



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

АРАВІЦЬКА ДЖАМІЛЯ НУРЕДДІНІВНА

УДК 616.858-07-085.847.8 -048.34

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ
ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ГОЛОВНОГО
МОЗКУ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Дж.Н. Аравіцька

Науковий керівник – **Демченко Аліна Вікторівна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2024

АНОТАЦІЯ

Аравіцька Дж. Н. Оптимізація комплексного лікування хворих на хворобу Паркінсона II стадії з використанням транскраніальної магнітної стимуляції головного мозку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хвороби Паркінсона (ХП) II стадії шляхом комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного обстеження та використання у комплексній патогенетичній терапії методу транскраніальної магнітної стимуляції.

Для досягнення поставленої мети до відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 90 пацієнтів з ХП II стадії за Хен-Яром, які утворили основу групи (середній вік склав $66,22 \pm 8,07$ років) та 30 практично здорових осіб групи контролю без ознак екстрапірамідної патології (середній вік – $63,22 \pm 5,54$ років). Учасникам дослідження проведено загальноклінічне та неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, нейрофізіологічне дослідження комплексу когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300, MMN, CNV, параметрів моторного викликаного потенціалу (МВП), шкірного симпатичного викликаного потенціалу (ШСВП), треморографії та параметрів біоелектричної активності головного мозку з використанням ком'ютерної ЕЕГ.

У хворих на ХП II стадії встановлено зміну збудливості моторної кори, що підтверджено даними нейрофізіологічного дослідження МВП, а саме:

латентний період та тривалість періоду мовчання МВП були достовірно довгими ($p < 0,001$) у моторній корі білатерально, а амплітуда МВП була достовірно меншою ($p < 0,02$) у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів, ніж в осіб контрольної групи.

Уточнено особливості різних видів тремору у хворих на ХП II стадії: наявний асиметричний тремор спокою із частотою 5,2-6,0 Гц, обумовлений ХП, та симетричний постуральний тремор із частотою 8,0-8,2 Гц і симетричний кінетичний тремор 7,0-8,2 Гц, обумовлені наявністю немоторних психоемоційних симптомів (тривожність).

Встановлено наявність достовірної прямої кореляції між бальною оцінкою частини III шкали UPDRS та латентним періодом МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної ($r=0,34$, $p < 0,05$) та субдомінантної ($r=0,29$, $p < 0,05$) сторони моторних симптомів. Встановлено, що бальна оцінка частини III шкали UPDRS позитивно корелює ($r=0,29$, $p < 0,05$) із тривалістю МВП у моторній корі іпсилатеральній до субдомінантної сторони моторних симптомів.

Уточнено особливості психоемоційного стану хворих на ХП II стадії: депресивні розлади виявлені у 63,34% хворих, стійкі тривожні розлади – у 78,89% та нейрокогнітивні порушення у 67,78% пацієнтів із ХП II стадії. Уточнено особливості параметрів комплексу КВП P300, MMN та CNV хворих на ХП II стадії: встановлено достовірне збільшення параметрів латентного періоду піків N2 ($p < 0,001$), P300 ($p < 0,05$), MMN ($p < 0,001$) та CNV ($p < 0,001$) та зменшення амплітуди піків P300 ($p < 0,05$), MMN ($p < 0,01$) та CNV ($p < 0,001$) порівняно із контрольною групою, що свідчить про погіршення оперативної пам'яті та здатності концентрувати увагу, про уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги та порушення готовності до рухів у хворих. Ознаки вегетативної дисфункції за опитувальником Вейна були виявлені у 82,23% обстежених хворих на ХП II стадії. За даними латентного періоду ШСВП, у пацієнтів із ХП спостерігалася різна направленість тону

ВНС: симпатикотонія була виявлена у 41,8% хворих, парасимпатикотонія - у 58,1%.

Уточнено, що у пацієнтів із ХП II стадії достовірно зменшена внутрішньопівкульна когерентність δ -, θ -, α -, β_1 - та β_2 -ритмів в усіх відведеннях правої півкулі ($p < 0,01$) та у передньофронтально-центральных відведеннях лівої півкулі ($p < 0,01$) порівняно із показниками групи контролю. Міжпівкульна когерентність δ -, θ -, α -, β_1 - та β_2 -піддіапазонів ритмів у осіб із ХП II стадії дифузно також була достовірно нижчою ($p < 0,01$) порівняно із параметрами осіб контрольної групи.

