

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШКОДІНА АНАСТАСІЯ ДМИТРІВНА

УДК 616.858:616.8-009.836-06-07

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ ЦИРКАДНОГО РИТМУ І СНУ ПРИ РІЗНИХ
МОТОРНИХ ПІДТИПАХ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА НА ПРОЯВИ
НЕЙРОПСИХІАТРИЧНИХ СИНДРОМІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А. Д. Шкодінa

(підпис)

Наукові керівники:

Дельва Михайло Юрійович, доктор медичних наук, професор

Таряник Катерина Анатоліївна, доктор медичних наук, доцент

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Шкодін А.Д. Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2025.

Хвороба Паркінсона (ХП) є другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням у світі після хвороби Альцгеймера. ХП – це захворювання екстрапірамідної системи, що відноситься до групи синуклеїнопатій і характеризується як моторними, так і немоторними проявами. Згідно з критеріями Міжнародного товариства рухових розладів та ХП, для діагностики цього захворювання необхідна наявність брадикінезії та хоча б один з наступним моторних ознак: м'язова ригідність, тремор спокою або постуральна нестабільність. Поряд з цим в осіб з ХП виявляють широкий спектр немоторних проявів, зокрема нейропсихіатричні синдроми, вегетативна дисфункція, розлади травної системи, порушення сну та інші. Незважаючи на значну варіабельність немоторних проявів ключовими для встановлення діагнозу є саме моторні ознаки. Відповідно до переважання тих чи інших проявів встановлюють клінічну форму або моторний підтип, які виділяють за однією з трьох загальноприйнятих класифікацій. Моторний підтип відповідно може впливати на вибір медикаментозної терапії.

Немоторні синдроми останнім часом привертають все більше уваги дослідників та клініцистів через низку причин. По-перше, як і моторні порушення, немоторні синдроми призводять до порушення життєдіяльності. По-друге, багато немоторних синдромів можуть виникати у продромальному періоді захворювання і передувати розвитку моторних ознак. Привертає увагу, що одними з найперших виникають різні порушення сну та нейропсихіатричні синдроми. Порушення циклу сон-неспанья при ХП, включають порушення як сну, так і циркадного ритму, тобто відмічається дисфункція обох процесів

регуляції сну – гомеостатичного та циркадного. При цьому розлади сну пов'язані з тяжкістю і швидкістю прогресування ХП, погіршують якість життя, можуть посилювати або спричиняти інші немоторні синдроми. Таким чином, проблема порушень циркадного ритму і сну та нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП є актуальною медичною та соціальною проблемою, що вимагає нових досліджень для забезпечення ефективного менеджменту захворювання.

Мета дослідження – оптимізувати лікування пацієнтів з ХП шляхом застосування сон-орієнтованої терапії на підставі розробки оцінки клінічного перебігу шляхом визначення прогностичної ролі порушень циркадного ритму і сну та моторного підтипу для зниження рівня нейропсихіатричних синдромів.

Завдання дослідження:

1. Визначити характерні нейропсихіатричні особливості при різних моторних підтипах ХП та ідентифікувати потенційні моторно-нейропсихіатричні фенотипи.
2. З'ясувати особливості суб'єктивних показників та біологічних маркерів стану системи циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах ХП.
3. Провести комплексний аналіз зв'язку між порушеннями циркадного ритму і сну та нейропсихіатричними синдромами при ХП з урахуванням моторного підтипу.
4. Визначити вплив комплексної сон-орієнтованої терапії на клініко-неврологічні, хронобіологічні, сомнологічні та нейропсихіатричні характеристики у пацієнтів з ХП.

Для вирішення поставлених завдань у роботу було включено 64 пацієнтів з ХП та 30 осіб контрольної групи. ХП верифікували згідно з рекомендаціями MDS. Моторний підтип ХП визначали за методом Стебіна.

Обстежених пацієнтів було розподілено на 3 групи відповідно до моторного підтипу ХП:

група 1 (n = 38 осіб) – пацієнти з підтипом ХП з переважанням постуральної нестабільності та розладів ходи (PIGD);

група 2 (n = 26 осіб) – пацієнти з підтипом ХП з переважанням тремору або зі змішаним підтипом (не-PIGD);

контрольна група (n = 30 осіб) – умовно здорові особи, що не мали ураження ЦНС.

На підставі обстеження пацієнтів нами було виявлено 34 пацієнта з ХП та поганою якістю сну, з яких було сформовано наступні групи:

група 1а (n = 17 особи) – пацієнти з ХП, що дотримувались правил гігієни сну та отримували хронотерапію;

група 1б (n = 17 особи) – пацієнти з ХП, що дотримувались правил гігієни сну та не приймали будь-яких ліків для покращення сну.

Сон-орієнтована терапія проводилася шляхом комплексного підходу, що включав гігієну сну та хронотерапію. Гігієна сну відповідно до змісту «Пам'ятки для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» (Шкодіна А.Д., 2024). Хронотерапевтичні заходи полягали у призначенні мелатоніну по 1 таблетці у дозі 3 мг о 21:30 (за 30 хв до відходу до сну).

Для оцінки вираженості ХП та її моторних проявів було використано клінічне інтерв'ю, оцінку неврологічного статусу, уніфіковану шкалу оцінки ХП (UPDRS), шкалу Хен-Яра; для оцінки порушень когнітивної сфери – Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA); для аналізу вираженості депресивного синдрому – опитувальник депресії Бека (BDI-II); для визначення вираженості проявів тривожного синдрому – опитувальник Спілбергера-Ханіна (STAI); для встановлення рівня алекситимії – Торонтську шкалу алекситимії (TAS-20); для оцінки якості життя – шкалу оцінки якості життя при ХП (PDQ-39); для оцінки якості сну – Пітсбургський індекс якості сну (PSQI); для аналізу добового функціонування та циркадних особливостей – Мюнхенський опитувальник хронотипу (MCTQ), шкала сонливості Епворта (ESS), дослідження експресії часових генів *bmal1* та *per2*; для представлення даних – методи описової статистики; для порівняння груп та оцінки даних в динаміці – параметричні та непараметричні методи порівняння груп; для виявлення взаємозв'язків – кореляційний аналіз; для оцінки впливу факторів –

дисперсійний аналіз; для класифікації кластерів – кластерний аналіз методом k-змінних; для оцінки прогностичної ролі факторів – регресійний аналіз; для аналізу якості класифікаційної моделі – аналіз операційних кривих.

При PIGD підтипі вища частота більш виражених проявів депресивного синдрому ($p=0,044$) та вищий рівень ситуаційної ($p=0,001$) й особистісної тривожності ($p=0,003$) порівняно з не-PIGD підтипом. При PIGD підтипі виявлено більш виражені порушення якості життя за показниками PDQ-39 «мобільність» ($p=0,004$) та «емоційне благополуччя» ($p=0,013$) порівняно з не-PIGD підтипом, а при не-PIGD підтипі «стигматизація» ($p=0,049$) порівняно з PIGD підтипом.

Пацієнтів з ХП кластеризовано на чотири моторно-нейропсихіатричних підтипа (індекс Дана $>0,5$): тривожний PIGD, афективно-когнітивний PIGD, афективно-когнітивний не-PIGD та не-PIGD без нейропсихіатричних синдромів.

При PIGD підтипі існують відмінності циркадного функціонування порівняно з не-PIGD: вища частота вечірніх та проміжних хронотипів ($p<0,001$), більш пізня середина сну ($p=0,028$), пізніший час пробудження ($p=0,038$), довша інерція сну ($p<0,001$). При PIGD підтипі порівняно з не-PIGD виявлено гіршу якість сну ($p=0,025$) та у 2,5 рази вищий ризик розвитку надмірної денної сонливості ($BP=2,46$, 95% ДІ 1,05-5,80, $p=0,039$).

При PIGD підтипі спостерігається інверсія експресії гену *bmal1* в букальному епітелії: ранкове зростання протягом темної фази відносно вечірньої проби ($p=0,033$); а при не-PIGD – відсутність коливань експресії до та після сну ($p=0,466$).

PIGD пов'язаний з більш вираженою ситуаційною тривожністю ($BШ=2,26$, 95% ДІ 1,13-4,86, $p=0,026$), а серед хронобіологічних показників достовірно впливають на вираженість нейропсихіатричних порушень при ХП середина сну, рівень світлової експозиції протягом дня, якість сну та надмірна денна сонливість.

Більш пізня середина сну підвищує вираженість депресивного синдрому ($BШ=2,03$, 95% ДІ 1,13-3,76, $p=0,019$) та ситуаційної тривожності ($BШ=4,49$,

95% ДІ 1,38-16,59, $p=0,029$), а зменшення світлової експозиції протягом дня підвищує прояви ситуативної тривожності (ВШ=0,72, 95% ДІ 0,52-0,98, $p=0,043$).

Погана якість сну підвищує рівень депресивного синдрому (ВШ=4,91, 95% ДІ 1,75-14,65, $p=0,003$), ситуативної (ВШ=3,93, 95% ДІ 1,30-13,94, $p=0,022$) та особистісної тривожності (ВШ=4,39, 95% ДІ 1,36-14,24, $p=0,013$). Надмірна денна сонливість підвищує ризик когнітивних порушень (ВШ=3,73, 95% ДІ 1,04-13,35, $p=0,043$).

Застосування гігієни сну призводить до більш раннього початку сну ($p<0,001$), зростання тривалості сну ($p=0,002$) зі зростанням фактичної ефективності сну, зміщення хронотипу до більш раннього ($p=0,025$), загального покращення якості сну ($p=0,015$) та якості життя ($p=0,009$), зниження рівня ситуативної тривожності ($p=0,018$). Призначення мелатоніну при комплексній сон-орієнтованій терапії при ХП обумовлює подібні ефекти, а також додатково спричиняє зменшення вираженості нейропсихіатричних синдромів в межах клініко-неврологічної оцінки за шкалою UPDRS-I ($p=0,026$), зміщення середини сну до більш раннього часу ($p<0,001$) і зниження вираженості депресивного синдрому ($p=0,005$).

Обмеження дослідження. Важливо визнати, що наше дослідження має певні обмеження, зокрема обмеженість суб'єктивними оцінками сну та циркадного ритму і невеликий розмір вибірки, що потенційно може вплинути на можливість узагальнення наших висновків. Незважаючи на те, що наші статистичні методи можуть враховувати невеликі розміри вибірки, результати слід ретельно інтерпретувати, а для підтвердження цих результатів рекомендуються додаткові дослідження з більшими групами. Крім того, дослідження проводилося на базі одного центру, що могло вплинути на репрезентативність вибірки. До участі в дослідженні у наших пацієнтів не було діагностовано розладів сну, і, отже, вони не отримували належного лікування під час обстеження. Тим не менш, це можна пояснити обмеженою доступністю послуг медицини сну в Україні. Отже, цей фактор слід враховувати в майбутніх

дослідженнях. Більшість суб'єктів у нашому дослідженні не працювали, що відображає типову вікову демографію пацієнтів, які проходять лікування ХП. Ми спеціально не враховували робочі та неробочі дні, оскільки більшість пацієнтів не мали звичайних робочих днів. Це обмеження слід враховувати при тлумаченні впливу щоденних процедур на сон і нейропсихіатричні синдроми. Інформаційна помилка може виникнути через опитувальники самооцінки, оскільки сприйняття та пам'ять пацієнтів можуть впливати на ці суб'єктивні показники, потенційно призводячи до неточних результатів. Усунення цих обмежень у майбутніх дослідженнях, зокрема збільшення розміру вибірки, використання об'єктивних показників поряд із вимірюваннями, визначеними власними оцінками, та контроль потенційних факторів впливу підвищить надійність і узагальнюваність результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведене дослідження уточнює дані щодо взаємозв'язку між моторними та немоторними проявами ХП, зокрема вперше виявлено моторно-нейропсихіатричні кластери ХП, які демонструють більш виражену вираженість нейропсихіатричних синдромів при RIGD підтипі.

Уперше виявлено, що різні моторні підтипи ХП мають відмінності в експресії генів молекулярного годинника, а саме відсутність зниження рівня експресії *bm11* впродовж темної фази при не-RIGD підтипі та її наростання експресії при RIGD підтипі, що відображає більш виражену циркадну дисрегуляцію на молекулярно-генетичному рівні при RIGD підтипі.

Показано, що показники суб'єктивної оцінки стану системи регуляції циркадного ритму і сну мають прогностичну роль щодо нейропсихіатричних синдромів. Уперше було визначено чіткі сомнологічні предиктори вираженості та наявності нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП.

Уперше продемонстровано ефективність застосування мелатоніну в складі сон-орієнтованої терапії для зниження вираженості нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП за рахунок покращення якості сну.

Практичне значення одержаних результатів. В роботі обґрунтовано новий підхід фенотипування ХП з урахуванням нейропсихіатричних синдромів та необхідність аналізу хронобіологічних та сомнологічних для прогностичної оцінки перебігу нейропсихіатричних синдромів при ХП, що демонструє доцільність використання порушення циркадного ритму і сну в якості терапевтичної мішені. Запропоновано схему сон-орієнтованої терапії, що дозволяє знизити вираженість нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП. На підставі отриманих результатів розроблено практичні рекомендації для лікарів щодо удосконалення менеджменту хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та порушень сну і циркадного ритму. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес неврологічного та реабілітаційного відділень КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення та відділення реабілітації КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення та Центру реабілітаційної медицини КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та в освітній процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

Ключові слова. Порушення сну, циркадний ритм, хронотип, інсомнія, денна дисфункція, цикл світло-темрява, мелатонін, експресія ядерних годинникових генів, нейродегенерація, хвороба Паркінсона, моторні підтипи, тривога, депресія, когнітивні порушення, якість життя.

ABSTRACT

Shkodina A.D. Influence of circadian rhythm and sleep disorders in different motor subtypes of Parkinson's disease on the manifestations of neuropsychiatric syndromes and its correction.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in speciality 222 – Medicine.
– Poltava State Medical University, Poltava, 2025.

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world after Alzheimer's disease. PD is a disease of the extrapyramidal system that belongs to the group of synucleinopathies and is characterised by both motor and non-motor manifestations. According to the criteria of the International Movement Disorders and PD Society, bradykinesia and at least one of the following motor signs are required to diagnose this disease: muscle rigidity, rest tremor, or postural instability. At the same time, a wide range of non-motor manifestations are detected in people with PD, including neuropsychiatric syndromes, autonomic dysfunction, digestive system disorders, sleep disorders, and others. Despite the considerable variability of non-motor manifestations, motor signs are the key to establishing the diagnosis. According to the predominance of certain manifestations, a clinical form or motor subtype is established, which is distinguished according to one of the three generally accepted classifications. The motor subtype can accordingly influence the choice of drug therapy.

Non-motor syndromes have recently attracted increasing attention from researchers and clinicians for a number of reasons. Firstly, like motor disorders, non-motor syndromes lead to disability. Secondly, many non-motor syndromes can occur in the prodromal period of the disease and precede the development of motor signs. It is noteworthy that various sleep disorders and neuropsychiatric syndromes are among the first to occur. Disorders of the sleep-wake cycle in PD include disturbances of both sleep and circadian rhythm, i.e. dysfunction of both processes of sleep regulation - homeostatic and circadian. At the same time, sleep disorders are associated with the severity and rate of progression of PD, worsen the quality of life, and can aggravate or cause other non-motor syndromes. Thus, the problem of circadian rhythm and sleep

disorders and neuropsychiatric syndromes in patients with PD is an urgent medical and social problem that requires new research to ensure effective management of the disease.

The aim of the study is to optimise the treatment of patients with PD by using sleep-oriented therapy based on the development of a clinical course assessment by determining the prognostic role of circadian rhythm and sleep disorders and motor subtype in reducing neuropsychiatric syndromes.

To achieve this aim, we defined the following four tasks:

1. To determine the characteristic neuropsychiatric features in different motor subtypes of PD and to identify potential motor and neuropsychiatric phenotypes.
2. To find out the peculiarities of subjective indicators and biological markers of the state of the circadian rhythm and sleep system in different motor subtypes of PD.
3. To conduct a comprehensive analysis of the relationship between circadian rhythm and sleep disorders and neuropsychiatric syndromes in PD, taking into account the motor subtype.
4. To determine the effect of complex sleep-oriented therapy on clinical, neurological, chronobiological, somnological and neuropsychiatric characteristics in patients with PD.

To solve the tasks, 64 patients with PD and 30 control subjects were included in the study. PD was verified according to MDS recommendations. The motor subtype of PD was determined by the Stebin method.

The examined patients were divided into 3 groups according to the motor subtype of PD:

Group 1 (n = 38 patients) - patients with PD subtype with predominance of postural instability and gait disorders (PIGD);

Group 2 (n = 26) - patients with a PD subtype with predominance of tremor or with a mixed subtype (non-PIGD);

control group (n = 30 people) - conditionally healthy individuals with no CNS lesions.

Based on the examination of patients, we identified 34 patients with PD and poor sleep quality, of whom the following groups were formed:

group 1a (n = 17) - patients with PD who adhered to the rules of sleep hygiene and received chronotherapy;

group 1b (n = 17) - patients with PD who followed the rules of sleep hygiene and did not take any medications to improve sleep.

Sleep-oriented therapy was carried out using an integrated approach that included sleep hygiene and chronotherapy. Sleep hygiene was performed in accordance with the content of the 'Leaflet for patients with Parkinson's disease: sleep quality disorders' (Shkodina A.D., 2024). Chronotherapeutic measures consisted of prescribing melatonin, 1 tablet at a dose of 3 mg at 21:30 (30 minutes before bedtime).

Clinical interview, neurological status assessment, Unified PD Rating Scale (UPDRS), and Hoehn&Yahr scale were used to assess the severity of PD and its motor manifestations; Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to assess cognitive impairment; Beck Depression Inventory (BDI-II) was used to analyse the severity of depressive syndrome; to determine the severity of anxiety syndrome - the Spielberg-Hanin Inventory (STAI); to determine the level of alexithymia - the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20); to assess the quality of life - the PD Quality of Life Scale (PDQ-39); to assess the quality of sleep - the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); for analysis of daily functioning and circadian features - Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ), Epworth Sleepiness Scale (ESS), study of expression of the time genes *bmal1* and *per2*; for data presentation - descriptive statistics methods; for group comparison and evaluation of data in dynamics - parametric and non-parametric methods of group comparison; to identify relationships - correlation analysis; to assess the influence of factors - analysis of variance; to classify clusters - cluster analysis using the k-variable method; to assess the prognostic role of factors - regression analysis; to analyse the quality of the classification model - analysis of operating curves.

It was established that the PIGD subtype has a higher frequency of more severe manifestations of depressive syndrome ($p=0.044$) and a higher level of state ($p=0,001$)

and trait anxiety ($p=0.003$) compared to the non-PIGD subtype. The PIGD subtype showed more pronounced impairment of quality of life in terms of PDQ-39 ‘mobility’ ($p=0.004$) and ‘emotional well-being’ ($p=0.013$) compared with the non-PIGD subtype, and in the non-PIGD subtype ‘stigma’ ($p=0.049$) compared with the PIGD subtype.

Patients with PD were clustered into four motor-neuropsychiatric subtypes (Dana index >0.5): anxious PIGD, affective-cognitive PIGD, affective-cognitive non-PIGD, and non-PIGD without neuropsychiatric syndromes.

In the PIGD subtype, there were differences in circadian functioning compared to non-PIGD: a higher frequency of evening and intermediate chronotypes ($p<0.001$), later mid-sleep ($p=0.028$), later wake-up time ($p=0.038$), longer sleep inertia ($p<0.001$). In the PIGD subtype, compared with non-PIGD, poorer sleep quality ($p=0.025$) and a 2.5-fold higher risk of excessive daytime sleepiness (OR=2.46, 95% CI 1.05-5.80, $p=0.039$) were found.

In the PIGD subtype, there is an inversion of *bmal1* gene expression in the buccal epithelium: morning increase during the dark phase relative to the evening sample ($p=0.033$); and in non-PIGD, there is no fluctuation in expression before and after sleep ($p=0.466$).

PIGD is associated with more severe state anxiety (OR=2.26, 95% CI 1.13-4.86, $p=0.026$), and among chronobiological parameters, mid-sleep, light exposure during the day, sleep quality, and excessive daytime sleepiness significantly affect the severity of neuropsychiatric disorders in PD.

Later mid-sleep increases the severity of depressive syndrome (OR=2.03, 95% CI 1.13-3.76, $p=0.019$) and state anxiety (OR=4.49, 95% CI 1.38-16.59, $p=0.029$), and reduced light exposure during the day increases the state anxiety (OR=0.72, 95% CI 0.52-0.98, $p=0.043$). Poor sleep quality increased the severity of depressive syndrome (OR=4.91, 95% CI 1.75-14.65, $p=0.003$), state (OR=3.93, 95% CI 1.30-13.94, $p=0.022$) and trait anxiety (OR=4.39, 95% CI 1.36-14.24, $p=0.013$). Excessive daytime sleepiness increases the risk of cognitive impairment (OR=3.73, 95% CI 1.04-13.35, $p=0.043$).

Sleep-oriented therapy using sleep hygiene leads to earlier sleep onset ($p<0.001$), increased sleep duration ($p=0.002$) with an increase in actual sleep efficiency, a shift in chronotype to an earlier one ($p=0.025$), overall improvement in sleep quality ($p=0.015$) and quality of life ($p=0.009$), and a decrease in state anxiety ($p=0.018$). The administration of melatonin in the complex sleep-oriented therapy in PD causes similar effects and leads to a decrease in the severity of neuropsychiatric syndromes within the clinical and neurological assessment according to the UPDRS-I scale ($p=0.026$), a shift in the mid-sleep to an earlier time ($p<0.001$) and a decrease in the severity of depressive syndrome ($p=0.005$).

Study limitations. It is important to acknowledge that our study has certain limitations, including its reliance on subjective assessments of sleep and circadian rhythm and small sample size, which could potentially affect the generalisability of our findings. Although our statistical methods can consider small sample sizes, the results should be interpreted carefully, and additional studies with larger groups are recommended to confirm these results. In addition, the study was conducted at a single centre, which may have affected the representativeness of the sample. Our patients had not been diagnosed with sleep disorders prior to participation in the study, and therefore did not receive proper treatment during the examination. However, this can be explained by the limited availability of sleep medicine services in Ukraine. Therefore, this factor should be considered in future studies. Most of the subjects in our study were not working, which reflects the typical age demographic of patients undergoing treatment for PD. We specifically did not take into account working and non-working days, as most patients did not have regular working days. This limitation should be taken into account when interpreting the impact of daily treatments on sleep and neuropsychiatric syndromes. Information bias can arise from self-assessment questionnaires, as patients' perceptions and memories can influence these subjective measures, potentially leading to inaccurate results. Addressing these limitations in future studies, including increasing the sample size, using objective indicators alongside self-reported measures, and controlling for potential confounding factors, will increase the reliability and generalisability of the results.

Scientific novelty of the results. The study clarifies the data on the relationship between motor and non-motor manifestations of PD, in particular, for the first time, motor-neuropsychiatric clusters of PD were identified, which demonstrate a more pronounced severity of neuropsychiatric syndromes in the PIGD subtype.

For the first time, it was found that different motor subtypes of PD have differences in the expression of molecular clock genes, namely, the absence of a decrease in the level of *bmal1* expression during the dark phase in the non-PIGD subtype and its increased expression in the PIGD subtype, which reflects a more pronounced circadian dysregulation at the molecular genetic level in the PIGD subtype.

It has been shown that the indicators of subjective assessment of the state of the circadian rhythm and sleep regulation system have a prognostic role in neuropsychiatric syndromes. For the first time, clear somnological predictors of the severity and presence of neuropsychiatric syndromes in patients with PD were identified.

For the first time, the effectiveness of melatonin as part of sleep-oriented therapy to reduce the severity of neuropsychiatric syndromes in patients with PD by improving sleep quality was demonstrated.

Practical significance of the results. The work substantiates a new approach to phenotyping of PD with regard to neuropsychiatric syndromes and the need to analyse chronobiological and somnological data for prognostic assessment of neuropsychiatric syndromes in PD, which demonstrates the feasibility of using circadian rhythm and sleep disorders as a therapeutic target. A scheme of sleep-oriented therapy has been proposed to reduce the severity of neuropsychiatric syndromes in patients with PD. Based on the results obtained, practical recommendations for physicians have been developed to improve the management of Parkinson's disease, taking into account the motor subtype and sleep and circadian rhythm disorders. The results of the dissertation research have been implemented in the treatment process of the neurological and rehabilitation departments of the Municipal Enterprise '1st City Clinical Hospital of Poltava City Council', the neurological department and the rehabilitation department of the Municipal Enterprise '2nd City Clinical Hospital of Poltava City Council', the

neurological department of the Municipal Enterprise '3rd City Clinical Hospital of Poltava City Council', the neurological department and the Centre for Rehabilitation Medicine of the Municipal Enterprise 'M.V. Sklifosofsky Poltava Regional Clinical Hospital of the Poltava Regional Council' and in the educational process of the Department of Neurological Diseases of Poltava State Medical University.

Key words. Sleep disorders, circadian rhythm, chronotype, insomnia, daytime dysfunction, light-dark cycle, melatonin, core clock gene expression, neurodegeneration, Parkinson disease, motor subtypes, anxiety, depression, cognitive impairment, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shkodina AD, Tan SC, Hasan MM, Abdelgawad M, Chopra H, Bilal M, et al. Roles of clock genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. Ageing Research Reviews. 2022;74:101554. DOI:10.1016/j.arr.2021.101554 (**Scopus, Q1**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів)*
2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY, Khan AA, Malik A, Fatima S, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024 (**Scopus, Q1**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та методології дослідження, набір матеріалу, написання статті).*
3. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Ashraf GM, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. Neuroscience Letters. 2022;781:136675 DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136675 (**Scopus, Q2**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).*
4. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 10.21272/eumj.2024;12(3):632-641 (**Scopus, Q4**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів дослідження, написання статті).*

5. Shkodina AD, Iengalychev TR, Tarianyk KA, Boiko DI, Lytvynenko NI, Skrypnikov AM. Relationship between Sleep Disorders and Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: A narrative Review. Acta facultatis medicae Naissensis. 2022; 39(3):259-274. DOI:10.5937/afmnai39-33652 (**Scopus, Q4**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів)*
6. Shkodina AD. Cognitive and motor impairments in different motor subtypes of Parkinson disease and patients' quality of life. Bulletin of problems in biology and medicine. 2024;1(172):247–256. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-1-172-247-256
7. Шкодінa АД. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):69-73. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.69
8. Shkodina AD, Bardhan M, Tarianyk KA, Delva MY. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease. The Medical and Ecological Problems. 2024; 28(1):41–48. DOI: 10.31718/mer.2024.28.1.06 *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Shkodina A.D., Tarianyk K.A. Sleep disturbances and cognitive decline in Parkinson's disease. Poster abstract booklet of «MedAll International virtual medical conference 2020» (Bushmills, 19th of September 2020) – Bushmills, 2020. – P. 188.
2. Шкодінa А.Д. Хронотипові особливості та денна сонливість у пацієнтів з різними формами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодінa // Тези доповідей

- науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)», присвяченої 110-річчю із дня народження професора І.В.Савицького (м. Одеса, 22-23 квітня 2021 р.). – Одеса:ОНМУ, 2021. – С.88.
3. Шкодiна А.Д. Розлади циркадного ритму та хронотипові особливості пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодiна // Щорічна міжнародна конференція молодих науковців “AYMSConf 2021” (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.). – Український науковий медичний молодіжний журнал. – 2021. – № 3 (126). – С.49
 4. Шкодiна А.Д. Експресія гену молекулярного годинника *bmal1* в букальному епітелії при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодiна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (м. Полтава, 5 грудня 2024 року). – Полтава:ПДМУ, 2024. – С. 19-20
 5. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124029. Наукова ілюстрація «Роль генів циркадного годинника у патогенезі хвороби Паркінсона» / А. Д. Шкодiна, Д. І. Бойко, К. А. Таряник. – Дата реєстрації 21.02.2024.
 6. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодiна. – Дата реєстрації 18.03.2024.
 7. Sleep quality in different motor subtypes of Parkinson's disease at the early stages : abstracts for the 27th Congress of the European Sleep Research Society (Seville, Spain, 24–27 September 2024) / A. D. Shkodina, K. A. Tarianyk, D. I. Boiko, M. Yu. Delva // Journal of Sleep Research. – 2024. – Vol. 33. – P. 105. (**Scopus, Q1**)
 8. Технологія просвітницької діяльності щодо порушення якості сну серед пацієнтів з хворобою Паркінсона : реєстр № 77/11/25 / А. Д. Шкодiна // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2025. – Вип. 11. – С. 110-111.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Shkodina A.D., Tarianyk K.A. Sleep disturbances and cognitive decline in Parkinson's disease. Poster abstract booklet of «MedAll International virtual medical conference 2020» (Bushmills, 19th of September 2020) – (постерна доповідь)
2. Шкодінa А.Д. Хронотипові особливості та денна сонливість у пацієнтів з різними формами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодінa // Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)», присвяченої 110-річчю із дня народження професора І.В.Савицького (м. Одеса, 22-23 квітня 2021 р.). (усна доповідь)
3. Шкодінa А.Д. Розлади циркадного ритму та хронотипові особливості пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодінa // Щорічна міжнародна конференція молодих науковців “AYMSConf 2021” (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.). – (усна доповідь)
4. Shkodina A.D. Exogenous melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorders in Parkinson's disease / A.D. Shkodina // 26th Congress of the European Sleep Research Society (Athens, Greece, 27-30, September 2022). – online. (постерна доповідь)
5. Shkodina A., Tarianyk K. Chronotype of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease / A.D. Shkodina, K.A. Tarianyk // The Virtual Congress of the European Sleep Research Society – eSleep Europe 2023 (online, 6-8, October, 2023). – online. (постерна доповідь)
6. Шкодінa А.Д., Дельва М.Ю., Таряник К.А. Якість сну пацієнтів з хворобою Паркінсона при імплементації принципів гігієни сну. Симпозіум з міжнародною участю (в on-line режимі) «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни»

(симпозіум присвячений 30-річному ювілею Національної академії медичних наук України) (24-25 листопада 2023 р., м. Харків) – постерна доповідь.

7. Шкодiна А. Д., Таряник К. А., Дельва М. Ю. (Полтава) Депресивні порушення при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. Науково-практична конференція з міжнародною участю (в on-line режимі) «Інноваційні технології діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань в умовах воєнного часу» (29-30 березня 2024 р., м. Харків) – постерна доповідь.
8. Шкодiна А.Д. Добові коливання експресії генів циркадного годинника *bmal1* та *per2* при хворобі Паркінсона / А. Д. Шкодiна, К.А. Таряник, М. Ю. Дельва // Всеукраїнський конгрес з міжнародною участю «ESMANA-2024» (Київ, Україна, 27 липня 2024 р.). – online. (постерна доповідь).
9. Sleep quality in different motor subtypes of Parkinson's disease at the early stages / A. Shkodina, K. Tarianyk, D. Boiko, M. Delva // 27th Congress of the European Sleep Research Society (Seville, Spain, 24-27, October 2024). – online. (постерна доповідь)
10. Шкодiна А.Д. Експресія гену молекулярного годинника *bmal1* в букальному епітелії при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. / А. Д. Шкодiна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (м. Полтава, 5 грудня 2024 року). – (усна доповідь)
11. Покращення психоемоційного стану пацієнтів з хворобою Паркінсона при застосуванні сон-орієнтованої терапії / А.Д. Шкодiна, К.А. Таряник, М.Ю. Дельва // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань» (Харків, Україна, 27-28 березня 2025 р.) – онлайн (постерна доповідь)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. СИСТЕМА РЕГУЛЯЦІЇ ЦИРКАДНОГО РИТМУ І СНУ ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ СИНДРОМИ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА	34
1.1. Нейропсихіатричні синдроми при хворобі Паркінсона в структурі немоторних проявів захворювання	34
1.2. Порушення циркадного ритму і сну при хворобі Паркінсона	40
1.3. Вплив порушення циркадного ритму і сну на нейропсихіатричні синдроми	43
1.4. Сучасні методи терапії розладів сну та циркадного ритму при хворобі Паркінсона	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів	55
2.2. Методи дослідження	61
2.2.1. Клінічні методи дослідження	61
2.2.2. Методи аналізу стану когнітивної та афективної сфер	63
2.2.3. Методи оцінки хронотипу та добового функціонування	64
2.2.4. Метод оцінки якості життя	65
2.2.5. Молекулярно-генетичні методи дослідження	65
2.3. Методи математико-статистичного аналізу	67
РОЗДІЛ 3. НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ МОТОРНИХ ПІДТИПІВ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА	70
3.1. Клінічні особливості різних моторних підтипів хвороби Паркінсона	70
3.2. Стан когнітивної сфери у пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона	74
3.3. Стан афективної сфери у пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона	76

3.4. Оптимізація фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та психіатричних синдромів	85
3.5. Якість життя пацієнтів із різними моторними підтипами хвороби Паркінсона	88
РОЗДІЛ 4. СТАН ЦИРКАДНОГО РИТМУ ТА СНУ ПРИ РІЗНИХ МОТОРНИХ ПІДТИПАХ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА	93
4.1. Хронотипові особливості пацієнтів із різними формами хвороби Паркінсона	93
4.2. Оцінка надмірної денної сонливості при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона	104
4.3. Аналіз порушення сну в пацієнтів із різними моторними підтипами хвороби Паркінсона	106
4.4. Добові коливання експресії генів молекулярного годинника <i>bmal1</i> та <i>per1</i> при хворобі Паркінсона	114
4.5. Експресія генів молекулярного годинника <i>bmal1</i> та <i>per1</i> при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона	116
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВ'ЯЗКУ МІЖ СТАНОМ ЦИРКАДНОГО РИТМУ І СНУ ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА З УРАХУВАННЯМ МОТОРНОГО ПІДТИПУ	124
5.1. Аналіз зв'язку між хронобіологічними показниками та вираженістю депресивного синдрому з урахуванням моторного підтипу хвороби Паркінсона	124
5.2. Характеристика зв'язку між показниками стану циркадного ритму і сну та проявами тривожного синдрому з урахуванням моторного підтипу хвороби Паркінсона	130
5.3. Оцінка зв'язку між особливостями циркадного ритму і сну та когнітивними порушеннями з урахуванням моторного підтипу хвороби Паркінсона	139

РОЗДІЛ 6. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СОН-ОРІЄНТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ НЕЙРОПСИХІАТРИЧНИХ СИНДРОМІВ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА	145
6.1. Характеристика динаміки клінічних проявів хвороби Паркінсона на фоні сон-орієнтованої терапії	145
6.2. Динамічні зміни хронобіологічних та сомнологічних показників при хворобі Паркінсона на фоні сон-орієнтованої терапії	148
6.3. Оцінка динаміки нейропсихіатричних синдромів та якості життя при хворобі Паркінсона на фоні сон-орієнтованої терапії	154
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	157
ВИСНОВКИ	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	176
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	177
ДОДАТКИ	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- AASM – Американська академія медицини сну
- ANCOVA – Коваріаційний дисперсійний аналіз
- ANOVA – Однофакторний дисперсійний аналіз
- BDI-II – Опитувальник депресії Бека
- BMAL1 – Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1
- Bmal1* – Ген, що кодує BMAL1
- CLOCK – Circadian locomotor output cycles kaput
- CPAP – Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах
- CRY – Сімейство білків Cryptochrome
- EDS – Надмірна денна сонливість
- ESS – Шкала сонливості Епворта
- MCTQ – Мюнхенський опитувальник хронотипу
- MDS – Міжнародне товариство рухових розладів та хвороби Паркінсона
- MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
- NICE – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги
- PDQ-39 – Шкала оцінки якості життя при хворобі Паркінсона
- PDSI – Сумарний індекс хвороби Паркінсона
- PER – сімейство білків Period
- per2* – Ген, що кодує білок PER2
- PIGD – Моторний підтип з переважанням постуральної нестабільності та розладів ходи
- PSQI – Пітсбургський індекс якості сну
- Q1-Q3 – Інтерквартильний розмах (25%-75%)
- RBD – Розлад поведінки у фазі швидкого сну
- RLS – синдром неспокійних ніг
- ROC – Криві прийняття рішення
- SCN – Супрахізматичне ядро

STAI – Опитувальник Спілбергера-Ханіна
TAS-20 – Торонтська шкала алекситимії
Two-way ANOVA – Двофакторний дисперсійний аналіз
UPDRS – Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона
 σ – Стандартна похибка
BP – Відносний ризик
ВШ – Відношення шансів
ДІ – Довірчий інтервал
ДНК – Дезоксирибонуклеїнова кислота
КПТ-I – Когнітивно-поведінкова терапія для інсомнії
М – Середнє арифметичне
Me – Медіана
не-PIGD – Моторний підтип з переважанням тремору або змішаний підтип
ПЛР-РЧ – Полімеразна ланцюгова реакція в режимі «реального часу»
РНК – Рибонуклеїнова кислота
СОАС – синдром обструктивного апное сну
США – Сполучені Штати Америки
ХП – Хвороба Паркінсона
ЦНС – Центральна нервова система

ВСТУП

Актуальність теми. Хвороба Паркінсона (ХП) є другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням у світі після хвороби Альцгеймера. ХП – це захворювання екстрапірамідної системи, що відноситься до групи синуклеїнопатій і характеризується як моторними, так і немоторними проявами. Згідно з критеріями Міжнародного товариства рухових розладів та ХП (MDS), для діагностики цього захворювання необхідна наявність брадикінезії та хоча б один з наступних моторних ознак: м'язова ригідність, тремор спокою або постуральна нестабільність. Поряд з цим в осіб з ХП виявляють широкий спектр немоторних синдромів, зокрема нейропсихіатричні, вегетативна дисфункція, порушення травної системи, порушення сну та інші [1,2]. Незважаючи на значну варіабельність немоторних синдромів ключовими для встановлення діагнозу є саме моторні ознаки. Відповідно до переважання тих чи інших проявів встановлюють клінічну форму або моторний підтип, які виділяють за однією з трьох загальноприйнятих класифікацій. Моторний підтип відповідно може впливати на вибір медикаментозної терапії [3].

Немоторні синдроми останнім часом привертають все більше уваги дослідників та клініцистів через низку причин. По-перше, як і моторні порушення, немоторні прояви призводять до порушення життєдіяльності. По-друге, багато немоторних синдромів можуть виникати у продромальному періоді захворювання і передувати розвитку моторних ознак. Привертає увагу, що одними з найперших виникають різні порушення сну та нейропсихіатричні синдроми [4,5].

Порушення циклу сон-неспанья при ХП, включають порушення як сну, так і циркадного ритму, тобто відмічається дисфункція обох процесів регуляції сну – гомеостатичного та циркадного. При цьому порушення сну пов'язані з тяжкістю і швидкістю прогресування ХП [6], погіршують якість життя, можуть посилювати або спричиняти інші немоторні синдроми, що обумовлює актуальність вивчення даного питання [7,8]. Варто відзначити, що порушення

сну також пов'язані з порушеннями гомеостазу, які відіграють важливу роль у патогенезі ХП. Відомо, що розлади сну при ХП, які проявляються переважно суб'єктивними скаргами, зокрема гіперсомнія, інсомнія та розлади циркадного ритму, мають зв'язок з депресією, тривогою та когнітивними порушеннями. При цьому вони можуть виступати посилюючими факторами цих проблем у продромальному періоді, та навпаки індукуватися депресивними та тривожними проявами у якості немоторних синдромів [5,9,10].

Як вже зазначалося, лікування ХП переважно спрямоване на зменшення моторних проявів, в той час як терапія немоторних синдромів виключно симптоматична. Останні рекомендації MDS щодо лікування немоторних синдромів були опубліковані у 2019 році. Згідно з цією настановою сучасні докази щодо лікування нейропсихіатричних синдромів та порушень сну при ХП дуже обмежені, оскільки з цією метою ефективність довели лише 2 препарати, і ще 2 продемонстрували потенційну ефективність. Також підтверджено ймовірну ефективність когнітивно-поведінкової психотерапії.

Відносно когнітивних порушень при ХП ефективність довів тільки ривастигмін, а відносно інсомнії ймовірну ефективність виявлено для ротиготину, який на сьогодні відсутній на ринку України. Всі інші препарати включені в рекомендації, серед яких селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, бензодіазепіни, гіпнотики та багато інших, мали недостатню кількість доказів щодо їх ефективності у пацієнтів з ХП. Поряд з цим, авторами не було виявлено клінічних досліджень відповідної якості щодо методів терапії тривожного синдрому, алекситимії та розладів циркадного ритму у пацієнтів з ХП [2].

Останній мета-аналіз продемонстрував доцільність призначення мелатоніну для терапії порушень сну при ХП [11], в той час як попередній мета-аналіз вказував лише на деякі свідчення його потенційної ефективності [12].

Таким чином, проблема порушень циркадного ритму і сну та нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП є актуальною медичною та

соціальною проблемою, що вимагає нових досліджень для забезпечення ефективного менеджменту захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету «Клінічні, молекулярно-генетичні та нейрофізіологічні особливості перебігу різних форм хвороби Паркінсона» (номер державної реєстрації 0119U102848), науково-дослідної роботи, що фінансувалася Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету «Вивчення патогенетичної ролі циркадного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методів лікування цих процесів» (номер державної реєстрації 0120U101166), автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт, а також фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб і кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету «Роль порушень сну та циркадного ритму у діагностиці, прогнозуванні перебігу, реабілітації та комплексному лікуванні розладів психіки та захворювань нервової системи» (номер державної реєстрації 0124U000094), відповідальним виконавцем якої є автор.

Мета дослідження – оптимізувати лікування пацієнтів з ХП шляхом проведення корекції немоторних проявів із застосуванням сон-орієнтованої терапії на підставі розробки оцінки клінічного перебігу і визначення прогностичної ролі порушень циркадного ритму і сну та моторного підтипу для зниження вираженості нейропсихіатричних синдромів.

Завдання дослідження:

1. Визначити характерні нейропсихіатричні особливості при різних моторних підтипах ХП та ідентифікувати потенційні моторно-нейропсихіатричні фенотипи.

2. З'ясувати особливості суб'єктивних показників та біологічних маркерів стану системи циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах ХП.

3. Провести комплексний аналіз зв'язку між порушеннями циркадного ритму і сну та нейропсихіатричними синдромами при ХП з урахуванням моторного підтипу.

4. Визначити вплив комплексної сон-орієнтованої терапії на клініко-неврологічні, хронобіологічні, сомнологічні та нейропсихіатричні характеристики у пацієнтів з ХП.

Об'єкт дослідження: лікування немоторних проявів при ХП.

Предмет дослідження: лікування та оцінка клінічного перебігу нейропсихіатричних синдромів при різних моторних підтипах ХП з урахуванням порушення циркадного ритму і сну.

Методи дослідження: для оцінки вираженості ХП та її моторних проявів було використано клінічне інтерв'ю, оцінку неврологічного статусу, уніфіковану шкалу оцінки ХП (UPDRS), шкалу Хен-Яра; для оцінки порушень когнітивної сфери – Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA); для аналізу вираженості депресивного синдрому – опитувальник депресії Бека (BDI-II); для визначення вираженості проявів тривожного синдрому – опитувальник Спілбергера-Ханіна (STAI); для встановлення рівня алекситимії – Торонтську шкалу алекситимії (TAS-20); для оцінки якості життя – шкалу оцінки якості життя при ХП (PDQ-39); для оцінки якості сну – Пітсбургський індекс якості сну (PSQI); для аналізу добового функціонування та циркадних особливостей – Мюнхенський опитувальник хронотипу (MCTQ), шкала сонливості Епворта (ESS), дослідження експресії часових генів *bmal1* та *per2*; для представлення даних – методи описової статистики; для порівняння груп та оцінки даних в динаміці – параметричні та непараметричні методи порівняння груп; для виявлення взаємозв'язків – кореляційний аналіз; для оцінки впливу факторів – дисперсійний аналіз; для класифікації кластерів – кластерний аналіз методом k-змінних; для оцінки прогностичної ролі факторів – регресійний аналіз; для аналізу якості класифікаційної моделі – аналіз операційних кривих.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведене дослідження уточнює дані щодо взаємозв'язку між моторними та немоторними проявами ХП,

зокрема вперше виявлено моторно-нейропсихіатричні кластери ХП, які демонструють більшу вираженість нейропсихіатричних синдромів при RIGD підтипі.

Уперше виявлено, що різні моторні підтипи ХП мають відмінності в експресії генів молекулярного годинника, а саме відсутність зниження рівня експресії *bmal1* впродовж темної фази при не-RIGD підтипі та її наростання експресії при RIGD підтипі, що відображає більш виражену циркадну дисрегуляцію на молекулярно-генетичному рівні при RIGD підтипі.

Показано, що показники суб'єктивної оцінки стану системи регуляції циркадного ритму і сну мають прогностичну роль щодо нейропсихіатричних синдромів. Уперше було визначено чіткі сомнологічні предиктори вираженості та наявності нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП.

Уперше продемонстровано ефективність застосування мелатоніну в складі сон-орієнтованої терапії для зниження вираженості нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП за рахунок покращення якості сну.

Практичне значення одержаних результатів. В роботі обґрунтовано новий підхід фенотипування ХП з урахуванням нейропсихіатричних синдромів та необхідність аналізу хронобіологічних та сомнологічних для прогностичної оцінки перебігу нейропсихіатричних синдромів при ХП, що демонструє доцільність використання порушення циркадного ритму і сну в якості терапевтичної мішені. Запропоновано схему сон-орієнтованої терапії, що дозволяє знизити вираженість нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП.

На підставі отриманих результатів розроблено практичні рекомендації для лікарів щодо удосконалення менеджменту хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та порушень сну і циркадного ритму. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес неврологічного та реабілітаційного відділень КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення та відділення реабілітації КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного

відділення та Центру реабілітаційної медицини КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та в освітній процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету у вигляді 13 актів впровадження (додаток 7).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. Розроблено дизайн дослідження, сформульовано його мету та завдання, визначено об'єкт та предмет дослідження, а також обрано необхідні для реалізації завдань методи. Здобувачка проводила відбір пацієнтів відповідно до критеріїв включення і виключення, проводила роз'яснювальні бесіди з пацієнтами стосовно їх участі у дослідженні, після чого підписувалась інформована згода. Авторка проводила клінічне інтерв'ювання кожного учасника дослідження та організовувала проведення лабораторних обстежень. Експериментальні дослідження виконані на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету (директор Шликова О.А.).

Здобувачкою систематизовано усі отримані дані та перенесено до електронної бази даних у формі таблиці. Самостійно проведено статистичний аналіз отриманих результатів, написано усі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації для лікарів, підготовлено до друку наукові праці та виступи, забезпечено впровадження основних результатів дослідження у роботу лікувально-профілактичних закладів, а також у педагогічний процес медичних закладів вищої освіти України. У наукових публікаціях разом із співавторами, участь дисертанта є визначальною, йому належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, результати і висновки наукових досліджень доповідалися та обговорювалися на MedAll International virtual medical conference 2020 (19 вересня 2020 р., м. Бушмілс, Північна Ірландія), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та

молодих вчених)», присвяченій 110-річчю із дня народження професора І.В.Савицького (22-23 квітня 2021 р., м. Одеса, Україна), щорічній міжнародній конференції молодих науковців «AYMSConf 2021» (25-26 листопада 2021 р., м. Київ, Україна), 26th Congress of the European Sleep Research Society (27-30 вересня 2022 р., м. Афіни, Греція), The Virtual Congress of the European Sleep Research Society – eSleep Europe 2023 (6-8 жовтня 2023, онлайн), симпозиумі з міжнародною участю (в on-line режимі) «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни» (симпозиум присвячений 30-річному ювілею Національної академії медичних наук України) (24-25 листопада 2023 р., м. Харків, Україна), науково-практичній конференції з міжнародною участю (в on-line режимі) «Інноваційні технології діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань в умовах воєнного часу» (29-30 березня 2024 р., м. Харків, Україна, Всеукраїнському конгресі з міжнародною участю «ESMANA-2024» (27 липня 2024 р., м. Київ, Україна,)), 27th Congress of the European Sleep Research Society (24-27 жовтня 2024 р., м. Сивілія, Іспанія).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження у ході його виконання опубліковано 16 наукових праць, серед яких: 3 статті у фахових періодичних виданнях із переліку, затвердженого Міністерством освіти і науки України, 5 статей – у журналах, що індексуються наукометричною базою Scopus (2 – у журналах 1-го квартилю, 1 – у журналі 2-го квартилю, та 2 – у журналах 4-го квартилю), 5 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій та 2 свідоцтва про авторське право на твір, 1 нововведення.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису державною мовою та викладена на 221 сторінках машинописного тексту, з яких 151 сторінка основного тексту, що включає вступ, огляд літератури, загальну характеристику матеріалів та використаних методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації для лікарів. Список використаних літературних джерел налічує 181 наукову працю, серед яких 3

державною мовою та 178 англійською мовою. Робота проілюстрована 30 таблицями та 52 рисунками. Робота містить 7 додатків, що займають 35 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СИСТЕМА РЕГУЛЯЦІЇ ЦИРКАДНОГО РИТМУ І СНУ ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ СИНДРОМИ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

1.1. Нейропсихіатричні синдроми при хворобі Паркінсона в структурі немоторних проявів захворювання

ХП – це неврологічне захворювання, яке характеризується складною клінічною картиною рухових і немоторних синдромів. Основні прояви, пов'язані з ХП, включають ригідність, брадикінезію, тремор і постуральну нестабільність [13]. Поряд з цим в осіб з ХП виявляють широкий спектр немоторних ознак, зокрема нейропсихіатричні синдроми, вегетативна дисфункція, розлади травної системи, порушення сну та неспання та інші [1,2].

На сьогодні ключовими для встановлення діагнозу є саме моторні ознаки. Відповідно до переважання тих чи інших проявів встановлюють клінічну форму або моторний підтип, що впливає на вибір медикаментозної терапії [3]. Однак немоторні синдроми останнім часом привертають все більше уваги дослідників та клініцистів через низку причин. По-перше, немоторні синдроми призводять до порушення життєдіяльності як і моторна симптоматика. Незважаючи на те, що тягар немоторних синдромів зазвичай більший і тривалий, ніж викликаний моторними проявами, вони, як правило, недостатньо діагностуються, незважаючи на їхній значний вплив на якість життя пацієнта. По-друге, багато немоторних синдромів можуть виникати у продромальному періоді захворювання і передувати розвитку моторних ознак. При цьому привертає увагу, що одними з найперших виникають різні порушення сну [4,5]. Протягом прогресування ХП до 90% пацієнтів відчують ті чи інші нейропсихіатричні порушення, зокрема тривогу, депресію, втому, когнітивні порушення, проблеми зі сном та інші [14].

Дослідження останніх десятиліть показують, що ХП супроводжується значними когнітивними порушеннями, які також мають важливий вплив на

якість життя пацієнтів. Когнітивні порушення при ХП охоплюють широкий спектр функцій [15]. Когнітивні порушення при ХП включають виконавчу дисфункцію, дефіцит пам'яті та візуально-просторові порушення. Ці когнітивні проблеми часто переплітаються з нейропсихіатричними синдромами, такими як депресивний, тривожний та апатичний [16–18]. Когнітивні порушення при ХП зумовлені комплексними нейроанатомічними змінами, що виникають внаслідок прогресуючого дегенеративного процесу. Основні ділянки, які зазнають змін і впливають на когнітивні функції, включають базальні ганглії, префронтальну кору, лімбічну систему, а також інші нейрональні зв'язки та структури, які регулюють когнітивні функції та емоційний стан [19,20].

У пацієнтів з ХП спостерігається порушення виконавчих функцій, зокрема порушення здатності до планування, ухвалення рішень, гнучкості мислення та контролю імпульсів. Ці порушення часто асоціюються з ураженнями префронтальної кори головного мозку. Разом з цим пацієнти з ХП часто стикаються з труднощами в концентрації на завданнях, особливо коли потрібно одночасно виконувати декілька завдань. Порушення пам'яті у пацієнтів із ХП характеризуються переважно дефіцитом відтворення інформації, тоді як впізнавання часто залишається незмінним. Це вказує на специфічний тип порушення, пов'язаний із процедурними аспектами обробки інформації. Уповільнення когнітивних процесів стає помітним на ранніх стадіях ХП і поступово прогресує, що ускладнює виконання завдань, які потребують швидкого реагування. Здатність орієнтуватися в просторі, сприймати та обробляти візуальну інформацію також порушується при ХП, що особливо помітно у пацієнтів на пізніх стадіях захворювання [21,22].

Рівень тяжкості когнітивних порушень варіює у пацієнтів з ХП, залежно від тривалості хвороби та її стадії. Легкі когнітивні порушення спостерігаються у 15-20% пацієнтів на ранніх стадіях ХП. З розвитком хвороби близько 30-40% пацієнтів стикаються з деменцією. Когнітивна дисфункція на ранніх стадіях часто фокусується на виконавчих функціях та увазі, тоді як пам'ять та візуально-просторові навички зазвичай порушуються на більш пізніх стадіях [23,24].

Когнітивні порушення при ХП значно ускладнюють життя пацієнтів. Через втрату виконавчих функцій та проблеми з пам'яттю пацієнти можуть втратити незалежність у виконанні щоденних завдань, таких як управління фінансами, приготування їжі, догляд за собою. Ці обмеження знижують якість життя, сприяють соціальній ізоляції, а також збільшують психологічний стрес, викликаючи у пацієнтів почуття фрустрації та тривоги [25].

Серед нейропсихіатричних ХП важливе місце посідає депресивний синдром, що порушує якість життя пацієнтів. Він зустрічається у 20-40% пацієнтів з ХП, що значно перевищує поширеність у загальній популяції. При цьому депресивний синдром може передувати розвитку моторних ознак у 30% пацієнтів [26,27].

Сучасні наукові дослідження показують, що депресивний синдром може бути як частиною патофізіології ХП, так і реакцією на її симптоми. Етіопатофізіологія депресивного синдрому при ХП незрозуміла і залишається в основному невивченою. Немає єдиної думки щодо того, чи є патофізіологія органічною, реактивною чи комбінацією обох. Депресивний синдром при ХП є досить багатофакторним, гетерогенним та складним, і може виникати внаслідок взаємодії різноманітних психологічних та нейробіологічних факторів [28].

Важливо враховувати, що деякі симптоми ХП можуть маскувати депресивний синдром, що ускладнює його діагностику. Депресивний синдром при ХП може бути пов'язаний з дисфункцією мезокортикальних/префронтальних систем винагороди, мотивації та стресової відповіді. Зміни в дофамінергічних, норадренергічних та серотонінергічних системах також можуть сприяти розвитку депресії. Нейровізуалізаційні дослідження демонструють підвищену активність у префронтальних зонах та знижену функціональну зв'язність між префронтально-лімбічними мережами у депресивних пацієнтів з ХП [29].

Тривожні порушення є однією з основних немоторних ознак ХП, що може суттєво погіршувати якість життя пацієнтів. Дослідження свідчать, що тривожний синдром спостерігається у 30-55% пацієнтів із ХП, набуваючи різних

форм. Тривожний синдром впливає не лише на емоційний стан, але й на моторні функції, погіршуючи основні симптоми захворювання, і може проявлятися різними симптомами, які включають постійне хвилювання, фізичні прояви (серцебиття, підвищене потовиділення, тремор) та страх у певних ситуаціях [30,31].

