее время все больше внимания уделяется роли нелекарственных методов в лечении и профилактике КН при БП. Так, метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) значительно улучшает показатели психоневрологического статуса у пациентов с БП, причем положительный эффект процедуры может сохраняться в некоторых случаях до 8 нед [69, 70]. ТКМС префронтальной коры у пациентов с БП в определенных случаях позволила снизить дозы принимаемых препаратов и даже вторично улучшить моторные функции [71].

Подтверждена важность когнитивной реабилитации, особенно у пациентов с PD-D. Несколько небольших контролируемых исследований показали, что регулярные когнитивные упражнения (например, решение головоломок или sudoku) приводят к постепенному улучшению когнитивных статусов у пациентов с PD-MCI [72–75]. Это улучшение хорошо коррелирует с определенными показателями функциональной магнитно-резонансной томографии [74]. Однако этот метод еще не опробован у пациентов с деменцией при БП, которым трудно регулярно заниматься сложными упражнениями. В большом метаанализе [76] показано положительное влияние комбинации методов когнитивного обучения, физической реабилитации и неинвазивной стимуляции мозга на когнитивные функции у пациентов с УКН при БП.

Данные исследований свидетельствуют о том, что совокупная распространенность большинства психических нарушений и КН выше, чем считалось ранее: 59% пациентов с БП испытывали не менее 2 немоторных симптомов, а четверть пациентов — не менее 4 симптомов одновременно [77]. Несомненно, раннее выявление КН с помощью разработанных диагностических критериев и алгоритмов и терапия препаратами с максимально доказанной эффективностью будут способствовать уменьшению инвалидизации пациентов с БП и снижению нагрузки на ухаживающих лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384-6. Epub 2006 Nov 2.
2. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2013 Sep;62:132-44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018. Epub 2013 Feb 4.
3. Antonini A, Barone P, Marconi R, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2621-31. doi: 10.1007/s00415-012-6557-8. Epub 2012 Jun 19.
4. Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1646-51. doi: 10.1002/mds.23135.
5. Chaudhuri KR, Rojo JM, Schapira AH, et al.