Встановлено, що параметри МВП можуть використовуватися у якості діагностичних маркерів для виявлення рівня збудливості та інгібування у моторній корі та діагностики рухових порушень при значеннях латентного періоду МВП $> 20,5$ мс (AUC 0,97, Se 93,34%, Sp 93,34%), амплітуди МВП $\leq 1,52$ мВ ((AUC 0,73, Se 74,45%, Sp 76,67%), тривалості МВП $- > 11,52$ мс (AUC 74,44, Se 74,45%, Sp 76,67%) та латентності періоду мовчання SP МВП > 123 мс (AUC 0,93, Se 85,56%, Sp 93,34%).

Виявлено, що діагностичним критерієм порушення когнітивних функцій за результатами КВП P300 є значення латентного періоду N2 КВП P300 > 238 мс (AUC 0,85, Se 75,56%, Sp 83,34%), латентного періоду піку P300 у фронтальних відведеннях > 318 мс (AUC 0,80, Se 88,89%, Sp 63,34%, у центральних та парієтальних відведеннях > 343 мс (AUC 0,80, Se 72,23%, Sp 80,00%, амплітуди КВП P300 $\leq 6,28$ мВ (AUC 0,91, Sp 90,00%, Se $> 72,23$). Діагностичне значення латентного періоду піку MMN становить > 278 мс (AUC 0,86, Se 72,23%, Sp 90,00%); латентного періоду піку CNV > 435 мс (AUC 0,78, Se 86,67%, Sp 71,67%).

За результатами лікування методом терапевтичної-ТМС встановлено достовірне зменшення латентного періоду МВП ($p < 0,001$), збільшення його тривалості ($p < 0,001$) та збільшення латентності періоду мовчання МВП ($p < 0,01$), що може свідчити про гармонізацію збудливих та гальмівних процесів

у моторній корі та клінічно проявляється зменшенням вираженості рухових симптомів за шкалою MDS UPDRS ($p=0,01$). У хворих 1-ї (основної) групи також підтверджено зменшення амплітуди тремору спокою ($p<0,001$) після курсу терапевтичної-ТМС. Встановлено, що у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС достовірно ($p=0,01$) покращилась якість життя за шкалою PDQ-39, якість сну за Піттсбурзькою шкалою оцінки якості сну ($p=0,01$) та шкалою PDSS-2 ($p=0,01$). Доведено покращення психоемоційного стану хворих після курсу терапевтичної - ТМС, за шкалами тривоги Спілбергера-Ханіна ($p=0,002$) та депресії Бека ($p=0,01$). Після курсу лікування з використанням методу терапевтичної-ТМС встановлено достовірне зменшення латентних періодів КВП P300 ($p=0,001$), MMN ($p=0,001$) та CNV ($p=0,001$) у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку білатерально. У хворих після курсу лікування терапевтичної-ТМС внутрішньопівкульна когерентність ритмів ЕЕГ протягом трьох місяців динамічного спостереження практично не змінилась ($p>0,05$), що може свідчити про позитивний вплив ТМС на БЕА головного мозку завдяки збереженню внутрішньопівкульної взаємодії головного мозку. Вищенаведені результати дозволяють обґрунтувати доцільність призначення курсу ТМС у комплексній терапії і реабілітації рухових, когнітивних і психоемоційних розладів у пацієнтів із ХП II стадії.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше обґрунтовано доцільність використання комплексу моторних та когнітивних ВП для контролю ефективності лікування ХП у хворих на ХП II стадії.

Вперше у пацієнтів з ХП II стадії визначено нейрофізіологічні діагностичні критерії рухових симптомів за даними параметрів МВП та когнітивних симптомів за даними КВП P300, MMN, CNV.

Уточнено дані про особливості моторних та немоторних порушень за результатами клініко-неврологічного та нейропсихологічного дослідження у хворих на ХП II стадії

Дістало подальшого розвитку вивчення у пацієнтів з ХП II стадії взаємозв'язку між клініко-неврологічними, нейропсихологічними та нейрофізіологічними характеристиками.

Доповнено дані про особливості стану БЕА головного мозку у хворих на ХП II стадії.

Обґрунтовано доцільність використання методу ТМС у комплексній терапії у пацієнтів на II стадію ХП.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано комплекс клініко-нейрофізіологічних заходів, що дозволяє покращити діагностику немоторних та моторних симптомів ХП. Розроблено та впроваджено у клінічну практику нейрофізіологічні критерії діагностики ХП із використанням комплексу моторних та когнітивних ВП. Розширено покази до використання терапевтичної ТМС моторної кори білатерально у хворих на ХП II стадії з метою корекції немоторних симптомів. Обґрунтовано доцільність призначення повторних курсів терапевтичної ТМ на підставі отриманих даних щодо певного погіршення вираженості рухових симптомів у хворих на ХП II стадії через три місяці після закінчення курсу терапевтичної-ТМС.