Тривожний синдром при ХП пов'язаний зі специфічними нейроанатомічними змінами. Ураження базальних гангліїв, особливо чорної субстанції, є основною характеристикою ХП. Ця зона відповідає за регуляцію емоцій через зв'язок з лімбічною системою, яка контролює емоційні реакції. Втрата дофамінових нейронів у базальних гангліях порушує функції регулювання емоцій, що викликає тривожні стани. Ураження мигдалини посилює реакцію страху та тривоги, оскільки остання бере участь у розпізнаванні загроз і регулює відповідь на стресові фактори. Префронтальна кора бере участь у контролі імпульсів, регуляції емоцій та когнітивній оцінці ситуацій. Пошкодження її зв'язків з базальними гангліями та лімбічною системою погіршує здатність пацієнтів раціонально оцінювати ситуації, що викликають стрес. Це сприяє розвитку постійного відчуття тривоги та неспокою [32–35].

Тривожні порушення мають значний вплив на перебіг ХП, погіршуючи як моторні, так і немоторні прояви. Тривожний синдром може призводити до посилення тремору, ригідності та брадикінезії [36]. Пацієнти можуть переживати посилення тремору в соціальних ситуаціях, що ускладнює виконання простих дій, таких як вживання їжі або письмо, і сприяє подальшому розвитку соціальної тривоги. Тривожний синдром може знижувати ефективність медикаментозного лікування. Пацієнти з тривожним синдромом можуть мати непередбачувані реакції на дофамінергічну терапію. Крім того, вони можуть мати труднощі з дотриманням режиму прийому ліків через постійне хвилювання та забудькуватість, зумовлену тривожним синдромом [37,38].

Тривожний синдром ускладнює соціальні контакти, що призводить до соціальної ізоляції. Пацієнти уникають виходу з дому, скорочують взаємодію з оточуючими, що погіршує психоемоційний стан і знижує якість життя.

Тривожний синдром при ХП часто поєднується з депресивним синдромом, що створює замкнене коло, у якому обидва стани підсилюють один одного, що ускладнює ведення активного способу життя і негативно впливає на загальний прогноз ХП [39].

Тривожний синдром включає фізіологічні та когнітивні прояви, і може бути охарактеризований як особистісна та ситуаційна тривожність. Ситуаційна тривожність – це схильність реагувати на тимчасове переживання підвищеного стресу або занепокоєння, яке залежить від обставин або конкретних тригерів. Особистісна тривожність – це більш стійка, стабільна тенденція відчувати тривогу в різних ситуаціях. Це характеристика особистості, а не реакція на конкретні обставини. Особистісна тривожність може призвести до загальної схильності до підвищеної пильності та занепокоєння, що часто призводить до хронічного стресу і впливає на довгострокове психологічне благополуччя. При ХП ця риса може посилювати інші немоторні синдроми, такі як депресивний, а також сприяти погіршенню рухових проявів з часом. Відчуття тривоги впливає не тільки на психічний, але й на фізичний стан пацієнтів. Тривожний синдром може спричиняти підвищений артеріальний тиск, погіршення серцево-судинного стану, збільшуючи ризик інсультів та інших ускладнень, що підвищує смертність серед пацієнтів з ХП [40–42].

У людей з ХП тривожний синдром може виникати у відповідь на певні симптоми або події, наприклад, під час періодів, коли ліки менш ефективні, або в соціальних ситуаціях, коли тремор, дискінезія або труднощі з мовленням можуть бути більш помітними. Фізичні симптоми, такі як тремор або м'язова ригідність, можуть погіршуватися, і, в свою чергу, посилювати відчуття тривоги [43,44]. Когнітивні порушення, які можуть супроводжувати ХП, також можуть посилювати тривожний синдром, особливо в незнайомих або стресових ситуаціях [45]. Поряд з цим ситуаційна тривожність була визначена у якості предиктору когнітивних порушень при ХП. Результативність у низці когнітивних функцій, таких як увага/робоча пам'ять, виконавчі функції, пам'ять і мова були пов'язані з рівнем ситуаційної тривоги, тоді як особистісна

тривожність була предиктором лише для виконавчих функцій [46]. Також особистісна тривожність розглядається у якості фактору ризику розвитку розладу контролю імпульсів у пацієнтів з ХП [47].

Поряд з когнітивними порушеннями, депресивним та тривожним синдромами, у пацієнтів з ХП нерідко зустрічається алекситимія, що характеризується труднощами в ідентифікації та описі емоцій. Дослідження вказують на те, що алекситимія зустрічається у пацієнтів з ХП значно частіше, ніж у здорових осіб. Наприклад, у дослідженні, проведеному в Тунісі, частота алекситимії серед пацієнтів з ХП становила 19,1% і була пов'язана з наявністю порушень сну та важкістю моторних проявів [48]. Інше дослідження виявило, що алекситимія зустрічається у 22% пацієнтів з ХП, що вдвічі більше, ніж у контрольній групі [49].

Алекситимія при ХП часто супроводжується іншими немоторними синдромами, такими як депресивний синдром, апатичний синдром та когнітивні порушення. Відомо, що алекситимія може бути незалежною від депресивного синдрому, але все ж таки пов'язана з ним. Алекситимія також асоціюється з когнітивними порушеннями, зокрема з виконавчими та візуально-просторовими функціями [50–52].

Нейропсихіатричні синдроми загалом відіграють важливу роль при різних моторних підтипах ХП. Пацієнти з нетреморним підтипом зазвичай мають більш виражені нейропсихіатричні синдроми, що може впливати на прогноз клінічного перебігу моторних проявів ХП та якості життя пацієнтів [14,53].

Дослідження показують, що різні моторні підтипи ХП мають різний профіль нейропсихіатричних синдромів. Пацієнти з нетреморним підтипом ХП, який характеризується гіпокінезією, ригідністю, постуральною нестабільністю та порушенням ходи, частіше мають когнітивні порушення, депресивний синдром, апатичний синдром та галюцинації. Це свідчить про те, що нейропсихіатричні синдроми можуть бути тісно пов'язані з певними моторними проявами ХП [54,55].

1.2. Порушення циркадного ритму і сну при хворобі Паркінсона

Останніми роками роль циркадних ритмів у ХП стає все більш очевидною. ХП суттєво впливає на циркадні ритми та структуру сну через нейродегенеративні зміни, зокрема у дофамінергічних нейронах. Це може проявлятися порушеннями якості сну, змінами хронотипу та дисбалансом у регуляції циркадного ритму на молекулярному рівні [56].

Два окремі процеси впливають на 24-годинний цикл сон-неспанья: «схильність до сну» (процес S; також називається «потягом до сну»), гомеостатичний компонент, який визначається безпосередньою історією сну, і циркадний ритм (процес C), керується ендогенним біологічним годинником [57].

Циркадними ритмами керує молекулярний годинник у супрахіазматичному ядрі (SCN), розташованому в передній частині гіпоталамуса, який захоплюється циклом світло-темрява. Молекулярний годинник складається з різних ядерних генів годинника, таких як *clock*, *bmal1*, *per1* і *per2*, *cry1* і *cry2*, що зображено на рис. 1.1.

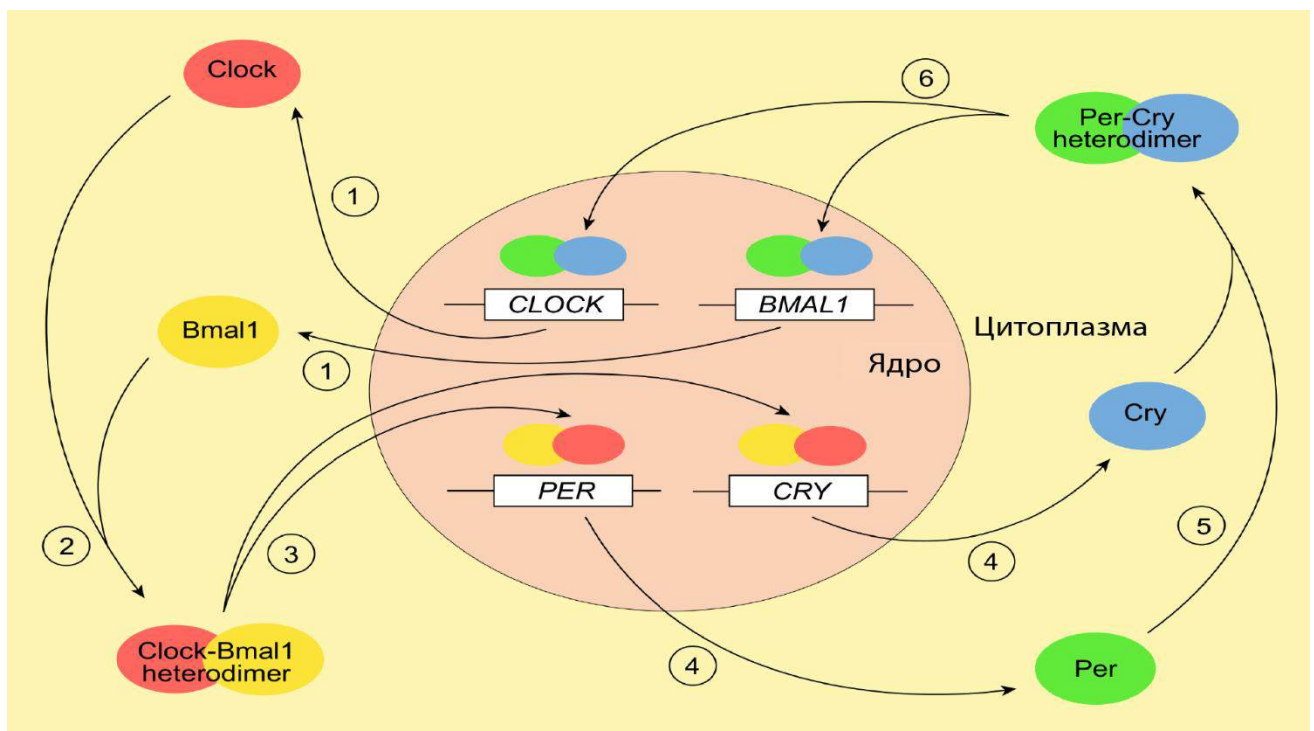


Рисунок 1.1. Взаємозв'язок між генами молекулярного годинника. 1 – CLOCK та BMAL1 кодують білки Clock та Bmal1 відповідно. 2 – Clock та Bmal1

утворюють між собою гетеродимер. 3 – Гетеродимер Clock-Bmal1 повертається в ядро для полегшення транскрипції PER і CRY. 4 – PER і CRY кодують білки Per і Cry відповідно. 5 – Per і Cry утворюють між собою гетеродимер. 6 – Гетеродимер Per-Cry повертається в ядро для інгібування транскрипції генів CLOCK та BMAL1 [58].

Ці гени організовані в петлю зворотного зв'язку транскрипції-трансляції, яка коливається кожні 24 години. Такі молекулярні петлі зворотного зв'язку генерують базові циркадні коливання у мозку та периферичних тканинах. Периферійні годинники координуються та синхронізуються SCN. Хоча початкові дослідження свідчать про зв'язок між ХП і генами молекулярного годинника, їх механічний зв'язок ще не повністю зрозумілий [59,60].

Хоча сон і циркадні ритми змінюються з віком, відомо, що люди з нейродегенеративними захворюваннями відчувають набагато більш серйозну дисфункцію сну і неспання. порушення сну, пов'язані з нейродегенерацією, мають значні несприятливі наслідки для якості життя як пацієнта, так і опікуна. Крім того, дані свідчать про те, що порушення сну є центральним аспектом продромальних проявів нейродегенерації [56,61]. У цій галузі зростає підтримка думки про те, що не тільки циркадна дисфункція та порушення сну є наслідком нейродегенерації, але й що вони також можуть відігравати причинну роль, сприяючи виникненню захворювання та загострюючи його прогресування [62].

Серед розладів сну, які спостерігаються у пацієнтів з ХП найбільш поширеними вважаються інсомнія, розлад поведінки у фазі швидкого сну (RBD), надмірна денна сонливість та синдром обструктивного апное сну (СОАС) [7].

Загальна поширеність безсоння при ХП сягає 44%. Хоча її поява при ХП часто недооцінюється та не діагностується, як продемонстрували кілька останніх досліджень, присвячених цій темі. Разом з цим інсомнія пов'язана з більшою тяжкістю ХП, оскільки в патогенезі інсомнії при ХП лежать різноманітні фактори, зокрема дегенерація центрів регуляції сну, супутня патологія та шкідливий вплив протипаркінсонічних препаратів [63,64].

Сумарна поширеність RBD складає 46%, хоча він рідко зустрічається в загальній популяції (1,06%). RBD – один з найпоширеніших і найбільш характерних розладів сну, пов'язаних із ХП. Цей розлад часто вважається раннім немоторним синдромом ХП, який може виникати за десятиліття до появи моторних ознак. Приблизно 60-80% пацієнтів із RBD у подальшому розвивають нейродегенеративне захворювання, найчастіше ХП або іншу альфа-синуклеїнопатію. Причиною цього є накопичення патологічного альфа-синуклеїну в стовбурі мозку, зокрема в структурах, які регулюють сон [65].

Надмірна денна сонливість визначається як нездатність підтримувати бадьорість і пильність протягом основних періодів неспання протягом дня, що призводить до періодів нестримної потреби у сні або ненавмисних провалів у сонливості або сон. Це одна з ключових загроз для здоров'я при ХП, що вражає 21-76% пацієнтів з ХП з частотою 6% на рік [66]. Важливою особливістю надмірної денної сонливості при ХП, яку необхідно враховувати, є «раптовий початок сну», коли пацієнт раптово засинає під час періодів бездіяльності або низької активності. Про раптовий початок сну повідомляють 1-31% пацієнтів з ХП, і більшість пацієнтів не можуть повністю пригадати цю подію. Однак, багато пацієнтів з ХП можуть не усвідомлювати свою сонливість [67].

Великі дослідження, проведені на невеликих розмірах вибірки, показали, що СОАС має різні показники поширеності у пацієнтів з ХП у різних країнах і складає від 15 до 50% [68]. СОАС викликається повторюваною частковою або повною оклюзією верхніх дихальних шляхів під час сну, що призводить до переривчастої гіпоксії та збудження і часто зустрічається в загальній популяції. ХП може брати участь в патогенезі СОАС через вплив на мускулатуру верхніх дихальних шляхів або вегетативну дисфункцію. Разом з цим повідомлялося, що СОАС демонструє вищу вираженість при нетреморному моторному підтипі [69].

Існує багато патологічних факторів, таких як накопичення альфа-синуклеїну, нейрозапалення, порушення глімфатичної системи та порушення циркадного ритму. Порушення сну є сильним фактором глімфатичної дисфункції, що призводить до зменшення виведення альфа-синуклеїну. Таким

чином, альфа-синуклеїн накопичується в паренхімі до патологічного рівня з подальшим порушенням сну. І навпаки, було показано, що позаклітинний альфа-синуклеїн може індукувати запальну реакцію, яка може призвести до загибелі нейронів і пригнічення нейрогенезу. Глімфатична система функціонує найбільш оптимально для видалення токсичних речовин під час сну, тому порушення сну може бути як вирішальним фактором прогресування ХП, так і фактором ризику [70].

1.3. Вплив розладів циркадного ритму і сну на нейропсихіатричні синдроми

Порушення сну та нейропсихіатричні синдроми можуть виникати на різних стадіях ХП, що значно ускладнює їх діагностику та спричиняє різноманітні взаємодії між цими станами. Так, відомо, що порушення сну можуть посилювати прояви апатії, психозу та когнітивної дисфункції при ХП, а також мають двонаправлений зв'язок з афективними порушеннями, що продемонстровано на рис. 1.2.

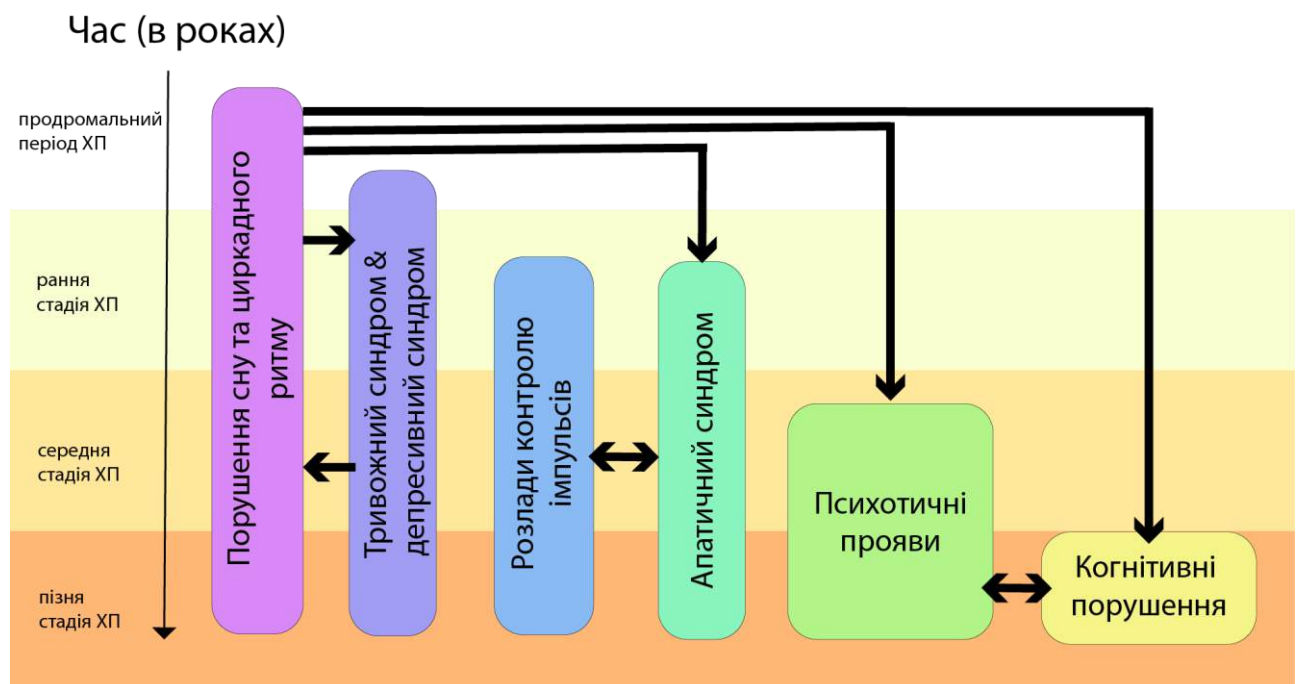


Рисунок 1.2. Етапність розвитку порушень сну та нейропсихіатричних синдромів серед клінічних проявів хвороби Паркінсона [71]

Порушення сну є одними з найбільш поширених синдромів, які виявляються у пацієнтів із депресивним синдромом при ХП. Попри зв'язок між поганою якістю сну у пацієнтів із ХП та зниженням індексів якості життя, які включають фізичні, соціальні та психологічні функції, втручання, спрямовані на покращення якості сну, зустрічаються рідко. Це пояснюється тим, що попередні дослідження щодо ХП, які повідомляли про кореляцію між порушеннями сну та депресивним синдромом, а також між депресією, психічним здоров'ям, сном і якістю життя, базувалися на поперечних дослідженнях, що не включали терапевтичного втручання [72].

Проблеми, пов'язані з регуляцією сну, не є вторинними до самого захворювання; навпаки, вони здебільшого передують депресивним епізодам і можуть тривати протягом ремісії. Логічно, що поліпшення якості сну у пацієнтів із депресивним синдромом вважається важливим шляхом до покращення результатів лікування. Пацієнти із ХП, які повідомляють про короткий загальний час сну, можуть розглядатися як ті, у кого цей показник є як предиктором, так і наслідком тяжкості депресивного синдрому. При цьому цей показник може бути більш вираженим за наявності депресії як супутнього захворювання при ХП [73].

Порушення сну та супутня депресія можуть з'являтися задовго до виникнення моторних симптомів. Існує тісний взаємозв'язок між тривожним синдромом, депресивним синдромом і порушеннями сну з іншими немоторними синдромами, що вимагає мультидисциплінарного підходу до лікування ХП [74]. З одного боку, порушення сну можуть сприяти підсиленню вираженості проявів депресивного синдрому у пацієнтів із ХП. Водночас багато досліджень припускають, що тривожний і депресивний синдроми також пов'язані з поганою якістю сну. У моделі множинної лінійної регресії, проведеної з урахуванням болю, депресія, за якою слідує тривожність, була найбільш значущим предиктором загального бала за шкалою сну при ХП (PDSS-2). Згідно з останніми дослідженнями, підвищувати прояви депресивного синдрому у пацієнтів із ХП може також розвиток синдрому неспокійних ніг (RLS) [75–77].

Хоча співіснування тривожного синдрому, депресивного синдрому та порушення сну є досить поширеною у загальній популяції, дані щодо їх поширеності при ХП обмежені. Існують різні гіпотези щодо взаємозв'язку між безсонням і афективними розладами, які є результатом широкомасштабних досліджень на вибірках пацієнтів без ХП. Згідно з першою гіпотезою, порушенням сну передують депресивному та тривожному синдромам, отже, його можна вважати фактором ризику або продромальною ознакою нейропсихіатричних синдромів. З іншого боку, ці синдроми можуть спричиняти порушення сну [78].

Тривожний синдром може обумовлюватися зниженням якості сну, що, у свою чергу, спричинене RBD. Пацієнти з ХП і RBD мають нестабільності у переходах між неспанням, фазами сну без швидких рухів очей та фазою швидкого сну, що, ймовірно, призводить до погіршення якості сну. Беручи до уваги важливість сну для підтримання адаптивної емоційної регуляції та реактивності, порушення сну є природним фактором ризику, який сприяє виникненню тривожного синдрому [42].

Дослідження також демонструють, що пацієнти з ХП і RBD мають значно вищі рівні проявів тривоги та депресії, порівняно з тими, хто не мав RBD. Пацієнти з RLS демонструють вищі показники вираженості депресивного та тривожного синдромів, гіршу якість сну та більше порушень автономної нервової системи [79,80].

Пацієнти з когнітивною дисфункцією при ХП також мають вищу частоту порушень сну. Загалом, ті, у кого були нейропсихіатричні синдроми (депресивний, тривожний, галюцинації/марення), також страждали від порівняно низької якості сну та часто мали інсомнію. Кращий когнітивний стан пов'язаний із кращою якістю сну і може її прогнозувати [81].

Один мета-аналіз продемонстрував значний вплив сну (або, скоріше, його відсутності) на загальний стан когнітивних функцій, довгострокове вербальне згадування, довгострокове вербальне розпізнавання, переключення, оновлення і

вільне мислення. Крім того, було описано точний зв'язок між порушеннями сну та дефіцитом пам'яті й виконавчих функцій у пацієнтів з ХП [82].

Когнітивні порушення були більш тяжкими у пацієнтів із RBD. Було також описано сильний зв'язок між загальною когнітивною продуктивністю та часом неспання після початку сну, а також кількістю змін фаз сну, що було виміряно при полісомнографії у пацієнтів ХП. За даними багатьох досліджень, пацієнти з ХП та RBD значно частіше мають когнітивні порушення. Пацієнти з ХП та RBD у більшості досліджень показували погані результати в завданнях на увагу/виконавчі функції та зорово-просторові завдання. Крім того, когнітивні порушення пов'язані зі скороченням інтервалу між дебютом RBD та подальшим розвитком ХП, однак сутність цього процесу ще потребує подальшого вивчення [83,84].

RLS при ХП також може бути пов'язаний із когнітивним дефіцитом, при цьому якість сну виступає посередником між цими процесами. Більш виражене погіршення якості сну та тяжчі когнітивні порушення частіше спостерігалися у людей із RLS при ХП, ніж у тих, хто не мав такої коморбідності [85].

Загалом відомо про численні взаємозв'язки між порушеннями сну та різними нейропсихіатричними синдромами при ХП, що відображено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1.

Взаємозв'язок між розладами сну та нейропсихіатричними синдромами при хворобі Паркінсона [71]

Розлад сну	Нейропсихіатричні синдроми		
	Депресивний синдром	Тривожний синдром	Когнітивні порушення
RBD	+	+	+
	двонаправлений	двонаправлений	двонаправлений
RLS	+	+	+
EDS	+	+	+
			двонаправлений

Взаємозв'язок між розладами сну та нейропсихіатричними синдромами
при хворобі Паркінсона [71]

Розлад сну	Нейропсихіатричні синдроми		
	Депресивний синдром	Тривожний синдром	Когнітивні порушення
Інсомнія	+ двонаправлений	+ двонаправлений	+
Розлад циркадного ритму	+	+	+

Примітка. RBD – розлад поведінки у фазі швидкого сну, RLS – синдром неспокійних ніг, EDS – надмірна денна сонливість

Варто зазначити, що найбільш дослідженими є взаємозв'язки між нейропсихіатричними синдромами та RBD. Було виявлено, що RBD може посилювати прояви тривоги, депресії та когнітивних порушень, а надмірна денна сонливість може супроводжувати когнітивні порушення і асоціюється з вираженістю депресивного та тривожного синдромів. Виявлено двосторонній взаємозв'язок інсомнії з депресивним та тривожним синдромами, що також характерно для розладів циркадного ритму. Так, актуальною проблемою постає питання щодо впливу на нейропсихіатричні синдроми сон-орієнтованого лікування пацієнтів з ХП.

1.4. Сучасні методи терапії порушень сну та циркадного ритму при хворобі Паркінсона

Проблеми зі сном є одними з найпоширеніших немоторних ознак при ХП, що значно впливають на якість життя і перебіг хвороби, тому їх адекватний менеджмент відіграє ключову роль у лікуванні. Терапія порушень сну при ХП повинна починатися з навчання гігієні сну та ефективного нефармакологічного

підходу, включаючи поведінкові стратегії та психотерапію. Фармакологічне лікування зазвичай починається з оптимізації медикаментозної терапії основного захворювання, особливо чергування дофамінергічних препаратів. Потім, відповідно до діагностованого типу розладу сну, призначається спеціалізована та персоналізована медикаментозна терапія. Хоча багато препаратів мають певний терапевтичний вплив на порушення сну, загальний ефект лікування в популяції хворих на ХП все ще далекий від задовільного через невідповідність ефекту та різноманітні побічні ефекти [86].

Навчання гігієні сну – це перший крок у терапії порушень сну для пацієнтів з ХП. Його мета – допомогти пацієнтам сформувати здорові звички сну для покращення якості сну. Багато пацієнтів з ХП не мають належних звичок гігієни сну. Дехто може займатися самолікуванням за допомогою алкоголю, щоб викликати сон, а дехто лягає спати занадто пізно і дивиться телевізор або грає з телефоном у ліжку, що, безумовно, вплине на настання нормального сну. Дотримання гігієни сну також необхідне для закріплення фармакологічних ефектів лікування [87].

Серед найпоширеніших розладів сну при ХП провідну роль відіграє інсомнія. Згідно з останніми настановами Європейського товариства дослідження сну інсомнія, незалежно від наявності супутньої патології, яка могла її спричинити, має розглядатися як окреме захворювання, а першою лінією її лікування мають бути нефармакологічні підходи, зокрема когнітивно-поведінкова терапія для інсомнії (КПТ-I) [88]. КПТ-I також рекомендована як терапія першої лінії хронічної інсомнії у літніх людей, а також пропонується пацієнтам з ХП, хоча її ефективність досі потребує подальших досліджень для цих пацієнтів [89].

Терапія яскравим світлом досліджується для лікування розладів циркадного ритму, інсомнії, а також надмірної денної сонливості. Разом з цим повідомлялося, що терапія яскравим світлом зумовлює зменшення депресивних симптомів при ХП [90,91]. Враховуючи обмежений доступ до КПТ-I та недостатню кількість доказів щодо ефективності медикаментозного лікування

інсомнії при ХП, терапія яскравим світлом – це альтернативне практичне немедикаментозне лікування розладів сну, включаючи розлади циркадного ритму та інсомнію. Терапія яскравим світлом базується на тому, що світло є основним зовнішнім орієнтиром (zeitgeber), який синхронізує циркадні ритми через вплив на SCN. Її застосування ґрунтується на правилі Ашофа, що є емпіричним законом хронобіології. Згідно з цим правилом чим довший період освітлення (світловий день), тим коротший циркадний ритм (фаза сну зміщується на більш ранній час), і відповідно чим коротший період освітлення, тим довший циркадний ритм (фаза сну зміщується на пізніший час). Для терапії яскравим світлом використовують світло інтенсивністю 2500-10 000 люкс (оптимально – 10 000 люкс). Менша інтенсивність вимагає довшої експозиції. Оптимальний діапазон 450–480 нм (синє світло) – найбільш ефективний для стимуляції меланопсину у гангліозних клітинах сітківки. Біле світло з додатковою синьою складовою часто використовується у світлотерапевтичних лампах. Відстань від джерела світла має складати 30-60 см від обличчя для ламп із 10 000 люкс. Стандартний час експозиції – 30-60 хвилин щоранку (залежно від інтенсивності лампи). Ранкове використання (06:00-09:00) зміщує циркадний ритм на більш ранній час (корисно при затримці сну, депресії). Вечірнє використання зміщує циркадний ритм на більш пізній час (рідко використовується, може утруднювати засинання) [92].

Два тижні експозиції білим світлом помітно покращували брадикінезію, ригідність, збудження, дискінезію, настрій, сон, себорею та апетит у пацієнтів з ХП [93]. Крім того, терапія яскравим світлом ефективно покращувала сон у пацієнтів із ХП, які отримували дофамінергічну терапію через зсув циркадної фази [94]. Однак існує певна неузгодженість щодо рекомендацій даного методу через відмінності в яскравості та тривалості експозиції в різних дослідженнях у пацієнтів з ХП [95].

Доведено, що фізичні вправи також покращують як суб'єктивні, так і об'єктивні показники інсомнії у пацієнтів з ХП. Систематичний огляд і мета-аналіз впливу фізичних вправ на сон при ХП продемонстрував, що вони

позитивно впливають на суб'єктивну якість сну. Дослідження впливу фізичних вправ на суб'єктивну оцінку якості сну виявили помірний або великий розмір ефекту [96]. Разом з цим одне дослідження, яке використовувало об'єктивні показники сну, показало великий розмір ефекту фізичних вправ на різні маркери якості сну, такі як ефективність сну, час пробудження після початку сну та загальний час сну [97]. Різні техніки фізичних вправ продемонстрували позитивний вплив на порушення сну при ХП. Тренування з прогресуючим опором може одночасно покращити безсоння та м'язову силу при ХП [98]. Існує також повідомлення про переваги мультидисциплінарного інтенсивного реабілітаційного лікування при порушеннях сну при ХП, яке включало широкий спектр вправ, таких як аеробні вправи, техніки релаксації, розтягування, вправи на стабілометричній платформі з акцентом на рівновагу і ходу, ерготерапію, логопедичну терапію, гідротерапію і навчання ходьбі з роботизованою підтримкою. Пацієнти з ХП, які пройшли таку терапію, показали значне покращення загальної якості сну порівняно з тими, хто перебував на фармакологічній терапії без реабілітації [99].

Попри наявні докази щодо ефективності нефармакологічних підходів до лікування порушень сну при ХП, фармакологічне лікування займає провідну роль в призначеннях лікарів, що обумовлено економічними, соціальними та регіональними аспектами.

На сьогодні активно вивчаються можливості застосування мелатоніну, його синтетичних похідних та агоністів мелатонінових рецепторів для лікування порушень сну при ХП. У пацієнтів з ХП інсомнія проявляється не лише як труднощі із засинанням, а й як труднощі із підтримкою сну, що проявляється фрагментацією сну. Досвід застосування мелатоніну у пацієнтів з ХП вказує на те, що він може покращувати якість сну [100]. Мета-аналіз продемонстрував ефективність мелатоніну при ХП відносно суб'єктивних та об'єктивних сомнологічних показників у дозах від 2 до 50 мг [11]. Мета-аналіз показав, що мелатонін у дозах ≥ 10 мг/добу протягом щонайменше 12 тижнів у формах з негайним вивільненням значно покращує рухові симптоми та порушення сну

при ХП [101]. Дослідження на тваринних моделях показують, що 40-100 мг/добу можуть бути ефективними для уповільнення нейродегенерації, але такі високі дози рідко використовуються в клініці [102]. Разом з цим хронобіотичний ефект спостерігався при застосуванні мелатоніну в дозі 3 мг/добу перед сном без впливу на моторні прояви ХП. Доза мелатоніну 3 мг вважається оптимальною, оскільки дозволяє уникнути таких побічних ефектів, як надмірна денна сонливість і дисбаланс циркадних ритмів, які спостерігаються при вищих дозах мелатоніну [103]. Таким чином ефект від покращення якості сну на інші немоторні синдроми ХП може бути оцінений саме при використанні такої дози впродовж щонайменше 4 тижнів.

Низькі дози докsepіну, трициклічного антидепресанту, схвалені для лікування інсомнії у дорослих і також можуть бути корисні пацієнтам із хворобою ХП. Однак необхідний ретельний моніторинг через можливість антихолінергічних побічних ефектів [104].

Використання агоністів бензодіазепінових рецепторів, таких як золпідем та есзопіклон, не рекомендується у літніх людей через ризик надмірної седації та падінь, і їх слід з обережністю призначати пацієнтам з ХП з цих причин, а також через ризик розвитку складна поведінка, пов'язана зі сном. Досвід застосування золпідему у пацієнтів із хворобою хвороби дуже обмежений. Робоча група MDS з лікування немоторних синдромів при ХП не знайшла достатніх доказів для есзопіклону, але перерахувала його як можливо корисний для інсомнії при ХП [2].

Клінічні настанови UpToDate не радять використовувати безрецептурні снодійні засоби, що містять дифенгідраміні та інші антигістамінні препарати, оскільки пацієнти з ХП мають підвищений ризик антихолінергічних побічних ефектів, а також загострення RLS. Седативні антидепресанти, такі як тразодон і міртазапін, також несуть ризик антихолінергічних побічних ефектів, але можуть бути корисними за умови ретельного моніторингу, коли наявні супутні нейропсихіатричні синдроми [105].

Для лікування RBD гайдлайн Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE) рекомендує використовувати клоназепам або мелатонін негайного вивільнення [106]. Клоназепам часто використовують як медикаментозне лікування першої лінії. Існує мінімальна зареєстрована толерантність до дозування або зловживання ліками, пов'язана з використанням клоназепаму для лікування RBD, але прийом цього препарату пов'язаний з частішими падіннями, когнітивними порушеннями та погіршенням обструктивного апное [107].

Мелатонін – це лікування з більш сприятливим профілем побічних ефектів: найпоширеніші побічні ефекти – головний біль і ранкова сонливість – менш потенційно шкідливі, ніж ті, що пов'язані з клоназепамом [108]. Останній консенсус Французького товариства медицини та дослідження сну заявляє, що з огляду на гарний профіль переносимості/ефективності мелатоніну його слід використовувати як першу лінію у лікуванні RBD при ХП [109].

Одним з найбільш складних для менеджменту немоторних синдромів ХП, пов'язаних з системою регуляції сну та циркадного ритму, залишається надмірна денна сонливість. Згідно з рекомендаціями Американської академії медицини сну (AASM) 2021 р. для лікування цього стану рекомендуються модафініл або оксидат натрію, обидва з яких станом на грудень 2024 року недоступні в Україні. В Сполучених штатах Америки (США) модафініл підлягає суворому контролю за обігом через можливість зловживання ним або виникнення залежності. AASM рекомендує використовувати його для гіперсомнії, спричиненої ХП, з обережністю через можливі побічні ефекти у вигляді безсоння, нудоти, діареї, головного болю і сухості у роті. Натрію гідроксибутират є депресантом центральної нервової системи та може спричинити пригнічення дихання. Зловживання нелегальним натрію гідроксибутиратом пов'язане з судомою, пригніченням дихання, порушенням свідомості, комою та смертю, особливо якщо використовується в поєднанні з іншими депресантами центральної нервової системи (ЦНС), такими як алкоголь і седативні препарати. Серед поширених побічних ефектів були різні порушення сну, нудота, запаморочення,

головний біль. Попри це баланс між бажаними та небажаними ефектами на користь модафінілу та 4-гідроксибутирату натрію для лікування вторинної гіперсомнії внаслідок ХП, оскільки вони продемонстрували значне зменшення денної сонливості, підвищення загальної якості життя та продуктивності пацієнтів [110].

Лікування RLS у пацієнтів з ХП не оцінювалося в контрольованих дослідженнях. Дофамінергічні агоністи довели свою ефективність при RLS. Щоб запобігти аугментації, що може посилювати симптоми RLS слід надавати перевагу пролонгованим формам дофамінових агоністів, а не короткотривалим. Як альтернатива, корисними є $\alpha 2\delta$ -ліганди (прегабалін 150-450 мг/добу; габапентин 900-2400 мг/добу; енакарбіл 600-1800 мг/добу) [111]. Пацієнти також можуть отримати тимчасове полегшення, розтираючи або масажуючи уражені кінцівки, купаючись у гарячій або холодній воді, займаючись фізичною активністю або відволікаючись за допомогою розумових вправ (наприклад, читання цікавої книги на початку симптомів) [112].

Наявність СОАС може призвести до денної сонливості, втоми та когнітивних розладів, які є частими проблемами, з якими стикаються пацієнти з ХП через саму хворобу або ліки, що використовуються для її лікування. Золотим стандартом лікування СОАС є постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP). Було показано, що використання CPAP для СОАС при ХП значно покращує об'єктивні показники, такі як індекс апное/гіпноє та нічну оксигенацію. Крім того, денна сонливість також значно покращилася в цій популяції [113]. Однак тривале використання CPAP може бути складним у цій групі через рухові та когнітивні проблеми, при цьому соціально-економічний статус може впливати на показники прихильності до лікування [114]. Тим не менш, слід звернути увагу на дотримання режиму CPAP у пацієнтів із ХП та СОАС, оскільки це може допомогти впоратися з денною сонливістю, а також знизити ризик інших супутніх захворювань.

Таким чином найбільш прийнятними для застосування в клінічній практиці на сьогодні виглядають нефармакологічні терапевтичні підходи,

зокрема навчання гігієні сну та психотерапія, а також застосування мелатоніну у якості першої лінії для лікування порушень сну при ХП.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Shkodina AD, Tan SC, Hasan MM, Abdelgawad M, Chopra H, Bilal M, et al. Roles of clock genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. Ageing Res Rev. 2022;74:101554. DOI:10.1016/j.arr.2021.101554 (Scopus, Q1) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів)*
2. Shkodina AD, Iengalychev TR, Tarianyk KA, Boiko DI, Lytvynenko NI, Skrypnikov AM. Relationship between Sleep Disorders and Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: A narrative Review. Acta facultatis medicae Naissensis. 2022; 39(3):259-274. DOI:10.5937/afmnai39-33652 (Scopus, Q4) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів)*
3. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124029. Наукова ілюстрація «Роль генів циркадного годинника у патогенезі хвороби Паркінсона» / А. Д. Шкодінa, Д. І. Бойко, К. А. Таряник. – Дата реєстрації 21.02.2024.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів

Для виконання наукового завдання було обрано дизайн змішаного клінічного дослідження на базі Центру для пацієнтів із хворобою Паркінсона та іншими нейродегенеративними захворюваннями, що створений на базі кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету та комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» протягом 2020-2023 рр., що складалося з 2-х етапів: 1-й етап – скринінг пацієнтів та крос-секційне дослідження особливостей нейропсихіатричних синдромів та розладів сну і циркадного ритму у пацієнтів з ХП, 2-й етап – моноцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження в паралельних групах щодо оцінки ефективності комплексного підходу сон-орієнтованої терапії.

На початку дослідження включало 76 пацієнтів з клінічним діагнозом ХП, з яких 5 вийшли з нього за власним бажанням, а 7 було виключено за рішенням лікаря-дослідника. Для визначення параметрів у загальній популяції було набрано контрольну групу, що складалася з 30 добровольців, які не мали ознак ураження ЦНС та інших критеріїв виключення і були репрезентативні за статтю та віком. Всі етапи дослідження було проведено за участю 64 пацієнтів з ХП та 30 осіб контрольної групи.

Проведення дослідження схвалено комітетом біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол №219 від 21.09.2023 р.) та проведено з дотриманням принципів Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP), Етичного Кодексу ученого України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Усі хворі надали письмову інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Критеріями включення у дослідження були клінічно підтверджена ХП із стадією за Хеном та Яром <4, тривалість захворювання більше 1 року, вік від 45 до 89 років, лікування шляхом леводопа-терапії.

Критерії виключення:

- вірогідна ХП;
- супутні соматичні чи психічні захворювання в стадії декомпенсації, гострі респіраторні захворювання, захворювання слизової оболонки порожнини рота;
- вік до 45 років чи 90 років і старше;
- інші нейродегенеративні ураження ЦНС;
- вторинний паркінсонізм внаслідок вживання ліків, судинних уражень, пухлин чи травм;
- клінічні ознаки атипового паркінсонізму (деменції з тількими Леві, прогресивного над'ядерного паралізу, кортикобазальної дегенерації чи множинної системної атрофії);
- прийом медикаментів, що впливають на сон, антидепресантів, анксиолітиків, нейролептиків.

ХП верифікували згідно з рекомендаціями MDS [115]. Спочатку підтверджували синдром паркінсонізму, за наявності брадикінезії та тремору спокою та/або м'язової ригідності. Клінічно підтверджену ХП визначали при відсутності абсолютних критеріїв виключення, наявності принаймні 2 допоміжних критеріїв та відсутності так званих «червоних прапорців».

Допоміжні критерії:

1. Суттєва позитивна відповідь на дофамінергічну терапію. Під час початкового лікування пацієнт повертався до нормального або майже нормального функціонування. У випадку відсутності реєстрації суттєвої первинної реакції, суттєву відповідь можна класифікувати як:

а) значне покращення зі збільшенням дози або значне погіршення зі зменшенням дози – зміна показників шкали UPDRS-III більш ніж на 30% після зміни лікування;

б) однозначні та помітні коливання ввімкнення/вимкнення, які в певний момент повинні включати передбачуване виснаження кінця дози.

2. Присутність індукованої леводопою дискінезії.

3. Тремтіння кінцівок в стані спокою, задокументоване при клінічному обстеженні (в минулому або при поточному обстеженні).

4. Наявність або втрати нюху, або серцевої симпатичної денервації при скінтиграфії з метил-йод-бензил-гуанідином.

Критерії абсолютного виключення:

1. Безсумнівні симптоми ураження мозочка, такі як мозочкова атаксія ходи, атаксія кінцівок або специфічні окорухові порушення.

2. Низхідний вертикальний над'ядерний параліч погляду або вибіркове уповільнення низхідних вертикальних саккад.

3. Діагностика ймовірного поведінкового варіанту лобно-скроневої деменції або первинної прогресуючої афазії, визначеної відповідно до консенсусних критеріїв у перші 5 років захворювання.

4. Паркінсонізм нижньої половини тіла більше 3 років.

5. Лікування блокатором дофамінових рецепторів або дофаміноруйнівним агентом за дозою та часом відповідає паркінсонізму, викликаному лікарськими засобами.

6. Відсутність помітної реакції на високі дози леводопи.

7. Чітка втрата кортикальних сенсорних функцій (графестезія, стереогноз з інтактними первинними сенсорними модальностями), чітка ідеомоторна апраксія кінцівок або прогресуюча афазія.

8. Нормальні результати функціональної нейровізуалізації пресинаптичної дофамінергічної системи.

9. Дані про альтернативний стан, який викликає паркінсонізм і правдоподібно пов'язаний із симптомами пацієнта, або думка експерта, який

проводить оцінку на підставі повноцінної діагностики, що альтернативний синдром є більш вірогідним, ніж ХП.

«Червоні прапорці»:

1. Швидке прогресування порушення ходи, що вимагає регулярного використання інвалідного візка протягом 5 років від початку захворювання.

2. Повна відсутність прогресування рухових симптомів або інших ознак протягом 5 і більше років, якщо стабільний стан не пов'язаний з лікуванням.

3. Рання бульбарна дисфункція: важка дисфонія або дизартрія або важка дисфагія протягом перших 5 років.

4. Інспіраторна дихальна дисфункція: або денний, або нічний інспіраторний стридор, або часті інспіраторні зітхання.

5. Важка вегетативна недостатність у перші 5 років захворювання:

а) ортостатична гіпотензія – падіння артеріального тиску щонайменше на 30 мм рт. ст. систолічного або 15 мм рт. ст. діастолічного після 3 хв стояння;

б) затримка сечі або нетримання сечі в перші 5 років захворювання (за винятком тривалого або незначного стрес-нетримання сечі у жінок), зокрема у чоловіків затримка сечі не повинна бути пов'язана із захворюваннями передміхурової залози, а повинна бути пов'язана з еректильною дисфункцією.

6. Повторне (>1 /рік) падіння через порушення балансу протягом 3 років від початку захворювання.

7. Непропорційний антероколіс (дистонічний) або контрактура суглобів кистей або стоп протягом перших 10 років.

8. Відсутність будь-якого із загальних немоторних синдромів захворювання, незважаючи на 5 років тривалості захворювання (дисфункція сну, вегетативна дисфункція, гіпосмія або психічна дисфункція).

9. Не зумовлені іншими станами ознаки ураження пірамідного тракту, що визначаються як пірамідна недостатність або чітка патологічна гіперрефлексія (за винятком легкої рефлексорної асиметрії та ізольованої розгинальної підшовної реакції).

10. Двосторонній симетричний паркінсонізм без переважання якоїсь сторони, що підтверджується при об'єктивному обстеженні.

Усі пацієнти з ХП на момент включення в дослідження отримували лікування препаратами леводопи протягом не менше 1 року. Протягом 2-го етапу дослідження пацієнти приймали препарат леводопи/карбідопи 250/25 мг по ½ табл. (125/12,5 мг) 4 рази на день о 8:00, 12:00, 16:00 та 20:00, тобто через 1 годину після прийому їжі. Таким чином добова доза леводопи/карбідопи складала 500/50 мг.

На 1-у етапі під час ініціального візиту дослідження пацієнтів було ознайомлено з умовами проведення дослідження та отримано інформовану згоду на участь, призначено ведення щоденника сну протягом не менше 7 днів в період до наступного візиту. Протягом другого візиту, що відбувався на 8-10 добу було зібрано соціально-демографічні, анамнестичні дані, проведено клінічну оцінку з визначенням моторного підтипу ХП, нейропсихологічне тестування та вимірювання показників стану системи сну та циркадного ритму. Усім пацієнтам проводили забір букального епітелію для проведення генетичних досліджень о 7:00 та 21:00.

Моторний підтип ХП визначали за методом Стебіна [116], який полягає у розрахунку коефіцієнта Стебіна за сумою балів Уніфікованої шкали оцінки ХП (UPDRS):

$$\text{Індекс Стебіна} = \frac{\text{питання №16} + \Sigma \text{питання №20–21} \div 8}{\Sigma \text{питання №13–15} + \Sigma \text{питання №29–30} \div 5} (1)$$

Індекс Стебіна >1,5 відповідає підтипу ХП з переважанням тремору, від 1,0 до 1,5 – змішаному, а <1,0 – підтипу з переважанням постуральної нестабільності та розладів ходи. За рекомендаціями Янковича та співавторів [117] пацієнтів зі змішаним підтипом та підтипом з переважанням тремору, тобто пацієнтів серед яких не відмічалось переважання постуральної нестабільності та розладів ходи, об'єднували в 1 групу.

Обстежених пацієнтів було розподілено на 3 групи відповідно до моторного підтипу ХП:

група 1 ($n = 38$ осіб) – пацієнти з підтипом ХП з переважанням постуральної нестабільності та розладів ходи (PIGD);

група 2 ($n = 26$ осіб) – пацієнти з підтипом ХП з переважанням тремору або зі змішаним підтипом (не-PIGD);

контрольна група ($n = 30$ осіб) – умовно здорові особи, що не мали ураження ЦНС.

На підставі обстеження пацієнтів протягом візиту 2 нами було виявлено 34 пацієнта з ХП та поганою якістю сну. Враховуючи літературні дані щодо динаміки якості сну протягом медикаментозного лікування дофамінергічними препаратами, ми припускаємо збереження поганої якості сну у щонайменше 70% пацієнтів протягом 1 місяця з моменту обстеження за умови дотримання правил гігієни сну.

Потужність дослідження та відповідність об'єму отриманої вибірки розраховували за допомогою онлайн-інструменту ClinCalc (<https://www.clincalc.com>). Нами зроблено припущення про збереження поганої якості сну у 20% пацієнтів після проведення комплексної сон-орієнтованої терапії з використанням правил гігієни сну та мелатоніну. За умови помилки I роду $\alpha = 0,05$ та співвідношення кількості пацієнтів у досліджуваних групах – 1:1 при обсязі вихідної вибірки 34 пацієнта (по 17 у кожній групі) при обраному критичному значенні ефективності за умови його досягнення, потужність дослідження складатиме 86,9%, тобто помилка II роду $\beta = 0,131$.

Для оцінки ефективності сон-орієнтованої терапії щодо полегшення нейропсихіатричних синдромів шляхом комплексного підходу було сформовано наступні групи:

група 1а ($n = 17$ особи) – пацієнти з ХП, що дотримувались правил гігієни сну та отримували хронотерапію;

група 1б ($n = 17$ особи) – пацієнти з ХП, що дотримувались правил гігієни сну та не приймали будь-яких ліків для покращення сну.

Для корекції немоторних проявів нами обрано сон-орієнтовану терапію, яка проводилася шляхом комплексного підходу, що включав гігієну сну та

хронотерапію. Гігієна сну спрямована на вироблення поведінки, що сприяє гарній якості сну. Усім обстежуваним пацієнтам надавалися наступні рекомендації, а також «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну», яка наведена у додатку 2:

- за 3-4 години до сну уникати вживання їжі, кави та чаю;
- за 2 години до сну: зменшити розумову активність, уникати використання гаджетів;
- під час сну: подбати про захист від шуму та світла (наприклад, маска для сну), забезпечити комфортний сон (зручні постіль та одяг, оптимальна температури в кімнаті для сну 16-18°C);
- щодня: дотримуватися режиму сну-неспання (оптимальним є сон з 22:00 до 6:00), чіткого режиму прийомів їжі, ліків та фізичної активності протягом доби, використовувати ліжко тільки для сну.

Хронотерапевтичні заходи полягали у призначенні мелатоніну по 1 таблетці у дозі 3 мг («Віта-Мелатонін», виробництва «АТ «Київський вітамінний завод», Україна) о 21:30 (за 30 хв до відходу до сну), що згідно з клінічними настановами [118] відповідало 7-8 годинам до бажаного часу прокидання, яке було зумовлено схемою прийому леводопи.

На 2-му етапі через 1 місяць після проходження сон-орієнтованої терапії пацієнтам обох груп було проведено клінічну оцінку основного захворювання, аналіз хронотипу та добового функціонування, стану когнітивної та афективної сфер, визначення якості життя.

2.2 Методи дослідження

2.2.1. Клінічні методи дослідження

Оцінку клінічних проявів ХП проводили за UPDRS [119], яка складається з 4 частин. Частина 1 (UPDRS-I) описує немоторні аспекти повсякденного життя, а саме мислення, поведінку та інтелект і містить 4 твердження щодо порушень

інтелекту, когнітивних функцій, депресії та мотивації. У частині 2 (UPDRS-II) містяться 13 моторних аспектів повсякденної активності (мовлення, слиновиділення, ковтання, почерк, нарізання продуктів, одягання, гігієна, перевертання в ліжку, падіння, застигання при ході, хода, тремор та сенсорні симптоми), а в частині 3 (UPDRS-III) – 13 компонентів рухової активності, що оцінюються у стані “включення” (мовлення, вираз обличчя, тремор спокою, тремор дії, ригідність, проба з постукуванням пальців, проба з рухами кистей рук, проба зі швидкими поперединними рухами кистями, проба зі швидким вставанням, проба рухливості ніг, постава, хода, проба на постуральну нестабільність, брадикінезія). Ці параметри оцінюються за тяжкістю від 0 до 4, де 0 – відсутність порушення, 1 – дуже легкий, 2 – легкий, 3 – помірний та 4 – тяжкий, а потім підраховується сума балів за кожною частиною окремо. Частина 4 (UPDRS-IV) дозволяє оцінити ускладнення леводопотерапії за останні 7 днів, зокрема дискінезії, клінічні флуктуації та інші (анорексія, розлади сну, ортостаз). Відповіді на запитання оцінюються як 1 бал – “так”, 0 балів – “ні”. Загальний бал UPDRS вираховується як сума балів усіх частин і перебуває в межах від 0 до 147, де більший бал відповідає більш тяжкому перебігу.

Для ХП як для хронічного захворювання характерно прогресування та виділення ступенів тяжкості або стадій, які визначають за шкалою Хен-Яра в модифікації O. Lindvall [120]:

- 0 – немає ознак захворювання;
- 1 – однобічні прояви паркінсонічного синдрому;
- 1,5 – однобічні прояви паркінсонічного синдрому з ураженням аксіальної мускулатури;
- 2 – двобічні прояви без постуральної нестабільності;
- 2,5 – двобічні прояви з постуральною нестабільністю, яку пацієнт здатний долати;
- 3 – легкі та помірні двобічні симптоми; пацієнт зберігає незалежність в побуті; пацієнт не може долати викликану в пул-тесті ретропульсію;

4 – виражені симптоми, але пацієнт може вставати і ходити без сторонньої допомоги в певні дні або години;

5 – без сторонньої допомоги пацієнт прикутий до ліжка або інвалідного візка.

2.2.2. Методи аналізу стану когнітивної та афективної сфер

Стан когнітивних функцій оцінювали за результатами МоСА, яка вважається найбільш чутливою для скринінгу когнітивних порушень в осіб з ХП [121,122]. За даною шкалою вивчаються зорово-конструктивні навички (0-5 балів), мова (0-3 балів), пам'ять та віддалене відтворення (0-5 балів), увага (0-6 балів), називання (0-3 балів), абстрактність мислення (0-2 бали) та орієнтація (0-6 балів). Загалом максимальна сума балів складає 30, причому <26 балів відповідає наявності когнітивних розладів [121].

У ході дослідження використовували опитувальник депресії BDI-II. Він складається з 21 твердження, за якими рівень відповідності своїм переживанням за останні 2 тижні пацієнт оцінює за шкалою від 0 до 3. Виділяють 2 субшкали: когнітивно-афективних (1-13 питань) та соматичних (14-21 питання) проявів. Загальний бал може складати від 0 до 63 балів, причому 0-13 – це відсутність депресивного синдрому, 14-19 – легкий депресивний синдром, 20-28 – помірний депресивний синдром, 29-63 – виражений депресивний синдром [123].

Рівень тривожності визначали за методикою Спілбергера-Ханіна (STAI), яка дозволяє оцінювати тривожний синдром і як особистісну рису, і як реакцію на поточні події. Вона складається з двох шкал – ситуаційної та особистісної тривоги. Кожна шкала містить 20 запитань, відповіді на які містять частоту виявлення у пацієнта зазначеного твердження за шкалою Лайкерта від 1 балу (ніколи) до 4 балів (дуже часто). Особистісна тривожність означає мотив та набуту поведінкову позицію, яка змушує людину сприймати об'єктивно безпечні речі як джерело небезпеки, тобто реагувати тривогою, що не відповідає за силою реальним умовам. Ситуаційна тривожність характеризує стан людини в момент огляду, що виникає у якості емоційної реакції на екстремальну чи стресову

ситуацію, може різнитися за інтенсивністю та динамічно змінюватися [124]. Сума балів за кожною шкалою варіює від 20 до 80, поряд з цим більші значення відповідають більш вираженому синдрому тривожності. Прийнято вважати, що <30 балів – це низький, 31-45 балів – середній, >45 балів - високий рівень тривожності [125].