- A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need. *PLoS One*. 2013;8(2):e57221. doi: 10.1371/journal.pone.0057221. Epub 2013 Feb 27.
6. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Oct;20(10):1071-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.004. Epub 2014 Jul 18.
7. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837-44. doi: 10.1002/mds.21956.
8. Emre M. Treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S457-61. doi: 10.1016/S1353-8020(08)70049-X.
9. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract*. 2015 Jan;6(1):65-76. doi: 10.4103/0976-3147.143197.
10. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1062-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
11. Дамулин ИВ. Патогенетические и терапевтические аспекты деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(2):73-7. [Damulin IV. Pathogenetic and therapeutic aspects of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(2):73-7. 2009;109(2):73-7. (In Russ.)].
12. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1747-54. doi: 10.1093/brain/awq079. Epub 2010 Apr 22.
13. Compta Y, Ezquerro M, Muñoz E, et al. High cerebrospinal tau levels are associated with the rs242557 tau gene variant and low cerebrospinal β -amyloid in Parkinson disease. *Neurosci Lett*. 2011 Jan 7;487(2):169-73. doi: 10.1016/j.neulet.2010.10.015. Epub 2010 Oct 15.
14. Kaasinen V, Rinne JO. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Nov;26(7):785-93.
15. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, et al. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993 May;43(5):986-91.
16. Lee JE, Park HJ, Song SK, et al. Neuroanatomic basis of amnesic MCI differs in patients with and without Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Nov 30;75(22):2009-16. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ff96bf.
17. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):687-95. doi: 10.1002/mds.22799.
18. Peppard RF, Martin WR, Carr GD, et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol*. 1992 Dec;49(12):1262-8.
19. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(2):3-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders of parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(2):3-8. (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-30.
20. Яблонская АЮ. Влияние вегетативных расстройств на качество жизни больных болезнью Паркинсона. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2011. 24 с. [Yablonskaya AYU. The influence of vegetative disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2011. 24 p.]
21. Хидиятова ИМ, Ахмадеева ГН, Гилязова ИР и др. Исследование влияния полиморфизма гена *COMT* на характер клинического течения болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2013;(3):22-7. [Khidiyatova IM, Akhmadeeva GN, Gilyazova IR, et al. A study of the influence of *COMT* gene polymorphism on the nature of the clinical course of Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013;(3):22-7. (In Russ.)].
22. Williams-Gray CH, Hampshire A, Barker RA, et al. Attentional control in Parkinson's disease is dependent on *COMT* Val158Met genotype. *Brain*. 2008 Feb;131(Pt 2):397-408. doi: 10.1093/brain/awn313. Epub 2008 Jan 4.
23. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958-69. doi: 10.1093/brain/awp245. Epub 2009 Oct 7.
24. Foltynie T, Lewis SG, Goldberg TE, et al. The *BDNF* Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):833-8. Epub 2005 Mar 21.
25. Guerini FR, Beghi E, Riboldazzi G, et al. *BDNF* Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2009 Nov;16(11):1240-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02706.x. Epub 2009 Jun 15.
26. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Oct;81(10):1080-6. doi: 10.1136/jnnp.2009.199950. Epub 2010 Jun 14.
27. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid β 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1055-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39a78. Epub 2010 Aug 18.
28. Otto M, Esselmann H, Schulz-Schaeffer W, et al. Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1099-102.
29. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengren L. Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2003 Feb;18(2):186-90.
30. Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, et al. Decreased beta-amyloid peptide42 in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci*. 2005 Oct 15;237(1-2):61-5.
31. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Apr 15;29(5):634-50. doi: 10.1002/mds.25857.
32. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*. 2010 Aug;120(2):131-43. doi: 10.1007/s00401-010-0711-0. Epub 2010 Jun 20.
33. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):254-9. Epub 2006 Oct 6.
34. Huang C, Mattis P, Tang C, et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):714-23. Epub 2006 Nov 17.
35. Левин ОС. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: Медпресс-информ; 2002. С. 125-51. [Levin OS. Mental disorders in Parkinson's disease and their correction. In: *Ekstrapiramidnye rasstroistva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal disorders. A guide to diagnosis and treatment]. Moscow: Medpress-inform; 2002. P. 125-51.]
36. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях. Медицинский совет. 2013;(4):30-5. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive disorders in neurodegenerative diseases. *Meditsinskii sovet*. 2013;(4):30-5. (In Russ.)].
37. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1988 Jan;1(1):24-36.
38. Литвиненко ИВ, Одинак ММ, Шатова АВ, Сологуб ОС. Структура когнитивных нарушений при разных стадиях болезни Паркинсона. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007;(3):21-9. [Litvinenko IV, Odinak MM, Shatova AV, Sologub OS. The structure of cognitive impairment at different stages of Parkinson's disease. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2007;(3):21-9. (In Russ.)].
39. Левин ОС, Батукаева ЛА, Смоленцева ИГ. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(6):91-7. [Levin OS, Batukaeva LA, Smolentseva IG. Diagnosis and treatment of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(6):91-7. (In Russ.)].
40. Grossman M, Carvell S, Gollomp S, et al. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991 Oct;41(10):1620-6.
41. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1691-6.
42. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1787-98. Epub 2007 May 29.
43. Kaul S, Elble RJ. Impaired pentagon drawing is an early predictor of cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Mar;29(3):