Публікації результатів дослідження

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 15 наукових праць, з них 4 статті (3 – у наукових фахових виданнях України; 1 – у науковому фаховому виданні України, що відноситься до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 11 тез у матеріалах міжнародних конгресів та конференцій.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, неврологічний дефіцит, моторні симптоми, когнітивна сфера, когнітивні порушення, тривожність, електроенцефалографія, когнітивний викликаний потенціал P300, транскраніальна магнітна стимуляція, прогноз, якість життя, реабілітація.

SUMMARY

Aravitska Dzh.N. Optimization of treatment of Parkinson's disease stage II using the method of transcranial magnetic stimulation. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Thesis for a scientific degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 – “Medicine”. – Zaporizhzhia State Medical-Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical-Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of Parkinson's disease (PD) II stage by means of a complex clinical-neurological, neuropsychological, neurophysiological examination and using the method of transcranial magnetic stimulation in complex pathogenetic therapy.

To achieve the goal, 90 patients with PD stage II according to Hoehn-Yahr were involved in an open prospective controlled study, who formed the base group (average age was 66.22 ± 8.07 years) and 30 practically healthy individuals of the control group without signs of extrapyramidal pathology (average age – 63.22 ± 5.54 years). The study participants underwent a general clinical and neurological examination, neuropsychological testing, neurophysiological examination of the complex of cognitive evoked potentials (CEP) P300, MMN, CNV, parameters of motor evoked potential (MEP), skin symptomatic evoked potential (SSEP), tremorography and parameters of bioelectrical activity of the brain with using computer EEG.

In patients with PD II stage, a change in motor cortex excitability was established, which was confirmed by the data of a neurophysiological study of MEP, namely: the latent period, duration and silence period of MEP were significantly longer ($p < 0.001$) in the motor cortex bilaterally, and the amplitude of MEP was

significantly smaller ($p < 0.02$) in the motor cortex ipsilateral to the dominant side of the motor symptoms than in individuals of the control group.

The specifics of various types of tremor in patients with PD II stage have been clarified: there is an asymmetric resting tremor with a frequency of 5.2-6.0 Hz, due to PD and a symmetric postural tremor with a frequency of 8.0-8.2 Hz and a symmetric kinetic tremor of 7.0-8.2 Hz, due to the presence of non-motor psychoemotional symptoms (anxiety).

Correlation analysis of MEP parameters established the presence of a reliable direct correlation between the score of part III of the UPDRS scale and the latent period of MEP in the motor cortex ipsilateral to the dominant ($r = 0.34$, $p < 0.05$) and subdominant ($r = 0.29$, $p < 0.05$) sides of motor symptoms. It was established that the score of part III of the UPDRS scale positively correlates ($r = 0.29$, $p < 0.05$) with the duration of MEP in the motor cortex ipsilateral to the subdominant side of the motor symptoms.

Specific features of the psycho-emotional state of patients with stage II PD: depressive disorders were found in 63.34% of patients, persistent anxiety disorders in 78.89%, and neurocognitive disorders in 67.78% of patients with stage II PD. The peculiarities of the parameters of the CEP complex P300, MMN and CNV of patients with PD II stage were clarified: a significant increase in the parameters of the latent period of peaks N2 ($p < 0.001$), P300 ($p < 0.05$), MMN ($p < 0.001$) and CNV ($p < 0.001$) and a decrease in the amplitude of peaks P300 ($p < 0.05$), MMN ($p < 0.01$) and CNV ($p < 0.001$) compared to individuals of the control group, which indicates a deterioration of working memory and the ability to concentrate attention, slowing of recognition of stimuli in the study of passive attention and impaired readiness for movement in these patients. Signs of autonomic dysfunction according to Wayne's questionnaire were found in 82.23% of the examined patients with CP II stage. According to the data of the latent period of SSEP, different directionality of the ANS tone was observed in patients with PD: sympathicotonia was found in 41.8% of patients, and parasympatheticotonia - in 58.1%.