Для оцінки емоційних розладів ми обрали алекситимію. Її вивчали за скороченою версією Торонтської шкали алекситимії (TAS-20R). Бланк опитувальника містить 20 запитань, які стосуються емоційного стану пацієнта, відповіді на які містять ступінь узгодженості твердження з особистістю респондента за шкалою Лайкерта від 1 балу (зовсім не погоджуюсь) до 5 балів (абсолютно погоджуюсь) [126]. Нами було проаналізовано загальний рівень алекситимії, який інтерпретується як високий рівень, коли загальна сума балів складає понад 61 бал, як підвищений – понад 51 бал і нормальний – 50 балів і менше. Ми також оцінювали компоненти алекситимії, а саме “труднощі ідентифікації емоцій”, “труднощі диференціації емоцій” та “зовнішньо орієнтоване мислення” [127].

2.2.3. Методи оцінки хронотипу та добового функціонування

Хронотипові особливості аналізували за Мюнхенським опитувальником хронотипу (MCTQ) за допомогою підрахунку наступних показників: початок сну, час прокидання, тривалість сну, середина сну, середня тижнева тривалість сну, хронотип, тижневий дефіцит сну для працюючих), відносний джетлаг (для працюючих) та середньотижнева світлова експозиція. Усі зазначені параметри вимірювалися у годинах та хвилинах і конвертувалися у частки від одиниці для статистичної обробки. Визначення хронотипу проводили наступним чином: час середини сну раніше 03:22 відповідав ранковому хронотипу, між 3:23 та 5:18 – індіферентному, а пізніше 5:18 – вечірньому [128].

Оцінка добового функціонування включала аналіз якості сну, порушень сну та ступінь денної сонливості. Для визначення якості сну використовували Пітсбургський індекс якості сну (PSQI), що містить 19 запитань. Відповіді

ранжуються від 0 до 3 та складаються у 7 компонент: С1 – суб’єктивна якість сну, С2 – латентність сну, С3 – тривалість сну, С4 – ефективність сну, С5 – порушення сну, С6 – вживання снодійних препаратів, С7 – денна дисфункція. Результати опитувальника аналізувалися у якості профіля пацієнта за наступними параметрами: ефективність сну (с використанням параметрів С3 та С4), суб’єктивна якість сну (С1, С2 та С6) і щоденні розлади (С5 та С7). Загальний індекс вираховували як суму балів усіх компонент, що варіювала від 0 до 21 бала, де сума більше 5 балів відповідала поганій якості сну. Поряд з цим більші значення вказували на гіршу якість сну і навпаки [129–131].

Рівень денної сонливості визначали за шкалою сонливості Епворта (ESS), яка дає можливість оцінити рівень денної сонливості і складається з 8 тверджень, які описують ситуації, в яких пацієнт міг би заснути. Хворий має оцінити імовірність сну в таких умовах від 0 до 3, де 0 – ніколи б не було сонливості, а 3 – висока ймовірність сонливості. Діапазон можливих значень складає від 0 до 24 балів і відповідає тим більш вираженому рівню денної сонливості, чим він вищий. Патологічну денну сонливість діагностували у пацієнтів при сумі балів більше 10 [132,133].

2.2.4. Метод оцінки якості життя

Якість життя пацієнтів оцінювали за опитувальником якості життя при ХП (PDQ-39), що містить 39 запитань, які об’єднуються в наступні субшкали: мобільність (1-10), повсякденна активність (11-17), емоційне благополуччя (17-22), стигма (23-26), соціальна підтримка (27-29), когніція (30-33), комунікація (34-36) та дискомфорт у тілі (37-39). На кожне питання пацієнт дає відповідь, зазначаючи частоту виникнення даного симптому, коли 0 – ніколи, 1 – рідко, 2 – інколи, 3 – часто та 4 – дуже часто. Значення субшкали вираховується за формулою:

$$\text{"субшкала"} = \frac{\text{сума балів відповідних запитань}}{\text{максимальна сума балів відповідних запитань}} \times 100$$

Загальний бал шкали розраховується як сумарний індекс ХП (PDSI), який розраховується як сума усіх субшкал поділена на 8. PDSI може варіювати від 0 до 19,5 балів. Чим менше його значення, тим кращий рівень життя хворого [134].

2.2.5. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Визначення експресії генів *bmal1* та *per2* проводили в зразках букального епітелію, забір якого проводився за допомогою спеціальних дентальних щіточок на 2-му візиті. Зразки збиралися перед сном о 21:00 та після сну натщесерце о 7:00. Легке згинання пластикового тримача дентальної щітки забезпечувало щільний контакт зі слизовою оболонкою та створення бічного тиску на неї. Збір зразків проводили круговими рухами щітки протягом 10 с в одному напрямку з одночасним натисканням на слизову оболонку щоки з униканням значних подразнень і кровотеч.

Після цього щіточка з біологічним матеріалом відразу занурювалася в стабілізуючий розчин RNAlater™ Stabilization Solution Invitrogen™ (ThermoFisher, США) для збереження РНК від руйнації. Подальше зберігання зразків букального епітелію до моменту проведення дослідження проводилося при -20 °С.

Визначення експресії генів *bmal1* та *per2* у зразках букального епітелію проведено на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету.

Тотальну РНК виділяли з біологічного зразка за допомогою набору реагентів для виділення та очищення РНК GeneJET RNA Purification Kit, Thermo Scientific™ (ThermoFisher, США). Для отримання кДНК використовували набір реагентів для проведення реакції зворотної транскрипції QuantiTect Reverse Transcription Kit (QIAGEN, Німеччина). Рівень експресії мРНК генів *bmal1* та *per2* у зразках букального епітелію визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу» (ПЛР-РЧ). ПЛР-РЧ проводили на приладі CFX96™ Real-Time PCR Detection System (Biorad, США) з використанням

набору реагентів QuantiTect SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, Німеччина). Послідовність прямих та зворотніх специфічних олігонуклеотидних праймерів для визначення експресії досліджуваних генів наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Послідовність специфічних олігонуклеотидних праймерів

Ген	Послідовність праймерів	Посилання
<i>bmal1</i>	F: 5'- CTGGCTAGAGTGTATACGTTTGG-3' R: 5'-GGTCACCTCAAAGCGATTTTC-3'	[135]
<i>per2</i>	F: 5'- CCCTTCCGCATGACGCCCTACCTG -3' R: 5'-GACCGCCCTTTCATCCACATCCTG-3'	[136]
β-актин	F: 5'- TCCACCTTCCAGCAGAGATGTG -3' R: 5'- GCATTTGCGGTGGACGAT -3'	[135]

Ампліфікацію проводили після 30-секундної денатурації при 95 °C з наступними 45 циклами інкубації при 95 °C протягом 15 с та при 60 °C протягом 20 с. В якості референтного гену використовували ген β-актину. Для аналізу даних застосовували метод $2^{-\Delta C_t}$. Пороговий цикл C_t – це цикл ПЛР, при якому флюоресцентний сигнал репортерного барвника перетинає доволіно встановлений поріг. ΔC_t розраховували віднімаючи від C_t досліджуваного гену значення C_t референтного гену.

2.3. Методи математико-статистичного аналізу

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corp., США), IBM SPSS Statistic 26.0 (IBM Corp., США) та JASP 0.18.3.0 (University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands). Нормальність розподілу оцінювали відповідно критерію Шапіро-Уїлка, а також з урахуванням значень асиметрії та ексцесу.

Нормально розподілені кількісні дані були представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки (σ). Для їх порівняння у

2 незалежних групах використовувався Т-критерій Ст'юдента, а в 3 та більше – однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправкою Шеффе. Оцінка статистичних відмінностей для таких даних у динаміці в зв'язаних вибірках проводили з використанням Т-критерію для зв'язаних сукупностей, а в 3 та більше – ANOVA з повторними вимірюваннями з апостеріорним тестом Дана.

Дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, представляли у вигляді медіан (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3). Аналіз таких даних проводили з використанням непараметричних методів статистики, зокрема критерію Манна-Уїтні для 2 незв'язаних груп, критерію Вілкоксона для 2 зв'язаних груп, критерію Краскела-Уолліса для 3 та більше незалежних груп з апостеріорними порівняннями за критерієм Стіла-Дваса.

Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%). Множинні зіставлення якісних показників в незв'язаних групах проводили з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса.

Відносний ризик (ВР) виявлення ознаки з 95% довірчим інтервалом (ДІ) проводили за допомогою онлайн інструменту MedCalc (https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php). Кореляційний аналіз проводили за ранговим критерієм Спірмена для кількісних змінних та критерієм тау-b-Кендала для порядкових.

Для оцінки впливу двох факторів на незалежну змінну використовували двофакторний дисперсійний аналіз (two-way ANOVA). Міру впливу фактору на незалежну змінну з урахуванням кількісної змінної аналізували за допомогою коваріаційного дисперсійного аналізу (ANCOVA). Рівність дисперсії оцінювали за критерієм Лівіня, а ступінь гетероскедастичності за критерієм Уайта. Внесок в дисперсію незалежної змінної визначали за показником η^2 .

Для аналізу ролі нейропсихіатричних синдромів при класифікації підтипів ХП було проведено двоетапний кластерний аналіз за методом Уорда з оцінкою ступеню зв'язності та розподілу кластерів за індексом Дана і подальшим групуванням за методом k-змінних

Прогнозування порядкової змінної проводили методом порядкової логістичної регресії, а дихотомічної - за методом бінарної логістичної регресії. Значущість внеску відібраних факторних змінних в покращення прогнозів, що отримуються за допомогою моделі, оцінювали за допомогою різниці від'ємних значень подвоєного логарифму функції правдоподібності до та після включення факторів в модель. Для оцінки якості побудованої моделі розраховували критерій узгодженості Пірсона для порядкової регресії та критерій Хосмера-Лемешова для бінарної. Ступінь описаної дисперсії за допомогою побудованої математичної моделі характеризували за псевдо- R^2 Найджелкерка. Для опису прогностичної здатності вимірювали чутливість, точність та специфічність розроблених математичних моделей. Ступінь впливу факторів оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ, що були розраховані під час регресійного аналізу. Якість бінарної класифікації оцінювали за допомогою ROC-аналізу. Вибір оптимального граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Youden Index. Критичним значенням вірогідності нульової гіпотези вважали 0,05.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодiна. – Дата реєстрації 18.03.2024.

РОЗДІЛ 3. НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ МОТОРНИХ ПІДТИПІВ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

3.1. Клінічні особливості різних моторних підтипів хвороби Паркінсона

Досліджувані групи були репрезентативними за віком та статтю. Гендерний склад та середній вік усіх досліджуваних груп був співставним, що представлено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Розподіл досліджуваних пацієнтів за віком та статтю

Показник		Група 1 (n=38)	Група 2 (n=26)	Контрольна група (n=30)	р-значення
Стать, абс. (%)	Чоловіча	20 (52,6%)	13 (50,0%)	16 (53,3%)	0,719
	Жіноча	18 (47,4%)	13 (50,0%)	14 (46,7%)	
Середній вік (роки), M±m		63,40±1,48	63,88±1,69	59,9±1,56	0,167

Як представлено у табл. 3.1. нами не було виявлено достовірних відмінностей між групами за гендерним та віковим розподілом.

За даними анамнезу 2 особи (5,3%) з групи 1, 6 осіб (24%) з групи 2 та 2 особи (6,7%) з контрольної групи зазначали про випадки ХП у близьких родичів (братів та сестер або батьків). Встановлено, що пацієнти групи 2 статистично значимо частіше мали родичів з діагнозом ХП ($\chi^2=6,29$, $p=0,043$). Про випадки перенесених черепномозкових травм повідомляли у групі 1 – 8 хворих (21,1%), у групі 2 – 5 хворих (20%), у контрольній групі – 4 людини (13,3%). Перенесені отруєння токсичними речовинами відмічали у групі 1 – 1 пацієнт (2,6%), у групі 2 – 3 пацієнти (12%), а в контрольній групі – 2 особи (6,7%).

У групі 1: 1 особа (2,6%) повідомляла про нейробореліоз в анамнезі, 18 (47,4%) – про оперативні втручання протягом 5 років до дебюту ХП та 20 (52,6%)

– про сильний стрес протягом 1 року до дебюту захворювання. 2 (7,7%) пацієнтів групи 2 повідомляли про нейробореліоз в анамнезі, 14 (53,8%) – про оперативні втручання протягом 5 років до дебюту ХП, 15 (57,7%) – про стрес. У контрольній групі 19 пацієнтів (63,3%) зазначили оперативні втручання протягом 5 років до дебюту ХП, 16 (53,3%) – психоемоційний стрес, що передував розвитку ХП.

Встановлено статистично значущий зв'язок між анамнестичними даними щодо наявності ХП у близьких родичів і не-PIGD підтипом ХП ($\chi^2=8,01$, $p=0,018$).

Середня тривалість хвороби пацієнтів групи 1 складала – $7,37 \pm 0,88$ років, а групи 2 – $5,89 \pm 0,89$ років, що не мало статистично значимих відмінностей.

Групу 1 складала 12 (31,6%) пацієнтів з правобічним гемітипом та 26 (68,4%) з лівобічним, а групу 2 – 14 (53,8%) та 12 (46,2%) пацієнтів, відповідно. Значимих відмінностей у розподілі пацієнтів з різними моторними підтипами за гемітипом не встановлено.

Пацієнтам з ХП було проведено оцінку клінічного стану відповідно до шкали UPDRS. Медіанні значення балів отриманих за субшкалами представлено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Клінічна оцінка пацієнтів з різними моторними підтипами ХП за шкалою UPDRS, Me (Q1;Q3)

Компонент шкали UPDRS, бал	Група 1 (n=38)	Група 2 (n=26)	Статистична значущість (U; Z; p)
UPDRS-I	1,00 (0,00; 2,25)	2,00 (0,00; 3,00)	456,50; -0,53; 0,604
UPDRS-II	13,00 (9,00; 19,00)	12,00 (8,50; 18,00)	456,50; -0,51; 0,613
UPDRS-III	32,00 (19,00; 41,00)	24,50 (19,75; 39,50)	421,00; -0,99; 0,317

Клінічна оцінка пацієнтів з різними моторними підтипами ХП за шкалою
UPDRS, Me (Q1;Q3)

Компонент шкали UPDRS, бал	Група 1 (n=38)	Група 2 (n=26)	Статистична значущість (U; Z; p)
UPDRS-IV. Ускладнення лікування: дискінезії	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	470,50; -0,51; 0,614
UPDRS-IV. Ускладнення лікування: клінічні флуктуації	1,00 (0,00; 3,00)	0,50 (0,00; 2,00)	428,00; -0,96; 0,344
UPDRS-IV. Інші ускладнення	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	432,00; -1,03; 0,302
Загальний бал UPDRS	47,50 (32,50; 64,50)	38,00 (31,75; 60,25)	460,00; -0,47; 0,640

Нами не виявлено статистично значущих відмінностей за вираженістю різних доменів клінічних проявів та ускладнень у пацієнтів з різними моторним підтипами ХП.

Тяжкість перебігу ХП оцінювали за шкалою Хен-Яра. Розподіл стадій захворювання при різних моторних підтипах представлено на рис.3.1.

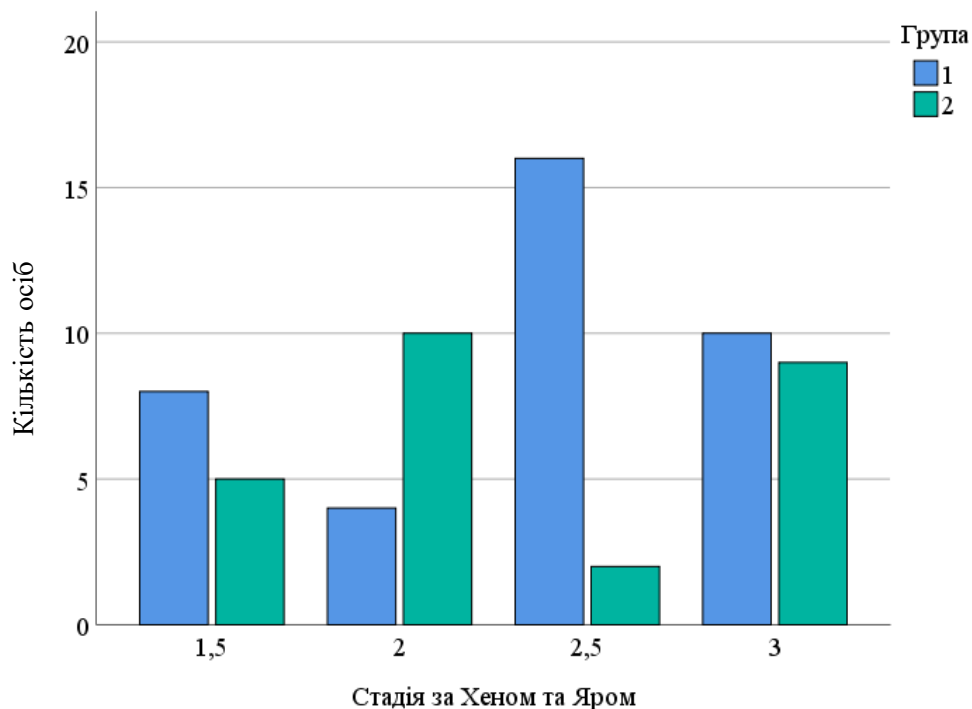


Рисунок 3.1. Розподіл клінічних стадій ХП за Хен-Яром в групах пацієнтів із різними моторними підтипами

Встановлено, що у 1-й групі 8 пацієнтів (21,1%) мали стадію 1,5, 4 пацієнта (10,5%) - стадію 2, 16 пацієнтів (42,1%) - стадію 2,5 та 10 пацієнтів (26,3%) мали стадію 3, а в 2-й групі стадію 1,5 мали 5 осіб (19,2%), стадію 2 - 10 осіб (38,5%), стадію 2,5 - 2 особи (7,7%) та стадію 3 - 9 осіб (34,6%).

Встановлено статистично значущу різницю між моторними підтипами ХП згідно зі стадіями Хен-Яра ($\chi^2=12,39$, $df=3$, $p=0,006$), при цьому пацієнти групи 1 схильні до більш тяжких стадій, що вказує на ширшу локалізацію моторних симптомів захворювання.

Не виявлено значущих відмінностей загальної тяжкості клінічного перебігу ХП між групами різних моторних підтипів. При цьому значну вираженість демонструють як суб'єктивні, так і об'єктивні ознаки ХП, без статистичної відмінності між групами, що може обумовлюватись внутрішньогруповою варіабельністю. Пацієнти з RIGD підтипом ХП більш схильні до вищих значень стадії за Хен-Яром, тобто, до двосторонньої симптоматики. Це також може бути обумовлено тим, що класифікація ХП за

Хеном та Яром включає поструральну нестабільність починаючи від стадії 2,5 і більше, як і класифікація моторних підтипів за методикою Стебіна.

Таким чином, різні моторні підтипи ХП не відрізняються вираженістю різних доменів клінічних проявів при уніфікованій оцінці, але мають тенденцію до більш тяжких стадій за рахунок поструральної нестабільності.

3.2. Стан когнітивної сфери у пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона

Стан когнітивних функцій у пацієнтів з ХП нами було обстежено за допомогою шкали МоСА, що використовується у якості скринінгової для виявлення когнітивних порушень.

Медіанні значення оцінок за шкалою МоСА зображено на рис. 3.2, і складає у групі 1 - 25,00 (23,75; 27,00) балів та у групі 2 - 24,00 (22,00; 26,00) балів, що відповідає наявності когнітивних порушень та у групі 3 - 28,00 (26,75; 30,0) балів, що перебуває на рівні відсутності когнітивного дефіциту.

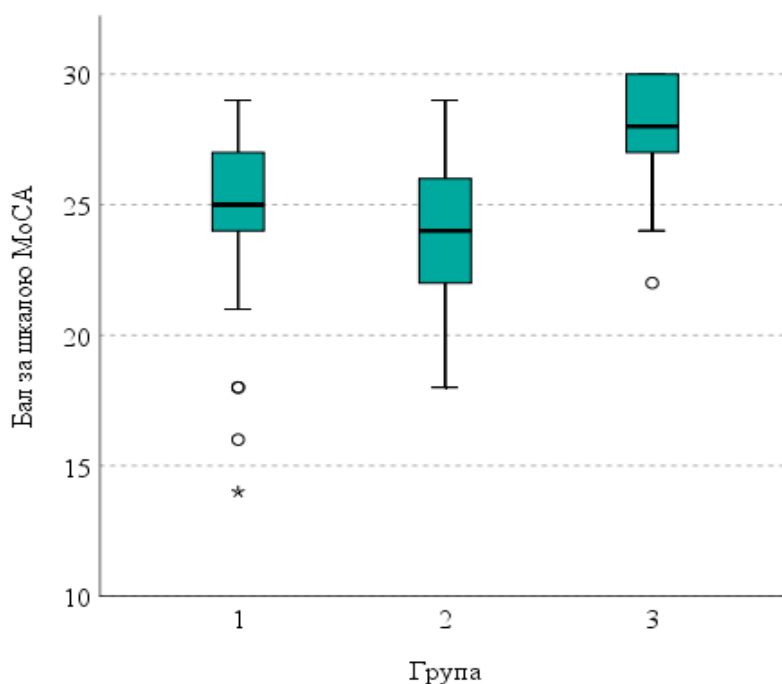


Рисунок 3.2. Показники шкали МоСА в окремих групах

Встановлено статистично значущі відмінності за шкалою МоСА між досліджуваними групами ($p < 0,001$). Так у групах 1 і 2 виявлено значимо нижчі показники, порівняно з групою 3 ($p < 0,001$ в обох випадках), однак не виявлено відмінностей у показниках шкали МоСА між моторними підтипами ХП ($p = 0,372$).

Нами проведено оцінку поширеності когнітивних порушень при різних моторних підтипах ХП за шкалою МоСА (< 26). Розподіл наявності когнітивних порушень при різних моторних підтипах ХП та у групі контролю представлено на рис. 3.2.

У групі 1 когнітивні порушень мали 24 пацієнта (63,2%), у групі 2 - 17 пацієнтів (65,4%), а в групі 3 - 5 пацієнтів (16,7%), що представлено на рис.3.3.

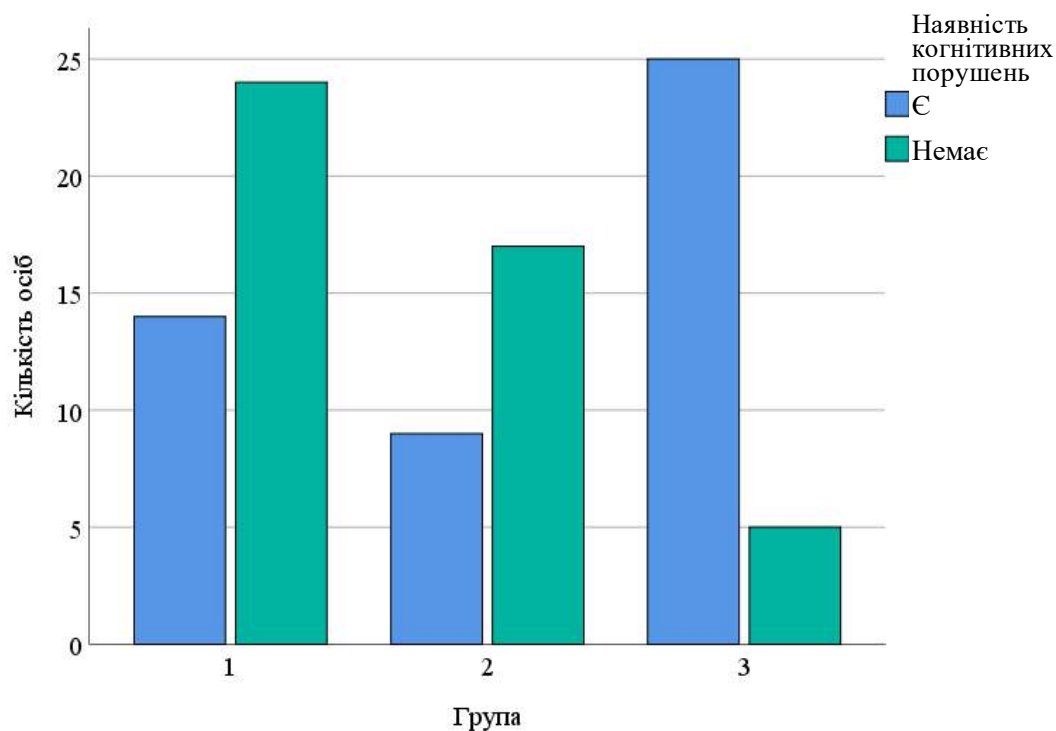


Рисунок 3.3. Поширеність когнітивних порушень за шкалою МоСА при різних моторних підтипах ХП

Встановлено статистично значущі відмінності щодо частоти виявлення когнітивного дефіциту між групами ($\chi^2 = 18,39$, $df = 2$, $p < 0,001$), при цьому пацієнти з ХП в загальному більш схильні до когнітивних порушень, разом з тим частота виявлення когнітивних порушень не залежала від моторного підтипу захворювання. Таким чином встановлено, що пацієнти обох моторних підтипів

ХП більш схильні до когнітивних порушень порівняно з особами контрольної групи.

3.3. Стан афективної сфери у пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона

Серед обстежуваних осіб було оцінено рівень депресивного синдрому та його когнітивно-афективної і соматичної складової відповідно до опитувальника BDI-II. Середній бал за шкалою когнітивно-афективних проявів складав 9,0 (4,8; 12,0) балів у групі 1, 8,0 (5,8; 12,3) балів у групі 2 та 5,0 (1,0; 8,0) балів у групі 3, що продемонстровано на рис.3.4.

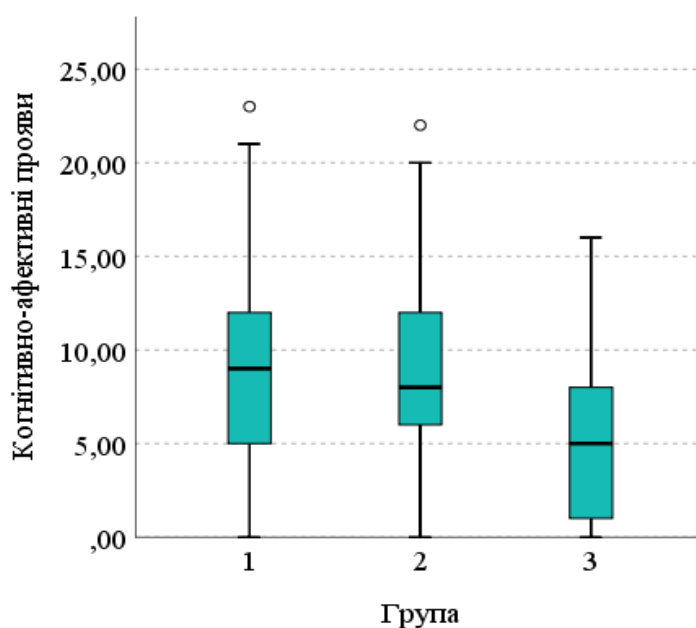


Рисунок 3.4. Вираженість когнітивно-афективних проявів депресивного синдрому в окремих групах

Виявлено статистичні відмінності між досліджуваними групами ($p=0,004$). Так, у групі 3 рівень когнітивно-афективних проявів депресивного синдрому був достовірно нижчим порівняно з групою 1 ($p=0,005$) та групою 2 ($p=0,025$).

За субшкалою соматичних проявів у групі 1 визначено 8,0 (6,8; 11,0) балів, у групі 2 - 8,0 (5,0; 12,0) балів та у групі 3 - 6,0 (3,0; 9,0), що зображено на рис.3.5.

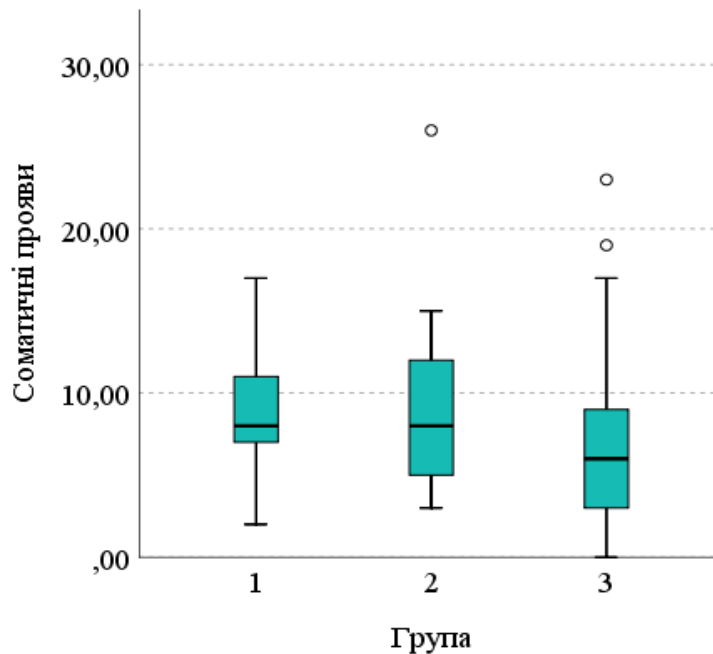


Рисунок 3.5. Вираженість соматичних проявів депресивного синдрому в окремих групах

Не виявлено статистично значимих відмінностей у показниках вираженості соматичних проявів депресивного синдрому при порівнянні різних моторних підтипів ХП між собою та з контрольною групою ($p=0,051$).

Загальний бал за шкалою BDI-II складав у групі 1 - $17,76 \pm 1,46$ балів, у групі 2 - $17,73 \pm 1,79$ балів, а в групі 3 - $11,87 \pm 1,56$ балів, що статистично відрізнялося між групами ($p=0,014$). Зокрема, у групах 1 та 2 вираженість депресивного синдрому була вищою порівняно з групою 3 ($p=0,024$ та $p=0,048$ відповідно).

Наявність депресивного синдрому виявлено у 46 пацієнтів (71,9%) з ХП, зокрема у 26 осіб (68,4%) в групі 1 та у 20 осіб (76,9%) у групі 2, порівняно з 12 особами (40%) у групі 3. ВР виявлення депресивного синдрому при ХП загалом, порівняно з контрольною групою був збільшений у 1,79 разів (95% ДІ 1,13-2,86, $p=0,013$), а саме у групі 1 ВР складав 1,71 (95% ДІ 1,05-2,79, $p=0,031$), а в групі 2 - 1,92 (95% ДІ 1,18-3,13, $p=0,008$).

За показниками BDI-II, у групі 1 депресивний синдром легкого ступеню виявлено у 9 пацієнтів (23,7%), помірного - у 10 пацієнтів (26,3%) та вираженого - у 7 пацієнтів (18,4%), а в групі 2 - у 10 пацієнтів (38,5%), у 8 пацієнтів (30,8%) та у 2 пацієнтів (7,7%) відповідно. Легкий ступінь депресивного синдрому в групі

3 було виявлено у 4 пацієнтів (13,3%), помірного - у 7 пацієнтів (23,3%), а вираженого - у 1 пацієнта (3,3%). Розподіл вираженості депресивного синдрому у досліджуваних групах представлено на рис. 3.6.

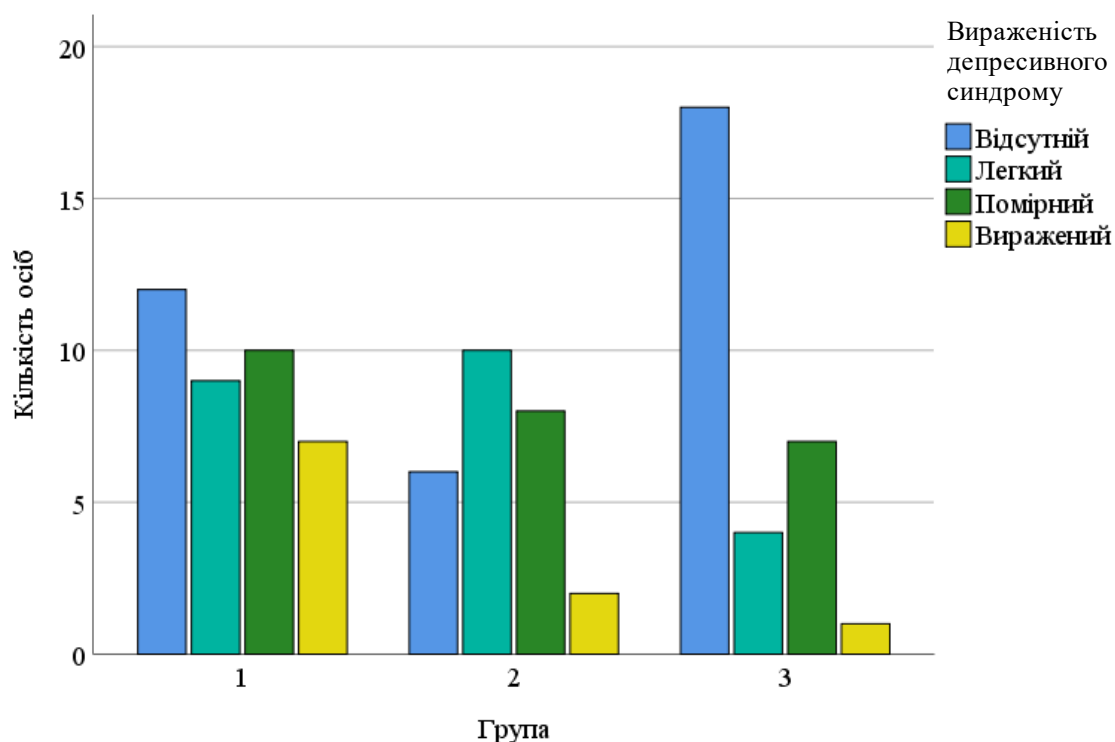


Рисунок 3.6. Розподіл вираженості депресивного синдрому в окремих групах, згідно BDI-II

Встановлено статистично значимі відмінності розподілу ступенів вираженості депресивного синдрому між групами ($\chi^2=13,49$, $df=6$, $p=0,036$), при цьому пацієнти з обома підтипами ХП мали схильність до більш вираженого депресивного синдрому. При PIGD підтипі ХП виявлено вищу частоту більш виражених проявів депресивного синдрому, порівняно з групою пацієнтів з не-PIGD ХП ($p=0,044$).

Таким чином, пацієнти з обома моторними підтипами ХП більш схильні до розвитку депресивного синдрому та його вищого ступеню, саме за рахунок достовірних відмінностей у показниках афективно-когнітивного компоненту, порівняно з контрольною групою, в той час як рівень соматичних проявів не відрізнявся у досліджуваних групах.

Тривожний синдром обстежених пацієнтів вимірювали за субшкалами особистісної та ситуаційної тривожності опитувальника STAI. Середнє значення ситуаційної тривожності у групі 1 складало 45,0 (39,0; 53,0) балів, у групі 2 - 44,0 (32,8; 50,3) балів, а в групі 3 - 32,0 (19,0-44,0), що представлено на рис.3.7.

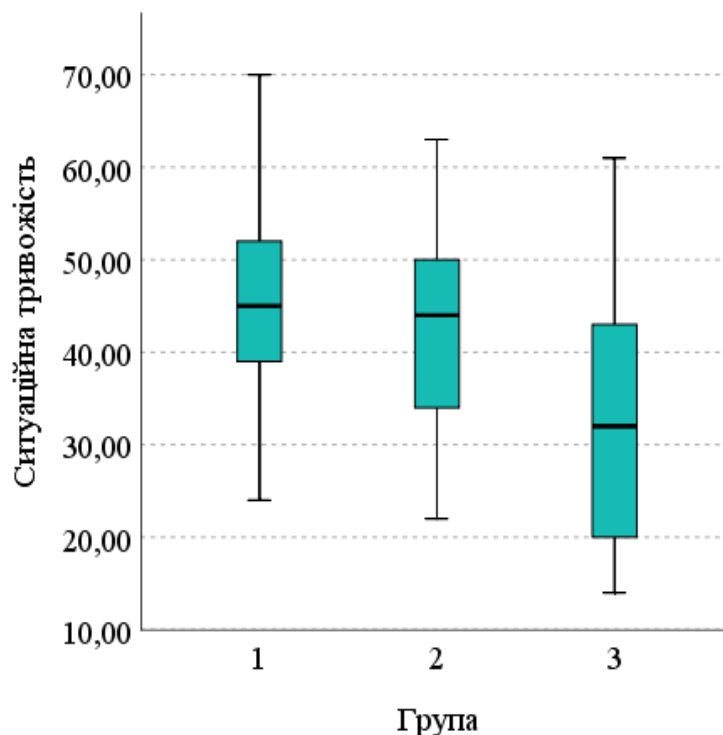


Рисунок 3.7. Вираженість ситуаційної тривожності, за опитувальником STAI в окремих групах

Встановлено статистично значущі відмінності між групами ($p=0,002$), зокрема у групі 1 рівень ситуаційної тривожності був вищим порівняно з групою 3 ($p=0,001$).

Високий рівень ситуаційної тривожності спостерігався у 21 пацієнта (55,3%) в групі 1, у 13 пацієнтів (50,0%) у групі 2 та у 7 осіб (23,3%) в групі 3. Ситуаційна тривожність помірного рівня була виявлена у 14 осіб (36,8%) з групи 1, у 7 осіб (26,9%) з групи 2 та у 10 осіб (33,3%) з групи 3. У 3 пацієнтів (7,9%) групи 1, 6 пацієнтів (23,1%) групи 2 та 13 осіб (43,3%) групи 3 визначено ситуаційну тривожність на низькому рівні. Розподіл вираженості ситуаційної тривожності у досліджуваних групах представлено на рис. 3.8.

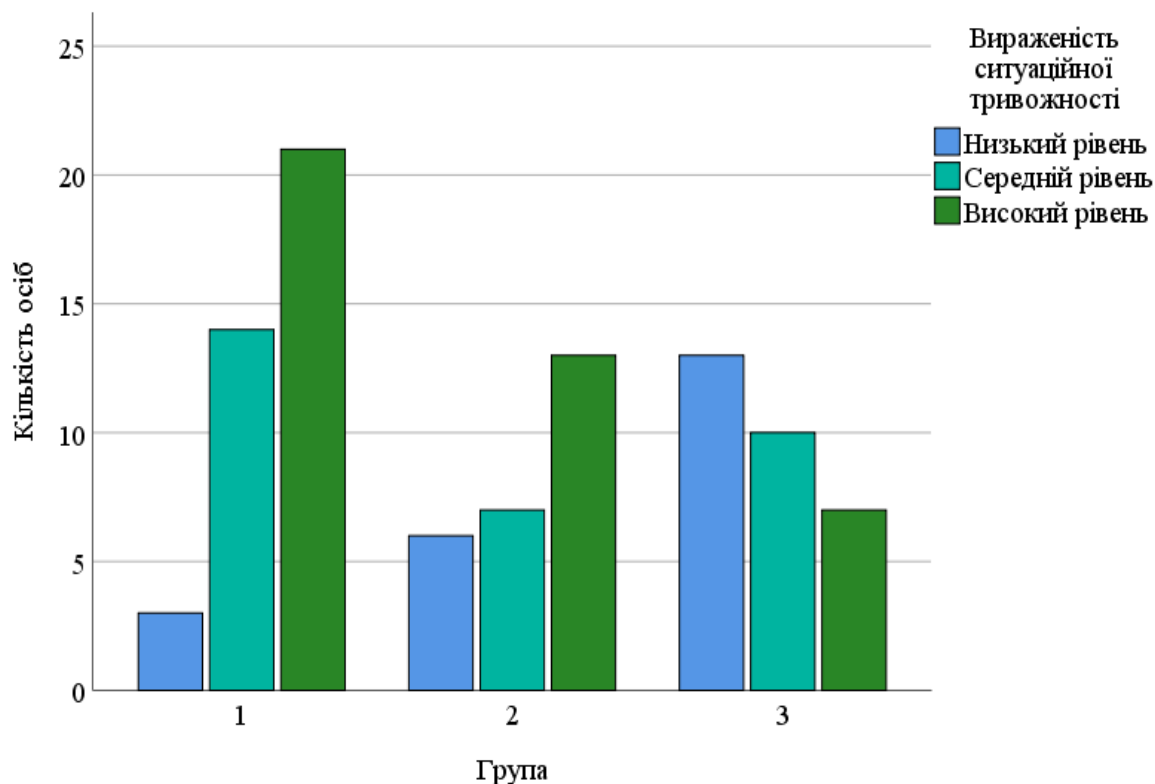


Рисунок 3.8. Розподіл вираженості ситуативної тривожності за опитувальником STAI в окремих групах

Виявлено, значущі відмінності розподілу в досліджуваних групах ($\chi^2=13,71$, $df=4$, $p=0,008$), зокрема схильність до вищого рівня ситуативної тривожності в пацієнтів з обома моторними підтипами ХП, порівняно з контрольною групою.

Середній показник особистісної тривожності складав 51,0 (44,3; 57,5) балів у групі 1, 46,5 (31,8; 54,3) балів у групі 2 та 29,0 (19,8; 37,3) балів у групі 3, що представлено на рис. 3.9.

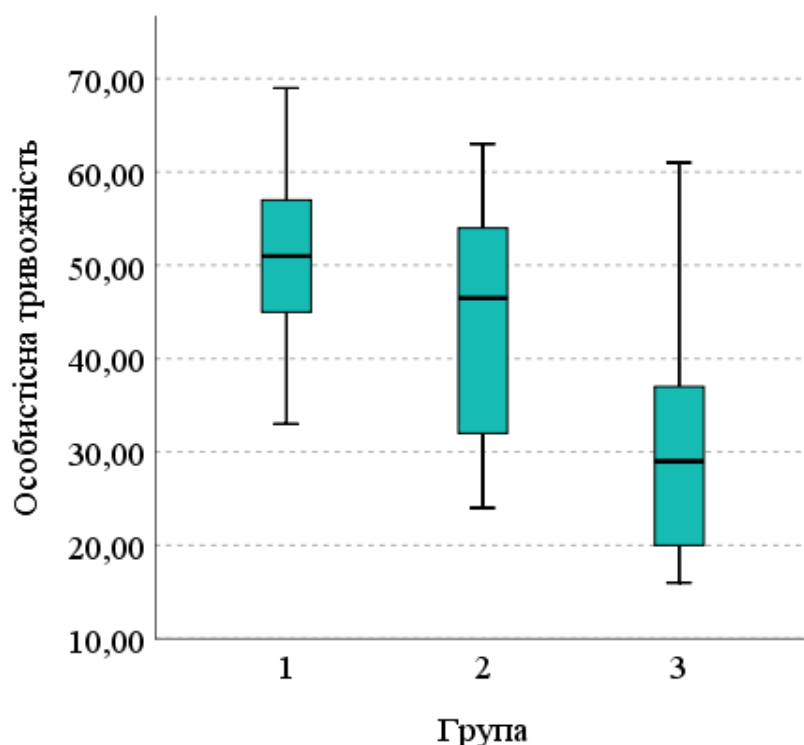


Рисунок 3.9. Вираженість особистісної тривожності за опитувальником STAI в окремих групах

Визначено, що у групі 1 рівень особистісної тривожності був значуще вищим порівняно з групою 2 ($p=0,003$) та з групою 3 ($p<0,001$), однак відмінностей між групами 2 і 3 не було виявлено.

Особистісна тривожність перебувала на високому рівні в 23 осіб (76,3%) з групи 1, в 15 осіб (57,7%) з групи 2 та в 5 осіб (16,7%) з групи 3. Помірний рівень особистісної тривожності було виявлено у 9 пацієнтів (23,7%) в групі 1, у 6 пацієнтів (23,1%) в групі 2 та у 9 (30,0%) в групі 3, а низький у 0 пацієнтів (0,0%), 5 пацієнтів (19,2%) та у 16 пацієнтів (53,3%) відповідно, що зображено на рис. 3.10.

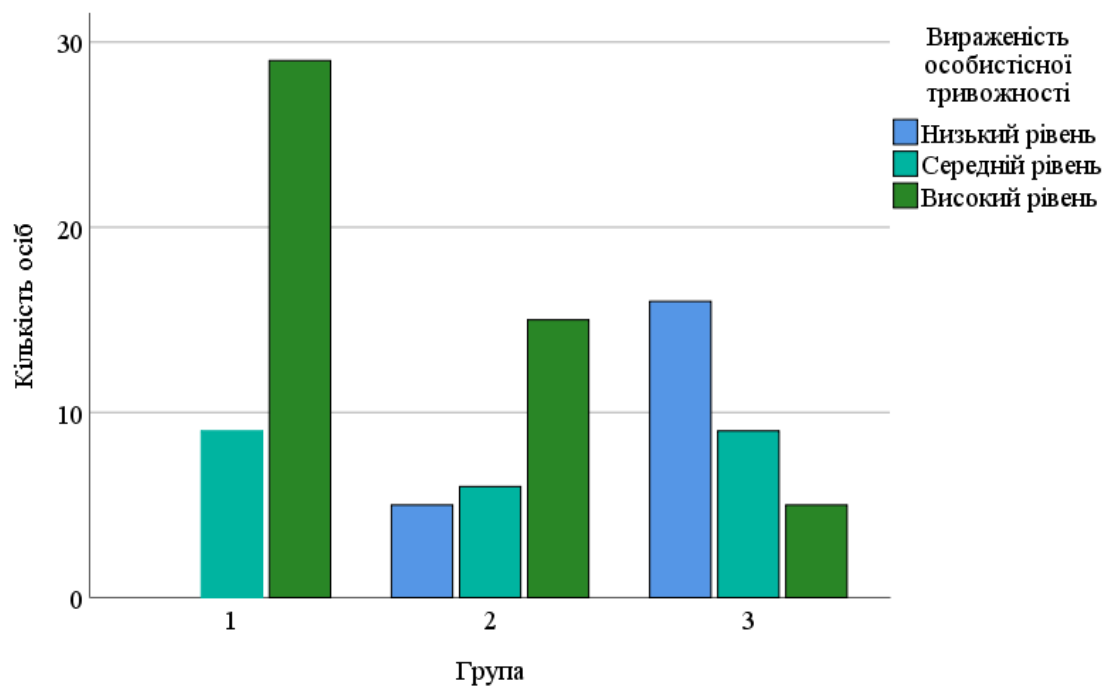


Рисунок 3.10. Розподіл вираженості особистісної тривожності за опитувальником STAI в окремих групах

Виявлено значущі відмінності розподілу в досліджуваних групах ($\chi^2=33,50$, $df=4$, $p<0,001$), при цьому відмічається значне переважання частоти високого рівня особистісної тривожності у групі 1 порівняно з групою 2 ($p=0,003$) та контрольною групою ($p<0,001$).

Встановлено, що пацієнти обох підтипів ХП схильні до вищого рівня, як особистісної, так і ситуаційної тривожності. Однак підтип PIGD ХП демонструє вищу частоту особистісної тривожності високого рівня, порівняно з не-PIGD ХП.

Алекситимію серед пацієнтів оцінювали за шкалою TAS-20R. Показники зовнішньо орієнтованого мислення складали 30,0 (18,8; 36,0) балів у групі 1, 28,0 (19,3; 32,0) балів у групі 2 та 12,0 (6,0-19,5) балів у групі 3. Оцінка за шкалою «труднощі диференціації емоцій» у групі 1 складала 15,0 (11,0; 17,3) балів, у групі 2 - 13,0 (11,0;16,0) балів, а в групі 3 - 11,0 (8,8; 15,0) балів, а за шкалою «труднощі ідентифікації емоцій» 20,5 (11,8; 24,3) балів, 16,5 (11,0; 22,3) балів та 15,5 (9,8; 20,5) балів відповідно, що представлено на рис.3.11.

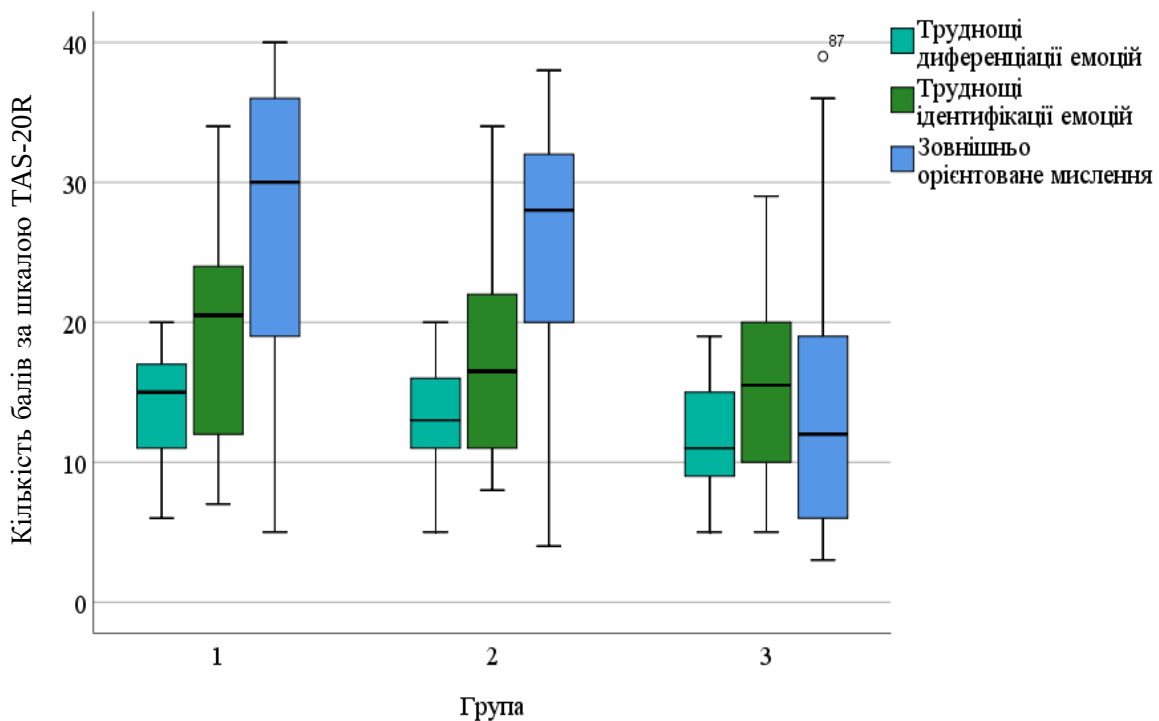


Рисунок 3.11. Вираженість складових алекситимії за шкалою TAS-20R в окремих групах

Встановлено статистично значущі відмінності за показниками «зовнішньо орієнтоване мислення» ($p < 0,001$) та «труднощі ідентифікації емоцій» ($p = 0,016$). Таким чином, показник «зовнішньо орієнтоване мислення» був більш вираженим у групах 1 та 2, порівняно з групою 3 ($p < 0,001$ та $p = 0,008$ відповідно), а показник «труднощі ідентифікації емоцій» був більш вираженими у групі 1 порівняно з групою 3 ($p = 0,012$).

Не виявлено відмінностей між 3-ма групами за рівнем показника «труднощі диференціації емоцій».

Загальний бал алекситимії складав 60,5 (51,5; 71,3) у групі 1, 56,5 (52,0; 62,8) у групі 2 та 43,0 (24,0; 54,3) у групі 3. У групі 3 рівень алекситимії був нижчим порівняно з групою 1 ($p < 0,001$) та групою 2 ($p = 0,010$).

Алекситимія виявлена у 49 пацієнтів (76,56%) з ХП та у 13 осіб (43,3%) групи 3. ВР наявності алекситимії у групі 1 у вище у 1,76 разів (95% ДІ 1,13-2,75, $p = 0,013$), а в групі 2 - у 1,78 разів (95% ДІ 1,12-2,81, $p = 0,015$) порівняно з контрольною групою.

Підвищений рівень алекситимії виявлено у 10 пацієнтів (26,3%) у групі 1, у 13 пацієнтів (50,0%) у групі 2 та у 10 пацієнтів (33,3%) у групі 3, а високий рівень - у 19 пацієнтів (50,0%) у групі 1, у 7 пацієнтів (26,9%) у групі 2 та у 3 пацієнтів (10,0%) у групі 3, що продемонстровано на рис.3.12.

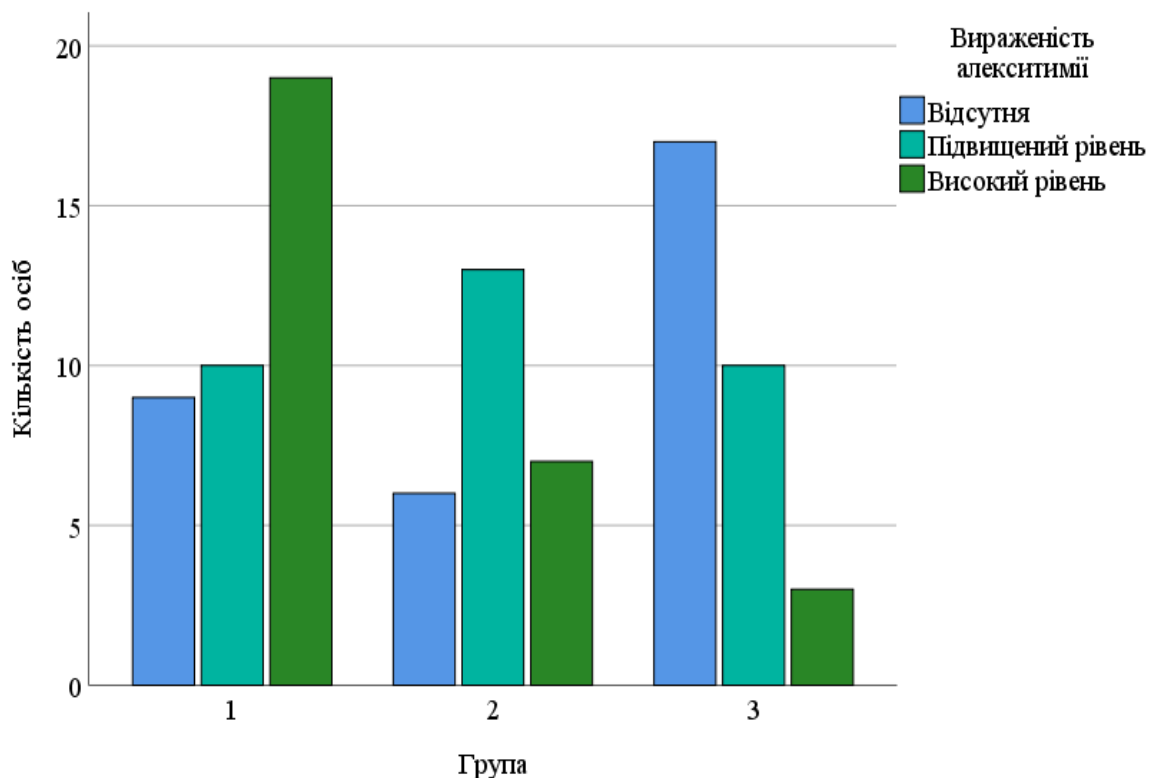


Рисунок 3.12. Розподіл вираженості алекситимії в окремих групах

Встановлено статистично значущі відмінності між групами за рівнем алекситимії ($\chi^2=18,01$, $df=4$, $p=0,001$), зокрема пацієнти групи 1 більш схильні до її високого рівня, а групи 2 – до її підвищеного рівня, порівняно з контрольною групою.

Таким чином, при ХП виявляється підвищення рівня алекситимії незалежно від моторного підтипу. Проте алекситимія може впливати на інші нейропсихіатричні синдроми тому потребує розгляду в структурі розладів настрою при ХП.