- 427-8. doi: 10.1002/mds.25807. Epub 2014 Jan 21.
44. Biundo R, Weis L, Facchini S, et al. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Apr;20(4):394-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.009. Epub 2014 Jan 22.
45. Крыжановский ГН, Карабань ИН, Магаева СВ и др. Болезнь Паркинсона (Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Москва: Медицина; 2002. 335 с. [Kryzhanovskii GN, Karaban' IN, Magaeva SV, et al. *Bolez'n' Parkinsona (Etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)* [Parkinson's disease (Etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, prevention)]. Moscow: Meditsina; 2002. 335 p.]
46. Артемьев ДВ, Глоzman ЖМ. Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона. Достижения в нейрогерии. 1995;(1):46-58. [Artem'ev DV, Glozman ZhM. Violations of higher mental functions in Parkinson's disease. *Dostizheniya v neurogeriatrii.* 1995;(1):46-58. (In Russ.).]
47. Levin BE, Tomer R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1992 May;10(2):471-85.
48. Ахмадеева ГН, Таюпова ГН, Байтимеров АР и др. Факторы риска возникновения когнитивных нарушений и расстройств ночного сна у пациентов с болезнью Паркинсона. Казанский неврологический вестник им. Бехтерева. 2015;(3):5-10. [Akhmadeeva GN, Tayupova GN, Baitimerov AR, et al Risk factors for cognitive impairment and disorders of night sleep in patients with Parkinson's disease. *Kazanskii neurologicheskii vestnik im. Bekhtereva.* 2015;(3):5-10. (In Russ.).]
49. Стёпкина ДА, Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(10):13-9. [Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive impairments in the progression of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;(10):13-9. (In Russ.).]
50. Ganga G, Alty JE, Clissold BG, et al. Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase. *Mov Disord.* 2013 Apr;28(4):476-81. doi: 10.1002/mds.25335. Epub 2013 Feb 6.
51. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001 Mar 27;56(6):730-6.
52. Kim EJ, Baek JH, Shin DJ, et al. Correlation of sleep disturbance and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2014 Apr;7(1):13-8. doi: 10.14802/jmd.14003. Epub 2014 Apr 30.
53. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 Apr;2(4):229-37.
54. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007 Dec;22(16):2314-24.
55. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):349-56. doi: 10.1002/mds.24893. Epub 2012 Jan 24.
56. Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, et al; MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):131-7. doi: 10.3233/JPD-130304.
57. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexole) in the treatment of non-motor disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(5):32-8. (In Russ.).]
58. Inzellberg R, Bonuccelli U, Schechtman E. Association between amantadine and onset of dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2006 Sep;21(9):1375-9.
59. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1851-8. doi: 10.1002/mds.23738. Epub 2011 Apr 15.
60. Dobkin RD, Tröster AI, Rubino JT, et al. Neuropsychological Outcomes Following Psychosocial Intervention for Depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014 Winter;26(1):57-63. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12120381.
61. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD006504. doi: 10.1002/14651858.CD006504.pub2.
62. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80. doi: 10.1002/mds.23884.
63. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jul;76(7):934-9.
64. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012 Sep 1;27(10):1230-8. doi: 10.1002/mds.25098. Epub 2012 Aug 22.
65. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):613-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2. Epub 2009 Jun 10.
66. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Jun 15;24(8):1217-21. doi: 10.1002/mds.22495.
67. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0. Epub 2010 Aug 20.
68. Литвиненко ИВ, Одинак ММ, Могильная ВИ и др. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):21-9. [Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. The efficacy and safety of galantamine (reminyl) in cases of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;110(12):21-9. (In Russ.).]
69. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Nov 1;249(1):31-8. Epub 2006 Jul 14.
70. Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014 Nov 10;6(9):74. doi: 10.1186/s13195-014-0074-1. eCollection 2014.
71. Ikeguchi M, Touge T, Nishiyama Y, et al. Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2003 May 15;209(1-2):41-6.
72. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004;(9):387-91.
73. Sammer G, Reuter I, Hullmann K, et al. Training of executive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1-2):115-9. Epub 2006 Jun 12.
74. Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol.* 2011 Dec 22;2:82. doi: 10.3389/fneur.2011.00082. eCollection 2011.
75. Paris AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Jun;26(7):1251-8. doi: 10.1002/mds.23688. Epub 2011 Mar 25.
76. Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2013 Jul;28(8):1034-49. doi: 10.1002/mds.25377. Epub 2013 Feb 20.
77. Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):507-10.

Поступила 15.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.