It was clarified that the intrahemispheric coherence of δ -, θ -, α -, β_1 - and β_2 -rhythms in all leads of the right hemisphere ($p < 0.01$) and in the anterofrontal-central leads of the left hemisphere was significantly reduced in patients with PD II stage ($p < 0.01$) compared to the indicators of the control group. Interhemispheric coherence of δ -, θ -, α -, β_1 - and β_2 -subbands of rhythms in persons with PD II stage was also diffusely significantly lower ($p < 0.01$) compared to the parameters of persons in the control group.

It was established that MEP parameters can be used as diagnostic markers to detect the level of excitability and inhibition in the motor cortex and diagnosis of motor disorders with optimal values for the latency period of MEP > 20.5 ms (AUC 0.97, Se 93.34%, Sp 93.34%), for MEP amplitude - ≤ 1.52 mV (AUC 0.73, Se 74.45%, Sp 76.67%), for MEP duration - > 11.52 ms (AUC 0.74, Se 74.45%, Sp 76.67%) and for the latency of the SP MEP silence period is > 123 ms (AUC 0.93, Se 85.56%, Sp 93.34%). It was found that the optimal diagnostic value of impaired cognitive functions according to the results of CEP P300, the value of the latent period N2 of CEP P300 > 238 ms (AUC 0.85, Se 75.56%, Sp 83.34%), the latent period of the P300 peak for frontal leads > 318 ms (AUC 0.80, Se 88.89%, Sp 63.34%), and for central and parietal > 343 ms (AUC 0.80, Se 72.23%, Sp 80.00%), the amplitudes of CEP P300 are ≤ 6.28 mV (AUC 0.91, Sp 90.00%, Se > 72.23). The optimal MMN peak latency value is > 278 ms (AUC 0.86, Se 72.23%, Sp 90.00%). The optimal CNV peak latency value is > 435 ms (AUC 0.78, Se 86.67%, Sp 71.67%).

As a result of treatment by the method of real-TMS, a significant decrease in the latent period of MEP ($p < 0.001$), an increase in its duration ($p < 0.001$) and an increase in the latency of the silent period of MEP ($p < 0.01$) were established, which indicates the harmonization of excitatory and inhibitory processes in motor cortex and is clinically manifested by a decrease in the severity of motor symptoms according to the MDS UPDRS scale ($p = 0.01$). In patients of the 1st group, a decrease in the amplitude of resting tremor was also confirmed ($p < 0.001$) after a course of real

TMS. It was established that patients with PD stage II who underwent a course of real TMS significantly improved ($p=0.01$) the quality of life of the patients according to the PDQ-39 scale, the quality of sleep according to the Pittsburgh sleep quality assessment scale ($p=0.01$) and the scale PDSS-2 ($p=0.01$). An improvement in the psycho-emotional state of patients who underwent a course of real-TMS was proven according to the Spielberger-Hanin anxiety test ($p=0.002$) and Beck depression ($p=0.01$) scales. After the course of treatment by the method of real-TMS, a significant decrease in the latent periods of KVP P300 ($p=0.001$), MMN ($p=0.001$) and CNV ($p=0.001$) was established in the frontal-central-parietal leads of the brain bilaterally. In patients who underwent a course of real TMS, the intrahemispheric coherence of EEG rhythms during 3 months of dynamic observation practically did not change ($p>0.05$), which may indicate that the TMS method has a positive effect on the BEA of the brain by preserving the intrahemispheric interaction of the brain departments brain. The results presented above demonstrate the expediency of prescribing a course of TMS sessions for complex therapy and rehabilitation of motor, cognitive and psychoemotional disorders in patients with PD stage II.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the expediency of using a complex of motor and cognitive EPs for proof is substantiated effectiveness of treatment of PD in patients with PD II stage.

For the first time, the neurophysiological diagnostic criteria of motor symptoms were defined based on the parameters of MEP and cognitive symptoms based on the data of CEP P300, MMN, CNV in patients with PD II stage.

The data on the features of motor and non-motor disorders based on the results of a clinical-neurological and neuropsychological study in patients with stage II PD have been clarified.

Further development of the study of the relationship between clinical-neurological, neuropsychological and neurophysiological parameters in patients with the PD II stage has been further developed.

Added data on the features of the brain BEA state in patients with PD II stage.

The substantiated effectiveness of the use of the TMS method in the complex therapy of patients with the II stage of PD.