3.4. Оптимізація фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та психіатричних синдромів

Ми провели двоетапний кластерний аналіз даних від осіб з ХП, щоб визначити найбільш відповідну кількість груп, на які досліджуваних пацієнтів можна розділити за кінцевими кластерними центрами, наведеними в табл. 3.3.

Таблиця 3.2.

Кінцеві центри кластерів хвороби Паркінсона

Ознака	Кластер				р-значення
	1	2	3	4	
Домінування тремору	0,17	0,42	0,27	0,80	<0,001*
Домінування розладів ходи та постуральної нестабільності	0,83	0,47	0,73	0,10	<0,001*
Проміжний моторний підтип	0,00	0,11	0,00	0,10	0,203
Вираженість особистісної тривожності	2,50	2,63	2,73	1,3	0,002*
Вираженість ситуаційної тривожності	2,75	2,95	2,73	1,5	0,004*
Вираженість депресивного синдрому	0,42	2,95	2,73	1,5	0,009*
Вираженість алекситимії	1,54	0,37	1,82	1,10	0,108
Наявність когнітивних порушень	0,50	0,79	0,82	0,50	0,016*

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за результатами ANOVA.

Як зображено у табл. 3.2., ми виявили, що найбільш оптимальною кількістю кластерів є 4. Ця модель добре описує популяцію, оскільки ступінь зв'язності та розподілу кластерів (індекс Дана) був більше 0,5. Для подальшої оцінки фактори, що визначають розподіл змінних, були згруповані за методом k-

змінних ($k=4$). Домінування тремору, домінування розладів ходи та постуральної нестабільності, вираженість особистісної та ситуаційної тривожності, вираженість депресивного синдрому та наявність когнітивних порушень мали статистично значущий вплив на формування кластерів.

Підтип з переважанням розладів ходи та постуральної нестабільності пов'язаний з кластерами 1 і 3, тоді як підтип з переважанням тремору має зв'язок з кластерами 2 і 4. Високий рівень ситуаційної та особистісної тривожності пов'язаний з кластерами 1, 2 і 3, в той час як для кластера 4 характерні їх низькі рівні. Більша вираженість депресивного синдрому та наявність когнітивних порушень асоціюється з кластерами 2 і 3.

Нами проведено порівняльний аналіз визначених факторів за кластерами, що зображено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3.

Характеристика нейропсихіатричних кластерів ХП, Ме (Q1;Q3)

Ознака	Нейропсихіатричний кластер				р-значення
	1 (n = 15)	2 (n = 16)	3 (n = 22)	4 (n = 11)	
Домінування тремору	0 (0,0%)	13 (81,3%)	0 (0,0%)	10 (90,9%)	<0,001*
Домінування розладів ходи та постуральної нестабільності	15 (100,0%)	0 (0,0%)	22 (100,0%)	1 (9,1%)	<0,001*
Проміжний моторний підтип	0 (0,0%)	3 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,224
Вираженість особистісної тривожності	39,0 (31,0; 45,0)	50,5 (44,75; 56,25)	49,5 (46,0; 52,5)	29,0 (24,0; 35,0)	<0,001*
Вираженість ситуаційної тривожності	49,0 (39,0; 53,0)	55,5 (50,0; 61,0)	52,5 (47,0; 57,8)	31,0 (28,0; 35,0)	<0,001*

Продовження таблиці 3.3.

Характеристика нейропсихіатричних кластерів ХП, Me (Q1;Q3)

Вираженість депресивного синдрому	11,0 (7,0; 18,0)	19,0 (15,0; 28,5)	18,5 (13,5; 24,8)	14,0 (7,0; 28,0)	0,014*
Рівень алекситимії	59,0 (36,0; 61,0)	64,5 (55,8; 76,6)	56,5 (39,8; 70,5)	59,0 (54,0; 68,0)	0,107
Наявність когнітивних порушень	0 (0,0%)	22 (100,0%)	16 (100,0%)	3 (27,3%)	<0,001*

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за результатами теста Краскела-Уолліса.

Відповідно до кластерного аналізу, як представлено у табл. 3.3., ми можемо виділити такі нейропсихіатричні кластери пацієнтів з ХП (рис.3.13):

тип 1 (кластер 1) – підтип з переважанням розладів ходи та постуральної нестабільності з помірним тривожним синдромом ($n = 15$) або тривожний PIGD;

тип 2 (кластер 2) – підтип без переважання розладів ходи та постуральної нестабільності з тривожним синдромом, депресивним синдромом та когнітивними порушеннями ($n = 16$) або афективно-когнітивний не-PIGD;

тип 3 (кластер 3) – підтип з переважанням розладів ходи та постуральної нестабільності з тривожним синдромом, депресивним синдромом та когнітивними порушеннями ($n = 22$) або афективно-когнітивний PIGD;

тип 4 (кластер 4) – підтип без переважання розладів ходи та постуральної нестабільності без тривожного синдрому, депресивного синдрому або когнітивних порушень ($n = 11$) або не-PIGD без нейропсихіатричних синдромів.



Рисунок 3.13. Кластери хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та нейропсихіатричних синдромів: 1 – тривожний PIGD, 2 – афективно-когнітивний не-PIGD, 3 – афективно-когнітивний PIGD, 4 – не-PIGD без нейропсихіатричних синдромів.

Нами продемонстровано тісний зв'язок між нейропсихіатричними синдромами та моторним підтипом ХП. Було виявлено, що обидва моторні підтипи можуть асоціюватися з тривожним синдромом, депресивним синдромом та когнітивними порушеннями, але підтип PIGD частіше супроводжується тривожним синдромом.

3.5. Якість життя пацієнтів із різними моторними підтипами хвороби Паркінсона

Дані оцінки якості життя пацієнтів із різними моторними підтипами ХП представлено у табл.3.4.

Таблиця 3.4

Показники якості життя пацієнтів із різними моторними підтипами ХП за шкалою PDQ-39, Me (Q1;Q3)

Показник	Група 1 (n=38)	Група 2 (n=26)	Статистична значущість (U;Z;p)
Мобільність	13,0 (8,3; 21,3)	7,0 (4,0; 14,8)	283,0; -2,89; 0,004*

Продовження таблиці 3.4

Показники якості життя пацієнтів із різними моторними підтипами ХП за шкалою PDQ-39, Me (Q1;Q3)

Показник	Група 1 (n=38)	Група 2 (n=26)	Статистична значущість (U;Z;p)
Повсякденна активність	9,5 (6,0; 13,5)	9,0 (4,8; 13,3)	440,0; -0,74; 0,459
Емоційне благополуччя	11,0 (8,0; 15,3)	8,5 (4,8; 11,3)	313,5; -2,47; 0,013*
Стигматизація	8,0 (6,0; 10,0)	10,5 (6,0; 14,0)	350,5; -1,97; 0,049*
Соціальна підтримка	1,0 (0,0; 3,0)	0,5 (0,0; 2,0)	450,0; -0,635; 0,526
Когніції	4,0 (2,3; 7,3)	5,0 (2,0; 7,0)	482,5; -0,158; 0,874
Комунікація	2,0 (0,0; 4,3)	1,0 (0,0; 2,0)	374,0; -1,71; 0,087
Дискомфорт у тілі	3,5 (3,0; 5,0)	4,5 (2,0; 6,3)	443,5; -0,698; 0,485
Сумарний індекс хвороби Паркінсона	7,0 (5,0; 9,0)	6,0 (4,0; 8,0)	359,5; -1,857; 0,063

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за результатами теста Манна-Уїтні.

Встановлено, що у групі 1 статистично значуще вищий бал за шкалами «мобільність» ($p=0,004$) та «емоційне благополуччя» ($p=0,013$), що вказує на більшу вираженість порушень моторної функції та психоемоційних розладів у цих пацієнтів. Поряд з цим виявлено, що бал за шкалою «стигматизація» був вищим у групі 2 ($p=0,049$). Відмінностей за шкалами «повсякденна активність», «соціальна підтримка», «когніція», «комунікація» та «дискомфорт у тілі», а також за сумарним індексом ХП не було виявлено.

Таким чином, пацієнти з ХП при різних моторних підтипах мають відмінності в якості життя за окремими доменами, а саме для PIGD підтипу більш

характерне погіршення якості життя внаслідок обмеження мобільності та розладів емоційної сфери, в той час як для не-PIGD підтипу більший вплив має стигматизація внаслідок захворювання.

Нами проведено кореляційний аналіз для виявлення зв'язку нейропсихіатричних синдромів з різними компонентами якості життя. Так у групі 1 було встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між параметрами «мобільність» і ситуаційна тривожність ($r=0,327$, $p=0,045$), особистісна тривожність ($r=0,489$, $p=0,002$), когнітивно-афективні прояви ($r=0,467$, $p=0,003$), соматичні прояви ($r=0,530$, $p=0,001$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,514$, $p=0,001$), «повсякденна активність» і когнітивно-афективні прояви ($r=0,405$, $p=0,012$), соматичні прояви ($r=0,545$, $p<0,001$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,507$, $p=0,001$), «емоційне благополуччя» і вираженість депресивного синдрому ($r=0,324$, $p=0,048$), «стигматизація» і особистісна тривожність ($r=0,597$, $p<0,001$), «соціальна підтримка» і когнітивно-афективні прояви ($r=0,339$, $p=0,043$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,330$, $p=0,043$), «когніції» і труднощі ідентифікації емоцій ($r=0,348$, $p=0,032$), загальний рівень алекситимії ($r=0,345$, $p=0,034$), ситуаційна тривожність ($r=0,568$, $p<0,001$), особистісна тривожність ($r=0,362$, $p=0,025$), когнітивно-афективні прояви ($r=0,522$, $p=0,001$), соматичні прояви ($r=0,364$, $p=0,025$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,486$, $p=0,002$), «комунікація» і особистісна тривожність ($r=0,388$, $p=0,016$), когнітивно-афективні прояви ($r=0,434$, $p=0,006$), соматичні прояви ($r=0,369$, $p=0,023$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,441$, $p=0,006$), «дискомфорт у тілі» і особистісна тривожність ($r=0,383$, $p=0,018$), що продемонстровано у додатку 3. Загальний бал оцінки якості життя прямо корелював з ситуаційною ($r=0,444$, $p=0,005$) та особистісною тривожністю ($r=0,613$, $p<0,001$), когнітивно-афективними ($r=0,631$, $p<0,001$) та соматичними проявами ($r=0,666$, $p<0,001$), а також вираженістю депресивного синдрому ($r=0,698$, $p<0,001$), та зворотно з рівнем когнітивних порушень ($r=-0,401$, $p=0,013$).

Таким чином, підкреслено вагомий зв'язок нейропсихіатричних синдромів з якістю життя пацієнтів з PIGD підтипом ХП, зокрема погіршення суб'єктивного сприйняття якості життя за умови розвитку депресивного та тривожного синдромів. Поряд з цим не виявлено зв'язку між якістю життя та проявами алекситимії у цих пацієнтів. Зворотній зв'язок між якістю життя та вираженістю когнітивних порушень може бути обумовлений, зниженням критичності оцінки власного стану при їх наявності.

У групі 2 статистично зв'язки параметрів якості життя було встановлено лише з проявами тривожного синдрому, що продемонстровано у додатку 4. Рівень ситуативної тривожності, як і рівень особистісної тривожності, мав прямий кореляційний зв'язок середньої сили з показниками «мобільність» ($r=0,530$, $p=0,005$ та $r=0,485$, $p=0,012$ відповідно), «дискомфорт у тілі» ($r=0,576$, $p=0,002$ та $r=0,574$, $p=0,002$ відповідно) та «загальний бал PDQ-39» ($r=0,653$, $p<0,001$ та $r=0,537$, $p=0,005$ відповідно), а також сильний прямий зв'язок з показником «емоційне благополуччя» ($r=0,715$, $p<0,001$ та $r=0,725$, $p<0,001$ відповідно). Не було встановлено кореляції між параметрами якості життя та ознаками алекситимії або вираженістю когнітивних розладів. Таким чином для пацієнтів з не-PIGD підтипом ХП характерний зв'язок якості життя з вираженістю тривожного синдрому.

Висновок до розділу 3

ХП має вагомий вплив на фізичне, психологічне та соціальне благополуччя пацієнтів. Різні моторні підтипи ХП не відрізняються за вираженістю різних доменів уніфікованої клінічної оцінки, однак PIGD підтип демонструє вищі стадії за Хен-Яром внаслідок переважання постуральної нестабільності. Пацієнти з ХП мають більш виражені прояви тривожного і депресивного синдрому, порушень когнітивної сфери та алекситимії. При PIGD підтипі відмічається вища частота більш вираженого депресивного синдрому та вищий рівень тривожного синдрому порівняно з не-PIGD підтипом. Виділено нові кластери підтипів ХП з урахуванням як моторних, так і нейропсихіатричних

синдромів, що підтверджує тісний зв'язок між ними та вказує на вищу частоту розвитку нейропсихіатричних синдромів при RIGD підтипі ХП. Встановлено, що при різних моторних підтипах порушуються різні домени якості життя, зокрема «мобільність» та «емоційне благополуччя» при RIGD підтипі, та «стигматизація» при не-RIGD підтипі. Поряд з цим тривожний та депресивний синдроми є вагомими факторами, які впливають на якість життя при обох моторних підтипах.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes / A.D. Shkodina, K. A. Tarianyk, D. I. Boiko et al. // Neuroscience Letters. - 2022. - №781. - P. 136675.
2. Shkodina A. D. Cognitive and motor impairments in different motor subtypes of Parkinson disease and patients' quality of life / A. D. Shkodina // Bulletin of problems in biology and medicine. – 2024. – №1 (172). – P. 247–256.

РОЗДІЛ 4. СТАН ЦИРКАДНОГО РИТМУ ТА СНУ ПРИ РІЗНИХ МОТОРНИХ ПІДТИПАХ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

4.1. Хронотипові особливості пацієнтів із різними формами хвороби Паркінсона

Особливості добового функціонування та хронотипу вивчали за допомогою МСТQ. Згідно з отриманими результатами пацієнти з ХП лягають до ліжка о 20:46 (20:25; 21:22), а у групі 3 - о 20:56 (20:13; 21:06). При цьому особи групи 1 позначали, що лягають до ліжка в середньому о 20:46 (20:23; 21:22), а в групі 2 - о 20:46 (20:25; 21:40).

Поряд з цим пацієнти з ХП відмічали, що збираються заснути о 22:05 (21:30; 22:29), зокрема у групі 1 - о 22:16 (21:37; 22:31) і в групі 2 - о 22:00 (21:25; 22:20), а особи групи 3 - о 21:21 (21:05; 22:17).

Час безпосередньо початку сну в осіб з ХП складав 22:20 (22:16; 23:24), а саме у групі 1 - 23:00 (22:30; 23:30) і в групі 2 - 22:30 (22:08; 22:52), в той час як у групі 3 цей показник був на рівні 21:29 (21:08; 22:20). Характеристики ініціації сну у досліджуваних групах представлено на рис. 4.1.

Нами не було встановлено статистично значущих відмінностей між групами за показниками часу, в який пацієнти лягають спати ($p=0,654$) або збираються заснути ($p=0,053$). Було виявлено, що пацієнти з ХП мають більш пізній час початку сну порівняно з групою 3 ($p<0,001$), як у групі 1 ($p<0,001$), так і в групі 2 ($p=0,006$). Однак відмінностей за часом початку сну між різними моторними підтипами виявлено не було ($p=0,162$).

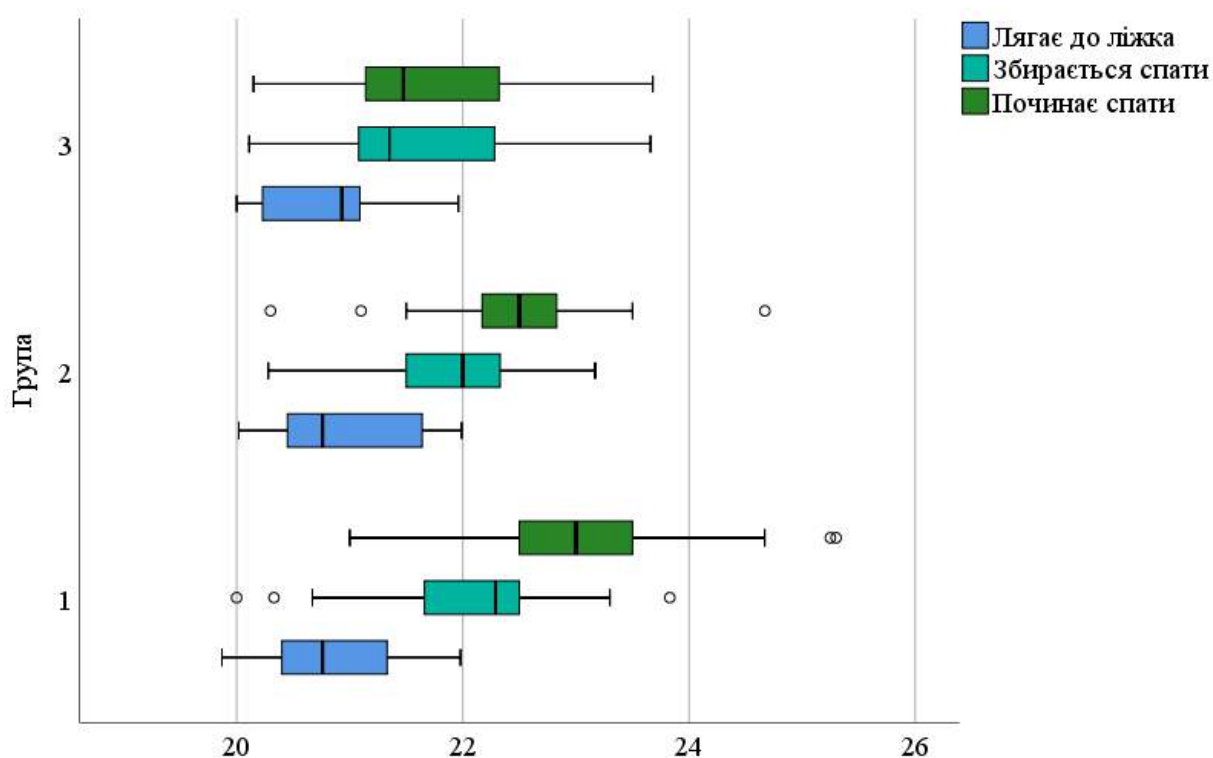


Рисунок 4.1. Особливості ініціації сну в окремих групах (в частках від години доби)

Пацієнти з ХП в середньому прокидались о 5:50 (5:33; 6:28), зокрема у групі 1 - 5:55 (5:44; 6:46) і в групі 2 - 5:50 (5:23; 6:07), а в групі 3 – о 5:44 (5:10; 6:11). Поряд з цим час, о котрім пацієнти встають з ліжка, у пацієнтів з ХП складав 6:07 (5:49; 6:34), а саме у групі 1 - 6:10 (6:00; 7:02) та в групі 2 - 6:00 (5:30; 6:19), а у групі 3 - 5:55 (5:14; 6:21). Процес завершення сну у досліджуваних групах охарактеризовано даними на рис. 4.2.

Встановлено, що час прокидання не відрізнявся між досліджуваними групами ($p=0,055$). Однак, час вставання з ліжка в пацієнтів із ХП був більш пізнім ($p=0,042$). Пацієнти групи 1 демонстрували більш пізній час вставання з ліжка порівняно з групою 2 ($p=0,038$) та групою 3 ($p=0,011$), в той час як між групами 2 та 3 статистично значущих відмінностей за часом вставання з ліжка не визначалося ($p=0,981$).

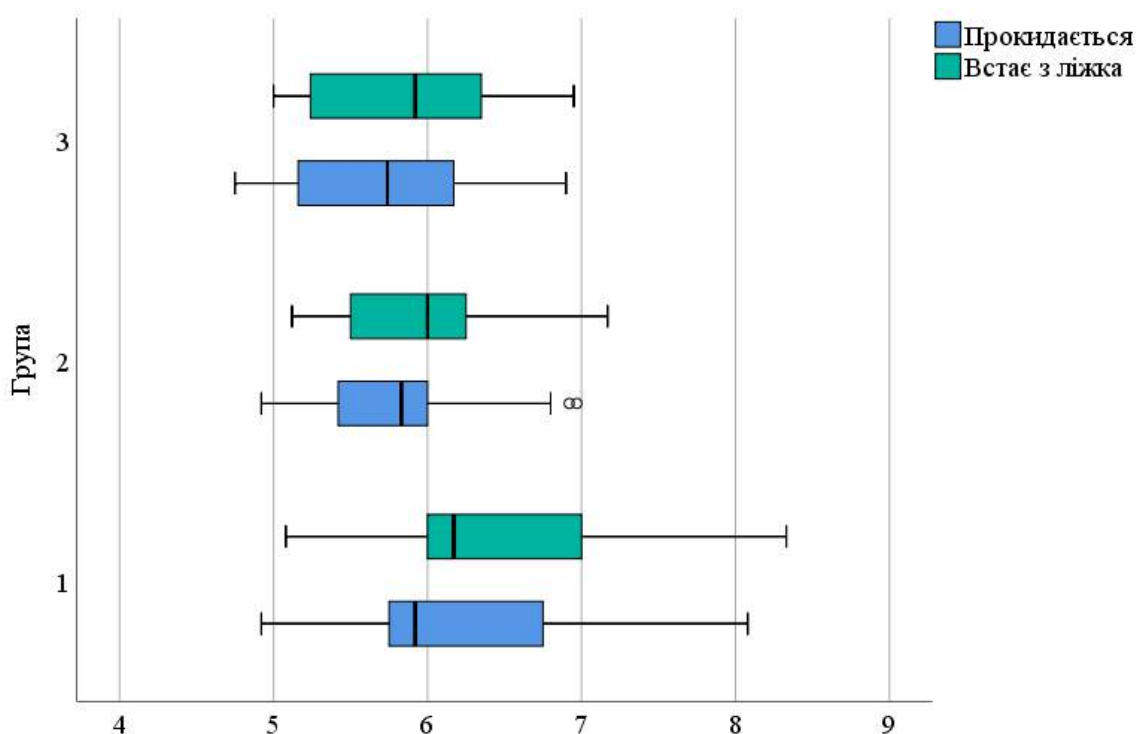


Рисунок 4.2. Особливості завершення сну в окремих групах (в частках від години)

Латентність сну у пацієнтів з ХП складала 42,5 (30,-85,0) хв (47,5 (33,8-90,0) хв у групі 1 та 40,0 (10,0; 52,5) хв у групі 2), а в групі 3 - 5,0 (2,0-10,0) хв. Час, через який пацієнти встають з ліжка після пробудження, так звана інерція сну, для осіб з ХП складав 15,0 (10,0; 20,0) хв, зокрема у групі 1 - 15 (10,0; 20,0) хв та у групі 2 - 10 (4,5; 15,0) хв, а в групі 3 - 10 (5,0; 10,0) хв, що представлено на рис. 4.3.

Нами виявлено більш тривалий період латентності сну в осіб з ХП ($p < 0,001$) порівняно з групою 3. При цьому пацієнти з обома моторними підтипами демонстрували більш довгу латентність сну ($p < 0,001$), однак не було виявлено значущих відмінностей між групою 1 та групою 2 ($p = 0,066$). Період вставання з ліжка статистично відрізнявся між групами ($p < 0,001$): у групі 1 він був довшим порівняно з групами 2 ($p < 0,001$) та 3 ($p < 0,001$), в той час як дані пацієнтів груп 2 та 3 статистично не відрізнялися між собою ($p = 0,987$).

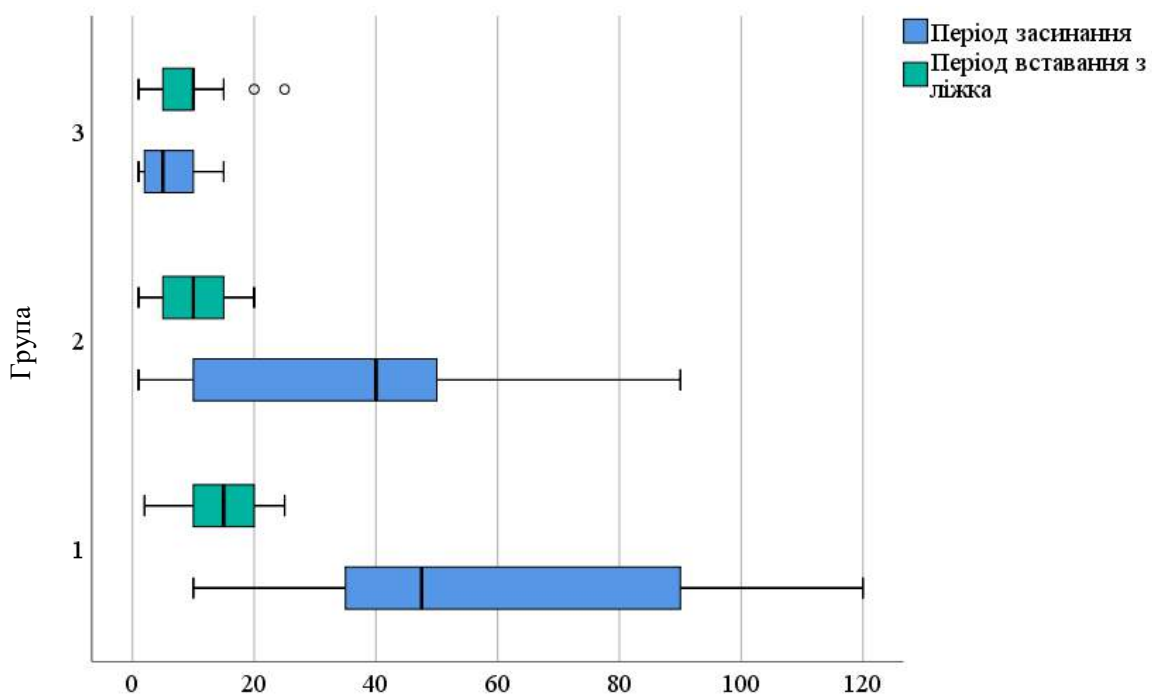


Рисунок 4.3. Латентність сну та вставання в окремих групах (в хвиликах)

Серед досліджуваних осіб будильник використовують 14 осіб (36,8%) у групі 1, 12 осіб (46,2%) у групі 2 та 8 осіб (26,7%) у групі 3, що представлено на рис. 4.4.

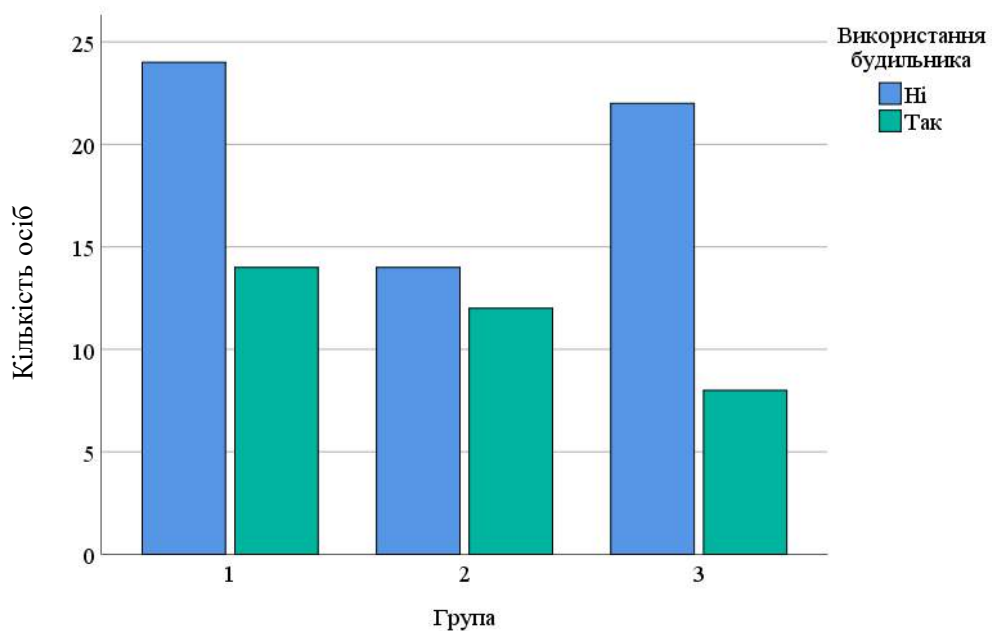


Рисунок 4.4. Частота використання будильника в окремих групах

Не виявлено статистично значимих відмінностей за частотою використання будильника у досліджуваних групах ($\chi^2=2,30$, $df=2$, $p=0,316$).

Для визначення взаємного впливу моторного підтипу та використання будильника на тривалість вставання з ліжка було проведено двофакторний ANOVA. Рівність дисперсії підтверджена критерієм Лівіня ($p=0,223$). Відсутність гетероскедастичності підтверджена за критерієм Уайта ($p=0,516$). При апостеріорних порівняннях період вставання з ліжка в осіб групи 1 складав $13,57 \pm 1,52$ хв при використанні будильника і $15,92 \pm 1,16$ хв без нього, у групі 2 - $10,92 \pm 1,65$ хв та $8,56 \pm 1,52$ хв та у групі 3 - $7,01 \pm 2,02$ хв та $9,18 \pm 1,22$ хв відповідно, що представлено на рис. 4.5.

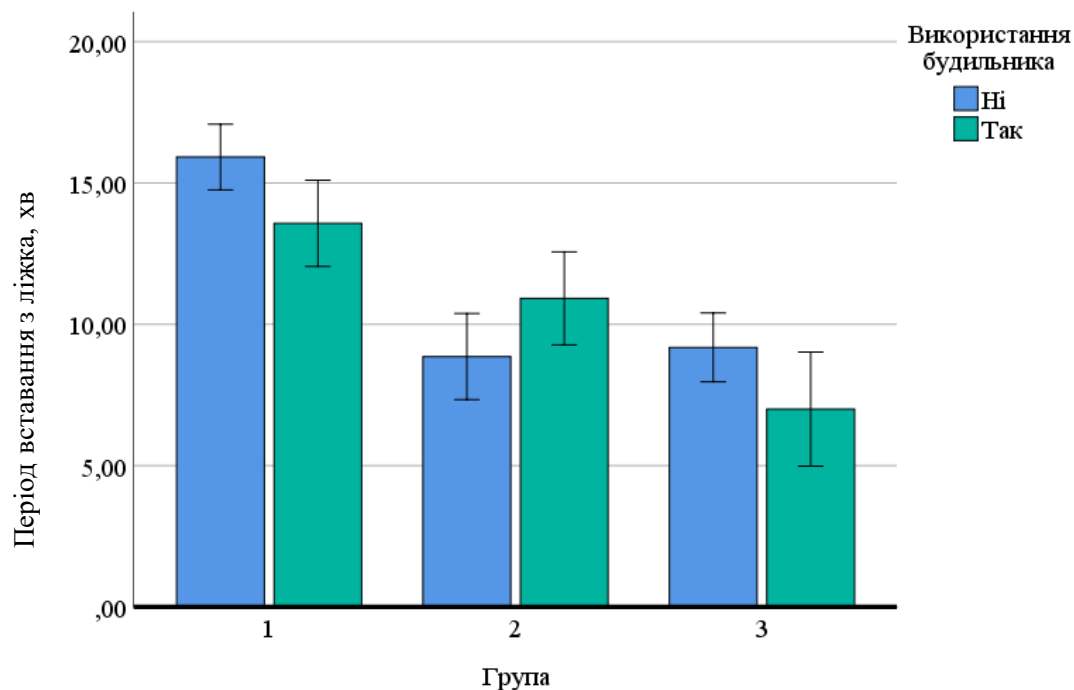


Рисунок 4.5. Період вставання з ліжка залежно від використання будильника та моторного підтипу хвороби Паркінсона (в хвиликах)

У результаті проведеного аналізу було виявлено значущість впливу моторного підтипу на оцінюваний параметр ($p < 0,001$), але не використання будильника ($p=0,515$). При цьому взаємодія факторів була статистично не значущою ($p=0,277$). Внесок моторного підтипу в загальну дисперсію склав $\eta^2=19,9\%$.

Тривалість сну у пацієнтів з ХП становила 7:15 (6:25; 7:48) годин, зокрема у групі 1 - 6:53 (6:22; 7:52) годин та в групі 2 - 7:20 (6:37; 7:53) годин, а в групі 3 - 7:53 (7:14; 9:12) годин. В той час як загальний час перебування в ліжку при ХП

склав 9:16 (8:43; 9:49) годин, а саме 9:35 (8:52; 10:04) годин для групи 1 та 9:00 (8:23; 9:40) годин для групи 2, а в групі 3 - 9:06 (8:22; 9:49) годин, що представлено на рис. 4.6.

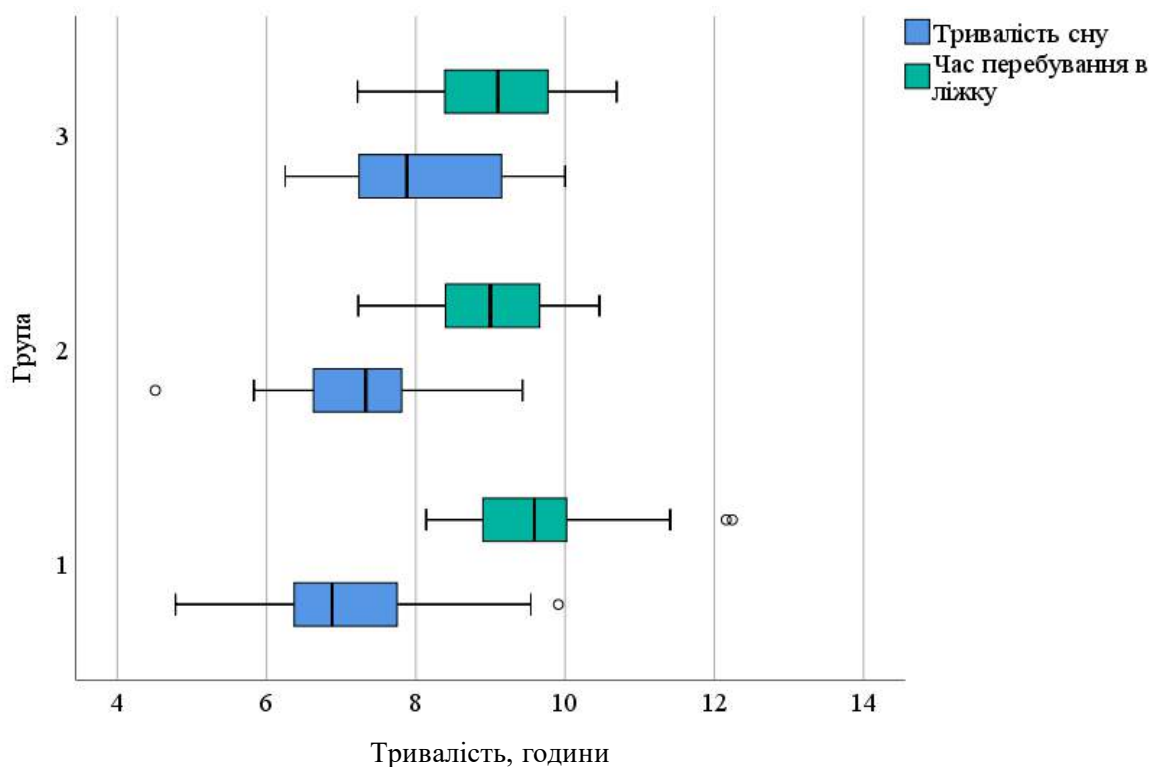


Рисунок 4.6. Загальна тривалість сну і перебування в ліжку в окремих групах (в частках від години)

Виявлено меншу тривалість сну при ХП ($p=0,001$). Для пацієнтів групи 1 була характерна менша тривалість сну порівняно з групою 3 ($p=0,003$). Однак не виявлено статистично значущих відмінностей як між групами 1 та 2 ($p=0,878$), так і між групами 2 та 3 ($p=0,093$). Загальний час перебування в ліжку не відрізнявся між дослідними групами ($p=0,092$).

Середина сну складає 2:24 (2:00; 2:49) годин для осіб з ХП (2:39 (2:11; 3:07) годин для групи 1 та 2:08 (1:49; 2:37) годин для групи 2); в групі 3 цей показник складав 1:36 (1:16; 2:05) годин, що зображено на рис. 4.7.

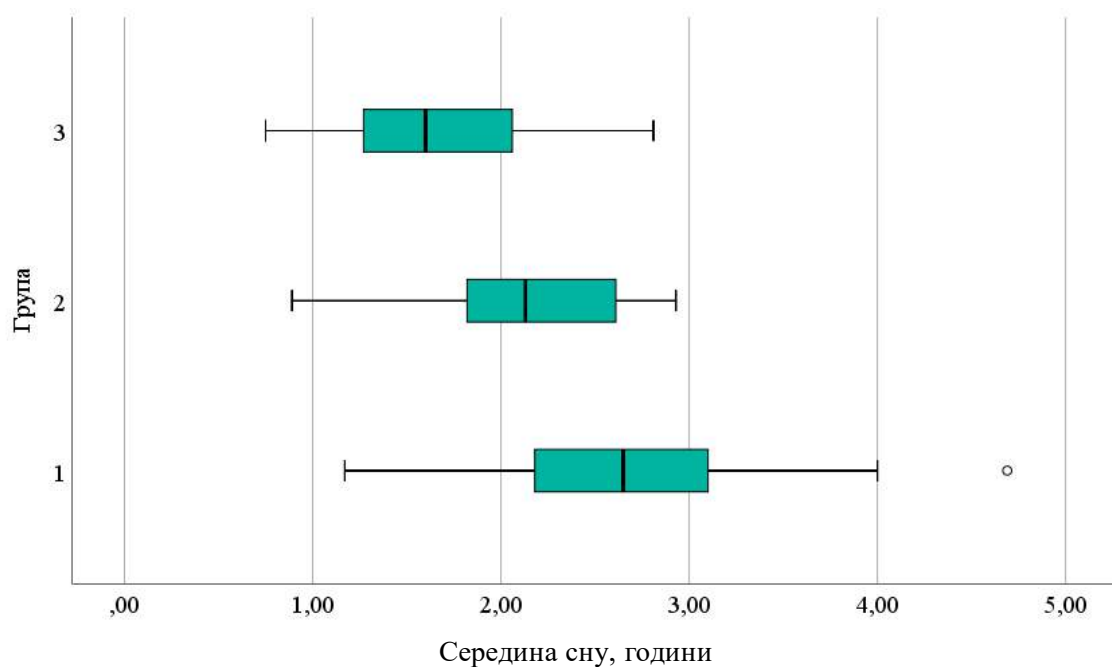


Рисунок 4.7. Середина сну в окремих групах (в частках від години)

Виявлено, що при ХП середина сну відповідає більш пізньому часу ($p < 0,001$). При цьому в осіб групи 1 середина сну настає пізніше, порівняно з групою 2 ($p = 0,028$) та групою 3 ($p < 0,001$), а в групі 2 пізніше, ніж в групі 3 ($p = 0,029$).

Відповідно до середини сну нами було визначено хронотипи пацієнтів. У групі 1 нами виявлено 6 осіб (15,8%) з вираженим ранковим хронотипом, 22 особи (57,9%) з ранковим, 9 осіб (23,7%) з проміжним та 1 особу (2,6%) з вечірнім. В групі 2 було встановлено 1 особу (3,8%) з екстремально ранковим хронотипом, 10 осіб (38,5%) з вираженим ранковим та 15 осіб (57,7%) з ранковим. Серед осіб групи 3 було визначено 1 особу (3,3%) з екстремально ранковим хронотипом, 20 осіб (66,7%) з вираженим ранковим та 9 (30,0%) з ранковим, що продемонстровано на рис. 4.8.

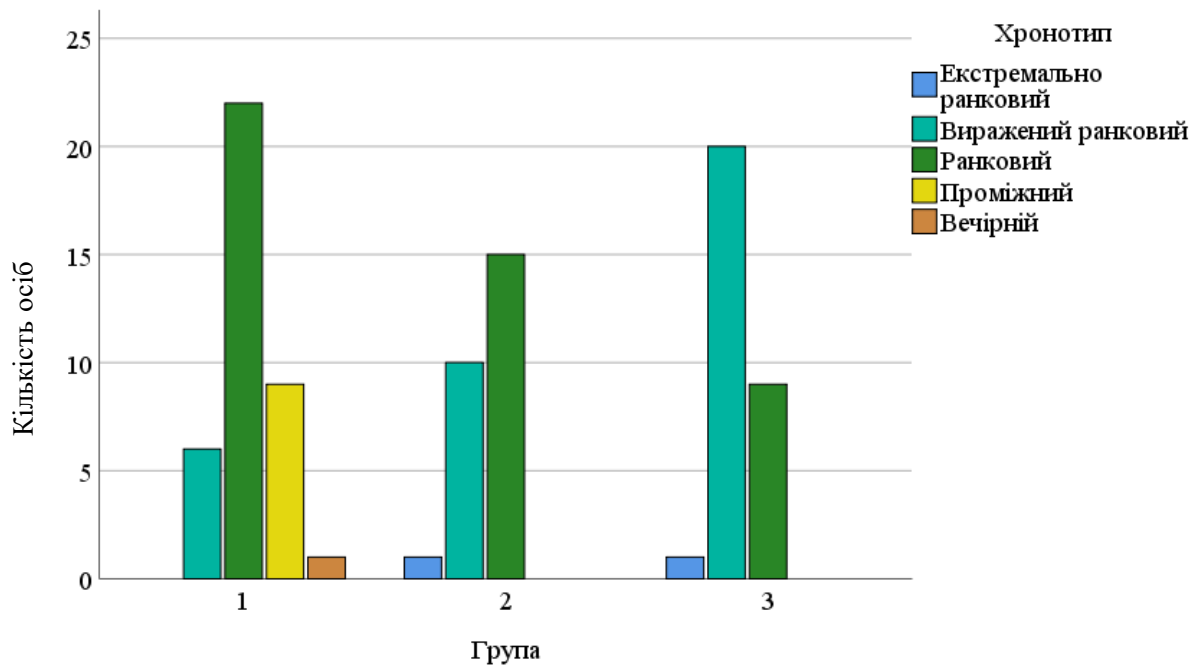


Рисунок 4.8. Розподіл хронотипів в окремих групах

Виявлено статистично значущі відмінності розподілу хронотипів між досліджуваними групами ($\chi^2=30,67$, $df=8$, $p<0,001$), а саме схильність пацієнтів групи 1 до більш пізніх типів.

Загалом серед осіб з ХП було виявлено 54 особи (84,4%) з ранковими типами, 9 осіб (14,1%) з проміжним та 1 особу (1,5%) з вечірнім, що значуще відрізнялося від групи 3, у якій усі 30 осіб (100,0%) складали ранкові хронотипи ($\chi^2=16,49$, $df=4$, $p=0,002$).

Середня тривалість перебування на вулиці під сонцем складає 2:15 (1:42; 5:00) годин для осіб з ХП: (4:00 (3:00; 6:00) годин для групи 1 та 4:00 (2:48; 6:00) годин для групи 2); в групі 3 цей показник становив 5:00 (3:00; 5:00) годин, що відображено на рис. 4.9.

Встановлено меншу тривалість світлової експозиції в осіб з ХП ($p<0,001$), а саме у групі 1, порівняно з групою 2 ($p=0,047$) та групою 3 ($p=0,044$). Поряд з цим не виявлено відмінностей між групами 2 та 3 ($p=0,643$).

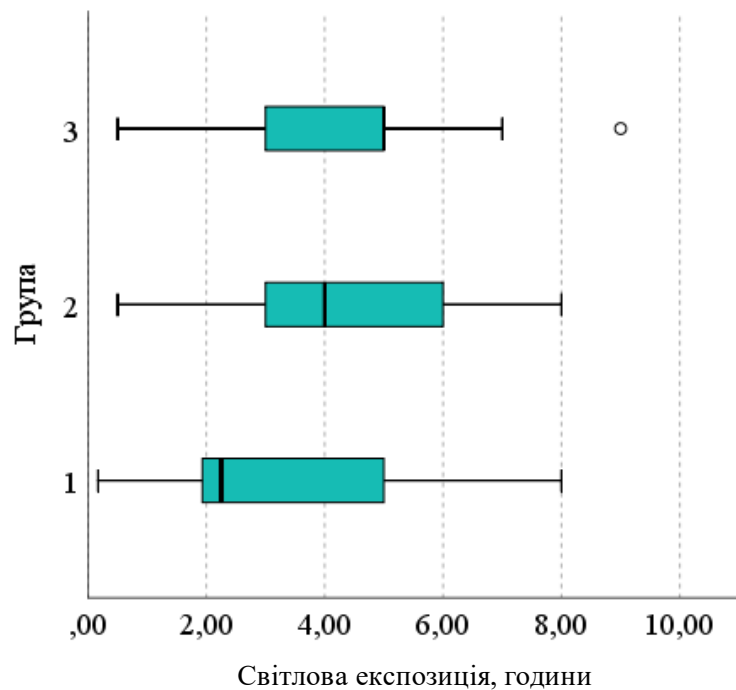


Рисунок 4.9. Світлова експозиція в окремих групах (в частках від години)

Нами проведено кореляційний аналіз між серединою сну та тривалістю світлової експозиції. У групі 1 виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок ($r=-0,510$, $p=0,001$), що представлено на рис. 4.10.

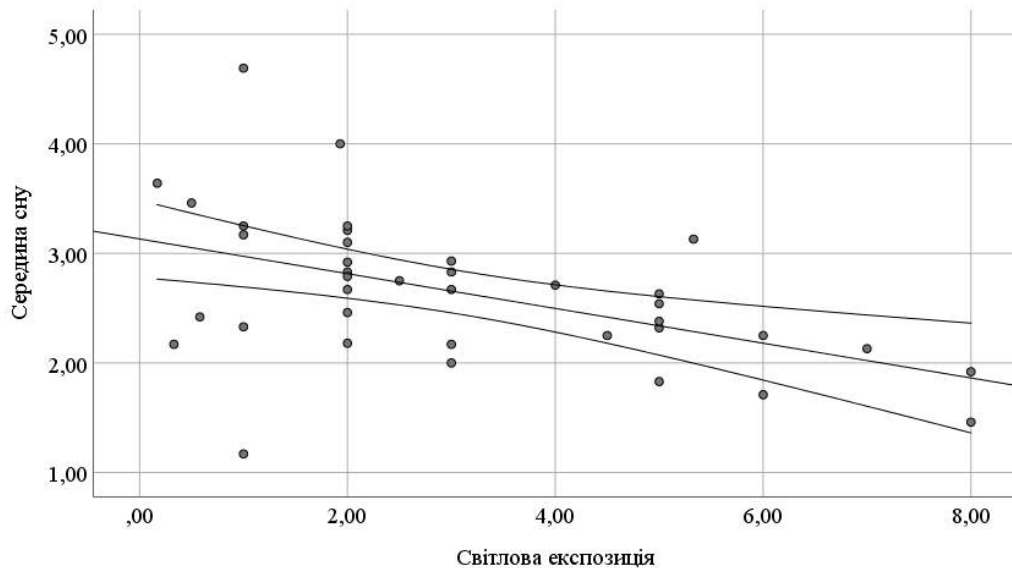


Рисунок 4.10. Кореляційний зв'язок між світловою експозицією та серединою сну при PIGD підтипі ХП

У пацієнтів групи 2 також визначено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($r=-0,573$, $p=0,002$), що продемонстровано на рис. 4.11.

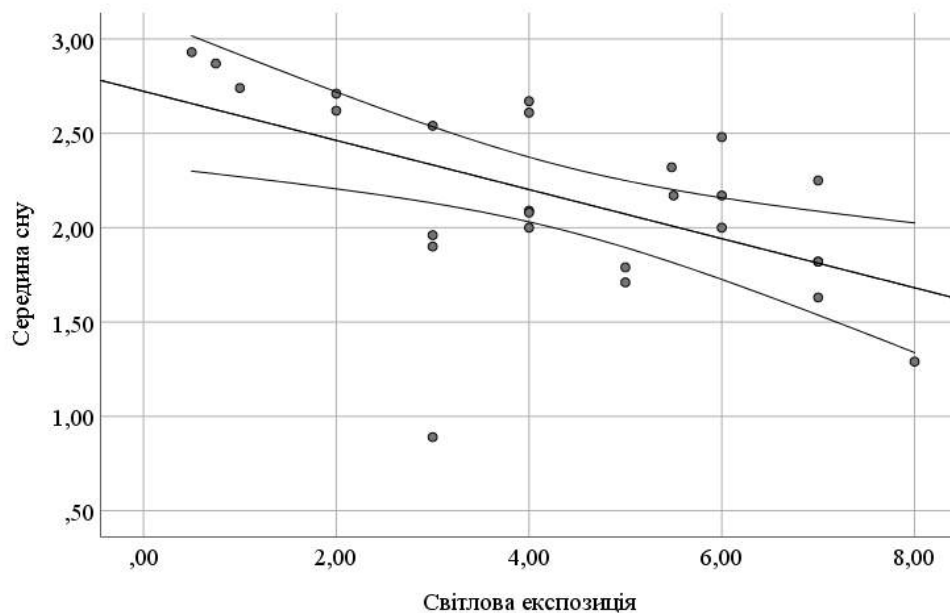


Рисунок 4.11. Кореляційний зв'язок між світловою експозицією та серединою сну при не-PIGD підтипі ХП

Зворотній кореляційний зв'язок між даними параметрами також було встановлено у групі 3 ($r=-0,510$, $p=0,001$), що зображено на рис. 4.12.

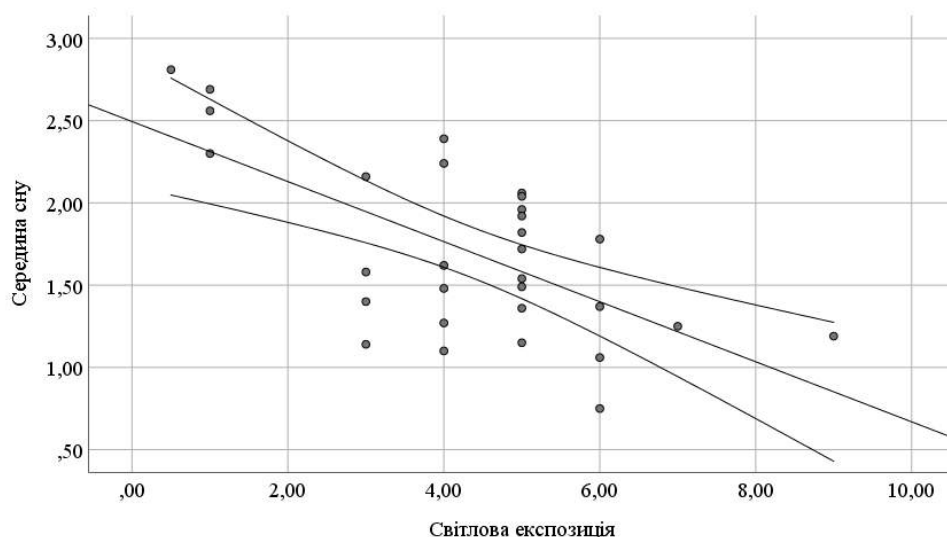


Рисунок 4.12. Кореляційний зв'язок між світловою експозицією та серединою сну в осіб без ХП

Для визначення взаємного впливу моторного підтипу та хронотипу на тривалість світлової експозиції було проведено двофакторний ANOVA. Рівність дисперсії підтверджена критерієм Лівіня ($p=0,111$). Відсутність

гетероскедастичності підтверджена за критерієм Уайта ($p=0,298$). Середня світлова експозиція у групі 1 складала $5:10 \pm 0:27$ годин для осіб з вираженим ранковим хронотипом, $3:11 \pm 0:17$ годин з ранковим та $1:46 \pm 0:15$ годин з проміжним. В 1 особи в групі 1, що мала вечірній хронотип світлова експозиція становила $1:00$ годину. В групі 2 для осіб з вираженим ранковим хронотипом експозиція світлом тривала $5:30 \pm 0:19$ годин, а з ранковим хронотипом - $3:41 \pm 0:23$ годин, а в групі 3 – $4:57 \pm 0:16$ годин та $2:43 \pm 0:20$ годин відповідно. В групах 2 та 3 було по 1 особі з екстремально ранковим хронотипом, експозиція світлом в яких складала $3:00$ години та $6:00$ години, відповідно. Встановлено статистично значимий вплив хронотипу на тривалість експозиції світла протягом доби ($p < 0,001$) при ХП, але не при моторному підтипі ($p=0,864$). При цьому взаємодія факторів була статистично не значимою ($p=0,541$). Загальний внесок хронотипу в дисперсію світлової експозиції становить $\eta^2=24,4\%$, тобто обумовлює майже чверть варіабельності змінної.

Для оцінки залежності середини сну від моторного підтипу ХП з урахуванням світлової експозиції нами проведено коваріаційний аналіз ANCOVA. Рівність дисперсії підтверджена критерієм Лівіня ($p=0,365$). Відсутність гетероскедастичності підтверджена за критерієм Уайта ($p=0,117$). Встановлено, що і моторний підтип статистично значуще впливає на час середини сну ($p < 0,001$), і рівень світлової експозиції протягом доби ($p < 0,001$). При цьому світлова експозиція обумовлює $29,7\%$ дисперсії, а моторний підтип $28,3\%$. Поєднана модель з урахуванням обох факторів описує $50,4\%$ дисперсії середини сну пацієнтів. Скоригована на усереднене значення світлової експозиції середина сну пацієнтів у групі 1 складала $2:32 \pm 0:05$, у групі 2 - $2:14 \pm 0:06$, а в групі 3 - $1:47 \pm 0:06$.

Виявлено статистично значущі відмінності за скоригованим показником середини сну між групами, а саме у групі 1 цей час був пізнішим, порівняно з групою 2 ($p=0,030$) та групою 3 ($p < 0,001$), а в групі 2 пізнішим, ніж у групі 3 ($p=0,001$).

Таким чином, нами встановлено, що у пацієнтів із ХП більш пізній початок сну порівняно з особами відповідного віку без ХП, що обумовлено підвищеною латентністю сну. При цьому особи з RIGD підтипом ХП пізніше встають з ліжка і мають довший період вставання (що може обумовлюватися ранковими акінезіями), мають більшу латентність сну, меншу тривалість сну та період світлової експозиції порівняно з пацієнтами із не-RIGD підтипом ХП.

Було визначено, що особи з ХП мають більш пізній час середини сну, при цьому у пацієнтів з RIGD підтипом він пізніший, ніж у пацієнтів з не-RIGD підтипом ХП. Це відображається на розподілі хронотипів між групами і демонструє схильність групи RIGD підтипу до більш пізніх хронотипів, що може обумовлюватись пізнішим часом початку сну внаслідок збільшення періоду його латентності. Встановлено, що моторний підтип та світлова експозиція впливають на час настання середини сну. Поряд з цим хронотип впливає на рівень світлової експозиції, обумовлюючи двонаправлений зв'язок між цими змінними в усіх пацієнтів.

4.2. Оцінка надмірної денної сонливості при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона

Денну сонливість пацієнтів вимірювали за шкалою ESS. Рівень денної сонливості у групі 1 в середньому складав 9,0 (4,8; 12,0) балів, у групі 2 - 4,5 (3,0; 6,3) балів, а в групі 3 - 1,0 (0,0; 2,5) балів, що продемонстровано на рис. 4.13.

Встановлено статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,001$). У групі 1 рівень денної сонливості був вищим порівняно з групою 2 ($p = 0,048$) та групою 3 ($p < 0,001$), а в групі 2 вищим, ніж у групі 3 ($p < 0,001$).

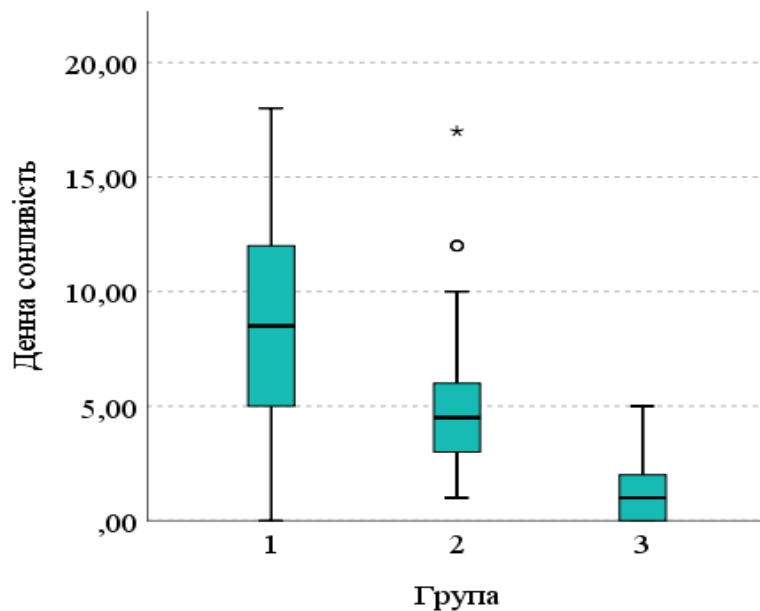


Рисунок 4.13. Рівень денної сонливості в окремих групах

Надмірної сонливості у групі 3 не було виявлено. У групі 1 було зафіксовано 18 випадків (47,4%) надмірної денної сонливості, а в групі 2 - 5 випадків (19,2%), що представлено на рис. 4.14.

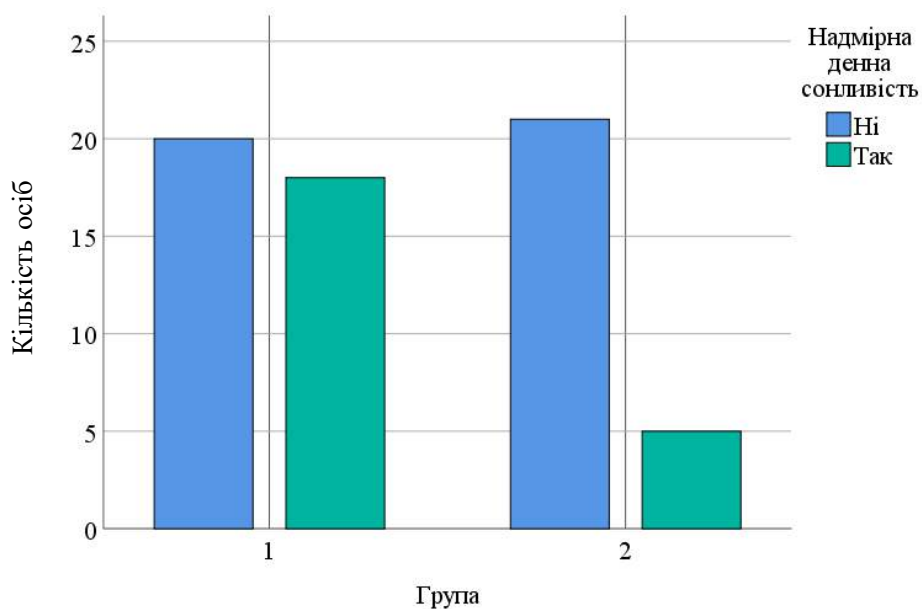


Рисунок 4.14. Частота надмірної денної сонливості в окремих групах

Встановлено, пацієнти групи 1 більш схильні до надмірної денної сонливості ($\chi^2=5,31$, $df=1$, $p=0,021$). При цьому у групі 1 ризик виникнення надмірної денної сонливості майже у 2,5 рази вище, ніж у групі 2 ($BP=2,46$, 95% ДІ 1,05-5,80, $p=0,039$).

Таким чином виявлено, що пацієнти з ХП більш схильні до денної сонливості, а саме до розвитку надмірної денної сонливості. Поряд з цим, особи з RIGD підтипом мають у 2,5 рази вищий ризик розвитку надмірної денної сонливості порівняно з пацієнтами з не-RIGD підтипом ХП.

4.3. Аналіз порушення сну в пацієнтів із різними моторними підтипами хвороби Паркінсона

Якість сну оцінювали за опитувальником PSQI, за яким вищі бали вказують на гіршу якість. За шкалою суб'єктивної якості сну у групі 1 було виявлено 23 пацієнта (60,5%) з оцінкою в 1 бал, 10 пацієнтів (26,3%) - 2 бали та 5 пацієнтів (13,2%) - 3 бали. У групі 2 4 пацієнти (15,4%) вказали за зазначеною субшкалою 0 балів, 11 пацієнтів (42,3%) - 1 бал, 10 пацієнтів (38,5%) - 2 бали та 1 пацієнт (3,8%) - 3 бали. У групі 3 було виявлено 7 пацієнтів (23,3%) з 0 балів, 17 пацієнтів (56,7%) з 1 балом, 4 пацієнта (13,3%) з 2 балами та 2 пацієнта (6,7%) з 3 балами, що представлено на рис. 4.15.

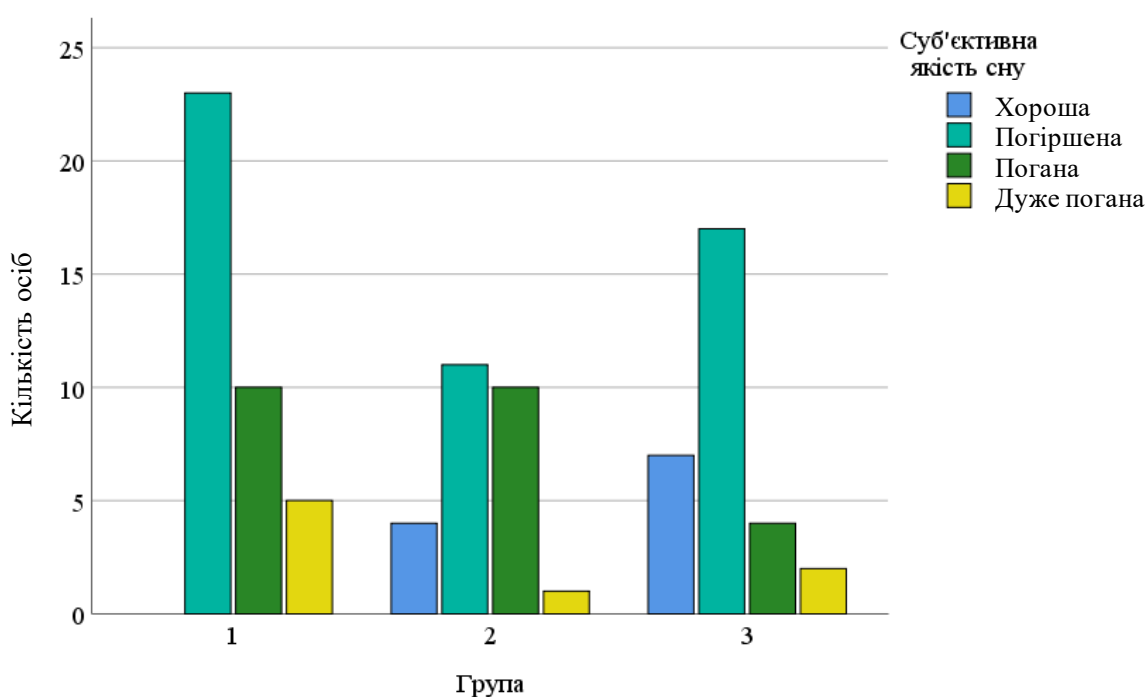


Рисунок 4.15. Розподіл тяжкості порушень суб'єктивної оцінки якості сну в Встановлено, що пацієнти групи 1 відмічають гіршу якість сну порівняно з групами 2 та 3 ($\chi^2=14,42$, $df=2$, $p=0,025$).

У групі 1 затримку сну на 0 балів оцінили 16 пацієнтів (42,1%), на 1 бал - 12 пацієнтів (31,6%), на 2 бали - 7 пацієнтів (18,4%), на 3 бали - 3 пацієнта (7,9%), у групі 2 – оцінку в 0 балів було виявлено у 8 пацієнтів (30,8%), 1 бал у 12 пацієнтів (46,2%), 2 бали - у 5 пацієнтів (19,2%), 3 бали - у 1 пацієнта (3,8%), а в групі 3 зафіксовані наступні показники – затримка сну вираженістю 0 балів - 25 пацієнтів (83,3%) та 1 бал - 5 пацієнтів (16,7%), що зображено на рис. 4.16.

Виявлено, що особи з обома моторними підтипами ХП повідомляють про більш тяжку затримку сну порівняно з особами групи 3 ($\chi^2=20,65$, $df=6$, $p=0,002$).

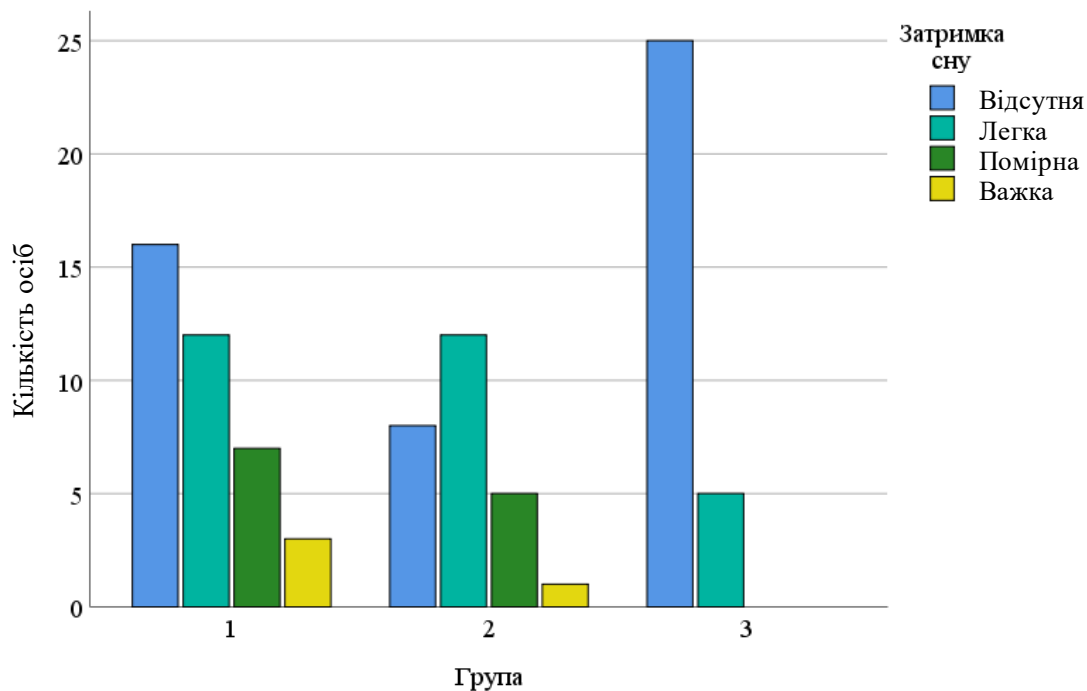


Рисунок 4.16. Розподіл суб'єктивної тяжкості затримки сну в окремих групах

Порушення тривалості сну у групі 1 на 0 балів було оцінено 24 пацієнтами (63,2%), на 1 бал - 7 пацієнтами (18,4%), на 2 бали - 5 пацієнтами (13,2%), на 3 бали - 2 пацієнтами (5,3%). У групі 2 – оцінку в 0 балів за субшкалою порушення тривалості сну відмічали 14 пацієнтів (53,8%), 1 бал - 7 пацієнтів (26,9%), 2 бали - 1 пацієнт (3,8%), 3 бали - 4 пацієнта (15,4%). Серед пацієнтів групи 3 27 осіб

(90,0%) відмічали 0 балів за даним параметром, 2 особи (6,7%) - 1 бал та 1 особа (3,3%)- 2 бали, що представлено на рис. 4.17.

Визначено, що пацієнти з обома моторними підтипами ХП схильні до більш виражених порушень тривалості сну порівняно з групою 3 ($\chi^2=14,48$, $df=6$, $p=0,025$).

Погіршення ефективності сну не відмічали 23 пацієнта (60,5%) у групі 1, 10 пацієнтів (38,5%) у групі 2 та 18 пацієнтів (60,0%) у групі 3. Погіршення ефективності сну у групі 1 на 1 бал оцінили 10 пацієнтів (26,3%), на 2 бали - 1 пацієнт (2,6%), на 3 бали - 4 пацієнта (10,5%), а в групі 2, відповідно - 13 пацієнтів (50,0%), 1 пацієнт (3,8%) та 2 пацієнта (7,7%). У групі 3 погіршення ефективності сну на 1 бал відмічали 8 пацієнтів (26,7%), на 2 бали - 3 пацієнта (10,0%), а на 3 бали - 1 пацієнт (3,3%), що представлено на рис. 4.18.

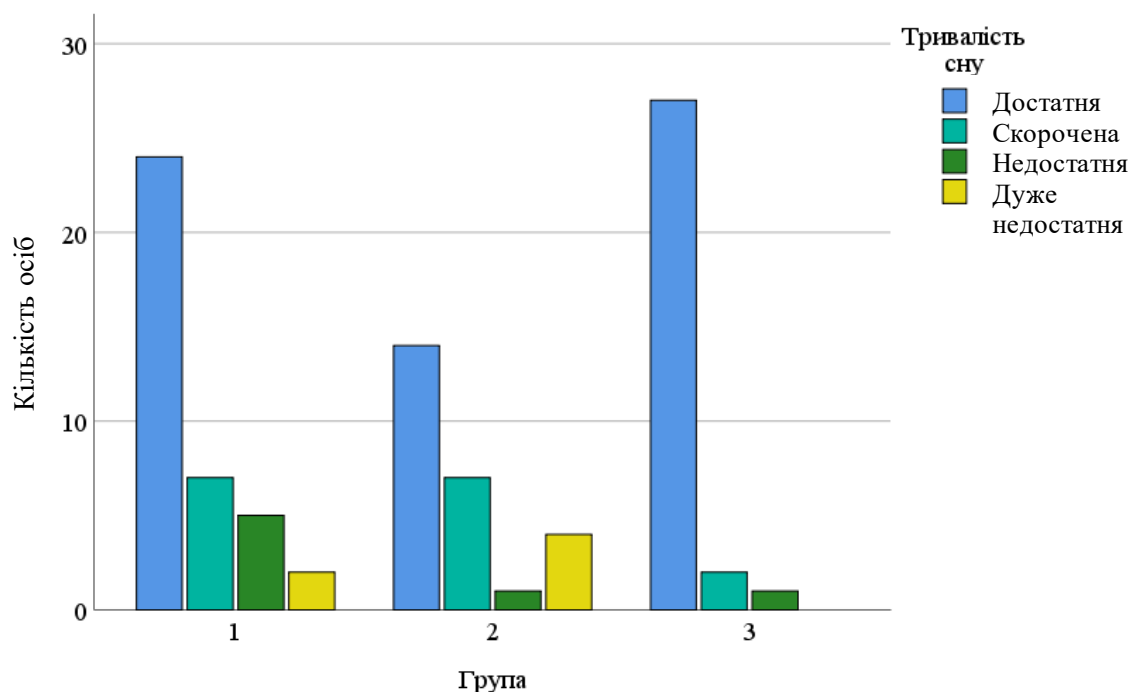


Рисунок 4.17. Розподіл тяжкості порушення тривалості сну в окремих групах

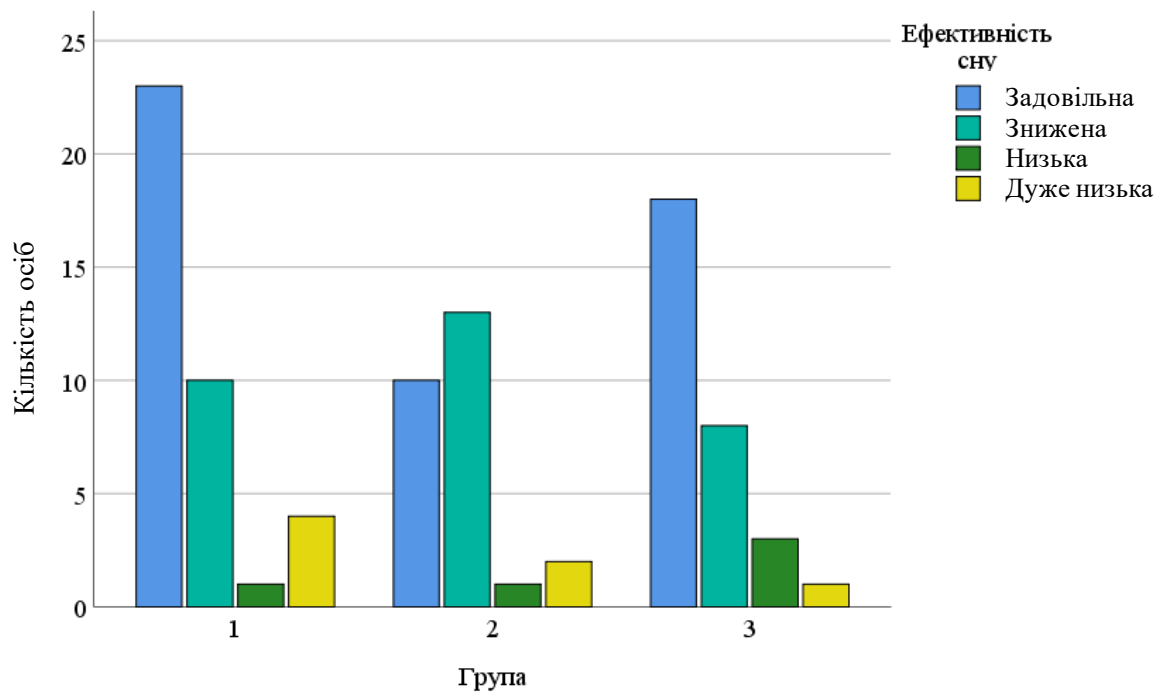


Рисунок 4.18. Розподіл тяжкості порушення ефективності сну в окремих групах

Не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами за показником порушень ефективності сну ($\chi^2=7,84$, $df=6$, $p=0,250$).

Ступінь порушень сну у групі 1 в 2 осіб (5,3%) складав 0 балів, в 21 особи (55,3%) - 1 бал, в 11 осіб (28,9%) - 2 бали, в 4 осіб (10,5%) - 3 бали, а в групі 2 – показник 0 балів було виявлено у 3 пацієнтів (11,5%), 1 бал - у 13 пацієнтів (50,0%), 2 бали - у 7 пацієнтів (26,9%) та 3 бали - у 3 пацієнтів (11,5%). У 1-й групі 15 пацієнтів (50,0%) за даною субшкалою вказували 0 балів, 8 пацієнтів (26,7%) - 1 бал, 4 пацієнта (13,3%) - 2 бали, 3 пацієнта (10,0%) - 3 бали, що продемонстровано на рис. 4.19.

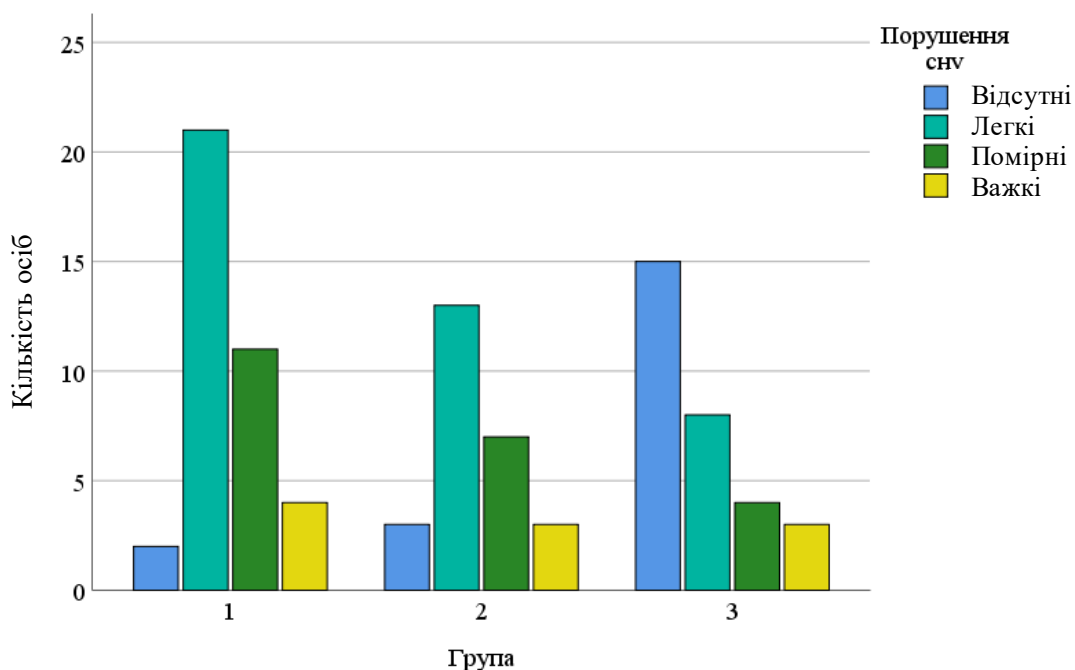


Рисунок 4.19. Розподіл тяжкості порушення ефективності сну в окремих групах

Встановлено, що пацієнти з обома моторними підтипами ХП мають більш виражені порушення сну, при цьому у групі 1 вони суб'єктивно оцінюються як більш тяжкі порівняно з групами 2 та 3, а в групі 2 – як більш тяжкі ніж у групі 3 ($\chi^2=22,64$, $df=6$, $p=0,001$).

Не використовували снодійні засоби 32 пацієнта (84,2%) у групі 1, 20 пацієнтів (76,9%) у групі 2 та 27 пацієнтів (90,0%) у групі 3. Ступінь використання снодійних було оцінено на 1 бал 5 пацієнтами (13,2%) групи 1, 4 пацієнтами (15,4%) групи 2 та 3 пацієнтами (10,0%) групи 3, на 2 бали 1 пацієнтом (3,8%) групи 2, а на 3 бали 1 пацієнтом (2,6%) групи 1 та 1 пацієнтом (3,8%) групи 2, що продемонстровано на рис.4.20.

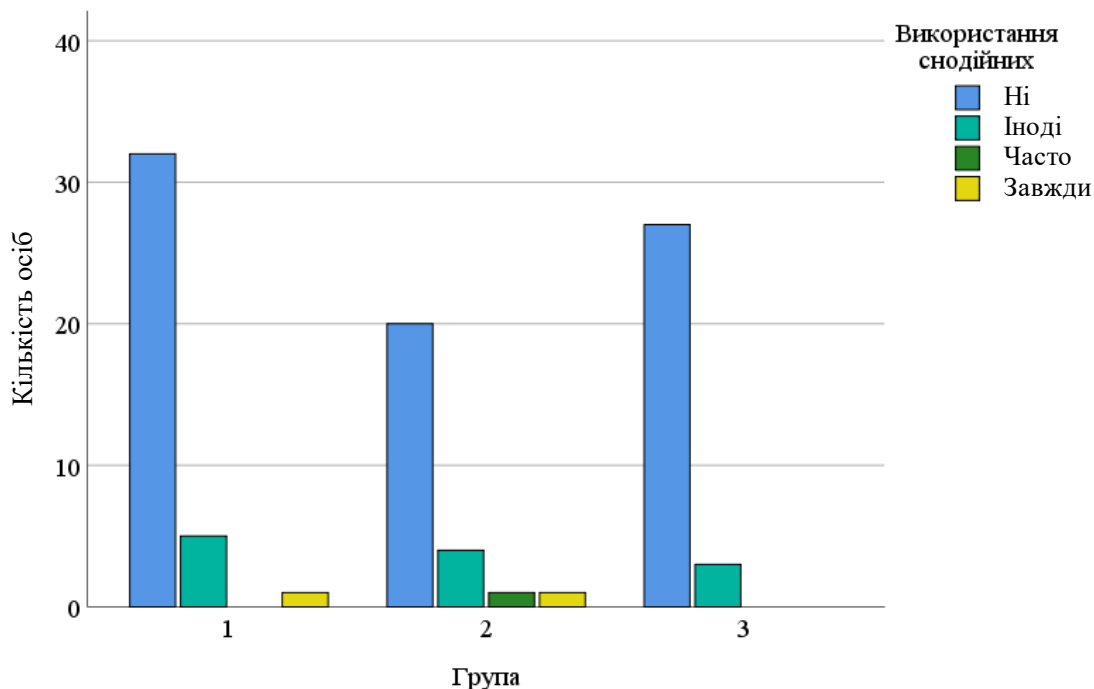


Рисунок 4.20. Розподіл ступенів використання снодійних засобів в окремих групах

Статистично значущих відмінностей між групами за частотою використання снодійних виявлено не було ($\chi^2=4,27$, $df=6$, $p=0,641$).

Порушень добового функціонування не відмічали 4 пацієнта (10,5%) у групі 1, 10 пацієнтів (38,5%) у групі 2 та 27 осіб (90,0%) у групі 3. Добову дисфункцію оцінили в 1 бал 10 пацієнтів (42,1%) у групі 1, 5 пацієнтів (19,2%) у групі 2 та 3 особи (10,0%) у групі 3, в 2 бали - 12 пацієнтів (31,6%) у групі 1 та 7 пацієнтів (26,9%) у групі 2, а в 3 бали - 6 пацієнтів (15,8%) та 4 пацієнта (15,4%) відповідно в групах 1 та 2, що показано на рис. 4.21.

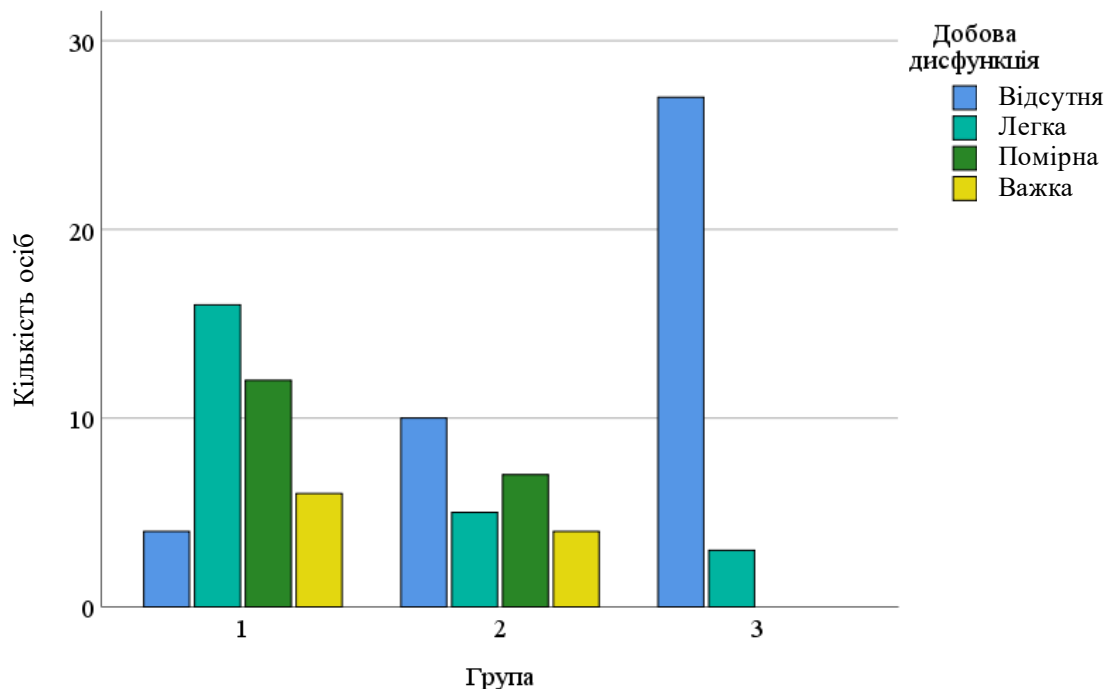


Рисунок 4.21. Розподіл тяжкості добового функціонування в окремих групах

Виявлено статистично значущі відмінності розподілу тяжкості добового функціонування між групами, зокрема у пацієнтів групи 1 цей параметр був більш вираженим, ніж у групах 2 та 3, а в групі 2 більш вираженим порівняно з групою 3 ($\chi^2=45,58$, $df=6$, $p<0,001$).

Загальний бал за шкалою PSQI складав у 1-й групі – 7,0 (4,0; 9,3), у групі 2 - 6,5 (4,0; 10,0), а в групі 3 - 2,0 (1,0; 3,0), що представлено на рис. 4.22.

Виявлено, що при ХП загальний бал оцінки якості сну вищий, що вказує на більшу ступінь порушень сну. Більш виражені порушення якості сну виявлялися як в групі 1 ($p<0,001$), так і в групі 2 ($p<0,001$) порівняно з групою 3, однак відмінностей між групами 1 та 2 встановлено не було ($p=0,873$).

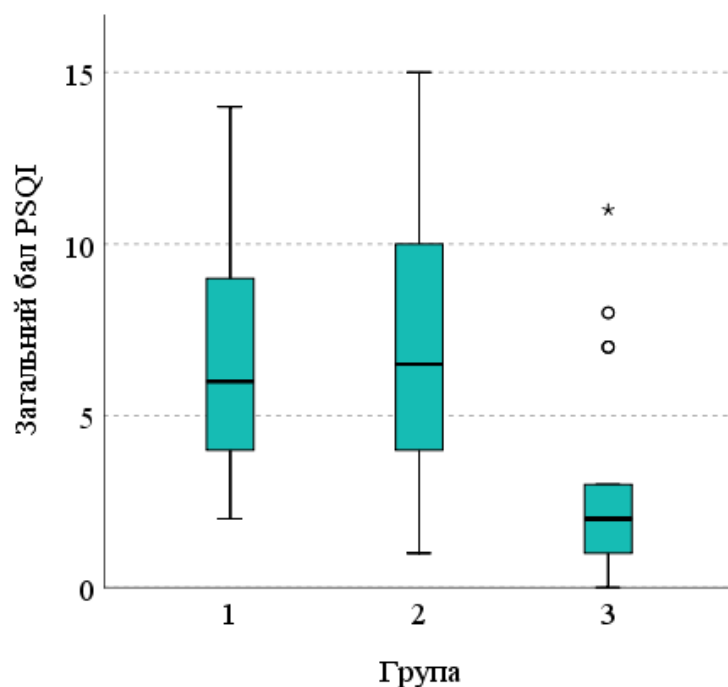


Рисунок 4.22. Оцінка якості в окремих групах

Погана якість сну загалом була виявлена у 20 осіб (52,6%) у групі 1, у 14 осіб (53,8%) у групі 2 та у 6 осіб (20,0%) у групі 3, що зображено на рис. 4.23.

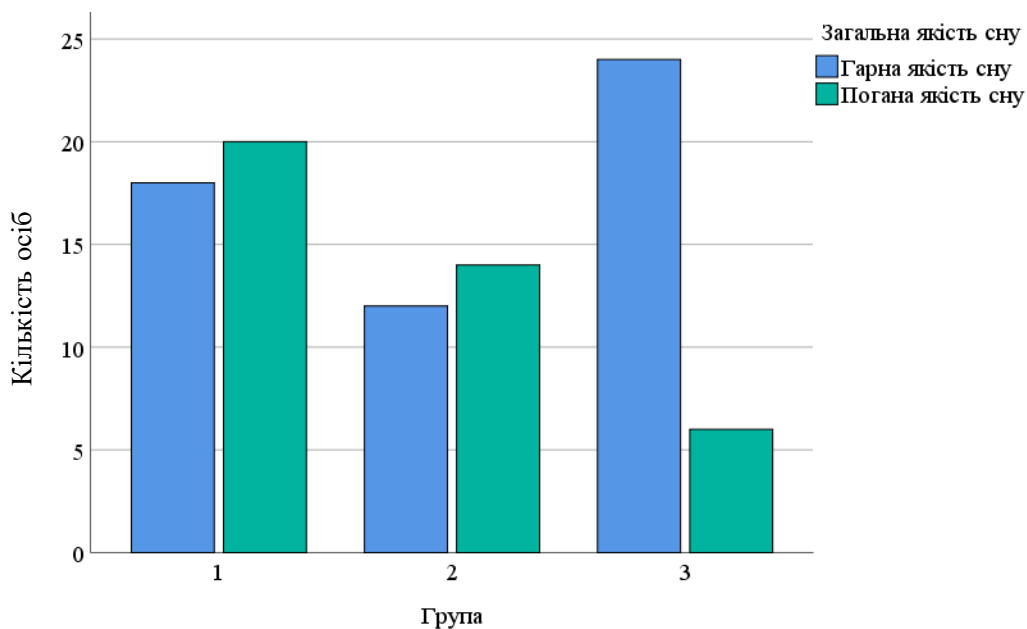


Рисунок 4.23. Розподіл якості сну в окремих групах

Нами виявлено, що пацієнти з обома моторними підтипами ХП більш схильні до поганої якості сну, порівняно з особами 3-ї групи ($\chi^2=29,18$, $df=6$, $p=0,010$).

Таким чином, особи з ХП загалом демонструють гіршу якість сну, зокрема більш тяжке суб'єктивне сприйняття затримки засинання і тривалості сну. Крім того, пацієнти з RIGD підтипом ХП відмічають більш виражені порушення сну та порушення денного функціонування, а також гіршу суб'єктивну якість сну, порівняно з пацієнтами з не-RIGD підтипом.

4.4. Добові коливання експресії генів молекулярного годинника *bmal1* та *per1* при хворобі Паркінсона

Визначення експресії гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів з ХП (n=21) проводили перед сном о 21:00 та після сну натщесерце о 7:00. Встановлено, що експресія гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів з хворобою Паркінсона до сну складала $3,17 (1,82; 7,29) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, а після сну – $5,52 (3,62; 10,30) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, що зображено на рис. 4.24.

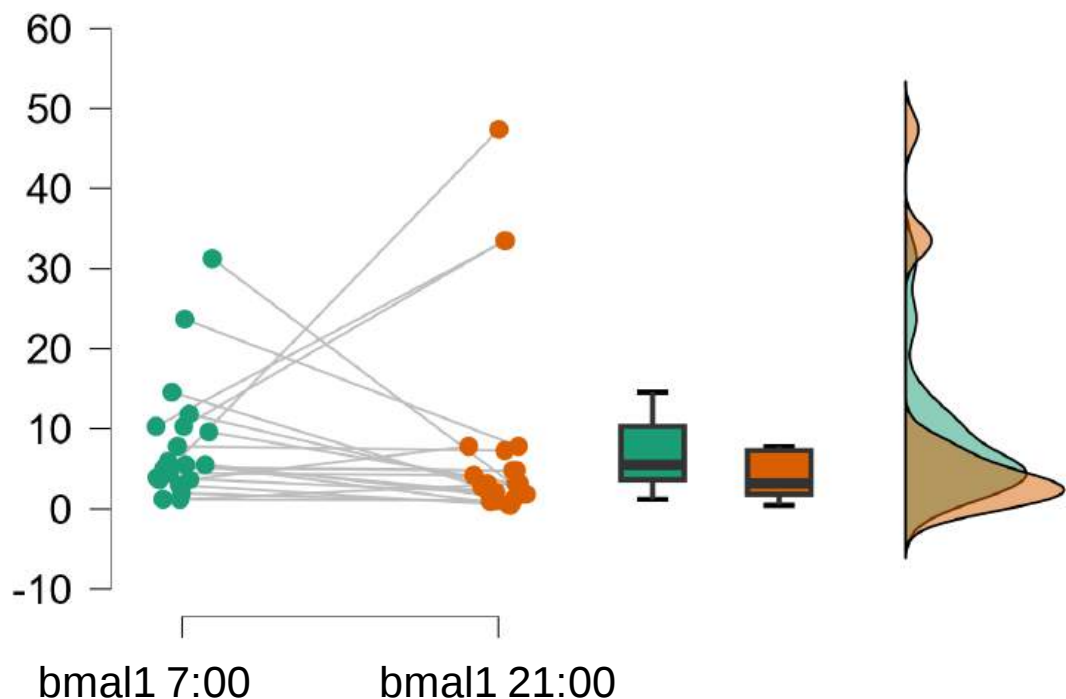


Рисунок 4.24. Експресія гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів з ХП до та після сну, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

При порівнянні експресії гену *bmal1* до та після сну не виявлено статистично достовірних відмінностей ($p=0,211$). Медіанне значення відмінностей експресії гену *bmal1* складало $1,0 (-6,0; 4,0) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$.

Експресія гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів з ХП продемонстрована на рис.4.25., і складала до сну $9,61 (4,19; 17,94) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$, а після сну – $7,81 (1,59; 41,23) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$.

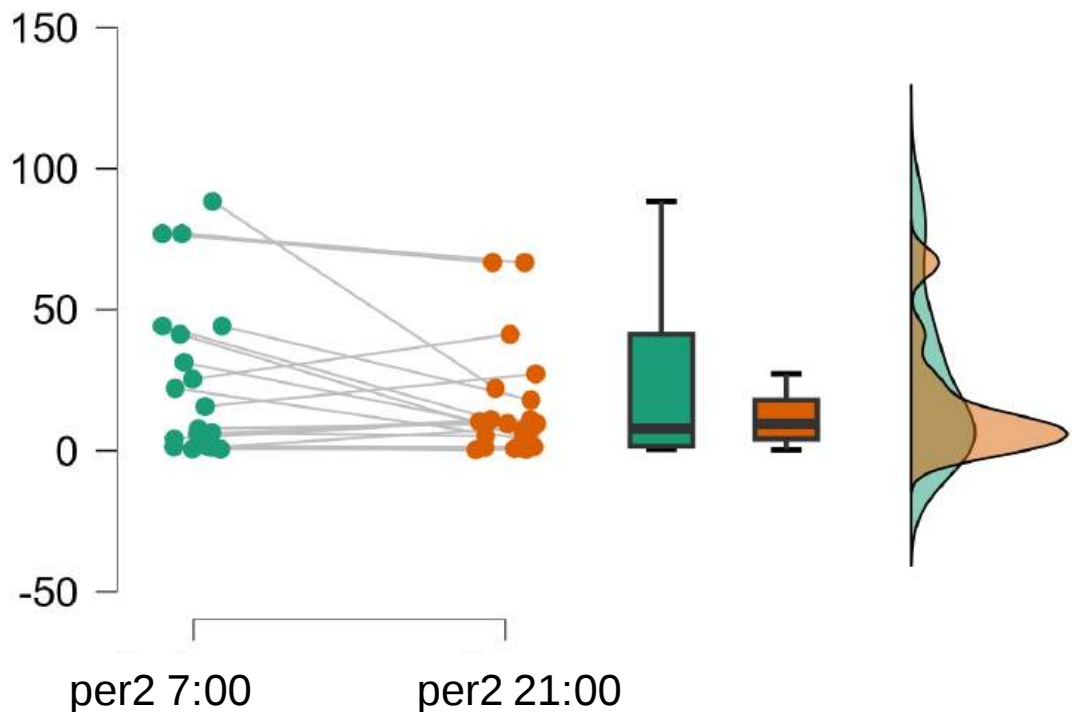


Рисунок 4.25. Експресія гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів з ХП до та після сну, $10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$

Не було виявлено статистично значущих відмінностей в експресії гену *per2*, виміряної до та після сну ($p=0,198$). Медіанне значення різниці в експресії гену *per2* складало $-0,74 (-23,74; 22,26) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$.

4.5. Експресія генів молекулярного годинника *bmal1* та *per1* при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона

Для оцінки відмінностей між різними моторними підтипами проводили аналіз результатів визначення експресії генів молекулярного годинника *bmal1* та *per2* в букальному епітелії 10 пацієнтів з групи 1 та 11 пацієнтів з групи 2.

Рівень експресії гену *bmal1* до сну в букальному епітелії пацієнтів з ХП в залежності від моторного підтипу представлено на рис. 4.26.

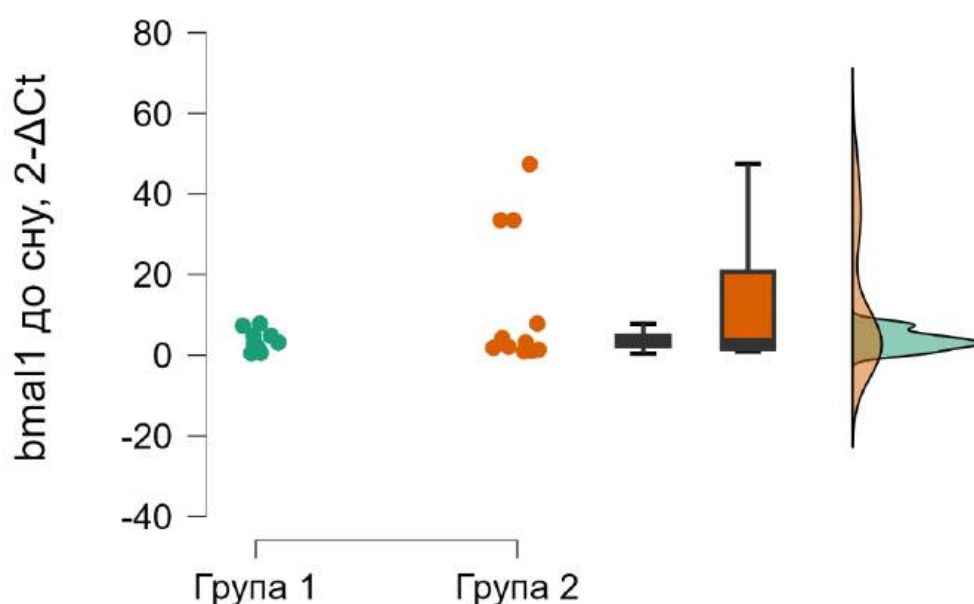


Рисунок 4.26. Експресія гену *bmal1* до сну в букальному епітелії до сну пацієнтів із ХП в залежності від моторного підтипу, $10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$

Було встановлено, що рівень експресія гену *bmal1* до сну в букальному епітелії пацієнтів з ХП у групі 1 складав $3,15 (2,26; 4,80) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$, а в групі 2 – $3,17 (1,60; 20,65) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$. Не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за даним показником ($p=0,672$).

На рис. 4.27. продемонстровано рівень експресії гену *bmal1* після сну в букальному епітелії пацієнтів із ХП в залежності від моторного підтипу.

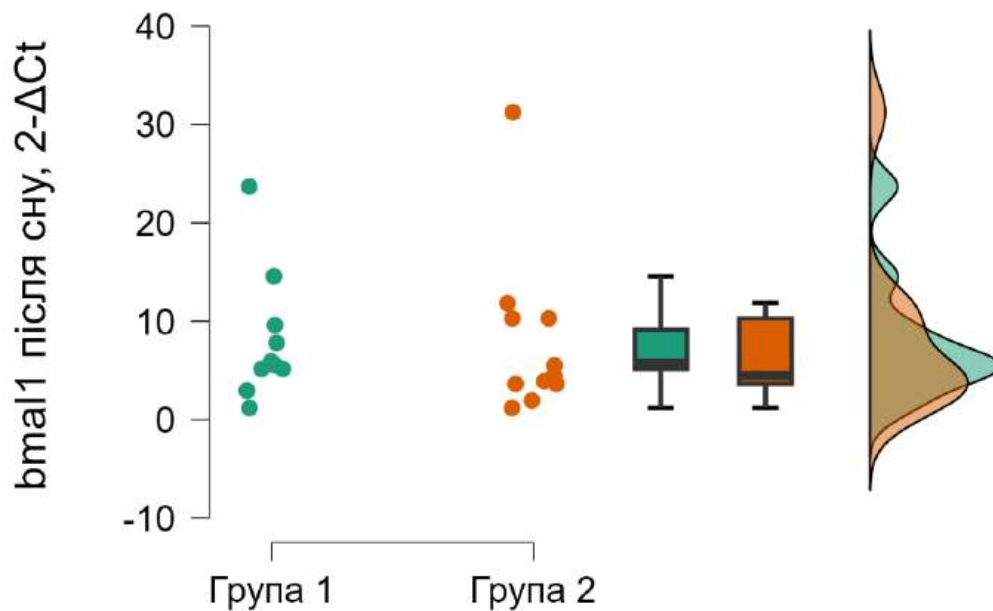


Рисунок 4.27. Експресія гену *bmal1* після сну в букальному епітелії після сну пацієнтів із ХП в залежності від моторного підтипу, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

У групі 1 рівень експресія гену *bmal1* після сну в букальному епітелії пацієнтів з ХП складав $5,72 (5,15; 9,16) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, а в групі 2 – $4,49 (3,64; 10,30) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$. Не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за даним показником ($p=0,647$).

Особливості рівня експресії гену *per2* до сну в букальному епітелії пацієнтів з ХП в залежності від моторного підтипу охарактеризовано на рис.4.28.

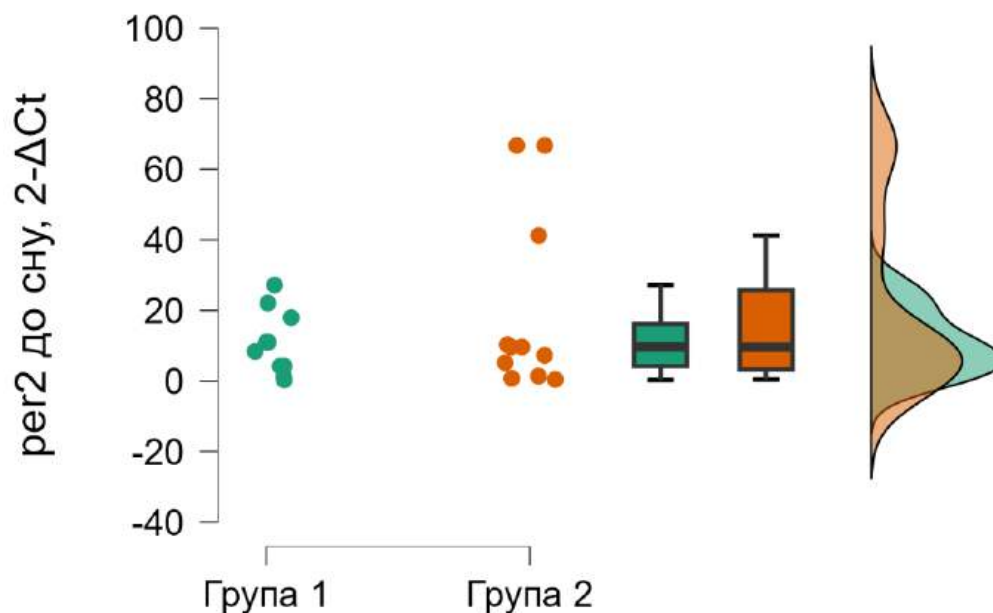


Рисунок 4.28. Експресія гену *per2* до сну в букальному епітелії до сну в пацієнтів із ХП в залежності від моторного підтипу, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

У групі 1 експресія гену *per2* до сну в букальному епітелії складала $9,69 (4,19; 16,21) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, а в групі 2 – $9,61 (3,27; 25,77) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, що не мало статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,916$).

На рис.4.29. зображено рівень експресії гену *per2* після сну в букальному епітелії пацієнтів з ХП в залежності від моторного підтипу.

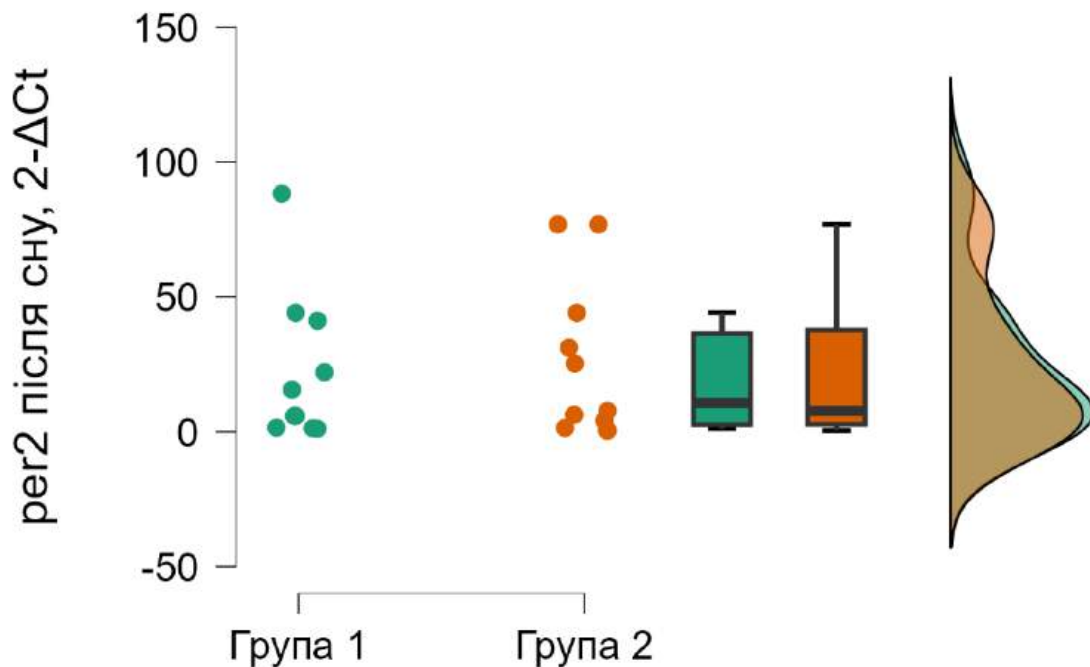


Рисунок 4.29. Експресія гену *per2* після сну в букальному епітелії до сну в пацієнтів із ХП в залежності від моторного підтипу, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

Після сну рівень експресії гену *per2* в букальному епітелії в групі 1 складав $10,76 (2,67; 36,45) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, а в групі 2 – $7,81 (2,84; 37,72) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$. Не виявлено статистично достовірних відмінностей між групами за даним показником ($p=0,956$).

Оцінка добових коливань експресії гену *bmal1* в букальному епітелії в групі 1 продемонстрована на рис. 4.30.

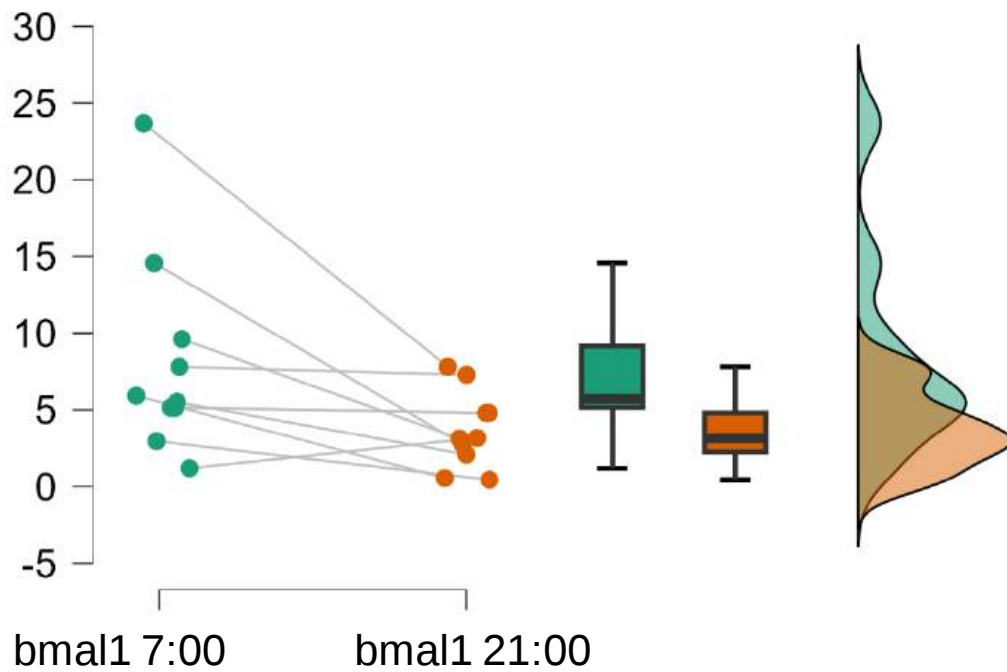


Рисунок 4.30. Експресія гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів із RIGD підтипом ХП до та після сну, $10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$

Встановлено, що рівень експресії гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів в групі 1 до сну був статистично значуще нижчим порівняно з таким після сну ($p=0,033$) і становив $3,15 (2,26; 4,80) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$ та $5,72 (5,15; 9,16) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta C_t}$ відповідно.

На рис. 4.31. відображено рівень експресії гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів групи 1.

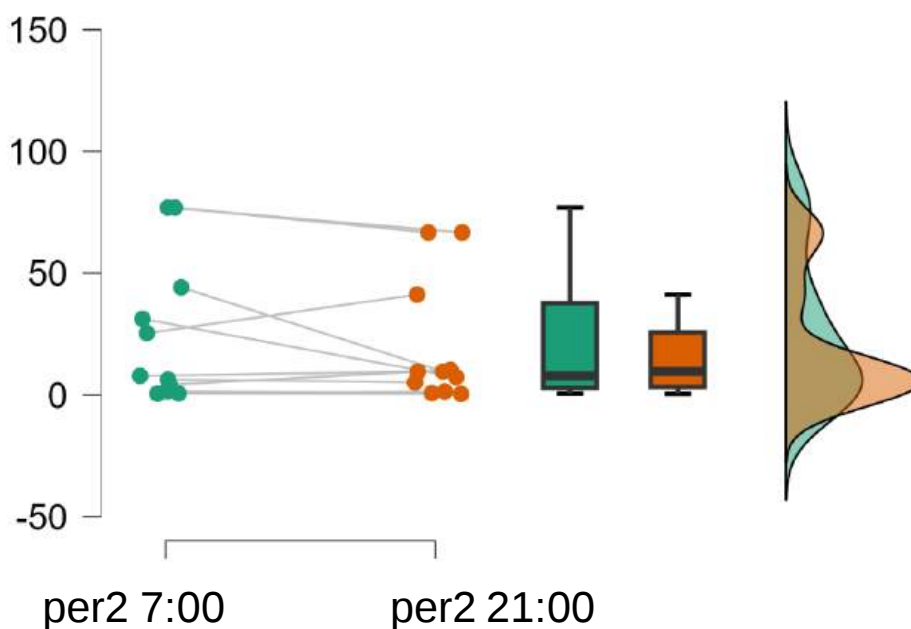


Рисунок 4.31. Експресія гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів із RIGD підтипом ХП до та після сну, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

В групі 1 експресія гену *per2* в букальному епітелії до сну склала $9,61 (3,27; 25,77) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, що достовірно не відрізнялося ($p=0,255$) від показника після сну, який був на рівні $7,81 (2,84; 7,81) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$.

Рис. 4.32. демонструє порівняння рівня експресії гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів групи 2.