Practical significance of the obtained results. A complex of clinical and neurophysiological measures is proposed, which allows to improve the diagnosis of non-motor and motor symptoms of PD. Neurophysiological criteria for the diagnosis of PD using a complex of motor and cognitive EPs were developed and implemented in clinical practice. Based on the obtained data, the indications for the use of therapeutic TMS in the motor cortex to correct non-motor symptoms have been expanded. On the basis of the obtained data regarding the presence of reliable changes after a course of real TMS, as well as the established worsening of motor symptoms after 3 months, which implies repeated courses of TMS in patients with PD II stage.

Publications of research results. Materials of the dissertation research were published in 15 scientific works, of which 4 articles (3 - in scientific specialized publications of Ukraine; 1 - in a scientific specialized publication of Ukraine, which belongs to the international scientometric database "Web of Science"), 11 theses in the materials of international congresses and conferences.

Key words: *Parkinson's disease, neurological deficit, motor symptoms, cognitive functions, cognitive deficit, cognitive disorders, cognitive evoked potential P300, anxiety, electroencephalography, transcranial magnetic stimulation, quality of life, prognosis, rehabilitation.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., & Revenko A.V. (2020). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Ukrainian Journal of Neurology*. (4), 5-10. <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-5> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
2. Demchenko A.V., & Aravitska Dzh. N. (2022). Diagnostic value of motor evoked potential parameters in patients with Parkinson's disease stage II. *Pathologia*. 19 (2), 40-46. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.246660> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
3. Демченко А. В., & Аравіцька Дж. Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії. (2022). *Вісник проблем біології і медицини*. 2 (1, 164), 158-169. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
4. Демченко А. В., & Аравіцька Дж. Н. Клініко-нейрофізіологічна ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції у лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона II стадії. (2022). *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 9, 12-20. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-9-02> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).

5. Demchenko A.V., & Aravitska J.N., (2020, грудень 16) The effects of transcranial magnetic stimulation on the manifestations of motor symptoms in patients with Parkinson's disease stage II. *Науково-практична конференція «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020»*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 5. https://mphu.edu.ua/upload/files/student/201216_zb_tez.pdf (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
6. Демченко А.В., Аравіцька Дж.Н., & Ревенько А.В. (2020, листопад 20). Зміни проявів моторних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії після курсу транскраніальної магнітної стимуляції. *XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗПАМО, 67-68. <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14113/1/%D0%90%D0%BA%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%96%20%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BA%D0%BB%D1%96%D0%BD.%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4.67-68.pdf> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
7. Аравіцька Дж.Н. (2021, квітень 15-16). Клініко-нейрофізіологічні особливості рухових проявів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії після лікування методом транскраніальної магнітної стимуляції. *81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2021»*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 50.

- https://mphu.edu.ua/upload/razdel/210526_zbirnyk.pdf (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
8. Demchenko A., Aravitskaya Dj., & Revenko A. (2021, травень 14-16). Neurophysiological parameters of the premotor cortex inhibition processes after transcranial magnetic stimulation treatment in patients with Parkinson's disease stage II living in the Zaporizhzhya region. *59th Polish and 17th International Conference Juvenes Pro Medicina 2021*: збірник тез, Лодзь, Польща, 433. <https://jpm.umed.pl/wp-content/uploads/2022/03/JPM2021-2.pdf> (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
9. Aravitskaya Dj. (2021, лютий 12). Changes of the excitability parameters of the premotor cortex in patients with Parkinson's disease stage II after a course of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Semmelweis International Students' Conference, 2021*»: збірник тез, Будапешт, Угорщина, 55. https://semmelweis.hu/tdk/files/2021/02/2021_Orvosk%C3%A9pz%C3%A9s.pdf (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
10. Demchenko A., Aravitskaya Dj., & Revenko A. (2021, вересень 17-22). Neurophysiological features of the premotor cortex excitability parameters after a course of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease stage II living in the Zaporizhzhya region. *MDS Virtual Congress 2021 - International Virtual Congress of the Society for Movement Disorders and Parkinson's Disease*: збірник тез, Онлайн-конгрес, 395. <https://doi.org/10.1002/mds.28794> (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

11. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., & Revenko A.V., Aravitsky E.O. (2021, листопад 18-20). Placebo-controlled study of transcranial magnetic stimulation treatment influence on motor symptoms in patients with Parkinson's disease stage II. *8-th Lublin International Medical Congress 2021*: збірник тез, Люблін, Польща, 174. <https://limc.umlub.pl/documents/abstracts2021.pdf> (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
12. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., Revenko A.V., & Aravitsky E.O. (2020, листопад 26-28). The role of transcranial magnetic stimulation in the treatment of motor symptoms Parkinson's disease stage II. *7-th Lublin International Medical Congress 2020*: збірник тез, Люблін, Польща, 157. <https://limc.umlub.pl/public/documents/abstracts2020.pdf> (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
13. Aravitska Dj.N. Dynamics of silence period latency of the premotor cortex in patinets with Parkinson's disease stage II after transcranial magnetic stimulation treatment. (2022, лютий 4). *Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022»*: збірник тез, Запоріжжя, 10. https://mphu.edu.ua/upload/nov/intext/220316_zb_tez.pdf (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).
14. Demchenko AV, Aravitskaya JN, & Revenko AV. (2021, грудень 10-12). Transcranial magnetic stimulation influence on autonomic non-motor symptoms in patients with stage II Parkinson's disease living in Zaporizhzhya region of Ukraine. *«The 2nd Congress of Asian and European clinical neuro-physiologists»*: збірник тез, online, 2. <https://rimononline.in.ua/neurophysiology101221/abstracts> (Дисертантом

проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

15. Demchenko A.V., & Aravitskaya J.N. (2022, травень 1-4). Placebo-controlled study of neurophysiological parameters dynamics in patients with Parkinson's disease stage II after a course of transcranial magnetic stimulation. *XXVI World Congress on Parkinson's Disease and related Disorders-2022*: збірник тез, Прага, Чеська Республіка, 16. <https://www.iaprd-world-congress.com/inhalt/uploads/2022/04/IAPRD2022-Abstract-E-Book.pdf>

(Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів та скорочень	20
Вступ	21
Розділ 1 Сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування хвороби Паркінсона.....	27
1.1 Немоторні симптоми при хворобі Паркінсона	29
1.2 Класифікація немоторних симптомів	31
1.3 Клінічні особливості немоторних симптомів при хворобі Паркінсона.....	32
1.3.1 Депресія	32
1.3.2 Тривога.....	33
1.3.3 Когнітивні порушення.....	34
1.3.4 Порушення сну	37
1.3.5 Вегетативні симптоми	38
1.4 Клінічні особливості моторних симптомів при хворобі Паркінсона	41
1.5 Нейрофізіологічні параметри моторної кори при хворобі Паркінсона та транскраніальної магнітної стимуляції	45
1.6 Фармакотерапія хвороби Паркінсона.....	46
1.7 Немедикаментозне лікування хвороби Паркінсона.....	47
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	52
2.1 Загальна характеристика хворих	52
2.2 Методи дослідження	56
Розділ 3 Нейрофізіологічне дослідження моторних симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії	667
3.1 Нейрофізіологічні параметри моторного викликаного потенціалу у хворих на хворобу Паркінсона II стадії	67
3.2 Нейрофізіологічні параметри тремору у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.....	82

Розділ 4 Оцінка немоторних симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії з використанням нейропсихологічних та нейрофізіологічних методів обстеження.....	86
4.1 Стан психоемоційних та когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування	86
4.2.1 Стан когнітивних функцій за даними нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу P300 у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.....	89
4.2.2 Стан когнітивних функцій за даними нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу MMN у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.....	98
4.2.3 Стан когнітивних функцій за даними нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу CNV у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.....	100
4.3 Стан вегетативної нервової системи за даними шкірних симпатичних викликаних потенціалів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.....	106
4.4. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.....	109
Розділ 5 Плацебо-контрольоване дослідження ефективності немедикаментозного лікування хворих на хворобу Паркінсона II стадії методом транскраніальної магнітної стимуляції.....	113
5.1 Ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції щодо впливу на моторні симптоми у пацієнтів із хворобою Паркінсона II стадії.....	113
5.1.1 Клінічна оцінка змін моторних симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією.....	113
5.1.2 Нейрофізіологічна оцінка змін моторних симптомів за даними моторного викликаного потенціалу у хворих на хворобу Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією	119
5.2 Ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції щодо впливу на немоторні симптоми у пацієнтів із хворобою Паркінсона II стадії.....	129

5.2.1 Нейропсихологічна оцінка змін немоторних симптомів у хворих на хворобою Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією	129
5.2.2 Нейрофізіологічна оцінка змін вегетативних симптомів за даними шкірного симпатичного викликаного потенціалу у хворих на хворобу Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією.....	133
5.2.3 Нейрофізіологічна оцінка змін когнітивних симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії за даними когнітивних викликаних потенціалів Р300, MMN та CNV у динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією	141
5.2.4 Нейрофізіологічна оцінка змін біоелектричної активності головного мозку у хворих на хворобу Паркінсона II стадії за даними комп'ютерної електроенцефалографії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією.....	139
Розділ 6 Аналіз та обговорення отриманих результатів	143
Висновки.....	182
Практичні рекомендації	185
Список використаних джерел.....	186
Додаток А Акти впровадження	222
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації.....	213
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації.....	213
Додаток Г Результати досліджень.....	236