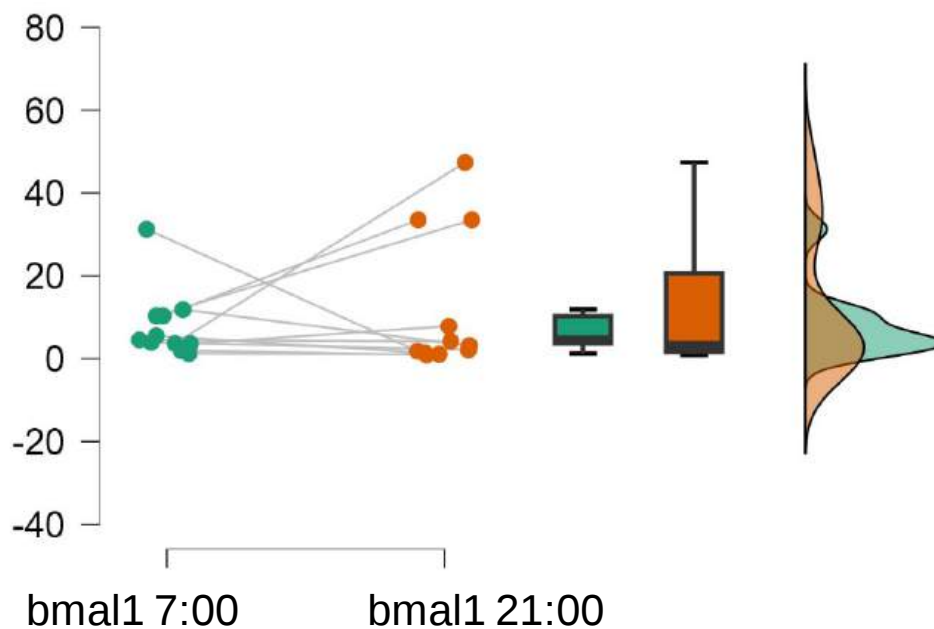


Рисунок 4.32. Експресія гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів із не-RIGD підтипом ХП до та після сну, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

Рівень експресії гену *bmal1* в букальному епітелії пацієнтів групи 2 до сну становив $4,49 (3,64; 10,30) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, а після сну – $3,17 (1,60; 20,65) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$. Не виявлено достовірних відмінностей між часовими замірами за досліджуваним параметром ($p=0,466$).

Рівні експресії гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів групи 2 до та після сну представлені на рис. 4.33.

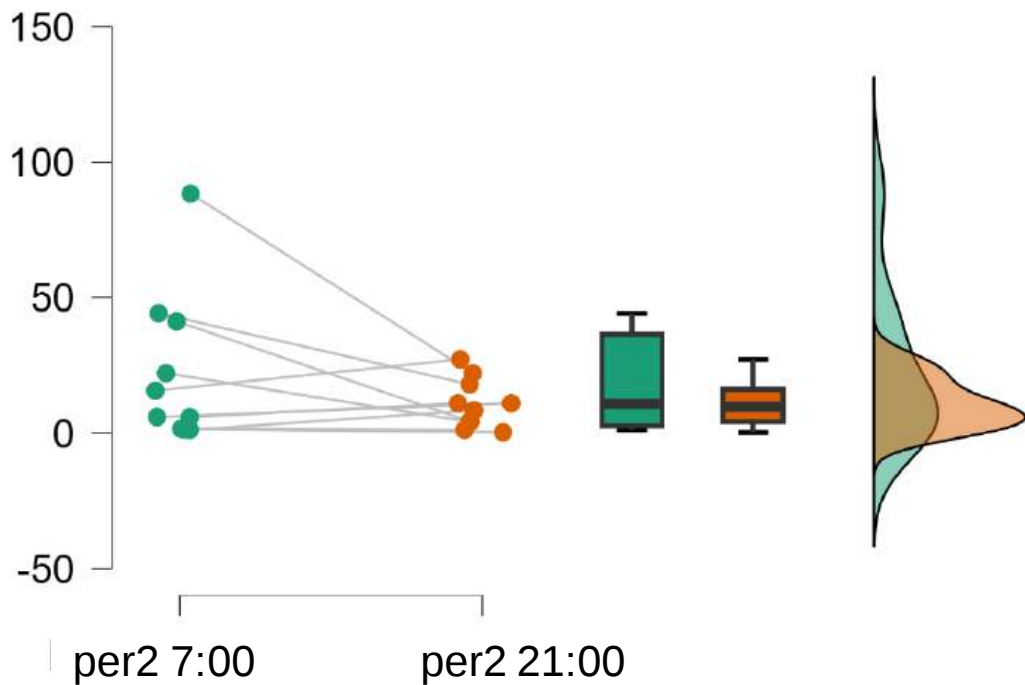


Рисунок 4.33. Експресія гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів із не-PIGD підтипом ХП до та після сну, $10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$

Експресія гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів групи 2 ХП до сну становила $9,96 (4,19; 16,21) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, а після сну – $10,78 (2,67; 36,45) \cdot 10^{-3} 2^{-\Delta Ct}$, що не мало статистично достовірної відмінності ($p=0,161$).

Висновок до розділу 4

Пацієнти з ХП демонструють гіршу якість сну, більш пізній час початку сну, що може бути пов'язано із збільшеною латентністю сну, що, в свою чергу, обумовлює скорочення тривалості сну. У пацієнтів з ХП виявлено схильність до більш пізньої середини сну і, як наслідок, до більш пізніх хронотипів, порівняно з контрольною групою осіб відповідного віку без ХП. Вищевказана схильність була більш вираженою у пацієнтів з PIGD підтипом ХП. При PIGD підтипі пацієнти вказують на триваліший період вставання з ліжка після пробудження, що може зумовлюватися ранковими акінезіями та іншими моторними флуктуаціями, і не пов'язано із використанням будильника. Виявлено двоспрямований зв'язок між хронотипом та світлової експозицією: більш пізні хронотипи можуть обумовлювати втрату ранкової світлової експозиції, а пізніша світлова експозиція протягом дня може зміщувати середину сну вперед, яка при

PIGD підтипі настає пізніше. Виявлено вищий ризик надмірної денної сонливості та більш виражені порушення денного функціонування при RIGD підтипі ХП, відносно пацієнтів з не-RIGD підтипом. Не виявлено відмінностей рівнів експресії гену *per2* в букальному епітелії пацієнтів із ХП відносно темної фази та моторного підтипу. При RIGD підтипі встановлено наростання експресії *bmal1* в букальному епітелії впродовж сну під час темної фази, в той час як при не-RIGD підтипі коливань експресії не спостерігалось.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Шкодін А.Д. Хронотипові особливості та денна сонливість у пацієнтів з різними формами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодін // Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)», присвяченої 110-річчю із дня народження професора І.В.Савицького (м. Одеса, 22-23 квітня 2021 р.). – Одеса:ОНМУ, 2021. – С.88.

2. Шкодін А.Д. Розлади циркадного ритму та хронотипові особливості пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодін // Щорічна міжнародна конференція молодих науковців “AYMSConf 2021” (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.). – Український науковий медичний молодіжний журнал. – 2021. – № 3 (126). – С.49.

3. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of parkinson disease / A. D. Shkodina, M. Bardhan, K. A. Tarianyk, M. Yu. Delva // The Medical and Ecological Problems. – 2024. – № 1 (28). – P. 41–48.

4. Sleep quality in different motor subtypes of Parkinson's disease at the early stages : abstracts for the 27th Congress of the European Sleep Research Society (Seville, Spain, 24–27 September 2024) / A. D. Shkodina, K. A. Tarianyk, D. I. Boiko, M. Yu. Delva // Journal of Sleep Research. – 2024. – Vol. 33. – P. 105.

5. Шкодін А.Д. Експресія гену молекулярного годинника *bmal1* в букальному епітелії при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. / А. Д.

Шкодiна // Матерiали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (м. Полтава, 5 грудня 2024 року). – Полтава:ПДМУ, 2024. – С. 19-20

РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВ'ЯЗКУ МІЖ СТАНОМ ЦИРКАДНОГО РИТМУ І СНУ ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА З УРАХУВАННЯМ МОТОРНОГО ПІДТИПУ

5.1. Аналіз зв'язку між хронобіологічними показниками та тяжкістю депресивного синдрому з урахуванням моторного підтипу хвороби Паркінсона

Для визначення потенційних предикторів тяжкості депресивного синдрому при ХП було проведено кореляційний аналіз між загальним балом за шкалою BDI-II та хронобіологічними показниками. Виявлені асоціативні зв'язки між рівнем депресивних проявів та хронотиповими особливостями пацієнтів із ХП представлено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Результати кореляційного аналізу між рівнем депресивного синдрому та хронотиповими показниками у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Загальний бал за шкалою BDI-II	
	rho-значення	p-значення
Час вкладання в ліжку	0,068	0,594
Час готовності до сну	-0,069	0,587
Початок сну	0,140	0,271
Латентність сну	0,303	0,014*
Час пробудження	0,040	0,755
Час вставання з ліжка	0,058	0,650
Інерція сну	0,138	0,276
Тривалість сну	0,166	0,190
Середина сну	0,386	0,004*
Середньо тижнева світлова експозиція протягом доби	-0,140	0,269

Продовження таблиці 5.1

Результати кореляційного аналізу між рівнем депресивного синдрому та
хронотиповими показниками у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Загальний бал за шкалою BDI-II	
	rho-значення	p-значення
Час перебування в ліжку	0,157	0,215

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмана

Як відображено у табл. 5.1. встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем депресивного синдрому та латентністю сну і серединою сну.

У табл. 5.2. зображено дані кореляційного аналізу між рівнем проявів депресивного синдрому та показниками якості сну і денного функціонування при ХП.

Таблиця 5.2

Результати кореляційного аналізу між рівнем депресивного синдрому та
показниками якості сну і денного функціонування у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Загальний бал за шкалою BDI-II	
	rho-значення	p-значення
Суб'єктивна якість сну	0,501	<0,001*
Затримка сну	0,362	0,003*
Тривалість сну	0,167	0,187
Ефективність сну	0,155	0,220
Порушення сну	0,313	0,012*
Використання снодійних	0,305	0,017*
Добова дисфункція	0,124	0,330
Загальний бал за шкалою PSQI	0,503	<0,001*
Рівень сонливості за шкалою ESS	0,226	0,072

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмана

Як продемонстровано у табл. 5.2. було виявлено статистично значущий прямий помірний зв'язок між загальним балом за шкалою BDI-II та суб'єктивною якістю сну, затримкою сну, порушенням сну, використанням снодійних та загальним балом за шкалою PSQI.

Нами також проведено кореляційний аналіз між рівнем депресивного синдрому та експресією центральних генів молекулярного годинника, що відображено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Результати кореляційного аналізу між рівнем депресивного синдрому та експресією центральних генів молекулярного годинника у пацієнтів із ХП, n=21

Експресія гену		Загальний бал за шкалою BDI-II	
		rho-значення	p-значення
<i>bmal1</i>	До сну	0,407	0,067
	Після сну	-0,024	0,917
<i>per2</i>	До сну	0,288	0,206
	Після сну	-0,112	0,628

Як презентовано у табл. 5.3. не було виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між проявами депресивного синдрому та рівнем експресії генів-регуляторів циркадного ритму.

Методом порядкової логістичної регресії нами було побудовано модель, яка демонструє залежність вираженості депресивного синдрому при ХП від хронобіологічних ознак з урахуванням моторного підтипу. До регресійного аналізу було включено показники, які продемонстрували статистичну значущість в кореляційному аналізі, а саме латентність сну та середина сну за шкалою MCTQ, якість сну за шкалою PSQI як інтегруючу змінну та вид моторного підтипу, результати якого представлено у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Оцінки положення для предикторів вираженості депресивного синдрому
при ХП

№	Фактор	Категорія	Оцінка, $B \pm m$	ВШ	95% ДІ	p-значення
1	Середина сну		$0,71 \pm 0,30$	2,03	1,13-3,76	0,019
2	Латентність сну		$0,25 \pm 0,44$	1,29	0,55-3,13	0,565
3	Якість сну	Погана	$1,59 \pm 0,54$	4,91	1,75-14,65	0,003
		Хороша	0	-	-	-
4	Моторний підтип	PIGD	$0,17 \pm 0,51$	1,18	0,43-3,24	0,741
		non-PIGD	0	-	-	-

Як представлено у табл. 5.4., встановлено, що збільшення часу настання середини сну (ВШ=2,03, 95% ДІ 1,13-3,76, $p=0,019$) та погана якість сну (ВШ=4,91, 95% ДІ 1,75-14,65, $p=0,003$) підвищують шанс більш вираженого депресивного синдрому, що зображено на рис. 5.1. При цьому не виявлено статистично значущого впливу моторного підтипу та латентності сну у даній моделі.

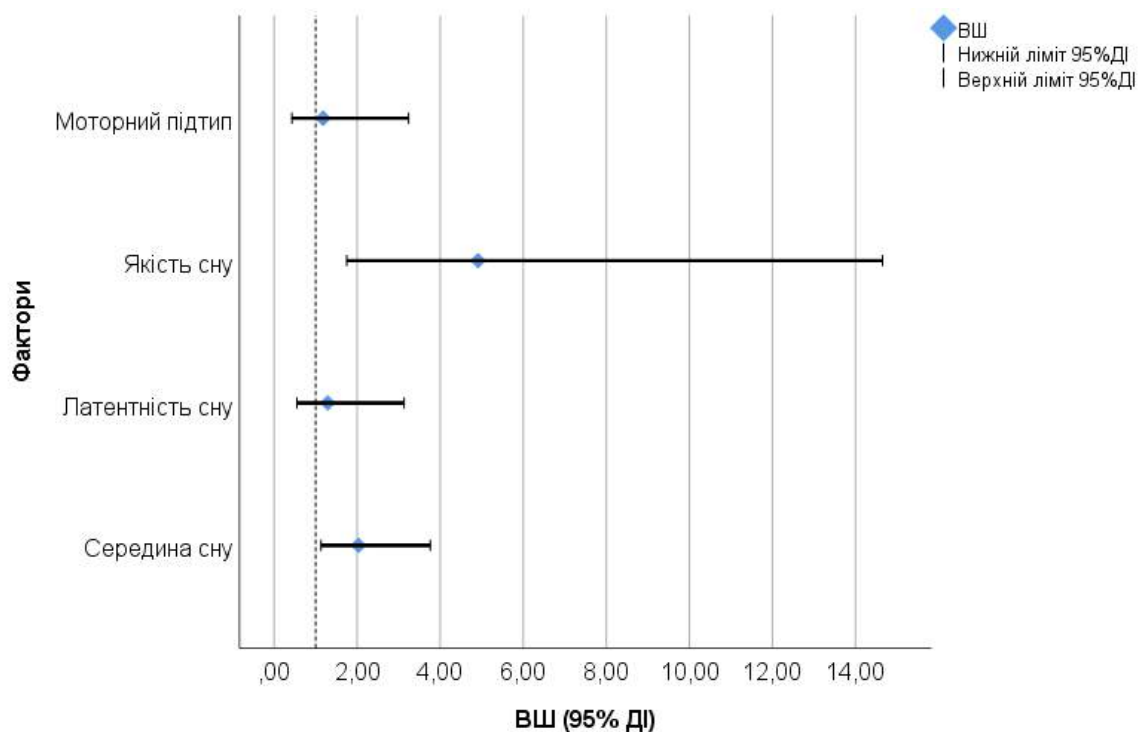


Рисунок 5.1. Вплив хронобіологічних факторів на вираженість депресивного синдрому при ХП

Формула імовірностей різних рівнів залежної змінної за даними порядкової регресії будується за принципом:

$$P\% = \frac{1}{1 + e^{a_1 x_1 + \dots + a_n x_n - Z}} * 100\% \quad (1)$$

де a_1 - a_n – коефіцієнти предикторів,

x_1 - x_n – значення предиктора,

Z – значення порогової оцінки для певного рівня.

Порогові оцінки параметрів регресії для ступеня вираженості депресивного синдрому складала: відсутність-легкий ступінь $Z=0,97$ ($p=0,341$), легкий-помірний ступінь $Z=2,63$ ($p=0,014$), помірний-високий $Z=4,58$ ($p<0,001$). Для диференціації легкого депресивного синдрому від його відсутності порогова оцінка виявилася статистично не значуща, що вказує на можливість прогнозування тільки помірною та вираженою рівнів.

Таким чином на основі отриманих оцінок параметрів регресії було розроблено алгоритм розрахунку імовірності різних ступенів депресивного синдрому. Імовірність депресивного синдрому помірного ступеню при ХП за

даними хронобіологічних показників можна розрахувати за допомогою наступного рівняння:

$$P\% = \frac{1}{1 + e^{-2,63 + 0,71 * \text{середина сну} - 1,59 * \text{якість сну}}} * 100\% \quad (2)$$

Для розрахунку імовірності депресивного синдрому вираженого ступеню можна використати наступне рівняння:

$$P\% = \frac{1}{1 + e^{-4,58 + 0,71 * \text{середина сну} - 1,59 * \text{якість сну}}} * 100\% \quad (3)$$

Відповідно до значення псевдо- R^2 Найджелкерка модель пояснювала 55,1% дисперсії залежної змінної.

Розподіл частот очікуваних та спостережених ступенів вираженості депресивного синдрому при ХП наведено в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Частоти спостережених та очікуваних за даними розробленої моделі ступенів вираженості депресивного синдрому при ХП

Ступінь вираженості		Очікуваний			
		Відсутність	Легкий	Помірний	Виражений
Виявлений	Відсутність (n=18)	17 (94,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)
	Легкий (n=19)	3 (15,8%)	13 (68,4%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)
	Помірний (n=18)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	15 (83,8%)	1 (5,6%)
	Виражений (n=9)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)

Як показує табл. 5.5. за допомогою методу рангової кореляції тау- b -Кендала між очікуваними та спостереженими значеннями ступеню вираженості депресивного синдрому при ХП було встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок ($\tau=0,519$, $p<0,001$).

Чутливість розробленої моделі при прогнозуванні депресивного синдрому вираженого ступеня склала - 66,7%, а при прогнозуванні помірною ступеня - 83,8%.

Таким чином нами визначено, що погана якість сну та пізній час середини сну, що відповідає більш пізньому хронотипу, можуть виступати предикторами вираженості депресивного синдрому при ХП.

5.2. Характеристика зв'язку між показниками стану циркадного ритму і сну та проявами тривожного синдрому з урахуванням моторного підтипу хвороби Паркінсона

Для визначення потенційних предикторів вираженості тривожного синдрому при ХП було проведено кореляційний аналіз між балом за підшкалами особистісної та ситуаційної тривожності та хронобіологічними показниками. Виявлені асоціативні зв'язки між рівнем проявів тривожного синдрому та хронотиповими особливостями пацієнтів з ХП представлено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Результати кореляційного аналізу між рівнем проявів тривожного синдрому та хронотиповими показниками у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Особистісна тривожність		Ситуаційна тривожність	
	rho-значення	p-значення	rho-значення	p-значення
Час вкладання в ліжку	0,115	0,366	0,135	0,286
Час готовності до сну	-0,096	0,450	-0,048	0,707
Початок сну	-0,027	0,834	0,182	0,150
Латентність сну	-0,039	0,761	0,356	0,031*
Час пробудження	0,109	0,389	0,140	0,270
Час вставання з ліжка	0,216	0,087	0,185	0,144

Результати кореляційного аналізу між рівнем проявів тривожного синдрому та хронотиповими показниками у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Особистісна тривожність		Ситуаційна тривожність	
	rho-значення	p-значення	rho-значення	p-значення
Інерція сну	0,173	0,172	0,197	0,119
Тривалість сну	0,128	0,314	-0,031	0,807
Час перебування в ліжку	0,058	0,652	0,053	0,677
Середина сну	0,121	0,341	0,381	0,025*
Середньо тижнева світлова експозиція протягом доби	-0,057	0,652	-0,401	0,016*

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмана

Як видно із табл. 5.6. рівень ситуаційної тривожності продемонстрував помірну пряму кореляцію з латентністю сну, серединою сну та помірний зворотний зв'язок із середньо тижневою експозицією світла. Не було виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між хронотиповими показниками та особистісною тривожністю.

У табл. 5.7. зображено дані кореляційного аналізу між рівнем проявів тривожного синдрому та показниками якості сну і денного функціонування при ХП.

Таблиця 5.7

Результати кореляційного аналізу між рівнем проявів тривожного синдрому та показниками якості сну і денного функціонування у пацієнтів із

ХП, n=64

Показник	Особистісна тривожність		Ситуаційна тривожність	
	rho-значення	p-значення	rho-значення	p-значення
Суб'єктивна якість сну	0,343	0,006*	0,359	0,004*
Затримка сну	0,025	0,842	0,274	0,028*
Тривалість сну	0,080	0,528	-0,089	0,483
Ефективність сну	0,125	0,325	-0,058	0,648
Порушення сну	0,335	0,007*	0,319	0,010*
Використання снодійних	0,177	0,162	0,145	0,252
Добова дисфункція	0,308	0,013*	0,193	0,126
Загальний бал за шкалою PSQI	0,345	0,005*	0,262	0,037
Рівень сонливості за шкалою ESS	0,351	0,004*	0,232	0,065

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмана

Як зображено у табл. 5.7. було встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем особистісної тривожності та суб'єктивною якістю сну, порушеннями сну, добовою дисфункцією, загальним балом за шкалою PSQI і рівнем денної сонливості за шкалою ESS. Рівень ситуаційної тривожності продемонстрував прямий помірний кореляційний зв'язок з суб'єктивною якістю

сну і порушеннями сну, а також прямий слабкий кореляційний зв'язок з рівнем затримки сну.

Нами також проведено кореляційний аналіз між рівнем тривожного синдрому та експресією центральних генів молекулярного годинника, що відображено у табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Результати кореляційного аналізу між рівнем проявів тривожного синдрому та експресією центральних генів молекулярного годинника у пацієнтів із ХП, n=21

Експресія гену		Особистісна тривожність		Ситуаційна тривожність	
		rho-значення	p-значення	rho-значення	p-значення
<i>bmal1</i>	До сну	0,201	0,382	0,218	0,343
	Після сну	0,320	0,158	0,230	0,317
<i>per2</i>	До сну	0,220	0,339	0,220	0,339
	Після сну	0,083	0,720	-0,001	0,996

Як представлено у табл. 5.8. не було виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між проявами тривожного синдрому та рівнем експресії генів-регуляторів циркадного ритму.

Методом порядкової логістичної регресії нами було побудовано модель, яка демонструє залежність вираженості ситуаційної тривожності при ХП від хронобіологічних ознак з урахуванням моторного підтипу. До регресійного аналізу було включено показники, які продемонстрували статистичну значущість в кореляційному аналізі, а саме латентність сну, середина сну та середньо тижнева світлова експозиція протягом доби за шкалою MCTQ, якість сну за шкалою PSQI як інтегруючу змінну та вид моторного підтипу, результати якого представлено у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Оцінки положення для предикторів вираженості ситуаційної тривожності
при ХП

№	Фактор	Категорія	Оцінка, $B \pm m$	ВШ	95% ДІ	p-значення
1	Середина сну		$1,50 \pm 0,63$	4,49	1,38-16,59	0,029
2	Латентність сну		$0,47 \pm 0,60$	1,29	0,55-3,13	0,565
3	Середньо тижнева світлова експозиція протягом доби		$-0,32 \pm 0,16$	0,72	0,52-0,98	0,043
4	Якість сну	Погана	$1,37 \pm 0,60$	3,93	1,30-13,94	0,022
		Хороша	0	-	-	-
5	Моторний підтип	PIGD	$0,81 \pm 0,37$	2,26	1,13-4,86	0,026
		non-PIGD	0	-	-	-

Таким чином встановлено, як показано в табл. 5.9., збільшення часу настання середини сну (ВШ=4,49, 95% ДІ 1,38-16,59, $p=0,029$), зменшення середньо тижневої світлової експозиції протягом доби (ВШ=0,72, 95% ДІ 0,52-0,98, $p=0,043$), погана якість сну (ВШ=3,93, 95% ДІ 1,30-13,94, $p=0,022$) та PI GD підтип (ВШ=2,26, 95% ДІ 1,13-4,86, $p=0,026$) підвищують шанс більш вираженої ситуаційної тривожності, що відображено на рис. 5.2. При цьому не виявлено статистично значущого впливу латентності сну у даній моделі.

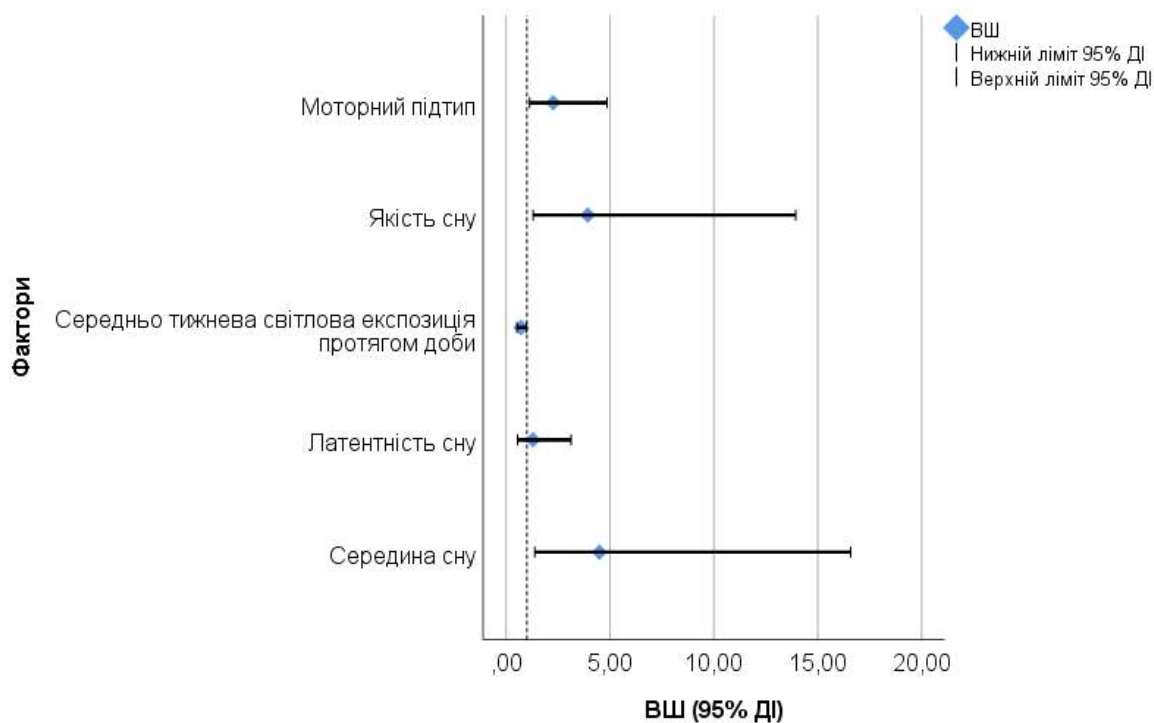


Рисунок 5.2. Вплив хронобіологічних факторів на вираженість ситуативної тривожності при ХП

Порогові оцінки параметрів регресії для ступеня вираженості ситуативної тривожності складала: низький-помірний ступінь $Z=-1,87$ ($p=0,021$), помірний-високий $Z=3,01$ ($p=0,038$).

Таким чином, на основі отриманих оцінок параметрів регресії було розроблено алгоритм розрахунку імовірності різних ступенів ситуативної тривожності. Імовірність помірної ситуативної тривожності при ХП за даними хронобіологічних показників можна розрахувати за допомогою наступного рівняння:

$$P\% = \frac{1}{1 + e^{1,87 + 1,50 \cdot \text{середина сну} - 0,32 \cdot \text{світлова експозиція} + 1,37 \cdot \text{якість сну} + 0,81 \cdot \text{моторний підтип}}} \cdot 100\% \quad (4)$$

Для розрахунку імовірності ситуативної тривожності вираженого ступеню можна використати наступне рівняння:

$$P\% = \frac{1}{1 + e^{1,50 \cdot \text{середина сну} - 0,32 \cdot \text{світлова експозиція} + 1,37 \cdot \text{якість сну} + 0,81 \cdot \text{моторний підтип} - 3,01}} \cdot 100\% \quad (5)$$

Відповідно до значення псевдо- R^2 Найджелкерка модель пояснювала 35,2% дисперсії залежної змінної.

Розподіл частот очікуваних та спостережених ступенів вираженості ситуативної тривожності при ХП наведено в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Частоти спостережених та очікуваних за даними розробленої моделі ступенів ситуаційної тривожності при ХП

Ступінь вираженості		Очікуваний		
		Легкий	Помірний	Виражений
Виявлений	Легкий (n=9)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
	Помірний (n=21)	0 (0,0%)	13 (61,9%)	8 (38,1%)
	Виражений (n=34)	0 (0,0%)	5 (14,7%)	29 (85,3%)

Як продемонстровано у табл. 5.10. за допомогою методу рангової кореляції тау-b-Кендала між очікуваними та спостереженими значеннями ступеню вираженості ситуаційної тривожності при ХП було встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($\tau=0,702$, $p<0,001$).

Чутливість розробленої моделі при прогнозуванні ситуаційної тривожності легкого ступеня склала – 66,7%, помірного – 61,9%, а при прогнозуванні вираженого – 85,3%.

Для оцінки зв'язку між сомнологічним і хронобіологічними показниками та особистісною тривожністю з урахуванням моторного підтипу було також проведено порядковий регресійний аналіз. До регресійного аналізу було включено показники, які продемонстрували статистичну значущість в кореляційному аналізі, а саме якість сну за шкалою PSQI як інтегральний показник, наявність надмірної денної сонливості та вид моторного підтипу, результати якого представлено у табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Оцінки положення для предикторів вираженості особистісної тривожності при ХП

№	Фактор	Категорія	Оцінка, $B \pm m$	ВШ	95% ДІ	p-значення
1	Якість сну	Погана	$1,48 \pm 0,60$	4,39	1,36-14,24	0,013
		Хороша	0	-	-	-
2	Надмірна денна сонливість	Є	$0,64 \pm 0,65$	1,89	0,53-6,86	0,321
		Немає	0	-	-	-
3	Моторний підтип	PIGD	$1,02 \pm 0,59$	2,77	0,87-8,82	0,086
		non-PIGD	0	-	-	-

Як зображено у табл. 5.11., погіршення якості сну (ВШ=4,39, 95% ДІ 1,36-14,24, $p=0,013$) підвищує шанс більш вираженої особистісної тривожності, що представлено на рис. 5.3. При цьому не виявлено статистично значущого впливу надмірної денної сонливості та моторного підтипу в даній моделі.

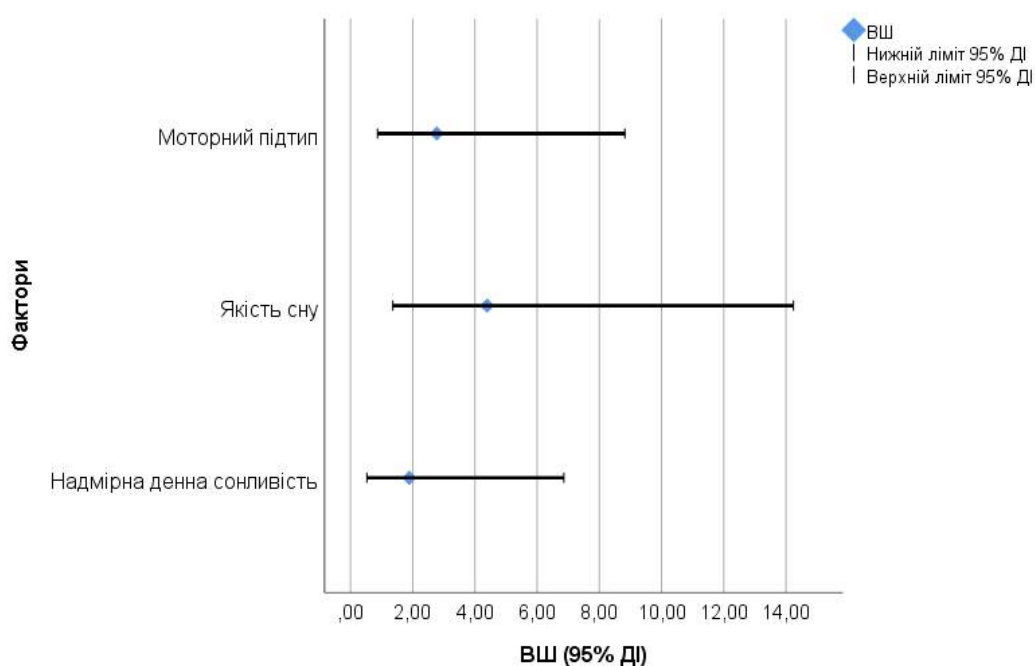


Рисунок 5.3. Вплив хронобіологічних факторів на вираженість особистісної тривожності при ХП

Порогові оцінки параметрів регресії для вираженості особистісної тривожності складали: низький-помірний ступінь $Z=0,29$ ($p=0,726$), помірний-високий $Z=2,52$ ($p=0,005$).

Таким чином на основі отриманих оцінок параметрів регресії було розроблено алгоритм розрахунку імовірності високого ступеню особистісної тривожності, оскільки для диференціації низького-помірного ступенів Z-оцінка виявилася статистично не значимою. Імовірність вираженої особистісної тривожності при ХП за даними хронобіологічних показників можна розрахувати за допомогою наступного рівняння:

$$P\% = \frac{1}{1 + e^{1,09 \cdot \text{суб'єктивна якість сну} + 1,18 \cdot \text{порушення сну}}} * 100\% \quad (6)$$

Відповідно до значення псевдо- R^2 Найджелкерка модель пояснювала 32,6% дисперсії залежної змінної.

Розподіл частот очікуваних та спостережених ступенів вираженості особистісної тривожності при ХП наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Частоти спостережених та очікуваних за даними розробленої моделі ступенів особистісної тривожності при ХП

Ступінь вираженості		Очікуваний		
		Легкий	Помірний	Виражений
Виявлений	Легкий (n=5)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)
	Помірний (n=15)	0 (0,0%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)
	Виражений (n=44)	0 (0,0%)	3 (6,8%)	41 (93,2%)

Як відображено у табл. 5.12. за допомогою методу рангової кореляції та τ - b -Кендала між очікуваними та спостереженими значеннями ступеню вираженості особистісної тривожності при ХП було встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($\tau=0,471$, $p<0,001$). Чутливість розробленої моделі при прогнозуванні особистісної тривожності високого ступеня склала – 93,2%.

Таким чином було виявлено, що рівень ситуаційної тривожності пов'язаний з серединою сну, кількістю світлової експозиції, якістю сну та

моторним підтипом, в той час як вираженість особистісної тривожності – з суб'єктивним сприйняттям якості сну та порушеннями безперервності сну.

5.3. Оцінка зв'язку між особливостями циркадного ритму і сну та когнітивними порушеннями з урахуванням моторного підтипу хвороби Паркінсона

Для аналізу зв'язку між когнітивними порушеннями при ХП та хронобіологічними показниками нами було проведено кореляційний аналіз. Виявлені асоціативні зв'язки між рівнем когнітивних порушень та хронотиповими особливостями пацієнтів з ХП представлено у табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Результати кореляційного аналізу між рівнем когнітивних порушень та хронотиповими показниками у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Загальний бал за шкалою MoCA	
	rho-значення	p-значення
Час вкладки в ліжку	-0,150	0,235
Час готовності до сну	0,173	0,172
Початок сну	0,050	0,694
Латентність сну	0,123	0,332
Час пробудження	-0,113	0,373
Час вставання з ліжка	0,118	0,354
Інерція сну	-0,036	0,779
Тривалість сну	-0,208	0,099
Час перебування в ліжку	-0,025	0,845
Середина сну	-0,090	0,477
Середньо тижнева світлова експозиція протягом доби	0,072	0,574

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмана

Згідно з даними табл. 5.13. не було виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем когнітивних порушень та хронотиповими особливостями при ХП.

У табл. 5.14. зображено дані кореляційного аналізу між рівнем когнітивних порушень та показниками якості сну і денного функціонування при ХП.

Таблиця 5.14

Результати кореляційного аналізу між рівнем когнітивних порушень та показниками якості сну і денного функціонування у пацієнтів із ХП, n=64

Показник	Загальний бал за шкалою MoCA	
	rho-значення	p-значення
Суб'єктивна якість сну	-0,097	0,445
Затримка сну	-0,081	0,525
Тривалість сну	-0,004	0,974
Ефективність сну	-0,031	0,806
Порушення сну	-0,355	0,032
Використання снодійних	-0,131	0,301
Добова дисфункція	-0,192	0,128
Загальний бал за шкалою PSQI	-0,210	0,046*
Рівень сонливості за шкалою ESS	-0,288	0,048*

Примітка. * - статистично значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмана

Як представлено у табл. 5.14. було встановлено прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем когнітивних порушень та якістю сну і надмірною денною сонливістю.

Нами також проведено кореляційний аналіз між рівнем когнітивних порушень та експресією центральних генів молекулярного годинника, що відображено у табл. 5.15.

Таблиця 5.15

Результати кореляційного аналізу між рівнем когнітивних порушень та експресією центральних генів молекулярного годинника у пацієнтів із ХП, n=21

Експресія гену		Загальний бал за шкалою МоСА	
		rho-значення	p-значення
<i>bmal1</i>	До сну	-0,356	0,113
	Після сну	0,250	0,275
<i>per2</i>	До сну	-0,275	0,227
	Після сну	-0,008	0,972

Як показано у табл. 5.15. не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем когнітивних порушень та рівнем експресії генів-регуляторів циркадного ритму.

Для оцінки впливу факторів стану циркадної системи на наявність когнітивних порушень було використано бінарний логістичний регресійний аналіз.

При включенні до аналізу показників якості сну за шкалою PSQI, ступінь сонливості за шкалою ESS та моторного підтипу модель зведено за 3 кроки. Зворотнім методом Вальда було відібрано 1 факторну ознаку, що має статистично значущий вплив. У таблиці 5.16. наведено оцінки коефіцієнтів регресійної моделі когнітивних порушень при ХП на підставі хронобіологічних показників.

Таблиця 5.16.

Оцінки положення для факторів, ранжовані за силою впливу на наявність когнітивних порушень при ХП в порядку зростання

№	Фактор	Категорія	Оцінка, $B \pm m$	ВШ	95% ДІ	p- значення
1	Константа		-0,11±0,53	-	-	0,037
2	Якість сну	Погана	1,05±0,56	2,85	0,94-8,58	0,063
		Хороша	0	-	-	-
3	Надмірна денна сонливість	Наявність	1,32±0,65	3,73	1,04-13,35	0,043
		Відсутність	0	-	-	-
4	Моторний підтип	PIGD	-0,44±0,59	0,64	0,20-2,03	0,450
		не-PIGD	0	-	-	-

Як продемонстровано у табл. 5.16, надмірна денна сонливість збільшує ризик когнітивних порушень у 3,7 разів (ВШ=3,73, 95% ДІ 1,04-13,35, $p=0,043$).

У рівнянні, що містить лише константу -2LL становить 72,85. Після додавання факторних ознак -2LL знижується до 60,73. Таким чином якість наближеності моделі складає 12,12 ($\chi^2=11,04$, $df=2$, $p=0,004$). Для перевірки узгодженості моделі використовували критерій Хосмера-Лемешова ($\chi^2=8,98$, $df=8$, $p=0,345$), що підтверджує відповідність між прогнозованими моделлю даними та реальними. Відповідно до значення псевдо- R^2 Найджелкерка, фактори, що увійшли до моделі, пояснювали 21,7% дисперсії залежної змінної. Побудовано однофакторну модель логістичної регресії, що описується формулою:

$$\ln\left(\frac{Y}{1+Y}\right) = -0,11 + 1,32 \cdot \text{надмірна денна сонливість} \quad (7)$$

Для визначення граничного значення $P_{гр.}$ запропонованої моделі для хворих на ХП та оцінки його прогностичних характеристик було використано метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик. На рисунку 5.4. приведено ROC-криву тесту.

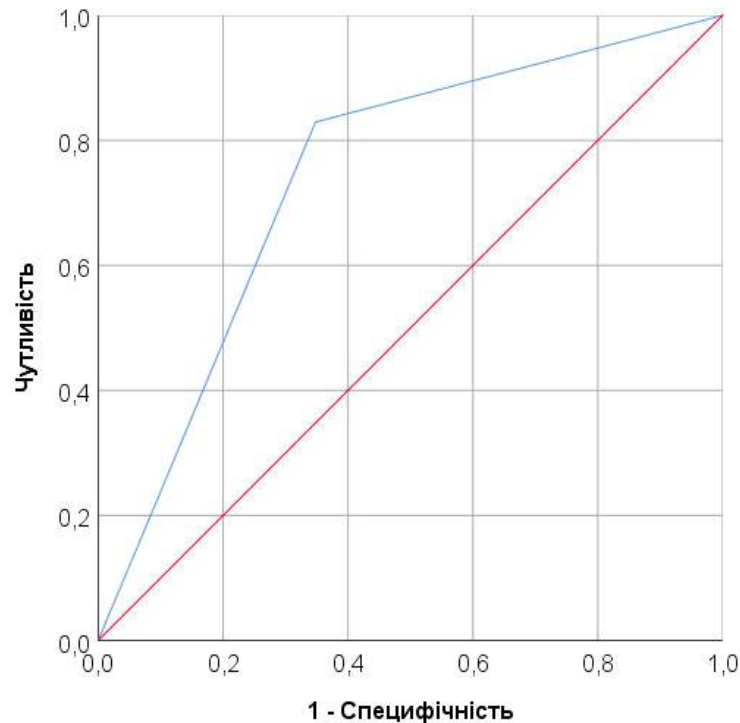


Рисунок 5.4. Графік ROC-кривої для оцінки якості логістичної регресійної моделі

Запропонований тест дозволяє прогнозувати ризик когнітивних порушень при ХП ($AUC=0,74 \pm 0,07$ (95% ДІ 0,61-0,88), $p=0,001$).

Вибір оптимального граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Youden Index. Оптимальна границя прийняття рішення склала $P_{гр.}=0.504$: для $P_{(пацієнта)} \geq P_{гр.}$ - можна прогнозувати ризик когнітивних порушень, для $P_{(пацієнта)} < P_{гр.}$ - можна прогнозувати відсутність когнітивних порушень. Обраний поріг прийняття рішень визначає значення чутливості на рівні 82,9%, специфічність - 65,2%, точність - 78,1%.

Таким чином побудована регресійна логістична бінарна модель вказує на зростання ризику когнітивних порушень за наявності надмірної денної сонливості.

Висновок до розділу 5

Серед хронобіологічних показників значущими відносно нейропсихіатричних синдромів при ХП виявилися якість сну, середина сну, рівень світлової експозиції протягом дня та надмірна денна сонливість. Нами визначено, що погана якість сну збільшує ризик вищого ступеню депресивного синдрому, ситуаційної та особистісної тривожності. Середина сну, що обумовлює хронотипові особливості пацієнтів, також продемонструвала зв'язок з вираженістю депресивного синдрому та ситуаційної тривожності. Поряд з цим на рівень ситуаційної тривожності впливав рівень світлової експозиції протягом дня. Шанс когнітивних порушень зростає при наявності надмірної денної сонливості. Визначено роль моторного підтипу у збільшенні ймовірності більш вираженої ситуаційної тривожності. Таким чином побудовано регресійні моделі прогнозування та продемонстровано вплив стану циркадного ритму і сну на ступінь вираженості чи наявності нейропсихіатричних синдромів при ХП.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Shkodina A. D. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype / A. S. Shkodina, K. A. Tarianyk, M. Yu. Delva // Eastern Ukrainian Medical Journal. – №3(12). – P. 632-641
2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64
3. Shkodina A.D., Tarianyk K.A. Sleep disturbances and cognitive decline in Parkinson's disease. Poster abstract booklet of «MedAll International virtual medical conference 2020» (Bushmills, 19th of September 2020) – Bushmills, 2020. – P. 188.

РОЗДІЛ 6. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СОН-ОРІЄНТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ НЕЙРОПСИХІАТРИЧНИХ СИНДРОМІВ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

6.1. Характеристика динаміки клінічних проявів хвороби Паркінсона на фоні сон-орієнтованої терапії

До сон-орієнтованої терапії між групами не було визначено статистично значущих відмінностей за компонентами шкали UPDRS: I ($p=0,838$), II ($p=0,892$), III ($p=0,683$), IV. Ускладнення лікування: дискінезії ($p=0,973$), IV. Ускладнення лікування: клінічні флуктуації ($p=0,290$), IV. Інші ускладнення ($p=0,786$) та загальним балом UPDRS ($p=0,946$), що вказує на співставний рівень клінічної тяжкості ХП в обох групах.

Протягом 1 місяця з початку сон-орієнтованої терапії в обох групах стадії хвороби за Хен-Яром залишалися без змін, які представлені у табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

Стадії ХП у групах пацієнтів, отримували різні схеми сон-орієнтованої
терапії, абс. (%)

Стадія за Хен-Яром	Група	
	Група 1а (n=17)	Група 1б (n=17)
1,5	3 (17,7%)	1 (5,9%)
2	4 (23,5%)	4 (23,5%)
2,5	3 (17,7%)	6 (35,3%)
3	7 (41,1%)	6 (35,3%)

Як видно з табл. 6.1. продемонстровано відсутність статистично значущих змін між групами за стадією ХП, що підтверджує співставність груп ($\chi^2=2,08$, $df=3$, $p=0,557$).

Дані оцінки динаміки клінічного стану пацієнтів групи 1а, наведено у табл. 6.2.

Таблиця 6.2.

Клінічний стан пацієнтів з ХП та поганою якістю сну протягом 1 місяця дотримання рекомендацій щодо гігієни сну та застосування мелатоніну, $M \pm m$ [Me (Q1;Q3)] (n=17)

Компонент шкали	Період оцінки		р-значення
	До призначення	Через 1 місяць	
UPDRS-I	1,88±1,86 [2,0 (0,5; 2,5)]	1,29±1,65 [0,0 (0,0; 2,5)]	0,026*
UPDRS-II	14,23±5,46 [13,0 (10,5; 18,0)]	14,06±5,25 [14,0 (9,5; 17,5)]	0,581
UPDRS-III	35,18±14,93 [33,0 (23,5; 43,5)]	35,27±13,85 [33,0 (23,5; 43,5)]	0,786
UPDRS-IV. Ускладнення лікування: дискінезії	0,35±0,86 [0,0 (0,0; 0,0)]	0,36±0,89 [0,0 (0,0; 0,0)]	0,983
UPDRS-IV. Ускладнення лікування: клінічні флуктуації	1,12±1,27 [1,0 (0,0; 2,0)]		^
UPDRS-IV. Інші ускладнення	0,53±0,52 [1,0 (0,0; 1,0)]		^
Загальний бал UPDRS	53,29±18,89 [56,0 (38,0; 63,5)]	52,53±18,06 [55,0 (38,0; 62,0)]	0,099

Примітка. ^ - відсутні зміни в оцінках пацієнтів, * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за критерієм Вілкоксона.

Як продемонстровано у табл. 6.2. встановлено, що у пацієнтів, які додатково отримували лікування мелатоніном, статистично значуще зменшувалися оцінки за шкалою UPDRS-I, однак відмінностей за загальним балом UPDRS не виявлено.

Для оцінки клінічного стану пацієнтів із ХП та поганою якістю сну, що дотримувались рекомендацій щодо гігієни сну, проведено аналіз динаміки

показників 17 пацієнтів, що складали групу 1б, до призначення та через 1 місяць після, результати якого продемонстровано у табл. 6.3.

Таблиця 6.3.

Клінічний стан пацієнтів з ХП та поганою якістю сну протягом 1 місяця дотримання рекомендацій щодо гігієни сну, $M \pm m$ [Me (Q1;Q3)] (n=17)

Компонент шкали UPDRS	Період оцінки		р-значення
	До призначення	Через 1 місяць	
UPDRS-I	1,64±1,54 [1,0 (0,5; 2,5)]	1,59±1,57 [1,0 (0,5; 2,5)]	0,317
UPDRS-II	17,47±12,89 [12,0 (8,5; 23,0)]	17,00±12,93 [12,0 (8,5; 21,5)]	0,071
UPDRS-III	31,65±14,09 [34,0 (19,0; 44,0)]	31,77±14,06 [34,0 (19,0; 43,5)]	0,934
UPDRS-IV. Ускладнення лікування: дискінезії	0,29±0,79 [0,0 (0,0; 0,0)]	0,29±0,77 [0,0 (0,0; 0,0)]	0,897
UPDRS-IV. Ускладнення лікування: клінічні флуктуації	1,71±1,45 [2,0 (0,0; 3,0)]		^
UPDRS-IV. Інші ускладнення	0,41±0,51 [0,0 (0,0; 1,0)]		^
Загальний бал UPDRS	53,35±20,94 [53,0 (33,0; 68,0)]	52,82±20,68 [53,0 (33,0; 67,0)]	0,072

Примітка. ^ - відсутні зміни в оцінках пацієнтів

Як показано у табл. 6.3. не виявлено статистично значущих відмінностей за показниками шкали UPDRS. Поряд з цим в усіх пацієнтів групи 1а через 1 місяць утримувалися попередні оцінки за компонентами IV. Ускладнення лікування: клінічні флуктуації та IV. Інші ускладнення.

Таким чином, встановлено, що гігієна сну, як і додаткове призначення мелатоніну, протягом 1 місяця не чинять вагомого впливу на клінічну тяжкість ХП, однак застосування сон-орієнтованої терапії позитивно впливає на немоторні аспекти повсякденного життя пацієнтів, пов'язані з психоемоційним станом.

6.2. Динамічні зміни хронобіологічних та сомнологічних показників при хворобі Паркінсона на фоні сон-орієнтованої терапії

Відповідно до рекомендацій наданих пацієнтам, останні лягали до ліжка о 21:30, тому час лягання до ліжка та час, в який пацієнти збиралися спати не оцінювали на даному етапі дослідження. Співставність груп визначали за відсутністю статистично значущих відмінностей між групами 1а та 1б до початку сон-орієнтованої терапії, а саме за латентністю сну ($p=0,224$), початком сну ($p=0,074$), часом прокидання ($p=0,540$), періодом вставання ($p=0,812$), часом вставання з ліжка ($p=0,541$), тривалістю сну ($p=0,182$) та перебування в ліжку ($p=0,449$), часом настання середини сну ($p=0,168$) та середньотижневою тривалістю світлової експозиції ($p=0,150$).

Результати оцінки хронотипових особливостей добового функціонування у пацієнтів групи 1а, які додатково до рекомендацій щодо гігієни сну отримували лікування мелатоніном, представлено в табл. 6.4.

Таблиця 6.4.

Хронотипові особливості пацієнтів з ХП та поганою якістю сну протягом 1 місяця дотримання рекомендацій щодо гігієни сну та застосування мелатоніну, Me (Q1;Q3) (n=17)

Компонент МСТQ	Період оцінки		p-значення
	До призначення	Через 1 місяць	
Латентність сну, хв	40,0 (32,5; 75,0)	15,0 (10,0; 25,0)	<0,001*
Початок сну, год	22:40 (22:30; 23:54)	21:45 (21:40; 21:55)	<0,001*
Прокидається, год	5:50 (5:43; 6:35)	5:50 (5:43; 6:27)	0,176

Продовження таблиці 6.4.

Хронотипові особливості пацієнтів з ХП та поганою якістю сну протягом 1 місяця дотримання рекомендацій щодо гігієни сну та застосування мелатоніну, Me (Q1;Q3) (n=17)

Період вставання з ліжка, хв	10,0 (10,0; 17,5)	10,0 (7,5; 15,0)	0,109
Встає з ліжка, год	6:00 (6:00; 6:45)	6:00 (6:00; 6:30)	0,077
Тривалість сну, год	7:20 (6:49; 7:43)	8:10 (8:00; 8:34)	0,004*
Тривалість перебування в ліжку, год	9:29 (8:47; 9:51)	8:30 (8:30; 9:00)	0,001*
Середина сну, год	2:15 (2:07; 2:51)	1:47 (1:47; 2:05)	<0,001*
Період світлової експозиції, год	4:00 (1:30; 5:42)	3:00 (2:00; 4:00)	0,339

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за критерієм Вілкоксона.

Як зображено у табл. 6.4., через 1 місяць від початку прийому мелатоніну та дотримання рекомендацій щодо гігієни сну у пацієнтів з ХП статистично значуще зменшилася латентність сну, стали більш ранніми початок сну та середина сну. Поряд з цим було виявлено значуще збільшення тривалості сну на фоні зменшення часу перебування в ліжку, що обумовило зростання середньої фактичної ефективності сну з 77% до 96%.

Динамічні зміни хронотипових особливостей пацієнтів групи 1б через 1 місяць від початку дотримання рекомендацій щодо гігієни сну наведено у табл. 6.5.

Таблиця 6.5.

Хронотипові особливості пацієнтів з ХП та поганою якістю сну протягом 1 місяця дотримання рекомендацій щодо гігієни сну, Me (Q1;Q3) (n=17)

Компонент МСТQ	Період оцінки		p-значення
	До призначення	Через 1 місяць	
Латентність сну, хв	40,0 (25,0; 90,0)	35,0 (12,5; 60,0)	0,073
Початок сну, год	23:00 (22:37; 23:45)	22:05 (21:43; 22:30)	<0,001*
Прокидається, год	5:58 (5:21; 6:20)	6:05 (5:38; 6:28)	0,646
Період вставання з ліжка, хв	15,0 (10,0; 15,0)	10,0 (5,0; 15,0)	0,102
Встає з ліжка, год	6:07 (5:34; 6:32)	6:15 (5:50; 6:36)	0,889
Тривалість сну, год	6:40 (5:51; 7:40)	8:01 (7:35; 8:19)	0,002*
Тривалість перебування в ліжку, год	8:54 (8:18; 9:40)	8:45 (8:20; 9:18)	0,102
Середина сну, год	2:32 (2:14; 3:03)	2:13 (1:50; 2:16)	<0,001*
Період світлової експозиції, год	2:00 (0:47; 5:00)	2:00 (1:30; 3:00)	0,498

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за критерієм Вілкоксона.

Як представлено у табл. 6.5., при дотриманні правил гігієни сну протягом 1 місяця, у пацієнтів з ХП стають більш ранніми початок сну і середина сну, тобто відбувається зміщення хронотипу до більш ранкового типу. Поряд з цим, внаслідок відсутності значущих змін за іншими показниками добового функціонування зростає тривалість безпосередньо сну, а середня фактична ефективність сну збільшується з 75% до 91%.

Серед пацієнтів групи 1а з 10 пацієнтів (58,8%), які використовували будильник, потреба у його використанні залишилася у 3 осіб (17,5%), і з'явилася в 1 пацієнта (5,9%), який ним не користувався до початку сон-орієнтованої терапії. У групі 1б будильник до початку дослідження використовували 6 пацієнтів (35,3%), з яких ця потреба зберіглася в 1 особи (5,9%), та виникла в ще 2 пацієнтів (11,8%), які ним не користувалися. Не виявлено статистично значимих змін у розподілі потреби в будильнику до та після сон-орієнтованої терапії як у групі 1а (χ^2 Мак-Немара=3,78, $p=0,052$), так і в групі 1б (χ^2 Мак-Немара=0,345, $p=0,893$).

Після проведення сон-орієнтованої терапії усі пацієнти (100,0%) продемонстрували належність до раннього хронотипу. У таблиці 6.6 представлено розподіл пацієнтів за хронотипами до та після сон-орієнтованої терапії у групі 1а.

Таблиця 6.6.

Розподіл пацієнтів групи 1а за хронотипами до та після сон-орієнтованої терапії, абс. (%) (n=17)

Хронотип		До призначення			
		Виражений ранній	Ранній	Проміжний	Пізній
Через 1 місяць	Виражений ранній	3 (17,7%)	8 (47,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Ранній	0 (0,0%)	3 (17,7%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)

Як відображено у табл. 6.6., 3 пацієнта, що мали виражений ранній хронотип до терапії, продемонстрували його і після. З 11 пацієнтів з раннім хронотипом, 8 продемонстрували його зміну на виражений ранній. З 2 пацієнтів, що мали проміжний хронотип, та 1 пацієнт, що мав пізній хронотип, всі продемонстрували ранній хронотип після проведеного лікування у групі 1б. Так, після проведеного лікування через 1 місяць відбулися статистично значущі зміни також у пацієнтів з ХП в групі 1б в бік більш ранніх хронотипів (χ^2 Мак-Немара=10,02, $p=0,002$).