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

БЕА – біоелектрична активність мозку

ВП- викликані потенціали

КВП – когнитивні викликані потенціали

МВП – моторні викликані потенціали

ТМС – транскраніальна магнітна стимуляція

ХП – хвороба Паркінсона

ШСВП – шкірні симпатичні викликані потенціали

BDI – Beck's Depression Inventory

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

MECD - M. Extensor carpi Dextra

MECS - M. Extensor carpi Sinistra

MFCD - M. Flexor carpi Dextra

MFCS - M. Flexor carpi Sinistra

NMS – Nonmotor Symptom Scale

PDQ-39 – Parkinson Disease Questionarie-39

PSQI - Піттсбурзький опитувальник індексу якості сну Піттсбурга (Pittsburgh Sleep Quality Index)

STAI - State-Trate Anxiety Inventory (Спілбергера-Ханіна).

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хвороба Паркінсона (ХП) – це нейродегенеративне захворювання, що клінічно проявляється сукупністю моторних та немоторних симптомів, які обумовлені складною нейротрансмітерною дисфункцією [88, 152]. ХП займає друге місце серед нейродегенеративних захворювань після хвороби Альцгеймера, її розповсюдженість неухильно зростає зі збільшенням віку та складає від 41 на 100 000 населення у віковій групі 40-45 років та більш ніж 1900 на 100 000 у населення віком більше 80 років [27, 41, 110]. Доведено, що окрім моторних проявів ХП, більшість пацієнтів мають щонайменше 8-12 немоторних симптомів, серед яких є когнітивні, вегетативні та психоемоційні порушення, порушення сну [115, 116, 152]. У наукових дослідженнях підкреслюється відсутність статистично значущого зв'язку між більшістю немоторних симптомів і руховими порушеннями при ХП, що ймовірно, визначається патофізіологічною гетерогенністю моторних та немоторних симптомів ХП, наголошується на необхідності призначення комплексної терапії [115, 115, 152].

Сучасні нейрофізіологічні методи обстеження є інформативними, неінвазивними, дозволяють об'єктивно оцінити функціональний стан систем головного мозку, проте, у літературних джерелах обмежені дані щодо діагностичних нейрофізіологічних критеріїв при ХП, а тому ці методи в практичній діяльності використовуються недостатньо [7, 28, 30, 119, 139]. За сучасними літературними даними, застосування нейрофізіологічних обстежень у наукових дослідженнях дозволяє визначити динаміку змін показників викликаних потенціалів та біоелектричної активності (БЕА) головного мозку при різних неврологічних захворюваннях, а також об'єктивно оцінити ефективність проведених лікувальних заходів [7, 28, 30, 110, 119, 131, 142]. На сьогоднішній день продовжуються дослідження щодо доцільності застосування

нейрофізіологічних методів у діагностиці ХП, а тому вивчення змін параметрів викликаних потенціалів та БЕА головного мозку при ХП є актуальним.

Останнім часом, у клінічній практиці активно застосовується метод транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) при лікуванні ряду захворювань нервової системи, а особливо ХП [29, 38, 39, 104, 105]. Метод має великий терапевтичний потенціал, оскільки зміни відбуваються не тільки в стимульованих ділянках головного мозку, але й анатомічно пов'язаних з ними [66, 87, 104, 105]. У наукових дослідженнях показано ефективність ТМС щодо поліпшення рухової активності, зменшення когнітивного дефіциту та симптомів депресії, причому з меншою кількістю побічних ефектів порівняно з фармакотерапією [111, 117, 161]. Проте, згідно інших літературних даних, виявлено обмежену ефективність ТМС щодо впливу на ходу та вираженість брадикінезії, однак відзначено позитивний ефект у вигляді суб'єктивного поліпшення повсякденної активності, згідно самооцінки пацієнта за шкалою UPDRS [104, 105].