Розподіл пацієнтів за хронотипами у групі 1б до та після проведеної терапії наведено у табл. 6.7.

Таблиця 6.7.

Розподіл пацієнтів групи 1б за хронотипами до та після проведеного лікування, абс. (%) (n=17)

Хронотип		До призначення			
		Виражений ранній	Ранній	Проміжний	Пізній
Через 1 місяць	Виражений ранній	2 (11,8%)	6 (35,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Ранній	0 (0,0%)	5 (29,4%)	4 (23,6%)	0 (0,0%)

Як показано у табл. 6.7., після проведеної сон-орієнтованої терапії в групі 1а спостерігалися статистично значущі зміни хронотипу пацієнтів, зрушення в сторону більш раннього (χ^2 Мак-Немара=5,04, $p=0,025$). 2 пацієнта, що мали виражений ранній хронотип до лікування, продемонстрували його і після. З 11 пацієнтів з раннім хронотипом, 6 продемонстрували його зміну на виражений ранній. З 4 пацієнтів, що мали проміжний хронотип, всі продемонстрували ранній хронотип після проведеного лікування. У групі 1а не було виявлено осіб з пізніми формами хронотипу як до, так і після лікування.

Середнє значення шкали ESS у групі 1а до лікування становило $7,41 \pm 4,46$ балів, а після $7,47 \pm 4,47$ балів, а у групі 1б – $7,82 \pm 4,76$ балів до та $7,65 \pm 4,73$ балів після сон-орієнтованої терапії. Не виявлено статистично значущих змін після заходів щодо покращення якості сну як у групі 1а ($p=0,655$), так і в групі 1б ($p=0,317$).

Надмірна денна сонливість у пацієнтів групи 1а зберігалася у 5 пацієнтів (29,4%) і зникла в 1 пацієнта (5,9%), в яких її було виявлено до початку проведеного лікування, та з'явилася в 1 пацієнта (5,9%), який її не мав. У пацієнтів групи 1б, 4 пацієнта (23,6%) продемонстрували збереження рівня

надмірної денної сонливості, а 1 пацієнт (5,9%) зникнення. Не виявлено статистично значущих змін за розподілом виявлення надмірної денної сонливості до та після лікування, як у групі 1а (χ^2 Мак-Немара=0,125, $p=0,724$), так і в групі 1б (χ^2 Мак-Немара=0,250, $p=0,618$).

Динамічні зміни оцінки якості сну пацієнтів протягом сон-орієнтованої терапії показано у додатку 5. Встановлено статистично значуще зменшення показників суб'єктивна якість сну ($p=0,003$ в групі 1а та $p=0,008$ в групі 1б), порушення сну ($p=0,038$ в групі 1а та $p=0,023$ в групі 1б) та загальна якість сну ($p<0,001$ в обох групах) в обох дослідних групах, що вказує на підвищення якості сну. Однак у пацієнтів групи 1а виявлено покращення показника затримки сну ($p=0,001$), а в групі 1б – ефективності сну ($p=0,003$).

Після проведення сон-орієнтованої терапії у групі 1б погана якість сну залишилась у 10 пацієнтів (58,8%), а в групі 1а – у 3 пацієнтів (17,6%), що відповідає очікуваній тенденції змін і підтверджує достатню потужність дослідження. Встановлено статистично значуще покращення якості сну у 14 пацієнтів (82,4%) у групі 1а (χ^2 Мак-Немара=13,02, $p<0,001$) та у 7 пацієнтів (41,1%) у групі 1б (χ^2 Мак-Немара=6,04, $p=0,015$).

Таким чином, дотримання рекомендацій щодо гігієни сну сприяє зростанню тривалості сну, більш ранньому початку та часу середини сну, і як результат зміщення хронотипу в бік більш раннього, що вважається характерним для осіб похилого віку, незалежно від призначення мелатоніну. Додаткове застосування мелатоніну для сон-орієнтованої терапії протягом 1 місяця супроводжується скороченням періоду латентності сну та тривалості перебування в ліжку. При цьому ні дотримання рекомендацій щодо гігієни сну, ні призначення мелатоніну не продемонстрували значущого впливу на рівень та частоту надмірної денної сонливості у пацієнтів з ХП.

Застосування гігієни сну для покращення суб'єктивної оцінки якості сну та зменшення вираженості порушення сну було продемонстровано нами в обох дослідних групах. Поряд з цим додаткове застосування мелатоніну покращує

суб'єктивну оцінку тяжкості затримки сну та знижує частоту поганої якості сну серед пацієнтів з ХП.

6.3. Оцінка динаміки нейропсихіатричних синдромів та якості життя при хворобі Паркінсона на фоні сон-орієнтованої терапії

В обох підгрупах пацієнтів з ХП, яким проводилися заходи щодо покращення якості сну було проведено оцінку вираженості психіатричних синдромів, що представлено у додатку 6.

Після проведеної сон-орієнтованої терапії у групі 1а було встановлено статистично значуще зниження показників вираженості ситуативної тривожності ($p=0,005$), депресивного синдрому ($p=0,005$), зокрема когнітивно-афективних ($p=0,006$) та соматичних ($p=0,020$) його проявів, в той час як у групі 1б статистично значимі відмінності спостерігалися лише за показником вираженості ситуативної тривожності ($p=0,018$).

В обох групах не було виявлено відмінностей до та після сон-орієнтованої терапії за показниками алекситимії та рівнем когнітивних порушень.

Нами продемонстровано покращення стану афективної сфери, зокрема редукція тривожно-депресивних проявів у пацієнтів з ХП, при покращенні якості сну. Поряд із цим додаткове медикаментозне лікування хворих мелатоніном демонструвало більше динамічних змін у стані пацієнтів та вказувало на покращення психоемоційного стану.

При аналізі показників шкали PDQ-39 у групі 1а було встановлено, що суб'єктивна оцінка якості життя за компонентом мобільність складала 13,0 (6,5; 20,5) балів, повсякденна активність – 11,0 (7,5; 15,0) балів, емоційне благополуччя – 11,0 (8,5; 13,5) балів, стигматизація – 8,0 (6,5; 12,0) балів, соціальна підтримка – 2,0 (0,0; 3,5) балів, когніції – 4,0 (2,5; 7,5) балів, комунікація – 2,0 (0,5; 5,0), дискомфорт у тілі – 4,0 (2,5; 7,0) балів та загальний бал PDQ-39 – 64,0 (47,0; 70,5) балів. При цьому після проведення сон-орієнтованої терапії якості сну відмічалось значуще зниження балів за шкалою

емоційного благополуччя до 10,0 (4,5; 13,5) балів ($p=0,017$) та загального балу PDQ-39 до 61,0 (42,5; 69,5) балів ($p=0,007$).

Оцінка якості життя пацієнтів із ХП за шкалою PDQ-39 продемонструвала наступні показники у групі 1б: мобільність – 21,0 (9,0; 25,0) балів, повсякденна активність – 12,0 (5,5; 16,5) балів, емоційне благополуччя – 12,0 (8,0; 15,0) балів, стигматизація – 8,0 (4,5; 10,5) балів, соціальна підтримка – 1,0 (0,0; 2,5) балів, когніції – 6,0 (3,0; 9,0) балів, комунікація – 2,0 (0,0; 4,0), дискомфорт у тілі – 4,0 (3,0; 5,0) балів та загальний бал PDQ-39 – 62,0 (47,0; 79,5) балів. Було виявлено статистично значуще зниження суми балів за шкалою емоційне благополуччя до 8,0 (2,0; 11,0) балів ($p=0,001$) та загального балу PDQ-39 до 49,0 (43,0; 71,5) балів ($p=0,009$). При цьому динамічних змін за іншими субшкалами виявлено не було.

Таким чином, нами виявлено редукцію проявів тривожного та депресивного синдрому у пацієнтів із ХП на фоні сон-орієнтованої терапії та відсутність впливу покращення якості сну на рівень когнітивних порушень та алекситимії. Поряд з цим продемонстровано позитивний вплив проведеного лікування на суб'єктивну оцінку якості життя незалежно від типу сон-орієнтованої терапії.

Висновок до розділу 6

Нами було продемонстровано, що сон-орієнтована терапія з використанням гігієни сну, незалежно від призначення мелатоніну не впливає на клінічну тяжкість ХП та моторні прояви захворювання. Разом з цим додаткове застосування мелатоніну в складі комплексної сон-орієнтованої терапії супроводжувалося зменшенням вираженості немоторних симптомів, зокрема й пов'язаних з психічним здоров'ям.

Підхід із застосуванням гігієни сну продемонстрував збільшення тривалості сну при скороченні часу перебування у ліжку, що вказує на зростання ефективності сну, зміщення початку і середини сну до більш раннього часу, і як наслідок до більш раннього хронотипу, який вважається характерним для осіб похилого віку, та покращення емоційного благополуччя і суб'єктивної оцінки

якості життя. Додаткове призначення мелатоніну супроводжувалося скороченням латентності сну і покращення суб'єктивної оцінки затримки сну, що в свою чергу призводило до значущого зменшення частоти виявлення поганої якості сну, і, як наслідок до редукції тривожно-депресивних проявів.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Шкодін А.Д. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження / А. Д. Шкодін // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2024. №24(2). – С. 69-73.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХП – це друга найпоширеніша нейродегенеративна хвороба після хвороби Альцгеймера. Її вплив глобально зріс через старіння населення, і вона стала значним викликом для громадського здоров'я. ХП має найбільші темпи зростання серед неврологічних розладів за рівнями смертності та інвалідності. Більшість людей, які страждають на ХП, живуть у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де існують великі нерівності у доступі до медичної допомоги [137].

З 1990 до 2019 року загальний показник захворюваності, поширеності та років життя з інвалідністю ХП зріс. Найбільше збільшення захворюваності спостерігається в США та Норвегії, тоді як в Італії та Молдові спостерігається зниження [138]. Дослідження ХП в Україні показують суттєві регіональні відмінності у поширеності цього захворювання. Поряд з цим відомо, що принаймні 40-50% пацієнтів з ХП залишаються поза сферою медичного обслуговування, а в деяких районах цей показник становить 80-90% [139,140]. Разом з цим медицина та психологія сну в Україні лише починає свій розвиток та інтеграцію у сферу охорони здоров'я протягом останніх 10 років [141].

Сон є критично важливим для нормального функціонування організму, впливаючи на метаболізм, імунну систему, пам'ять та когнітивні функції. Дослідження показують, що порушення сну можуть спричиняти метаболічні захворювання, серцево-судинні хвороби та зниження когнітивних функцій [142]. Аналіз якості сну під час військового стану в Україні показав, що 76,3% з 321 опитаних українців повідомили про погіршення якості сну з початку війни. Лише 7% не відчували значних змін у якості сну, тоді як 73% мали субклінічне безсоння і 20% - клінічно значне безсоння [143]. Розлади сну порушують функціонування глімфатичної системи, яка відповідає за видалення метаболічних відходів з мозку під час сну, що може сприяти прогресуванню нейродегенеративного процесу. Дослідження показують, що порушення циркадних ритмів та сну пов'язані з підвищеним ризиком розвитку нейродегенеративних захворювань,

таких як ХП та хвороба Альцгеймера. Циркадні порушення можуть прискорювати нейродегенерацію також через хронічне запалення, окислювальний стрес та порушення метаболізму [144].

Розлади сну, такі як інсомнія та гіперсомнія, значно погіршують якість життя пацієнтів з ХП. Вони пов'язані з підвищеним рівнем тривожного та депресивного синдромів, що також впливає на загальне самопочуття пацієнтів. Порушення сну та психічного здоров'я у пацієнтів з ХП мають двонаправлений зв'язок. Це означає, що порушення сну можуть сприяти ментальним порушенням, і навпаки, психічні проблеми можуть посилювати проблеми зі сном. Порушення сну можуть також впливати на моторні симптоми, такі як тремор, ригідність, брадикінезія та постуральна нестабільність. Недостатній або неякісний сон посилює ці симптоми, що ускладнює повсякденне функціонування пацієнтів [71,73].

Вагому роль при розробці стратегії лікування пацієнтів з ХП є диференціація моторного підтипу хвороби Паркінсона. Так, наприклад, RIGD підтип зазвичай асоціюється з більш швидким прогресуванням захворювання і важчими формами інвалідності у порівнянні з іншими підтипами, та можуть стикатися з більшими труднощами в повсякденному житті, що потребує додаткових заходів для підтримки їхнього функціонування і незалежності.

У нашому дослідженні не було виявлено статистично значущих відмінностей за вираженістю різних доменів клінічних проявів та ускладнень у пацієнтів з різними моторним підтипами ХП, однак встановлено статистично значущу різницю між моторними підтипами ХП за стадіями за Хеном та Яром ($\chi^2=12,39$, $df=3$, $p=0,006$), при цьому пацієнти з RIGD підтипом схильні до більш тяжких стадій, що вказує на ширшу локалізацію моторних симптомів захворювання. Це також може бути обумовлено тим, що класифікація ХП за Хен-Яром включає постуральну нестабільність починаючи від стадії 2,5 і більше, як і класифікація моторних підтипів за методикою Стебіна. Таким чином, різні моторні підтипи ХП у нашому дослідженні не відрізнялися вираженістю різних

доменів клінічних проявів при уніфікованій оцінці, але симптоми постуральної нестабільності призводять до схильності до більш тяжких стадій.

Нейропсихіатричні синдроми є поширеними немоторними проявами ХП і включають депресивний синдром, тривожний синдром, психотичні порушення, апатію, порушення контролю імпульсів та когнітивні порушення. Ці симптоми виникають у більшості пацієнтів на різних етапах хвороби і суттєво знижують якість життя, часто стаючи основними факторами інвалідизації навіть більше, ніж моторні симптоми [14,145].

Когнітивні порушення можуть виникати на будь-якій стадії ХП, і приблизно у 50% пацієнтів через 10 років після встановлення діагнозу розвивається деменція. На ранніх стадіях зазвичай спостерігаються порушення виконавчих функцій, таких як проблеми з плануванням і увагою, які можуть супроводжуватися порушеннями візуально-просторового сприйняття та пам'яті. Легкі когнітивні порушення можуть бути присутніми вже на момент діагностики ХП і є предикторами швидкого прогресування [146,147].

Когнітивні порушення можуть бути пов'язані з важкістю загальних порушень, а не конкретним типом моторної симптоматики. Деякі дослідження показують, що когнітивні функції, такі як виконавчі функції, можуть погіршуватися незалежно від ступеня моторних порушень. Наприклад, у ранніх стадіях хвороби когнітивні порушення можуть бути помітнішими за моторні, що вказує на вплив інших нейродегенеративних процесів, таких як пошкодження позастріарних дофамінових систем [148]. Дослідження показують, що когнітивні порушення при хворобі Паркінсона можуть бути спричинені іншими факторами, такими як відкладення альфа-синуклеїну та амілоїду, що не завжди корелює з моторними підтипами [149]. У нашому дослідженні було встановлено статистично значуще нижчі бали за шкалою МоСА між досліджуваними групами ($p < 0,001$). Так у групах 1 і 2 виявлено значимо нижчі показники порівняно з групою 3 ($p < 0,001$ в обох випадках), однак не виявлено відмінностей у показниках шкали МоСА між моторними підтипами ХП ($p = 0,372$). Разом з цим встановлено статистично значущі відмінності щодо частоти виявлення

когнітивного дефіциту між групами ($\chi^2=18,39$, $df=2$, $p<0,001$). Пацієнти з ХП в загальному більш схильні до когнітивних порушень, разом з тим частота виявлення когнітивних порушень не залежала від моторного підтипу захворювання.

Хоча в деяких дослідженнях було продемонстровано, що пацієнти з PIGD підтипом можуть мати більш виражені когнітивні порушення та вищу схильність до розладів візуально-просторового сприйняття і виконавчих функцій [150], ми припускаємо, що відсутність значущої різниці між підтипами у нашому дослідженні була обумовлена ранніми стадіями ХП, які вивчались. Це узгоджується з припущеннями дослідників про те, що більш виражені прояви когнітивної дисфункції при PIGD підтипі ХП обумовлені особливостями прогресування різних підтипів хвороби, а не її моторним фенотипом [151].

Одним з поширених немоторних синдромів ХП розглядають депресивний синдром, який часто з'являється раніше моторних симптомів, що ускладнює аналіз клінічної картини [152]. Нами виявлено, що у групі 3 рівень когнітивно-афективних проявів депресивного синдрому був достовірно нижчим порівняно з групою 1 ($p=0,005$) та групою 2 ($p=0,025$). Однак не виявлено статистично значимих відмінностей у показниках вираженості соматичних проявів депресивного синдрому при різних моторних підтипах ХП ($p=0,051$). ВР виявлення депресивного синдрому при ХП, порівняно з контрольною групою був збільшений у 1,79 разів (95% ДІ 1,13-2,86, $p=0,013$), а саме у групі 1 ВР складав 1,71 (95% ДІ 1,05-2,79, $p=0,031$), а в групі 2 - 1,92 (95% ДІ 1,18-3,13, $p=0,008$).

Встановлено статистично значимі відмінності розподілу ступенів вираженості депресивного синдрому між групами ($\chi^2=13,49$, $df=6$, $p=0,036$), при цьому пацієнти з обома підтипами ХП мали схильність до більш вираженого депресивного синдрому. При PIGD підтипі ХП виявлено більш виражені прояви депресивного синдрому, порівняно з групою пацієнтів з не-PIGD підтипом ($p=0,044$) за рахунок достовірних відмінностей у показниках афективно-когнітивного компоненту.

Наші результати узгоджуються з даними останніх досліджень, де було продемонстровано більш виражені прояви депресивного та тривожного синдромів при PIGD підтипі ХП [153,154]. Одне дослідження також підкреслює, що більш виражений депресивний синдром може бути пов'язаний з прогресуванням захворювання у пацієнтів з PIGD підтипом, що робить цей підтип вразливішим до нейропсихіатричних синдромів [155].

Разом з депресивним синдромом одним з ранніх немоторних проявів ХП вважають тривожний синдром, що має високу поширеність та значний вплив на якість життя пацієнтів [156]. Нами було встановлено статистично значущі відмінності між групами ($p=0,002$), зокрема у групі 1 рівень ситуативної тривожності був вищим порівняно з групою 3 ($p=0,001$). Виявлено, значущі відмінності розподілу в досліджуваних групах ($\chi^2=13,71$, $df=4$, $p=0,008$), зокрема схильність до вищого рівня ситуативної тривожності в пацієнтів з обома моторними підтипами ХП, порівняно з контрольною групою. Визначено, що у групі 1 рівень особистісної тривожності був значуще вищим порівняно з групою 2 ($p=0,003$) та з групою 3 ($p<0,001$), однак відмінностей між групами 2 і 3 не було виявлено. Виявлено значущі відмінності розподілу в досліджуваних групах ($\chi^2=33,50$, $df=4$, $p<0,001$), при цьому відмічається значне переважання частоти високого рівня особистісної тривожності у групі 1. Встановлено, що пацієнти обох підтипів ХП схильні до вищого рівня, як особистісної, так і ситуативної тривожності. Однак підтип PIGD ХП демонструє вищу частоту особистісної тривожності високого рівня, порівняно з не-PIGD.

Виявлені зміни можуть відігравати значну роль у розробці стратегії лікування пацієнтів з ХП, оскільки підвищений рівень особистісної тривожності може вплинути на вираженість проявів втрати постурального балансу і розладів ходи у пацієнтів з превалюванням даної симптоматики. Підвищений рівень тривожного синдрому у PIGD підтипу також асоціюють з вищими рівнями деяких біомаркерів та більш вираженими супутніми немоторними синдромами, такими як депресивний синдром, апатія і порушення сну [157–159].

Алекситимія ще один поширений немоторний синдром ХП, і її поширеність вдвічі більша серед пацієнтів з ХП порівняно з загальною популяцією. Є свідчення про зв'язок між алекситимією та різними моторними підтипами ХП, особливо PIGD. Пацієнти цього підтипу частіше мають високий рівень алекситимії, що також корелює з депресивним синдромом та апатією [160]. Дослідження також показують, що алекситимія впливає на якість життя пацієнтів із ХП, особливо через труднощі в ідентифікації та описі почуттів, і також збільшує навантаження на доглядачів [50].

Нами встановлено статистично значущі відмінності за показниками «зовнішньо орієнтоване мислення» ($p < 0,001$) та «труднощі ідентифікації емоцій» ($p = 0,016$) між досліджуваними групами. Таким чином, показник «зовнішньо орієнтоване мислення» був більш вираженим в групах 1 та 2, порівняно з групою 3 ($p < 0,001$ та $p = 0,008$ відповідно), а «труднощі ідентифікації емоцій» були більш вираженими у групі 1 порівняно з групою 3 ($p = 0,012$). ВР наявності алекситимії у групі 1 був вище у 1,76 разів (95% ДІ 1,13-2,75, $p = 0,013$), а в групі 2 - у 1,78 разів (95% ДІ 1,12-2,81, $p = 0,015$) порівняно з контрольною групою. Встановлено статистично значущі відмінності між групами за рівнем алекситимії ($\chi^2 = 18,01$, $df = 4$, $p = 0,001$), зокрема пацієнти групи 1 більш схильні до її високого рівня, а групи 2 - до її підвищеного рівня, порівняно з контрольною групою.

Таким чином при ХП виявляється підвищення рівня алекситимії при обох моторних підтипах. Проте алекситимія може впливати на інші нейропсихіатричні синдроми, тому потребує розгляду в структурі клінічних проявів ХП.

Для ідентифікації взаємозв'язків між нейропсихіатричними синдромами та моторними проявами ХП нами було проведено кластерний аналіз для визначення моторно-нейропсихіатричних фенотипів хвороби.

Відповідно до кластерного аналізу, як представлено у табл. 3.3., ми можемо виділити такі нейропсихіатричні кластери пацієнтів з ХП, які мають нейропсихіатричні прояви (рис.3.13):

тип 1 (кластер 1) – підтип з переважанням розладів ходи та постуральної нестабільності з помірним тривожним синдромом ($n = 15$) або тривожний PIGD;

тип 2 (кластер 2) – підтип без переважання розладів ходи та постуральної нестабільності з тривожним синдромом, депресивним синдромом та когнітивними порушеннями ($n = 16$) або афективно-когнітивний не-PIGD;

тип 3 (кластер 3) – підтип з переважанням розладів ходи та постуральної нестабільності з тривожним синдромом, депресивним синдромом та когнітивними порушеннями ($n = 22$) або афективно-когнітивний PIGD;

тип 4 (кластер 4) – підтип без переважання розладів ходи та постуральної нестабільності без тривожного синдрому, депресивного синдрому або когнітивних порушень ($n = 11$) або не-PIGD без нейропсихіатричних синдромів.

Кластерний аналіз дає нам можливість класифікувати пацієнтів з ХП з урахуванням як моторних, так і нейропсихіатричних проявів. Це вказує на тісний зв'язок між цими ознаками, які можна використовувати для покращення лікування ХП. Нами продемонстрований тісний зв'язок між нейропсихіатричними синдромами та моторним підтипом ХП. Було виявлено, що підтип PIGD супроводжується більш частим зниженням когнітивних функцій і порушеннями настрою.

Інноваційний підхід може бути реалізований як амбулаторно, так і при стаціонарному лікуванні ХП. В організації цього процесу слід розглянути можливість розробки мультидисциплінарного підходу із залученням психотерапевтів і психіатрів через високу частоту супутніх психічних розладів. Ідентифікація цих підтипів у клінічній практиці може сприяти розробці нових підходів до лікування ХП та вивченню взаємозв'язків між різними симптомами ХП [161].

Багато досліджень звертають увагу на якість життя пацієнтів з ХП, що залежить від складної взаємодії безлічі факторів. Серед останніх вагому роль відіграють нейропсихіатричні синдроми [119,162,163]. У нашому дослідженні було встановлено, що у групі 1 статистично значуще вищий бал за шкалами «мобільність» ($p=0,004$) та «емоційне благополуччя» ($p=0,013$), що вказує на

більшу вираженість порушень моторної функції та психоемоційних розладів у цих пацієнтів. Поряд з цим виявлено, що бал за шкалою «стигматизація» був вищим у групі 2 ($p=0,049$). Відмінностей за шкалами «повсякденна активність», «соціальна підтримка», «когніція», «комунікація» та «дискомфорт у тілі», а також за сумарним індексом ХП не було виявлено.

Таким чином пацієнти з ХП при різних моторних підтипах мають відмінності в якості життя за окремими доменами, а саме для PIGD підтипу більш характерне погіршення якості життя внаслідок обмеження мобільності та порушень емоційної сфери, в той час як для не-PIGD підтипу більший вплив має стигматизація внаслідок захворювання, що може бути обумовлено проявами тремору.

Нами також проведено кореляційний аналіз для виявлення нейропсихіатричних синдромів, пов'язаних з різними компонентами якості життя. Так в групі 1 було встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між параметрами «мобільність» і ситуативна тривожність ($r=0,327$, $p=0,045$), особистісна тривожність ($r=0,489$, $p=0,002$), когнітивно-афективні прояви ($r=0,467$, $p=0,003$), соматичні прояви ($r=0,530$, $p=0,001$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,514$, $p=0,001$), «повсякденна активність» і когнітивно-афективні прояви ($r=0,405$, $p=0,012$), соматичні прояви ($r=0,545$, $p<0,001$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,507$, $p=0,001$), «емоційне благополуччя» і вираженість депресивного синдрому ($r=0,324$, $p=0,048$), «стигматизація» і особистісна тривожність ($r=0,597$, $p<0,001$), «соціальна підтримка» і когнітивно-афективні прояви ($r=0,339$, $p=0,043$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,330$, $p=0,043$), «когніції» і труднощі ідентифікації емоцій ($r=0,348$, $p=0,032$), загальний рівень алекситимії ($r=0,345$, $p=0,034$), ситуативна тривожність ($r=0,568$, $p<0,001$), особистісна тривожність ($r=0,362$, $p=0,025$), когнітивно-афективні прояви ($r=0,522$, $p=0,001$), соматичні прояви ($r=0,364$, $p=0,025$) та вираженість депресивного синдрому ($r=0,486$, $p=0,002$), «комунікація» і особистісна тривожність ($r=0,388$, $p=0,016$), когнітивно-афективні прояви ($r=0,434$, $p=0,006$), соматичні прояви ($r=0,369$, $p=0,023$) та

вираженість депресивного синдрому ($r=0,441$, $p=0,006$), «дискомфорт у тілі» і особистісна тривожність ($r=0,383$, $p=0,018$), що продемонстровано у додатку 2. Загальний бал оцінки якості життя прямо корелював з ситуаційною ($r=0,444$, $p=0,005$) та особистісною тривожністю ($r=0,613$, $p<0,001$), когнітивно-афективними ($r=0,631$, $p<0,001$) та соматичними проявами ($r=0,666$, $p<0,001$), а також вираженістю депресивного синдрому ($r=0,698$, $p<0,001$), та зворотно з рівнем когнітивних розладів ($r=-0,401$, $p=0,013$).

Таким чином, підкреслено вагомий вплив нейропсихіатричних синдромів на якість життя пацієнтів з PIGD підтипом ХП, зокрема погіршення суб'єктивного сприйняття якості життя за умови розвитку депресивного та тривожного синдромів. Зворотній зв'язок між якістю життя та вираженістю когнітивних порушень може бути обумовлений, зниженням критичності оцінки власного стану при наявності цих розладів.

У групі 2 статистично зв'язки параметрів якості життя було встановлено лише з проявами тривожного синдрому, що продемонстровано у додатку 3. Рівень ситуаційної тривожності, як і рівень особистісної тривожності, мав прямий кореляційний зв'язок середньої сили з показниками «мобільність» ($r=0,530$, $p=0,005$ та $r=0,485$, $p=0,012$ відповідно), «дискомфорт у тілі» ($r=0,576$, $p=0,002$ та $r=0,574$, $p=0,002$ відповідно) та «загальний бал PDQ-39» ($r=0,653$, $p<0,001$ та $r=0,537$, $p=0,005$ відповідно), а також сильний прямий зв'язок з показником «емоційне благополуччя» ($r=0,715$, $p<0,001$ та $r=0,725$, $p<0,001$ відповідно).

Нейропсихіатричні синдроми, що безпосередньо впливають на якість життя пацієнтів з ХП та їх лікування, мають тісні зв'язки з порушеннями сну. Порушення сну при ХП – це фактор, що розглядається як результат комплексної взаємодії органічних та психологічних факторів і може проявлятися у вигляді різноманітних розладів, таких як інсомнія, СОАС та RBD. Однак спільним для цих розладів є значне погіршення якості сну, що обумовлюється порушенням режиму сну, його фрагментацією, денної сонливості і т.д [164,165].

Вважається, що RIGD підтип ХП асоційований з більш вираженими немоторними синдромами, до яких відносять і порушення сну, основними проявами яких є труднощі із засинанням, фрагментований сон, ніктурія та больові синдроми під час нічного сну [166,167]. Нами було виявлено, що пацієнти з ХП мають більш пізній час початку сну порівняно з групою 3 ($p<0,001$), як у групі 1 ($p<0,001$), так і в групі 2 ($p=0,006$). Встановлено, час вставання з ліжка в пацієнтів з ХП був більш пізнім ($p=0,042$), зокрема у групі 1 порівняно з групою 2 ($p=0,038$) та групою 3 ($p=0,011$). Таким чином було встановлено, що незалежно від моторного підтипу пацієнти з ХП страждають від тривалої латентності сну, що обумовлена труднощами із засинанням. Разом з цим у пацієнтів з RIGD підтипом спостерігався більш тривалий період вставання з ліжка, що обумовлює зниження ефективності сну і може бути наслідком як переважанням проявів м'язової ригідності, так і психологічних особливостей. Внесок моторного підтипу в загальну дисперсію склав $\eta^2=19,9\%$.

Зазвичай вважається, що особи похилого віку більш схильні до ранкових хронотипів. В одному з останніх досліджень було встановлено, що більше 60% пацієнтів з ХП належать до ранкових типів. Поряд з цим було виявлено, що тривалість захворювання, рівень сонливості та препарати для лікування ХП не були пов'язані з різновидом хронотипу [168]. Однак це дослідження не враховувало моторні підтипи хвороби.

Нами було виявлено, що при ХП середина сну відповідає більш пізньому часу ($p<0,001$). При цьому в осіб групи 1 середина сну настає пізніше, порівняно з групою 2 ($p=0,028$) та групою 3 ($p<0,001$), а в групі 2 пізніше, ніж в групі 3 ($p=0,029$). Виявлено статистично значущі відмінності розподілу хронотипів між досліджуваними групами ($\chi^2=30,67$, $df=8$, $p<0,001$), а саме схильність пацієнтів групи 1 до більш вечірніх типів. Це може бути обумовлено труднощами із засинанням та подальшою сонливістю, що призводить до зміщення біологічного ритму, а також розладами регуляції циклу сон-неспанья. Разом з цим фіксований час пробудження, обумовлений потребою прийому препарату, може призводити

до нестачі сну, при достатньому часі перебування в ліжку, що вказує на необхідності поведінкового навчання таких пацієнтів.

Порушення регуляції циклу сон-неспанння при ХП пов'язані з численними факторами, включаючи нейродегенеративні процеси та зміни у функціонуванні нейротрансмітерних систем, які відповідають за регуляцію сну. У пацієнтів з ХП спостерігаються зміни в нейротрансмітерних системах, таких як допамін, ацетилхолін, гіпокретин/орексин, серотонін, що призводить до зниження рівня збудження та порушень циклу сон-неспанння [169]. Пацієнти з ХП демонструють також знижений рівень мелатоніну та порушення вираженості добових ритмів, що пов'язано з надмірною денною сонливістю [170]. Разом з цим дослідження показують, що зміни у вираженості експресії генів циркадного годинника, таких як *per1*, *per2*, та *bmal1*, впливають на сон і денно-нічні коливання активності у пацієнтів з ХП, що призводить до сонливості вдень і порушень сну вночі [61].

Денне світло відіграє важливу роль у регуляції циркадних ритмів, особливо через вплив на секрецію мелатоніну та синхронізацію внутрішнього біологічного годинника. При ХП циркадні ритми часто порушуються, і дослідження показують, що вплив денного світла може мати важливе значення у підтримці цих ритмів та покращенні симптомів захворювання [171,172]. У нашому дослідженні було встановлено меншу тривалість світлової експозиції в осіб з ХП ($p<0,001$), а саме у групі 1, порівняно з групою 2 ($p=0,047$) та групою 3 ($p=0,044$). Кореляційний аналіз між серединою сну та тривалістю світлової експозиції у продемонстрував помірний зворотній кореляційний зв'язок у всіх групах, а саме у групі 1 ($r=-0,510, p=0,001$), у групі 2 ($r=-0,573, p=0,002$) та у групі 3 ($r=-0,510, p=0,001$), що підтверджує важливість дотримання світлового режиму для таких пацієнтів. Нами також було встановлено статистично значимий вплив хронотипу на тривалість експозиції світла протягом доби ($p<0,001$) при ХП. Це може бути обумовлено тим, що більш вечірні хронотипи втрачають можливість отримання адекватного рівня світлової експозиції через сон у ранкові години.

Нами також було встановлено, що і моторний підтип ($p<0,001$), і рівень світлової експозиції протягом доби ($p<0,001$) статистично значуще впливають на

час середини сну. Було визначено, що особи з ХП мають більш пізній час середини сну, при цьому у пацієнтів з RIGD підтипом він пізніший, ніж у пацієнтів з не-RIGD підтипом ХП. Це відображається на розподілі хронотипів між групами і демонструє схильність групи RIGD підтипу до більш пізніх хронотипів, що може обумовлюватись пізнішим часом початку сну внаслідок збільшення періоду його латентності. Встановлено, що моторний підтип та світлова експозиція впливають на час настання середини сну. Поряд з цим хронотип впливає на рівень світлової експозиції, обумовлюючи двонаправлений зв'язок між цими змінними в усіх пацієнтів.

Одним з важливих симптомів ХП вважається надмірна денна сонливість, що порушує як якість життя пацієнтів, так і їх фізіологічне циркадне функціонування внаслідок сприяння розвитку десинхронізації біологічних ритмів [7,173,174]. Встановлено, пацієнти групи 1 більш схильні до надмірної денної сонливості ($\chi^2=5,31$, $df=1$, $p=0,021$). При цьому у групі 1 ризик виникнення надмірної денної сонливості майже у 2,5 рази вище, ніж у групі 2 ($BP=2,46$, 95% ДІ 1,05-5,80, $p=0,039$). Виявлено, що пацієнти з ХП більш схильні до денної сонливості, а саме до розвитку надмірної денної сонливості. Поряд з цим, особи з RIGD підтипом мають у 2,5 рази вищий ризик розвитку надмірної денної сонливості порівняно з пацієнтами з не-RIGD підтипом ХП.

Враховуючи поширеність порушень циркадного ритму і сну при ХП, ключовим компонентом загального благополуччя пацієнтів постає якість сну, що обумовлюється багатьма факторами і виступає інтегральним показником [96]. Нами було встановлено, що пацієнти групи 1 відмічають гіршу якість сну порівняно з групами 2 та 3 ($\chi^2=14,42$, $df=2$, $p=0,025$). Виявлено, що особи з обома моторними підтипами ХП повідомляють про більш тяжку затримку сну порівняно з особами групи 3 ($\chi^2=20,65$, $df=6$, $p=0,002$), схильні до більш виражених порушень тривалості сну порівняно з групою 3 ($\chi^2=14,48$, $df=6$, $p=0,025$), та мають більш виражені порушення сну ($\chi^2=22,64$, $df=6$, $p=0,001$), при цьому у групі 1 вони суб'єктивно оцінюються як більш тяжкі порівняно з групами 2 та 3, а в групі 2 – як більш тяжкі ніж у групі 3. Виявлено у пацієнтів

групи 1 порушення денного функціонування було більш вираженим, ніж у групах 2 та 3, а в групі 2 більш вираженим порівняно з групою 3 ($\chi^2=45,58$, $df=6$, $p<0,001$). Загалом нами виявлено, що пацієнти з обома моторними підтипами ХП більш схильні до поганої якості сну, порівняно з особами 3-ї групи ($\chi^2=29,18$, $df=6$, $p=0,010$).

Таким чином особи з ХП загалом демонструють гіршу якість сну, зокрема більш тяжке суб'єктивне сприйняття затримки засинання і тривалості сну. Крім того, пацієнти з RIGD підтипом ХП відмічають більш виражені порушення сну та порушення денного функціонування, а також гіршу суб'єктивну якість сну, порівняно з пацієнтами з не-RIGD підтипом.

Незважаючи на виявлені відмінностей у добовому функціонуванні та якості сну серед пацієнтів з різними моторними підтипами ХП, нами не було виявлено відмінностей рівнів експресії генів *bmal1* та *per2* в букальному епітелії пацієнтів з ХП до та після сну, зокрема між різними моторними підтипами як до сну, так і після сну. При ХП експресія генів *bmal1* та *per2*, які є ключовими компонентами циркадного годинника, зазнає змін у різних тканинах, зокрема в периферичній крові, мозку та інших тканинах, що можуть бути залучені до регуляції добових ритмів. Дослідження показують, що в пацієнтів з ХП рівні експресії *bmal1* та *per2*, а також інших циркадних генів, таких як *Clock*, знижені в моноклеарних клітинах периферичної крові порівняно зі здоровими особами [175,176].

Цікаво, що в периферичній крові пацієнтів з ХП, які мають розлади сну, рівні *bmal1* можуть бути ще нижчими порівняно з тими, хто не має таких розладів, що підкреслює можливий зв'язок між циркадними порушеннями і симптомами сну та неспання у цих пацієнтів. Також варто зазначити, що відмінності у рівнях *bmal1* та *per2* можуть спостерігатися не в усіх тканинах, оскільки різні тканини мають різний ступінь залучення у підтримання циркадних ритмів, що може пояснити відсутність змін у деяких інших зразках тканин, таких як епітелій ротової порожнини [177].

За даними останніх досліджень акрофаза експресії *bmal1* в букальному епітелії припадає на 21:00 to 22:20, а ранкова експресія *bmal1* у здорових осіб нижча за відповідний рівень увечері [135,178]. У нашому ж дослідженні не було виявлено зниження рівня експресії *bmal1* впродовж темної фази як у загальній групі пацієнтів, так і при не-PIGD підтипі. Поряд з цим у пацієнтів з PIGD підтипом навпаки спостерігалось наростання експресії до ранку. Таким чином порушення добової ритмічності експресії *bmal1* при ХП може виступати біомаркером циркадної дисрегуляції, при цьому інверсія його добової експресії може зумовлювати більш виражені розлади циркадного ритму і сну, що спостерігається в клінічній картині пацієнтів з PIGD підтипом.

Останні дослідження свідчать про зростання кількості доказів, що підтверджують тісний зв'язок між ХП та порушеннями сну, проте дискусійним питанням залишається його спрямованість, оскільки порушення сну можуть виступати як предиктор прогресування захворювання, так і бути наслідком хвороби і відповідного лікування дофамінергічними препаратами [179].

У нашому дослідженні ми висували гіпотезу про те, що порушення циркадного ритму і сну, так як і моторний підтип ХП, можуть обумовлювати вираженість тих чи інших нейропсихіатричних синдромів, що може бути важливою знахідкою для подальшої оптимізації терапевтичних підходів. Шляхом регресійного аналізу нами визначено, що погана якість сну та пізній час середини сну, що відповідає більш пізньому хронотипу, можуть виступати предикторами вираженості депресивного синдрому. Разом з цим рівень ситуаційної тривожності пов'язаний з серединою сну, кількістю світлової експозиції, якістю сну та моторним підтипом, а рівень особистісної – з суб'єктивним сприйняттям якості сну та порушеннями безперервності сну. Побудована регресійна логістична бінарна модель вказує на зростання ризику когнітивних порушень за наявності надмірної денної сонливості, але не порушень циркадного ритму і сну чи певного моторного підтипу хвороби. Таким чином ми припустили, що стратегії лікування орієнтованого на сон та порушення циркадного ритму при ХП можуть мати значний потенціал для покращення

стану здоров'я та благополуччя пацієнтів, шляхом опосередкованого впливу на нейропсихіатричні синдроми.

Останні рекомендації MDS щодо лікування немоторних синдромів були опубліковані у 2019 році. Згідно з цією настановою сучасні докази щодо лікування нейропсихіатричних синдромів та порушень сну при ХП дуже обмежені через недостатню кількість доказів щодо їх ефективності у пацієнтів з цим захворюванням [2]. Цікаво, що останній мета-аналіз 2022 року продемонстрував доцільність призначення мелатоніну для терапії порушень сну при хворобі Паркінсона [11], в той час як у мета-аналізі 2016 року були лише деякі свідчення його потенційної ефективності [12].

У нашому дослідженні вивчався ефект перорального прийому мелатоніну та впровадження принципів гігієни сну для сон-орієнтованої терапії при ХП та його потенційні опосередковані ефекти на інші клінічні прояви.

До початку сон-орієнтованої терапії між групами не було визначено статистично значущих відмінностей за компонентами шкали UPDRS та за стадією згідно шкали Хен-Яра, що підтверджує співставність груп. Встановлено, що гігієна сну, як і додаткове призначення мелатоніну, протягом 1 місяця не чинять вагомego впливу на клінічну тяжкість ХП, однак застосування мелатоніну позитивно впливає на немоторні аспекти повсякденного життя пацієнтів. Через 1 місяць від початку прийому мелатоніну та дотримання рекомендацій щодо гігієни сну у пацієнтів з ХП статистично значуще зменшилася латентність сну, стали більш ранніми початок сну та середина сну. Поряд з цим було виявлено значуще збільшення тривалості сну на фоні зменшення часу перебування в ліжку, що обумовило зростання середньої фактичної ефективності сну з 77% до 96%. Також встановлено, що при дотриманні правил гігієни сну без додаткового медикаментозного лікування протягом 1 місяця, у пацієнтів з ХП стають більш ранніми початок сну і середина сну, тобто відбувається зміщення хронотипу до більш ранкового типу. Поряд з цим, внаслідок відсутності значущих змін за іншими показниками добового функціонування зростає тривалість

безпосередньо сну, а середня фактична ефективність сну збільшується з 75% до 91%.

Після проведення сон-орієнтованої терапії в обох групах встановлено статистично значуще зрушення хронотипів в бік більш ранніх типів серед пацієнтів з ХП в групі 1а (χ^2 Мак-Немара=5,04, $p=0,025$) та в групі 1б (χ^2 Мак-Немара=10,02, $p=0,002$).

Після проведеної сон-орієнтованої терапії у групі 1а було встановлено статистично значуще зниження показників вираженості ситуаційної тривожності ($p=0,005$), депресивного синдрому ($p=0,005$), зокрема когнітивно-афективних ($p=0,006$) та соматичних ($p=0,020$) його проявів, в той час як у групі 1б статистично значимі відмінності спостерігалися лише за показником вираженості ситуаційної тривожності ($p=0,018$). Нами продемонстровано покращення стану афективної сфери, зокрема редукція тривожно-депресивних проявів у пацієнтів з ХП, при покращенні якості сну. Поряд з цим додаткове медикаментозне лікування пацієнтів мелатоніном демонструвало ширший спектр динамічних змін у стані пацієнтів та вказувало на покращення психоемоційного стану.

Нами також виявлено редукцію проявів тривожного та депресивного синдрому у пацієнтів з ХП на фоні сон-орієнтованої терапії та відсутність впливу покращення якості сну на рівень когнітивних порушень. Було продемонстровано позитивний вплив проведеного лікування на суб'єктивну оцінку якості життя незалежно від типу сон-орієнтованої терапії.

Нами було визначено, що сон-орієнтована терапія з використанням гігієни сну, незалежно від призначення мелатоніну не впливає на клінічну тяжкість ХП та моторні прояви захворювання. Разом з цим додаткове застосування мелатоніну в складі комплексної сон-орієнтованої терапії супроводжувалося зменшенням вираженості немоторних симптомів, а саме пов'язаних з психічним здоров'ям.

Останні дослідження вказують, що мелатонін може зменшити час засинання, підвищити загальну ефективність сну та зменшити частоту нічних

пробуджень. Оцінка сну за допомогою полісомнографії та шкали PSQI показала, що мелатонін знижує латентність сну, суб'єктивне відчуття сонливості та покращує загальну якість сну [103,180]. Також припускають, що екзогенний мелатонін допомагає коригувати цей ритм, відновлюючи нормальну секрецію мелатоніну вночі та підтримуючи адекватні добові коливання. Це дозволяє зменшити денну сонливість та покращити синхронізацію циркадного годинника, що сприяє покращенню загального самопочуття пацієнтів [181].

Разом з цим навчання гігієні сну є важливою стратегією для покращення якості сну у пацієнтів з ХП, оскільки порушення сну є поширеним немоторним симптомом цього захворювання, а правильна організація сну може значно зменшити такі проблеми [86].

Хоча свідчення щодо безпосереднього впливу гігієни сну та мелатоніну на психоемоційні порушення досить суперечливі, ми припускаємо, що зменшення тривожних і депресивних симптомів можуть бути обумовлені покращенням якості сну за рахунок двоспрямованого зв'язку між цими клінічними ознаками.

Таким чином, наше дослідження, присвячене комплексній сон-орієнтованій терапії при ХП демонструє ефективність поєднання навчання гігієні сну та застосування мелатоніну. Виявлені позитивні зміни, зокрема збільшення тривалості сну при скороченні часу перебування у ліжку, зміщення початку та середини сну до більш раннього часу, а також покращення емоційного благополуччя, свідчать про досягнення вищої якості сну у пацієнтів. Додаткове застосування мелатоніну продемонструвало значне зменшення латентності сну та покращення суб'єктивної оцінки його якості, що веде до зниження частоти випадків поганого сну, і, як наслідок, вираженості нейропсихіатричних синдромів. Отже, методика, що була використана в дослідженні, може бути рекомендована для клінічного застосування у пацієнтів з ХП із порушеннями циркадного ритму та сну, оскільки вона сприяє покращенню не лише сну, а й загального психоемоційного стану.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено уточнення даних щодо взаємозв'язку між порушеннями циркадного ритму і сну та нейропсихіатричними при ХП і запропоновано новий підхід до оптимізації терапії немоторних синдромів у пацієнтів з ХП шляхом застосування сон-орієнтованої терапії.

1. Пацієнти з PIGD підтипом ХП мають більш виражені нейропсихіатричні синдроми порівняно з не-PIGD, зокрема тривожний синдром за рахунок високого рівня особистісної тривожності (76,3 проти 57,7% при не-PIGD, $p=0,003$) та виражений депресивний синдром (18,4 проти 7,7% при не-PIGD, $p=0,044$), що обумовлює тривожний PIGD та афективно-когнітивний PIGD фенотипи, в той час як пацієнти з не-PIGD демонструють афективно-когнітивний не-PIGD фенотип та не-PIGD без нейропсихіатричних синдромів. При PIGD підтипі нижча якість життя за рівнем «мобільності» ($p=0,004$), що корелює з рівнями депресивного синдрому ($r=0,514$, $p=0,001$), особистісної ($r=0,489$, $p=0,002$) та ситуаційної ($r=0,327$, $p=0,045$) тривожності, а також нижча якість життя за рівнем «емоційного благополуччя» ($p=0,013$) за рахунок депресивного синдрому ($r=0,324$, $p=0,048$).

2. У пацієнтів з PIGD підтипом більш виражені порушення циркадного ритму і сну: гірша суб'єктивна якість сну ($p=0,025$), у 2,5 рази вищий ризик розвитку надмірної денної сонливості ($p=0,039$), а також в середньому на 16 хв більш пізня середина сну ($p=0,028$), що обумовлює зміщення фази сну вперед і більш пізні хронотипи ($p<0,001$) на фоні ранкового зростання експресії гену *bmal1* протягом темної фази відносно вечірньої проби ($p=0,033$), в той час як при не-PIGD спостерігається відсутність коливань експресії гену *bmal1* до та після сну ($p=0,466$).

3. PIGD пов'язаний з більш вираженою ситуаційною тривожністю (ВШ=2,26, 95% ДІ 1,13-4,86, $p=0,026$), а серед хронобіологічних показників достовірно впливають на вираженість нейропсихіатричних синдромів при ХП середина сну, рівень світлової експозиції протягом дня, якість сну та надмірна

денна сонливість. Більш пізня середина сну підвищує вираженість депресивного синдрому (ВШ=2,03, 95% ДІ 1,13-3,76, $p=0,019$) та ситуаційної тривожності (ВШ=4,49, 95% ДІ 1,38-16,59, $p=0,029$), а зменшення світлової експозиції протягом дня підвищує прояви ситуаційної тривожності (ВШ=0,72, 95% ДІ 0,52-0,98, $p=0,043$). Погана якість сну підвищує рівень депресивного синдрому (ВШ=4,91, 95% ДІ 1,75-14,65, $p=0,003$), ситуаційної (ВШ=3,93, 95% ДІ 1,30-13,94, $p=0,022$) та особистісної тривожності (ВШ=4,39, 95% ДІ 1,36-14,24, $p=0,013$). Надмірна денна сонливість підвищує ризик когнітивних порушень (ВШ=3,73, 95% ДІ 1,04-13,35, $p=0,043$).

4. Застосування 3 мг мелатоніну у складі сон-орієнтованої терапії при ХП зумовлює зниження вираженості нейропсихіатричних синдромів, а саме депресивного синдрому ($p=0,005$) та ситуаційної тривожності ($p=0,005$) за рахунок загального покращення якості сну ($p<0,001$) та зміщення середини сну до більш раннього часу в середньому на 28 хв ($p<0,001$) через більш ранній початок сну в середньому на 55 хв ($p<0,001$) і збільшення тривалості сну в середньому на 30 хв ($p=0,002$) зі зростанням його фактичної ефективності, що відображає покращення функціонування системи регуляції циркадного ритму і сну.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою оцінки ризику розвитку нейропсихіатричних синдромів при ХП доцільно проводити визначення моторного підтипу за системою RIGD/не-RIGD. При встановленні RIGD підтипу розглядати пацієнтів як таких, що належать до групи ризику і потребують регулярної оцінки стану когнітивної та психоемоційної сфери за допомогою MoCA, BDI-II та STAI.

Для своєчасного виявлення групи ризику розвитку когнітивних розладів, виражених тривожного і депресивного синдромів при ХП доцільно вимірювати рівень середини сну, хронотип та рівень світлової експозиції протягом дня за шкалою MCTQ, якість сну за шкалою PSQI та рівень надмірної денної сонливості за шкалою ESS.

Рекомендовано застосовувати комплексну сон-орієнтовану терапію з використанням гігієни сну та мелатоніну у дозі 3 мг перорально за 30 хв до сну протягом 30 днів для зниження вираженості немоторних синдромів, зокрема тривожного і депресивного синдромів у пацієнтів з ХП при поганій якості сну за шкалою PSQI (>5) та зміщенні середини сну за шкалою MCTQ пізніше ніж 3:22.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>.
- [2] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180–98. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>.
- [3] Ren J, Hua P, Li Y, Pan C, Yan L, Yu C, et al. Comparison of Three Motor Subtype Classifications in de novo Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601225>.
- [4] Castilla-Cortázar I, Aguirre GA, Femat-Roldán G, Martín-Estal I, Espinosa L. Is insulin-like growth factor-1 involved in Parkinson's disease development? *J Transl Med* 2020;18:70. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02223-0>.
- [5] Cheng Y-C, Su C-H. Evidence Supports PA Prescription for Parkinson's Disease: Motor Symptoms and Non-Motor Features: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2894. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082894>.
- [6] Bohnen NI, Hu MTM. Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2019;9:603–14. <https://doi.org/10.3233/JPD-191627>.
- [7] Maggi G, Vitale C, Cerciello F, Santangelo G. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease: A meta-analysis on prevalence and clinical aspects of REM sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness and insomnia. *Sleep Med Rev* 2023;68:101759. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101759>.
- [8] Karaban IN, Shalenko OV, Kryzhanovskiy SA. Немоторні симптоми в клінічній картині хвороби Паркінсона. *Int Neurol J* 2022;58–63. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96538>.

- [9] Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O’Sullivan JD. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson’s disease. *J Sleep Res* 2018;27:e12673. <https://doi.org/10.1111/jsr.12673>.
- [10] Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson’s Disease and Their Management. *Neurotherapeutics* 2020;17:1480–94. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>.
- [11] Ma H, Yan J, Sun W, Jiang M, Zhang Y. Melatonin Treatment for Sleep Disorders in Parkinson’s Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Aging Neurosci* 2022;14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.784314>.
- [12] Zhang W, Chen X-Y yan, Su S-W wen, Jia Q zhong, Ding T, Zhu Z ning, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2016;37:57–65. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2357-0>.
- [13] Camicioli RM, Colosimo C. Neuropsychiatric Symptoms and Parkinson Disease. *Neurology* 2023;101:503–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207722>.
- [14] Macías-García P, Rashid-López R, Cruz-Gómez ÁJ, Lozano-Soto E, Sanmartino F, Espinosa-Rosso R, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Clinically Defined Parkinson’s Disease: An Updated Review of Literature. *Behav Neurol* 2022;2022:1–16. <https://doi.org/10.1155/2022/1213393>.
- [15] Kay KR, Uc EY. Real-life consequences of cognitive dysfunction in Parkinson’s disease, 2022, p. 113–36. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.01.005>.
- [16] Alzahrani H, Venneri A. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson’s disease: A systematic review. *J Neurol Sci* 2015;356:32–44. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.037>.
- [17] Aarsland D, Taylor J, Weintraub D. Psychiatric issues in cognitive impairment. *Mov Disord* 2014;29:651–62. <https://doi.org/10.1002/mds.25873>.
- [18] Poletti M, De Rosa A, Bonuccelli U. Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* 2012;317:97–102.

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.022>.

- [19] Planche V, Munsch F, Pereira B, de Schlichting E, Vidal T, Coste J, et al. Anatomical predictors of cognitive decline after subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 2018;223:3063–72.
<https://doi.org/10.1007/s00429-018-1677-2>.
- [20] Biundo R, Calabrese M, Weis L, Facchini S, Ricchieri G, Gallo P, et al. Anatomical Correlates of Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease Patients. *PLoS One* 2013;8:e64222.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064222>.
- [21] Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2018;8:183–93.
<https://doi.org/10.3233/JPD-181306>.
- [22] Sousa-Fraguas MC, Rodríguez-Fuentes G, Conejo NM. Frailty and cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurol Sci* 2022;43:6693–706. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06347-7>.
- [23] Weintraub D, Aarsland D, Biundo R, Dobkin R, Goldman J, Lewis, S. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease. *BMJ* 2022:e068718. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068718>.
- [24] Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord* 2014;29:597–607.
<https://doi.org/10.1002/mds.25853>.
- [25] Weintraub D, Irwin D. Diagnosis and Treatment of Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson Disease and Dementia With Lewy Bodies. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2022;28:1314–32.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001151>.
- [26] Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183–9. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>.
- [27] Leite F, Salgado H, Campos O, Carvalho P, Pinto da Costa M, Queirós P, et al. Clinical aspects of depression in Parkinson's disease. *Eur Psychiatry*

- 2016;33:S380–S380. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1365>.
- [28] Menon B, Nayar R, Kumar S, Cherkil S, Venkatachalam A, Surendran K, et al. Parkinson's Disease, Depression, and Quality-of-Life. *Indian J Psychol Med* 2015;37:144–8. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155611>.
- [29] Ahmad MH, Rizvi MA, Ali M, Mondal AC. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev* 2023;85:101840. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101840>.
- [30] Moguel-Cobos G, Saldivar C, Goslar PW, Shill HA. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Psychosomatics* 2020;61:321–6. <https://doi.org/10.1002/mds.26643>.
- [31] Lintel H, Corpuz T, Paracha S-R, Grossberg GT. Mood Disorders and Anxiety in Parkinson's Disease: Current Concepts. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2021;34:280–8. <https://doi.org/10.1177/08919887211018267>.
- [32] Carey G, Görmezoğlu M, de Jong JJA, Hofman PAM, Backes WH, Dujardin K, et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord* 2021;36:327–39. <https://doi.org/10.1002/mds.28404>.
- [33] Criaud M, Kim J-H, Zurowski M, Lobaugh N, Chavez S, Houle S, et al. Anxiety in Parkinson's disease: Abnormal resting activity and connectivity. *Brain Res* 2021;1753:147235. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147235>.
- [34] Overton PG, Coizet V. The neuropathological basis of anxiety in Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 2020;144:110048. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110048>.
- [35] Swinnen BEKS, Hoy CW, Pegolo E, Ishihara B, Matzilevich EU, Sun J, et al. Basal ganglia theta power indexes trait anxiety in people with Parkinson's disease. *Brain* 2024. <https://doi.org/10.1093/brain/awae313>.
- [36] Prediger RDS, Matheus FC, Schwarzbald ML, Lima MMS, Vital MABF. Anxiety in Parkinson's disease: A critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology* 2012;62:115–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.039>.

- [37] Lutz SG, Holmes JD, Ready EA, Jenkins ME, Johnson AM. Clinical Presentation of Anxiety in Parkinson's Disease. *OTJR Occup Ther J Res* 2016;36:134–47. <https://doi.org/10.1177/1539449216661714>.
- [38] Nagy A, Schrag A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2019;126:889–96. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02019-7>.
- [39] DeMarco EC, Zhang Z, Robinson H, Hinyard L. Anxiety in Parkinson's Patients: What's Timing Got to Do with It? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2023;36:496–504. <https://doi.org/10.1177/08919887231163293>.
- [40] Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:501–6. <https://doi.org/10.1002/mds.870080415>.
- [41] Boiko DI, Kachur R V., Ajala OM, Bodnar LA, Zhyvotovska L V. Characteristics of anxiety and depressive manifestations in patients with acute myocardial infarction taking into account their personal accentuations. *Azerbaijan Med J* 2021;2:25–31. <https://doi.org/10.34921/amj.2021.2.004>.
- [42] Rutten S, van der Ven PM, Weintraub D, Pontone GM, Leentjens AFG, Berendse HW, et al. Predictors of anxiety in early-stage Parkinson's disease – Results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;43:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.06.024>.
- [43] Yang H-J, Ahn J-H, Lee J, Lee WK, Lee J, Kim Y. Measuring Anxiety in Patients With Early-Stage Parkinson's Disease: Rasch Analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Front Neurol* 2019;10:49. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00049>.
- [44] Wang H, Zhao Y, Schrag A. Development of anxiety in early Parkinson's disease: A clinical and biomarker study. *Eur J Neurol* 2023;30:2661–8. <https://doi.org/10.1111/ene.15890>.
- [45] Petkus AJ, Filoteo JV, Schiehser DM, Gomez ME, Petzinger G. Worse cognitive performance predicts increased anxiety and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A bidirectional analysis. *Neuropsychology* 2019;33:35–46. <https://doi.org/10.1037/neu0000498>.

- [46] Ehgoetz Martens KA, Silveira CRA, Intzandt BN, Almeida QJ. State anxiety predicts cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2018;32:950–7. <https://doi.org/10.1037/neu0000478>.
- [47] Waskowiak P, Koppelmans V, Ruitenberg MFL. Trait Anxiety as a Risk Factor for Impulse Control Disorders in de novo Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2021;1–9. <https://doi.org/10.3233/JPD-212959>.
- [48] Messedi N, Fakhfakh E, Kolsi S, Chaari I, Charfeddine F, Aribi L, et al. Relationship between alexithymia and Parkinson's disease in a tunisian sample. *Eur Psychiatry* 2023;66(S1):958–959. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2034>.
- [49] Assogna F, Palmer K, Pontieri FE, Pierantozzi M, Stefani A, Gianni W, et al. Alexithymia Is a Non-Motor Symptom of Parkinson Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:133–41. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318209de07>.
- [50] Klietz M, Schnur T, Drexel SC, Lange F, Paracka L, Huber MK, et al. Alexithymia Is Associated with Reduced Quality of Life and Increased Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Brain Sci* 2020;10:401. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060401>.
- [51] Sengul Y, Kocak M, Corakci Z, Sengul HS, Ustun I. Alexithymia is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 2020;73:199–205. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0199>.
- [52] Costa A, Caltagirone C. Alexithymia in Parkinson's disease: a point of view on current evidence. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6:215–22. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0001>.
- [53] Mu J, Chaudhuri KR, Bielza C, de Pedro-Cuesta J, Larrañaga P, Martinez-Martin P. Parkinson's Disease Subtypes Identified from Cluster Analysis of Motor and Non-motor Symptoms. *Front Aging Neurosci* 2017;9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00301>.
- [54] Jeong SH, Yoo HS, Chung SJ, Jung JH, Lee YH, Baik K, et al. Neuropsychiatric Burden Is a Predictor of Early Freezing and Motor Progression in Drug-Naïve Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*

- 2021;11:1947–56. <https://doi.org/10.3233/JPD-212660>.
- [55] van Balkom TD, Vriend C, Berendse HW, Foncke EMJ, van der Werf YD, van den Heuvel OA, et al. Profiling cognitive and neuropsychiatric heterogeneity in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;28:130–6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.014>.
- [56] Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, Overeem S. “The clocks that time us” - Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:683–93. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.206>.
- [57] Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 2016;25:131–43. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>.
- [58] Shkodina AD, Tan SC, Hasan MM, Abdelgawad M, Chopra H, Bilal M, et al. Roles of clock genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ageing Res Rev* 2022;74:101554. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101554>.
- [59] De Lazzari F, Bisaglia M, Zordan MA, Sandrelli F. Circadian Rhythm Abnormalities in Parkinson's Disease from Humans to Flies and Back. *Int J Mol Sci* 2018;19. <https://doi.org/10.3390/ijms19123911>.
- [60] Kohsaka A, Bass J. Clock Genes and Metabolic Regulation. *Encycl. Neurosci.*, Elsevier; 2009, p. 1023–9. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01606-5>.
- [61] Videnovic A, Marconi A, Zee P, Klerman E, Turek F. Circadian Expression of Clock Genes in Parkinson's Disease - Implications for Disrupted Sleep and Daytime Sleepiness (S19.008). *Neurology* 2016;86. https://doi.org/10.1212/WNL.86.16_supplement.S19.008.
- [62] Hunt J, Coulson EJ, Rajnarayanan R, Oster H, Videnovic A, Rawashdeh O. Sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease and preclinical models. *Mol Neurodegener* 2022;17:2. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00504-w>.
- [63] Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;78:476–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100370>.
- [64] Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. The course of insomnia in Parkinson's disease.

- Parkinsonism Relat Disord 2016;33:51–7.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.010>.
- [65] Lin Y-Q, Chen S-D. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? Sleep Med 2018;44:38–44.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.006>.
- [66] Falup-Pecurariu C, Diaconu Ș. Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease, 2017, p. 719–42. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.033>.
- [67] Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. Sleep Med Rev 2017;35:33–50.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.08.001>.
- [68] Kawada T. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. Sleep Med 2020;74:91. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.030>.
- [69] Scanga A, Benedetti A, Kimoff RJ, Lafontaine A-L, Robinson A, Gingras M, et al. Exploring obstructive sleep apnea and sleep architecture in Parkinson's disease motor subtypes. Parkinsonism Relat Disord 2024;122:106064.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106064>.
- [70] Massey A, Boag M, Magnier A, Bispo D, Khoo T, Pountney D. Glymphatic System Dysfunction and Sleep Disturbance May Contribute to the Pathogenesis and Progression of Parkinson's Disease. Int J Mol Sci 2022;23:12928.
<https://doi.org/10.3390/ijms232112928>.
- [71] Shkodina AD, Iengalychev TR, Tarianyk KA, Boiko DI, Lytvynenko N V., Skrypnikov AM. Relationship between Sleep Disorders and Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: A Narrative Review. Acta Fac Medicae Naissensis 2022;39:259–74. <https://doi.org/10.5937/afmnai39-33652>.
- [72] Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. Sleep Med Clin 2015;10:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.009>.
- [73] Kay DB, Tanner JJ, Bowers D. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. Brain Behav 2018;8.
<https://doi.org/10.1002/brb3.967>.

- [74] Rutten S, Vriend C, Berendse HW, Van der Werf YD, van den Heuvel OA. [Anxiety, depression and sleep disorders in Parkinson's disease: a complex interaction between body and mind]. *Tijdschr Psychiatr* 2020;62:62–72.
- [75] Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22:S41–6.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>.
- [76] Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore JB, Antonini A, Odin P, Pal S, et al. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:57–64.
<https://doi.org/10.1002/mdc3.12694>.
- [77] Rana AQ, Qureshi ARM, Shamli Oghli Y, Saqib Y, Mohammed B, Sarfraz Z, et al. Decreased sleep quality in Parkinson's patients is associated with higher anxiety and depression prevalence and severity, and correlates with pain intensity and quality. *Neurol Res* 2018;1–6.
<https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1462880>.
- [78] Rutten S, Vriend C, van der Werf YD, Berendse HW, Weintraub D, van den Heuvel OA. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;39:31–6.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.015>.
- [79] Liu Y, Zhu X-Y, Zhang X-J, Kuo S-H, Ondo WG, Wu Y-C. Clinical features of Parkinson's disease with and without rapid eye movement sleep behavior disorder. *Transl Neurodegener* 2017;6:35. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0105-5>.
- [80] You S, Jeon SM, Do SY, Cho YW. Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease Patients: Clinical Features Including Motor and Nonmotor Symptoms. *J Clin Neurol* 2019;15:321. <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.3.321>.
- [81] Zhu J, Zhong M, Yan J, Jiang X, Wu Z, Pan Y, et al. Nonmotor Symptoms Affect Sleep Quality in Early-Stage Parkinson's Disease Patients With or Without Cognitive Dysfunction. *Front Neurol* 2020;11.

- <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00292>.
- [82] Pushpanathan ME, Loftus AM, Thomas MG, Gasson N, Bucks RS. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;26:21–32.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.04.003>.
- [83] Sobreira EST, Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Chagas MHN, Fernandes RMF, Eckeli AL, et al. Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:248–53. <https://doi.org/10.1111/pcn.12819>.
- [84] Ruiz-Gayo M, Olmo ND. Interaction Between Circadian Rhythms, Energy Metabolism, and Cognitive Function. *Curr Pharm Des* 2020;26:2416–25.
<https://doi.org/10.2174/1381612826666200310145006>.
- [85] Cederberg KL, Brinkley EB, Belotserkovskaya N, Memon RA, Motl RW, Amara AW. Does restless legs syndrome impact cognitive function via sleep quality in adults with Parkinson's disease? *Int J Neurosci* 2020;130:322–9.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1681423>.
- [86] Taximaimaiti R, Luo X, Wang X-P. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:2233–49. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210517115706>.
- [87] Voysey ZJ, Barker RA, Lazar AS. The Treatment of Sleep Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics* 2020.
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00959-7>.
- [88] Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res* 2023;32.
<https://doi.org/10.1111/jsr.14035>.
- [89] Hauk L. Treatment of Chronic Insomnia in Adults: ACP Guideline. *Am Fam Physician* 2017;95:669–70.
- [90] Lin F, Su Y, Weng Y, Lin X, Weng H, Cai G, et al. The effects of bright light therapy on depression and sleep disturbances in patients with Parkinson's

- disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med* 2021;83:280–9. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.035>.
- [91] Martino JK, Freelance CB, Willis GL. The effect of light exposure on insomnia and nocturnal movement in Parkinson’s disease: an open label, retrospective, longitudinal study. *Sleep Med* 2018;44:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.001>.
- [92] Fifel K, Videnovic A. Light Therapy in Parkinson’s Disease: Towards Mechanism-Based Protocols. *Trends Neurosci* 2018;41:252–4. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.03.002>.
- [93] Willis GL, Turner EJD. Primary and secondary features of Parkinson’s disease improve with strategic exposure to bright light: A case series study. *Chronobiol Int* 2007;24:521–37. <https://doi.org/10.1080/07420520701420717>.
- [94] Smilowska K, van Wamelen DJ, Schoutens AMC, Meinders MJ, Bloem BR. Blue Light Therapy Glasses in Parkinson’s Disease: Patients’ Experience. *Parkinsons Dis* 2019;2019:1–4. <https://doi.org/10.1155/2019/1906271>.
- [95] Endo T, Matsumura R, Tokuda IT, Yoshikawa T, Shigeyoshi Y, Node K, et al. Bright light improves sleep in patients with Parkinson’s disease: possible role of circadian restoration. *Sci Rep* 2020;10:7982. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64645-6>.
- [96] Cristini J, Weiss M, De Las Heras B, Medina-Rincón A, Dagher A, Postuma RB, et al. The effects of exercise on sleep quality in persons with Parkinson’s disease: A systematic review with meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;55:101384. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101384>.
- [97] Amara AW, Wood KH, Joop A, Memon RA, Pilkington J, Tuggle SC, et al. Randomized, Controlled Trial of Exercise on Objective and Subjective Sleep in Parkinson’s Disease. *Mov Disord* 2020;35:947–58. <https://doi.org/10.1002/mds.28009>.
- [98] Silva-Batista C, de Brito LC, Corcos DM, Roschel H, de Mello MT, Piemonte MEP, et al. Resistance Training Improves Sleep Quality in Subjects With Moderate Parkinson’s Disease. *J Strength Cond Res* 2017;31:2270–7.

- <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001685>.
- [99] Frazzitta G, Maestri R, Ferrazzoli D, Riboldazzi G, Bera R, Fontanesi C, et al. Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. *J Clin Mov Disord* 2015;2:11. <https://doi.org/10.1186/s40734-015-0020-9>.
- [100] Lauretani F, Testa C, Salvi M, Zucchini I, Giallauria F, Maggio M. Clinical Evaluation of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Brain Sci* 2023;13:609. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040609>.
- [101] Iftikhar S, Sameer HM, Zainab. Significant potential of melatonin therapy in Parkinson's disease – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1265789>.
- [102] Pérez-Lloret S, Cardinali DP. Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650597>.
- [103] Medeiros CAM, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, Sales de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007;254:459–64. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0390-x>.
- [104] Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease – A randomized study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:670–5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.03.003>.
- [105] Chahine L. Insomnia, daytime sleepiness, and other sleep disorders in Parkinson disease. UpToDate 2024. <https://www.uptodate.com/contents/insomnia-daytime-sleepiness-and-other-sleep-disorders-in-parkinson-disease> (accessed December 1, 2024).
- [106] NICE. Parkinson's NICE guideline 2017;97:1118–36.
- [107] Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010;6:85–95.

- [108]Cox C, Mackett A. Melatonin as first-line treatment for sleep disorders in Parkinson's disease? *Prog Neurol Psychiatry* 2021;25:29–32.
<https://doi.org/10.1002/pnp.728>.
- [109]Vecchierini MF, Kilic-Huck U, Quera-Salva MA. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:245–59.<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.06.009>.
- [110]Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2021;17:1881–93.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.9328>.
- [111]Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.017>.
- [112]Klingelhofer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease). *Clin Med (Northfield Il)* 2014;14:520–4. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-5-520>.
- [113]Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous Positive Airway Pressure Improves Sleep and Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson Disease and Sleep Apnea. *Sleep* 2014;37:177–85.
<https://doi.org/10.5665/sleep.3332>.
- [114]Terzaghi M, Spelta L, Minafra B, Rustioni V, Zangaglia R, Pacchetti C, et al. Treating sleep apnea in Parkinson's disease with C-PAP: feasibility concerns and effects on cognition and alertness. *Sleep Med* 2017;33:114–8.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.009>.
- [115]Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–

601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
- [116] Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2013;28:668–70. <https://doi.org/10.1002/mds.25383>.
- [117] Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. *Neurology* 1990;40:1529–1529. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>.
- [118] Berry RB. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Fundam. Sleep Med.*, Elsevier; 2012, p. 515–43. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0326-9.00026-9>.
- [119] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308–12. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.308>.
- [120] Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 2011;77:874–874. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000405146.06300.91>.
- [121] Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, Stefanova E, Falup-Pecurariu C, Kramberger MG, et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm* 2016;123:431–8. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1517-6>.
- [122] Hu MTM, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord* 2014;29:351–9. <https://doi.org/10.1002/mds.25748>.
- [123] Sanz J. 50 years of the BDI-II: recommendations for using the Spanish version of the BDI-II in clinical practice. *Papeles Del Psicólogo* 2013;34:161–9.
- [124] Yang H-J, Ahn J-H, Lee J, Lee WK, Lee J, Kim Y. Measuring Anxiety in Patients With Early-Stage Parkinson's Disease: Rasch Analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Front Neurol* 2019;10.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00049>.

- [125] Carelli L, Solca F, Torre S, Pasquini J, Morelli C, Pezzati R, et al. A Novel Approach for Investigating Parkinson's Disease Personality and Its Association With Clinical and Psychological Aspects. *Front Psychol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02265>.
- [126] Василюк ВВ, Шаповал П, Шалковський ЄІ, Клебанська АО, Станіславчук МА. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозівний спондиліт. *Ревматологія* 2023;91:1–7. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17556>.
- [127] Zhyvotovska L V., Boiko DI, Kadzhaia N V., Shkodina AD, Demianenko I V., Borysenko V V. Association between emotional-volitional dysfunction and features of aggression or hostility in men with different forms of substance addictions: a cross-sectional study. *Wiadomości Lek* 2020;73:1129–33. <https://doi.org/10.36740/WLek202006109>.
- [128] Senyk O, Jankowski KS, Cholii S. Ukrainian versions of the Composite Scale of Morningness and Munich Chronotype Questionnaire. *Biol Rhythm Res* 2022;53:878–96. <https://doi.org/10.1080/09291016.2020.1788807>.
- [129] Boiko DI, Zhyvotovska AI, Skrypnikov AM. The influence of anxiety level and past covid-19 on sleep quality and insomnia severity. *World Med Biol* 2022;18:031. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-31-35>.
- [130] Бойко ДІ, Шкодіна АД, Скрипніков АМ, Дельва МЮ, Сонник ГТ. Основи медицини сну та біоритмології: навчальний посібник для лікарів-інтернів, лікарів-курсантів і практикуючих лікарів зі спеціальностей “Неврологія” і “Психіатрія.” 2nd-е стерео ed. Львів: Магнолія 2006; 2024.
- [131] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- [132] Walker NA, Sunderram J, Zhang P, Lu S, Scharf MT. Clinical utility of the

- Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2020;24:1759–65.
<https://doi.org/10.1007/s11325-020-02015-2>.
- [133] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
- [134] Galeoto G, Berardi A, Colalelli F, Pelosin E, Mezzarobba S, Avanzino L, et al. Correlation between Quality of Life and severity of Parkinson’s Disease by assessing an optimal cut-off point on the Parkinson’s Disease questionnaire (PDQ-39) as related to the Hoehn & Yahr (H&Y) scale. *Clin Ter* 2022;173:243–8. <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2427>.
- [135] Vasko M, Marchenko I, Shundryk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium. *Acta Biochim Pol* 2022;69:883–8. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6408.
- [136] Rodríguez-Santana C, López-Rodríguez A, Martínez-Ruiz L, Florido J, Cela O, Capitanio N, et al. The Relationship between Clock Genes, Sirtuin 1, and Mitochondrial Activity in Head and Neck Squamous Cell Cancer: Effects of Melatonin Treatment. *Int J Mol Sci* 2023;24:15030. <https://doi.org/10.3390/ijms241915030>.
- [137] Schiess N, Cataldi R, Okun MS, Fothergill-Misbah N, Dorsey ER, Bloem BR, et al. Six Action Steps to Address Global Disparities in Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2022;79:929. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1783>.
- [138] Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson’s Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Heal* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>.
- [139] Trufanov Y, Machado de Oliveira L, Svyrydova N, Suchowersky O. The Prevalence of Parkinson Disease in Ukraine. *Mov Disord Clin Pract* 2023;10:524–5. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13668>.
- [140] Hubetova IV. Epidemiology of Parkinson’s disease in the Southern Ukraine. *Int Neurol J* 2021;16:24–8. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209248>.

- [141] Zhyhaylo NI, Voloshyna OY. Psychotherapy of sleep disorders: a transdiagnostic approach. *Sci Notes Ostroh Acad Natl Univ Psychol Ser* 2021;1:39–48. <https://doi.org/10.25264/2415-7384-2021-13-39-48>.
- [142] Shkodina AD, Zhyvotovska AI, Boiko DI. Sleep and armed conflict: future complications of war in Ukraine. *Rev Neurol (Paris)* 2022;178:869–71. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.09.002>.
- [143] Korost Y V., Shkvarok AK. Assessment of sleep quality in ukrainians during the martial law and the risk of cardiovascular complaints development in the context of clinically severe insomnia. *Clin Prev Med* 2023:68–73. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2023.09>.
- [144] Homolak J, Mudrovčić M, Vukić B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Med Sci* 2018;6:52. <https://doi.org/10.3390/medsci6030052>.
- [145] Dlay JK, Duncan GW, Khoo TK, Williams-Gray CH, Breen DP, Barker RA, et al. Progression of Neuropsychiatric Symptoms over Time in an Incident Parkinson's Disease Cohort (ICICLE-PD). *Brain Sci* 2020;10:78. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020078>.
- [146] Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim* 2021;7:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>.
- [147] Castro PCF, Aquino CC, Felício AC, Doná F, Medeiros LMI, Silva SMCA, et al. Presence or absence of cognitive complaints in Parkinson's disease: mood disorder or anosognosia? *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:439–44. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160060>.
- [148] Lyros E, Messinis L, Papathanasopoulos P. Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *Eur J Neurol* 2008;15:262–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02046.x>.
- [149] Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav Sci (Basel)* 2021;11:74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074>.

- [150]Michels J, van der Wurp H, Kalbe E, Rehberg S, Storch A, Linse K, et al. Long-Term Cognitive Decline Related to the Motor Phenotype in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2022;12:905–16. <https://doi.org/10.3233/JPD-212787>.
- [151]Lally H, Hart AR, Bay AA, Kim C, Wolf SL, Hackney ME. Association Between Motor Subtype and Visuospatial and Executive Function in Mild-Moderate Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2020;101:1580–9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.05.018>.
- [152]Jiang X, Zhang L, Liu H, Su H, Jiang J, Qiang C, et al. Efficacy of non-pharmacological interventions on depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a study protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13:e068019. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068019>.
- [153]Yang X, Li Z, Bai L, Shen X, Wang F, Han X, et al. Association of Plasma and Electroencephalography Markers With Motor Subtypes of Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2022;14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.911221>.
- [154]Maggi G, D'Iorio A, Di Meglio D, Vinciguerra A, Amboni M, Vitale C, et al. The role of the motor subtypes on the relationship between anxiety and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2020;127:893–8. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02179-x>.
- [155]Ren J, Hua P, Pan C, Li Y, Zhang L, Zhang W, et al. Non-Motor Symptoms of the Postural Instability and Gait Difficulty Subtype in De Novo Parkinson's Disease Patients: A Cross-Sectional Study in a Single Center. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2605–12. <https://doi.org/10.2147/NDT.S280960>.
- [156]Khatri DK, Choudhary M, Sood A, Singh SB. Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110776. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110776>.
- [157]Carey G, Görmezoğlu M, Jong JJA, Hofman PAM, Backes WH, Dujardin K, et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord* 2021;36:327–39. <https://doi.org/10.1002/mds.28404>.

- [158] Garlovsky JK, Overton PG, Simpson J. Psychological Predictors of Anxiety and Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Clin Psychol* 2016;72:979–98. <https://doi.org/10.1002/jclp.22308>.
- [159] Wen M -C., Chan LL, Tan LCS, Tan EK. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur J Neurol* 2016;23:1001–19. <https://doi.org/10.1111/ene.13002>.
- [160] Poletti M, Frosini D, Pagni C, Lucetti C, Dotto P Del, Tognoni G, et al. The association between motor subtypes and alexithymia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:1042–5. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5878-8>.
- [161] Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Md. Ashraf G, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. *Neurosci Lett* 2022;781:136675. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136675>.
- [162] Zhao N, Yang Y, Zhang L, Zhang Q, Balbuena L, Ungvari GS, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther* 2021;27:270–9. <https://doi.org/10.1111/cns.13549>.
- [163] Candel-Parra E, Córcoles-Jiménez MP, Delicado-Useros V, Ruiz-Grao MC, Hernández-Martínez A, Molina-Alarcón M. Predictive Model of Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:672. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020672>.
- [164] Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:121–8. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0448-y>.
- [165] Xu Z, Anderson KN, Pavese N. Longitudinal Studies of Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022;22:635–55. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01223-5>.
- [166] Huang X, Tan LC -S. Reply to: 'Non-motor symptoms in postural instability/gait difficulty subtype in the early stage of Parkinson's disease.' *Eur J Neurol* 2019;26. <https://doi.org/10.1111/ene.13858>.

- [167] Suzuki K, Fujita H, Matsubara T, Hirata K. Non-motor symptoms in postural instability/gait difficulty subtype in the early stage of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019;26. <https://doi.org/10.1111/ene.13828>.
- [168] Murphy S, Chibnik LB, Videnovic A. Chronotype, sleep, and sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2023;106:105189. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.10.011>.
- [169] Freeman AAH. Neurochemistry of the Sleep-Wake Cycle in Parkinson's Disease. *Disord. Sleep Circadian Rhythm. Park. Dis.*, Vienna: Springer Vienna; 2015, p. 19–33. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1631-9_2.
- [170] Videnovic A, Noble C, Reid KJ, Peng J, Turek FW, Marconi A, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71:463–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6239>.
- [171] Feigl B, Lewis SJG, Rawashdeh O. Targeting sleep and the circadian system as a novel treatment strategy for Parkinson's disease. *J Neurol* 2024;271:1483–91. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12073-7>.
- [172] Li S, Wang Y, Wang F, Hu L-F, Liu C-F. A New Perspective for Parkinson's Disease: Circadian Rhythm. *Neurosci Bull* 2017;33:62–72. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0089-7>.
- [173] Amara AW, Chahine LM, Videnovic A. Treatment of Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0461-6>.
- [174] Fetter D, Lefaucheur R, Borden A, Maltête D. Parkinson's patients cope with daylight saving time. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:124–7. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.08.006>.
- [175] Rathor P, Ch R. Metabolic Basis of Circadian Dysfunction in Parkinson's Disease. *Biology (Basel)* 2023;12:1294. <https://doi.org/10.3390/biology12101294>.
- [176] Li T, Cheng C, Jia C, Leng Y, Qian J, Yu H, et al. Peripheral Clock System Abnormalities in Patients With Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2021;13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.736026>.

- [177]Liu Y, Niu L, Liu X, Cheng C, Le W. Recent Progress in Non-motor Features of Parkinson's Disease with a Focus on Circadian Rhythm Dysregulation. *Neurosci Bull* 2021;37:1010–24. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00711-x>.
- [178]Cai Y, Liu S, Sothorn RB, Xu S, Chan P. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:550–4. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02848.x>.
- [179]Salsone M, Agosta F, Filippi M, Ferini-Strambi L. Sleep disorders and Parkinson's disease: is there a right direction? *J Neurol* 2024;271:6439–51. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12609-5>.
- [180]Hu X, Li J, Wang X, Liu H, Wang T, Lin Z, et al. Neuroprotective Effect of Melatonin on Sleep Disorders Associated with Parkinson's Disease. *Antioxidants* 2023;12:396. <https://doi.org/10.3390/antiox12020396>.
- [181]Liguori C, Fernandes M, Cerroni R, Ludovisi R, Mercuri NB, Stefani A, et al. Effects of melatonin prolonged-release on both sleep and motor symptoms in Parkinson's disease: a preliminary evidence. *Neurol Sci* 2022;43:5355–62. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06111-x>.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати
дисертації:

1. Shkodina AD, Tan SC, Hasan MM, Abdelgawad M, Chopra H, Bilal M, et al. Roles of clock genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. Ageing Res Rev. 2022;74:101554. DOI:10.1016/j.arr.2021.101554 (**Scopus, Q1**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів)*
2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024 (**Scopus, Q1**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та методології дослідження, набір матеріалу, написання статті).*
3. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Ashraf GM, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. Neuroscience Letters. 2022;781:136675 DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136675 (**Scopus, Q2**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).*
4. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 0.21272/eumj.2024;12(3):632-641 (**Scopus, Q4**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів дослідження, написання статті).*

5. Shkodina AD, Iengalychev TR, Tarianyk KA, Boiko DI, Lytvynenko NI, Skrypnikov AM. Relationship between Sleep Disorders and Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: A narrative Review. Acta facultatis medicae Naissensis. 2022; 39(3):259-274. DOI:10.5937/afmnai39-33652 (**Scopus, Q4**)
(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів)
6. Shkodina AD. Cognitive and motor impairments in different motor subtypes of Parkinson disease and patients' quality of life. Bulletin of problems in biology and medicine. 2024;1(172):247–256. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-1-172-247-256
7. Шкодінa АД. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):69-73. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.69
8. Shkodina AD, Bardhan M, Tarianyk KA, Delva MY. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease. The Medical and Ecological Problems. 2024; 28(1):41–48. DOI: 10.31718/mer.2024.28.1.06 *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Shkodina A.D., Tarianyk K.A. Sleep disturbances and cognitive decline in Parkinson's disease. Poster abstract booklet of «MedAll International virtual medical conference 2020» (Bushmills, 19th of September 2020) – Bushmills, 2020. – P. 188.
2. Шкодінa А.Д. Хронотипові особливості та денна сонливість у пацієнтів з різними формами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодінa // Тези доповідей

- науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)», присвяченої 110-річчю із дня народження професора І.В.Савицького (м. Одеса, 22-23 квітня 2021 р.). – Одеса:ОНМУ, 2021. – С.88.
3. Шкодiна А.Д. Розлади циркадного ритму та хронотипові особливості пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодiна // Щорічна міжнародна конференція молодих науковців “AYMSConf 2021” (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.). – Український науковий медичний молодіжний журнал. – 2021. – № 3 (126). – С.49
 4. Шкодiна А.Д. Експресія гену молекулярного годинника *bmal1* в букальному епітелії при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. / А. Д. Шкодiна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (м. Полтава, 5 грудня 2024 року). – Полтава:ПДМУ, 2024. – С. 19-20
 5. Свідомство про реєстрацію авторського права на твір № 124029. Наукова ілюстрація «Роль генів циркадного годинника у патогенезі хвороби Паркінсона» / А. Д. Шкодiна, Д. І. Бойко, К. А. Таряник. – Дата реєстрації 21.02.2024.
 6. Свідомство про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодiна. – Дата реєстрації 18.03.2024.
 7. Sleep quality in different motor subtypes of Parkinson's disease at the early stages : abstracts for the 27th Congress of the European Sleep Research Society (Seville, Spain, 24–27 September 2024) / A. D. Shkodina, K. A. Tarianyk, D. I. Boiko, M. Yu. Delva // Journal of Sleep Research. – 2024. – Vol. 33. – P. 105. (**Scopus, Q1**)
 8. Технологія просвітницької діяльності щодо порушення якості сну серед пацієнтів з хворобою Паркінсона : реєстр № 77/11/25 / А. Д. Шкодiна // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2025. – Вип. 11. – С. 110-111.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Shkodina A.D., Tarianyk K.A. Sleep disturbances and cognitive decline in Parkinson's disease. Poster abstract booklet of «MedAll International virtual medical conference 2020» (Bushmills, 19th of September 2020) – (постерна доповідь)
2. Шкодінa А.Д. Хронотипові особливості та денна сонливість у пацієнтів з різними формами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодінa // Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)», присвяченої 110-річчю із дня народження професора І.В.Савицького (м. Одеса, 22-23 квітня 2021 р.). (усна доповідь)
3. Шкодінa А.Д. Розлади циркадного ритму та хронотипові особливості пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона / А. Д. Шкодінa // Щорічна міжнародна конференція молодих науковців “AYMSConf 2021” (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.). – (усна доповідь)
4. Shkodina A.D. Exogenous melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorders in Parkinson's disease / A.D. Shkodina // 26th Congress of the European Sleep Research Society (Athens, Greece, 27-30, September 2022). – online. (постерна доповідь)
5. Shkodina A., Tarianyk K. Chronotype of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease / A.D. Shkodina, K.A. Tarianyk // The Virtual Congress of the European Sleep Research Society – eSleep Europe 2023 (online, 6-8, October, 2023). – online. (постерна доповідь)
6. Шкодінa А.Д., Дельва М.Ю., Таряник К.А. Якість сну пацієнтів з хворобою Паркінсона при імплементації принципів гігієни сну. Симпозіум з міжнародною участю (в on-line режимі) «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни» (симпозіум присвячений 30-річному ювілею Національної академії медичних наук України) (24-25 листопада 2023 р., м. Харків) – постерна доповідь.

7. Шкодiна А. Д., Таряник К. А., Дельва М. Ю. (Полтава) Депресивні порушення при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. Науково-практична конференція з міжнародною участю (в on-line режимі) «Інноваційні технології діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань в умовах воєнного часу» (29-30 березня 2024 р., м. Харків) – постерна доповідь.
8. Шкодiна А.Д. Добові коливання експресії генів циркадного годинника *bmal1* та *per2* при хворобі Паркінсона / А. Д. Шкодiна, К.А. Таряник, М. Ю. Дельва // Всеукраїнський конгрес з міжнародною участю «ESMANA-2024» (Київ, Україна, 27 липня 2024 р.). – online. (постерна доповідь).
9. Sleep quality in different motor subtypes of Parkinson's disease at the early stages / A. Shkodina, K. Tarianyk, D. Boiko, M. Delva // 27th Congress of the European Sleep Research Society (Seville, Spain, 24-27, October 2024). – online. (постерна доповідь)
10. Шкодiна А.Д. Експресія гену молекулярного годинника *bmal1* в букальному епітелії при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. / А. Д. Шкодiна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (м. Полтава, 5 грудня 2024 року). – (усна доповідь)
11. Покращення психоемоційного стану пацієнтів з хворобою Паркінсона при застосуванні сон-орієнтованої терапії / А.Д. Шкодiна, К.А. Таряник, М.Ю. Дельва // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики, лікування та реабілітації неврологічних захворювань» (Харків, Україна, 27-28 березня 2025 р.) – онлайн (постерна доповідь)

Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну



Хвороба Паркінсона та сон тісно пов'язані між собою. Більшість людей з хворобою Паркінсона час від часу мають проблеми зі сном. Хвороба сама по собі може викликати деякі проблеми, наприклад, розлад швидкого сну. Ви також можете страждати від безсоння або відчувати надмірну втому протягом дня. Ваш лікар може допомогти вам підібрати методи лікування, які допоможуть вам краще спати.

Як хвороба Паркінсона спричиняє проблеми зі сном?

Дослідникам ще належить розкрити всі нюанси зв'язку між хворобою Паркінсона та сном. Наразі вважається, що існує кілька причин, які можуть впливати на це:

Хімічні зміни в мозку

Хвороба Паркінсона може порушувати цикли сну і неспання. Зміни в певних хімічних речовинах мозку можуть призвести до того, що люди з хворобою Паркінсона менше сплять (і гірше).

Ліки

Деякі ліки, якими лікують хворобу Паркінсона, можуть ускладнювати засинання або підтримку сну. Ліки також можуть порушувати режим сну, роблячи Вас сонливим удень.

Проблеми з психічним здоров'ям

Люди з хворобою Паркінсона часто стикаються з психологічними порушеннями, зокрема тривога або депресія. Ці та інші порушення психічного здоров'я можуть заважати спати вночі чи погіршувати сон.

Симптоми хвороби Паркінсона:

Біль, прокидання вночі в туалет або інші симптоми хвороби Паркінсона можуть ускладнювати спокійний сон. Апноє уві сні (поширене на пізніх стадіях хвороби Паркінсона) також може порушувати сон.

Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну



Що робити?

Пацієнтам із хворобою Паркінсона з метою покращення якості сну та зниження рівня нейропсихіатричних проявів рекомендовано **дотримання гігієни сну**, що спрямована на вироблення поведінки, яка сприяє гарній якості сну, а саме:

- за 3-4 години до сну уникати вживання їжі, кави та чаю;
- за 2 години до сну: зменшити розумову активність, уникати використання гаджетів;
- під час сну: подбати про засхист від шуму та світла (наприклад, маска для сну), забезпечити комфортний сон (зручні постіль та одяг, оптимальна температури в кімнаті для сну 16-18°C);
- щодня: дотримуватися режиму сну-неспанья (оптимальним є сон з 22:00 до 6:00), чіткого режиму прийомів їжі, ліків та фізичної активності протягом доби, використовувати ліжко тільки для сну.

Коли я повинен зателефонувати своєму лікарю?

Зверніться до лікаря, якщо проблеми зі сном погіршують якість Вашого життя. Зателефонуйте своєму лікарю, якщо Ви відчуваєте симптоми, які Вас турбують, особливо якщо вони можуть наражати на небезпеку Вас або тих, хто Вас оточує.

Для підвищення ефективності корекції якості сну та покращення стану системи циркадного ритму лікар також може призначити Вам мелатонін по 1 таблетці у дозі 3 мг о 22:00 протягом 1 місяця.

Будьте відверті зі своїм лікарем щодо будь-яких проблем зі сном, які у вас виникають. Разом ви зможете знайти план, який покращить Ваш сон, а також вирішить будь-які інші проблеми, які хвороба Паркінсона може створити у Вашому житті.

Додаток 3

Таблиця

Кореляційний аналіз показників якості життя пацієнтів з ХП та їх нейропсихіатричними синдромами у групі 1

Показник	Параметр	Рівень когнітивних розладів	Зовнішньо орієнтоване мислення	Труднощі диференціації емоцій	Труднощі ідентифікації емоцій	Загальний рівень алекситимії	Ситуаційна тривожність	Особистісна тривожність	Когнітивно-афективні прояви	Соматичні прояви	Тяжкість депресивного синдрому
Мобільність	r	-0,393	-0,107	-0,092	-0,083	-0,113	0,327*	0,489**	0,467**	0,530**	0,514**
	p	0,055	0,523	0,583	0,621	0,499	0,045	0,002	0,003	0,001	0,001
Повсякденна активність	r	-0,290	0,075	-0,211	-0,072	0,017	0,310	0,282	0,405*	0,545**	0,507**
	p	0,078	0,654	0,205	0,670	0,920	0,058	0,086	0,012	<0,001	0,001
Емоційне благополуччя	r	0,074	-0,119	-0,070	-0,033	-0,127	0,111	0,273	0,294	0,290	0,324*
	p	0,658	0,476	0,678	0,846	0,447	0,508	0,097	0,073	0,077	0,048
Стигматизація	r	-0,093	0,036	0,108	-0,251	-0,117	0,291	0,597**	0,206	0,145	0,210
	p	0,578	0,832	0,517	0,129	0,485	0,076	<0,001	0,214	0,384	0,207
Соціальна підтримка	r	0,016	0,008	-0,167	0,173	0,061	-0,100	0,025	0,329*	0,228	0,330*
	p	0,923	0,961	0,317	0,298	0,714	0,549	0,883	0,043	0,170	0,043
Когніція	r	-0,304	0,256	0,004	0,348*	0,345*	0,568**	0,362*	0,522**	0,364*	0,486**
	p	0,063	0,121	0,980	0,032	0,034	<0,001	0,025	0,001	0,025	0,002
Комунікація	r	-0,420	0,042	-0,166	-0,029	-0,056	0,301	0,388*	0,434**	0,369*	0,441*
	p	0,109	0,802	0,319	0,861	0,739	0,067	0,016	0,006	0,023	0,006
Дискомфорту тілі	r	-0,352	-0,175	-0,082	0,121	-0,061	0,283	0,383*	0,214	0,157	0,188
	p	0,230	0,293	0,623	0,468	0,714	0,085	0,018	0,198	0,347	0,258
Загальний бал PDQ-39	r	-0,401*	0,009	-0,122	-0,070	-0,049	0,444**	0,613**	0,631**	0,666**	0,698**
	p	0,013	0,958	0,464	0,677	0,771	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущий зв'язок за критерієм Спірмана; ** - $p < 0,01$, статистично значущий зв'язок за критерієм Спірмана

Додаток 4

Таблиця

Кореляційний аналіз показників якості життя пацієнтів з ХП та їх нейропсихіатричними синдромами у групі 2

Показник	Параметр	Рівень когнітивних розладів	Зовнішньо орієнтоване мислення	Труднощі диференціації емоцій	Труднощі ідентифікації емоцій	Загальний рівень алекситимії	Ситуаційна тривожність	Особистісна тривожність	Когнітивно-афективні прояви	Соматичні прояви	Тяжкість депресивного синдрому
Мобільність	r	-0,099	0,068	-0,046	0,123	0,116	0,530**	0,485*	0,229	0,240	0,236
	p	0,631	0,741	0,824	0,549	0,572	0,005	0,012	0,260	0,238	0,245
Повсякденна активність	r	0,072	-0,183	-0,236	0,322	-0,036	0,225	0,052	0,322	0,344	0,309
	p	0,726	0,370	0,247	0,109	0,862	0,270	0,801	0,109	0,085	0,125
Емоційне благополуччя	r	-0,005	-0,308	0,142	0,235	-0,039	0,715**	0,725**	0,360	0,238	0,301
	p	0,982	0,126	0,488	0,247	0,852	0,000	0,000	0,071	0,242	0,134
Стигматизація	r	-0,108	-0,182	0,155	0,049	-0,225	0,115	0,139	-0,186	-0,180	-0,184
	p	0,599	0,374	0,451	0,811	0,268	0,576	0,498	0,362	0,378	0,368
Соціальна підтримка	r	0,044	-0,187	-0,029	0,235	-0,012	0,259	0,225	0,048	-0,013	-0,046
	p	0,831	0,360	0,888	0,248	0,953	0,201	0,268	0,817	0,949	0,823
Когніція	r	-0,303	-0,089	0,096	0,179	-0,030	0,102	0,158	0,265	0,185	0,329
	p	0,133	0,664	0,640	0,382	0,884	0,621	0,439	0,191	0,365	0,101
Комунікація	r	0,220	0,129	0,129	-0,143	-0,005	0,051	-0,042	-0,123	0,150	-0,012
	p	0,281	0,530	0,530	0,486	0,980	0,804	0,839	0,549	0,466	0,954
Дискомфورت тілі	r	0,031	-0,118	0,182	0,206	0,011	0,576**	0,574**	0,278	0,203	0,235
	p	0,879	0,566	0,373	0,313	0,956	0,002	0,002	0,169	0,320	0,247
Загальний бал PDQ-39	r	-0,107	-0,178	0,017	0,345	-0,027	0,653**	0,537**	0,301	0,370	0,310
	p	0,604	0,383	0,935	0,084	0,896	0,000	0,005	0,135	0,062	0,123

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущий зв'язок за критерієм Спірмана; ** - $p < 0,01$, статистично значущий зв'язок за критерієм Спірмана

Додаток 5

Таблиця

Динаміка оцінки якості сну у пацієнтів з ХП з різними схемами сон-орієнтованої терапії, Ме (Q1;Q3)

Компоненти PSQI	Група 1а (n=17)		р-значення	Група 1б (n=17)		р-значення
	До призначення	Через 1 місяць		До призначення	Через 1 місяць	
Суб'єктивна оцінка якості сну	2,0 (1,5; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,003*	1,5 (0,25; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,003*
Затримка сну	2,0 (1,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,001*	1,0 (0,0; 1,5)	1,0 (0,0; 1,5)	0,001*
Тривалість сну	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,102	1,0 (0,5; 2,0)	1,0 (0,5; 2,0)	0,102
Ефективність сну	1,0 (0,5; 2,5)	1,0 (0,5; 2,0)	0,317	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,317
Порушення сну	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,038*	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,038*
Добова дисфункція	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,5)	0,157	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,157
Загальний бал PSQI	9,0 (7,0; 12,5)	5,0 (4,0; 6,5)	<0,001*	7,0 (5,0; 9,0)	9,0 (7,0; 11,5)	<0,001*

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за критерієм Вілкоксона

Додаток 6

Таблиця

Динаміка оцінки вираженості нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП та поганою якістю сну з різними схемами сон-орієнтованої терапії, Ме (Q1;Q3)

Прояв нейропсихіатричних синдромів	Група 1а (n=17)		р- значен- ня	Група 1б (n=17)		р- значен- ня
	До призначення	Через 1 місяць		До призначення	Через 1 місяць	
Особистісна тривожність	52,0 (49,0; 58,5)	55,0 (46,5; 58,5)	0,142	53,0 (42,5; 58,0)	49,0 (41,0; 55,0)	0,110
Ситуативна тривожність	46,0 (38,5; 52,0)	37,0 (29,0; 47,0)	0,005*	47,0 (37,5; 52,5)	30,0 (31,5; 46,5)	0,018*
Когнітивно-афективні прояви	12,0 (9,5; 14,5)	7,0 (4,5; 10,0)	0,006*	8,0 (5,0; 11,5)	8,0 (6,0; 11,0)	0,623
Соматичні прояви	12,0 (8,5; 14,5)	8,0 (6,5; 13,5)	0,020*	8,0 (7,0; 10,5)	9,0 (7,0; 11,5)	0,362
Вираженість депресивного синдрому	23,0 (20,5; 29,0)	14,0 (12,0; 22,0)	0,005*	16,0 (13,5; 22,0)	19,0 (13,5; 22,5)	0,736
Зовнішньо орієнтоване мислення	27,0 (12,0; 30,5)	27,0 (12,0; 28,0)	0,066	28,0 (18,0; 36,0)	27,0 (18,0; 32,5)	0,109
Складнощі ідентифікації почуттів	14,0 (11,0; 23,0)	14,0 (10,5; 23,5)	0,257	15,0 (11,5; 23,5)	15,0 (12,5; 23,5)	0,285
Складнощі опису почуттів	15,0 (9,0; 15,5)	15,0 (9,0; 15,5)	0,317	14,0 (10,5; 19,0)	14,0 (10,5; 19,0)	0,989
Вираженість алекситимії	57,0 (35,0; 71,0)	57,0 (31,5; 68,0)	0,066	59,0 (55,0; 64,5)	57,0 (55,0; 62,0)	0,286
Когнітивні порушення	24,0 (22,0; 26,5)	24,0 (21,5; 26,5)	0,725	25,0 (23,0; 25,0)	25,0 (23,0; 26,5)	0,129

Примітка. * - $p < 0,05$, статистично значущі відмінності за критерієм Вілкоксона

«Затверджую»
Медичний директор КП «1-А МКЛ ПМР»
Матвієнко Ю.П.
«12» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозицій:** фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та нейропсихіатричних проявів.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Д.І. Бойко, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Taryanyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Ashraf GM. et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. Neuroscience Letters. 2022;781:136675 DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136675.
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «1-А МКЛ ПМР»

«12» листопада 2024 р.



Черненко Т.М.

«Затверджую»
Медичний директор КП «1-А МКЛ ПМР»


Матвієнко Ю.П.
«12» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** прогнозування вираженості проявів тривоги та депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона за даними сомнологічних та хронобіологічних показників з урахуванням моторного підтипу.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Taryanyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 0.21272/eumj.2024;12(3):632-641.
 2. Shkodina AD, Taryanyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «1-А МКЛ ПМР»

 Черненко Т.М.

«12» листопада 2024 р

«Затверджую»
Заступник директора з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського
Полтавської обласної ради»

Ворошилова Т.А.
«29» січня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** прогнозування вираженості проявів тривоги та депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона за даними сомнологічних та хронобіологічних показників з урахуванням моторного підтипу.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 0.21272/eumj.2024;12(3):632-641.
 2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024
4. **Термін впровадження:** з січня 2025 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»



Вірївка О.А.

«29» січня 2025 р

«Затверджую»

Заступник директора з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня



ім. М.В. Скліфосовського
Полтавської обласної ради»

Ворошилова Т.А.
29 січня 2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідної роботи**

1. **Найменування пропозиції:** Терапія порушення сну при хворобі Паркінсона з використанням гігієни сну та мелатоніну.

2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва

3. **Джерела інформації:**

1. Шкодін АД. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):69-73. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.69

2. Shkodina AD, Bardhan M, Tarianyk KA, Delva MY. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease. The Medical and Ecological Problems. 2024; 28(1):41-48. DOI: 10.31718/med.2024.28.1.06

3. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодін. – Дата реєстрації 18.03.2024.

4. **Термін впровадження:** з січня 2025 р. по теперішній час.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.

7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Вірївка О.А.

«29» січня 2025 р

Медичний директор КП «2-А МКЛ ПМР»



«Затверджую»

Карліська О.Г.

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** Терапія порушення сну при хворобі Паркінсона з використанням гігієни сну та мелатоніну.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Шкодін АД. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):69-73. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.69
 2. Shkodina AD, Bardhan M, Tarianyk KA, Delva MY. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease. The Medical and Ecological Problems. 2024; 28(1):41–48. DOI: 10.31718/medp.2024.28.1.06
 3. Свідомство про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодін. – Дата реєстрації 18.03.2024.
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач відділення реабілітації

КП «2-А МКЛ ПМР»

Ковтун І.І.

«26» листопада 2024 р



«Затверджую»

Директор КП «3-я МКЛ ПМР»

Рудич А.І.

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** прогнозування вираженості проявів тривоги та депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона за даними сомнологічних та хронобіологічних показників з урахуванням моторного підтипу.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 0.21272/eumj.2024;12(3):632-641.
 2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «3-я МКЛ ПМР»

Бершадська С.В.

« 14 » грудня 2024 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозицій:** фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та нейропсихіатричних проявів.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Д.І. Бойко, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Taryanyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Ashraf GM, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. Neuroscience Letters. 2022;781:136675 DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136675.
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «З-я МКЛ ПМР»

Бершадська С.В.

«26» жовтня 2024 р

«Затверджую»
Медичний директор КП «2-А МКЛ ПМР»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та нейропсихіатричних проявів.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Д.І. Бойко, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Ashraf GM, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. Neuroscience Letters. 2022;781:136675 DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136675.
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення

КП «2-А МКЛ ПМР»

Пілюгіна Т.В.

« 26 » листопада 2024 р

Медичний директор КП «2-А МКЛ ПМР»



« 26 » листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозицій:** прогнозування вираженості проявів тривоги та депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона за даними сомнологічних та хронобіологічних показників з урахуванням моторного підтипу.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Taryanyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 0.21272/eumj.2024;12(3):632-641.
 2. Shkodina AD, Taryanyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024
4. **Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення
КП «2-А МКЛ ПМР»

Пілюгіна Т.В.

« 26 » листопада 2024 р.

«Затверджую»
Медичний директор КП «1-А МКЛ ПМР»

Ю.П. Матвієнко
«12» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

- 1. Найменування пропозицій:** Терапія порушення сну при хворобі Паркінсона з використанням гігієни сну та мелатоніну.
- 2. Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
- 3. Джерела інформації:**
 1. Шкодін А.Д. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):69-73. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.69
 2. Shkodina AD, Bardhan M, Tarianyk KA, Delva MY. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease. The Medical and Ecological Problems. 2024; 28(1):41-48. DOI: 10.31718/med.2024.28.1.06
 3. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодін. – Дата реєстрації 18.03.2024.
- 4. Термін впровадження:** з жовтня 2024 р. по теперішній час.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
- 6. Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
- 7. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач реабілітаційним відділенням

КП «1-А МКЛ ПМР»

Ростовська Н.І.

«12» листопада 2024 р

«Затверджую»

Заступник директора з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського
Полтавської обласної ради»
Ворошилова Т.А.
«29 січня» 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** Терапія порушення сну при хворобі Паркінсона з використанням гігієни сну та мелатоніну.
2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
3. **Джерела інформації:**
 1. Шкодін АД. Зміни циркадних характеристик пацієнтів з хворобою Паркінсона після корекції поганої якості сну мелатоніном: відкрите контрольоване рандомізоване дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(2):69-73. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.69
 2. Shkodina AD, Bardhan M, Tarianyk KA, Delva MY. Chronotype and daily functioning of patients with different motor subtypes of Parkinson's disease. The Medical and Ecological Problems. 2024; 28(1):41–48. DOI: 10.31718/med.2024.28.1.06
 3. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 124785. Науковий твір «Пам'ятка для пацієнтів з хворобою Паркінсона: порушення якості сну» / А. Д. Шкодін. – Дата реєстрації 18.03.2024.
4. **Термін впровадження:** з січня 2025 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес реабілітаційного центру
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач Центру реабілітаційної медицини
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Пчелінцева І. Ю.

« 29 » січня 2025 р

Затверджую»
Перший проректор ЗВО з
науково-педагогічної роботи
Дворник В.М.
д. мед. н., професор
2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції:** фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та нейропсихіатричних проявів.
- 2. Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Д.І. Бойко, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва
- 3. Джерела інформації:**
 1. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Ashraf GM, et al. Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. Neuroscience Letters. 2022;781:136675 DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136675.
- 4. Термін впровадження:** 2023–2024 н.р.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету
- 6. Результати впровадження:** включено в освітній процес кафедри нервових хвороб при навчання здобувачів вищої освіти ОПП Медицина, лікарів-інтернів зі спеціальності «Неврологія» та лікарів-слухачів циклу ТУ ««Хвороба Паркінсона та паркінсонізм плюс»
- 7. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри нервових хвороб (протокол № 7 від 17.01.2025 року).

Завідувач кафедри нервових хвороб
Полтавського державного
медичного університету
д.мед.н., професор



Дельва М. Ю.

Затверджую»
Перший проректор ЗВО з
науково-педагогічної роботи
Дворник В.М.
д. мед. н., професор

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** прогнозування вираженості проявів тривоги та депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона за даними сомнологічних та хронобіологічних показників з урахуванням моторного підтипу.

2. **Ким і коли запропоновано:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: аспірант кафедри нервових хвороб А.Д. Шкодін, доцент кафедри нервових хвороб К.А. Таряник, завідувач кафедри нервових хвороб М.Ю. Дельва

3. **Джерела інформації:**

1. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY. Prognostic values of circadian rhythm and sleep parameters in assessment of state anxiety in Parkinson's disease with regard to motor subtype. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 3(12): 632-641. DOI: 0.21272/eumj.2024.12(3):632-641.

2. Shkodina AD, Tarianyk KA, Delva MY, et al. Influence of sleep quality, excessive daytime sleepiness, circadian features and motor subtypes on depressive symptoms in Parkinson's disease. Sleep Medicine. 2025;125:57-64 DOI: 10.1016/j.sleep.2024.11.024

1. **Термін впровадження:** 2023–2024 н.р.

2. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету

3. **Результати впровадження:** включено в освітній процес кафедри нервових хвороб при навчання здобувачів вищої освіти ОПП Медицина, лікарів-інтернів зі спеціальності «Неврологія» та лікарів-слухачів циклу ТУ ««Хвороба Паркінсона та паркінсонізм плюс»

4. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри нервових хвороб (протокол № 7 від 17.01.2025 року).

Завідувач кафедри нервових хвороб
Полтавського державного
медичного університету
д.мед.н., професор



Дельва М. Ю.