Таким чином, можна констатувати, що в сучасних літературних джерелах існують певні протиріччя стосовно діагностичних та терапевтичних засобів при ХП, що вказує на актуальність подальшого уточнення особливостей проявів моторних та немоторних симптомів ХП та обґрунтовує доцільність уточнення критеріїв їх діагностики з використанням нейрофізіологічних методів. У сучасній літературі недостатньо робіт присвячених оптимізації діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів з використанням методу ТМС у комплексному лікуванні хворих на ХП. Окрім того, наявні роботи виконані на невеликих когортах хворих (15-25 осіб), що ускладнює статистичну екстраполяцію отриманих даних. Також, інтерпретація даних цих досліджень ускладнюється через неоднорідність клінічних даних, оскільки у дослідження включені пацієнти, як із ранніми, так із пізніми стадіями ХП. Таким чином, вищеперелічені дані обумовлюють актуальність комплексного клініко-

нейрофізіологічного дослідження пацієнтів із ХП II стадії з використанням методу ТМС головного мозку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно із планом науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету МОЗ України (№ державної реєстрації 0119U100453) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Оптимізація діагностики та тактики лікування хворих на хворобу Паркінсона». Автор є співвиконавцем роботи. У рамках зазначеної теми автором проведено підбір хворих, комплексне клінічне, нейропсихологічне та нейрофізіологічне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами із ХП II стадії, а також самостійно виконано статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих даних.

Мета дослідження: удосконалити лікувально-діагностичні заходи при хвороби Паркінсона II стадії на підставі клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейрофізіологічного дослідження хворих, використання методу транскраніальної магнітної стимуляції у комплексній терапії.

Завдання дослідження.

1. Дослідити особливості моторних порушень у хворих на хворобу Паркінсона II стадії за результатами клініко-неврологічного та нейрофізіологічного дослідження параметрів моторного викликаного потенціалу (МВП) і треморографії.
2. Виявити особливості немоторних порушень у хворих на хвороби Паркінсона II стадії за даними клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейрофізіологічного методів обстеження з використанням показників когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300, MMN, CNV та шкірних симпатичних викликаних потенціалів (ШСВП).

3. Оцінити стан біоелектричної активності мозку (БЕА) головного мозку з використанням комп'ютерної електроенцефалографії (КЕЕГ) у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.
4. Визначити взаємозв'язок клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних параметрів хворих на хворобу Паркінсона II стадії та визначити нейрофізіологічні діагностичні критерії рухових та нерухових проявів.
5. Оптимізувати лікувальні заходи у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії шляхом застосування методу транскраніальної магнітної стимуляції з вивченням його впливу на клініко-нейрофізіологічні показники.

Об'єкт дослідження: хвороба Паркінсона (II стадія за Хен-Яром).

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні показники, вплив методу транскраніальної магнітної стимуляції у комплексному лікуванні хворих на хворобу Паркінсона II стадії за Хен-Яром.

Методи дослідження: клініко-неврологічне з використанням комплексу шкал для оцінки моторних та немоторних симптомів: Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS), опитувальник якості життя PDQ-39, опитувальник немоторних симптомів NMS, шкала наслідків хвороби Паркінсона – моторна функція (SCOPA – Motor), шкала наслідків хвороби Паркінсона – сон (SCOPA-S), шкала сонливості Епворта, Піттсбурзький опитувальник індексу якості сну Піттсбурга, шкала наслідків хвороби Паркінсона — автономна дисфункція (SCOPA-AUT), опитувальник вегетативних проявів О. М. Вейна. Нейропсихологічне дослідження когнітивних та психоемоційних порушень: шкала наслідків хвороби Паркінсона – когніція (SCOPA-COG), шкала MMSE, опитувальник депресії Бека, шкала оцінки рівня реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна (STAI); Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS). Нейрофізіологічне дослідження – викликані потенціали (ВП) головного мозку: моторні ВП,

комплекс когнітивних ВП Р300, MMN, CNV, шкірні симпатичні ВП, треморографія, комп'ютерна ЕЕГ.

Дизайн дослідження: аналітичне, порівняльне, плацебо-контрольоване проспективне дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше визначено нейрофізіологічні діагностичні критерії рухових симптомів за даними параметрів моторного викликаного потенціалу та когнітивних симптомів за даними когнітивних викликаних потенціалів Р300, MMN, CNV у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.
2. Вперше обґрунтовано доцільність використання комплексу моторних та когнітивних викликаних потенціалів для контролю ефективності лікування у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.
3. Уточнено дані про особливості моторних та немоторних порушень за результатами клініко-неврологічного та нейропсихологічного дослідження у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.
4. Дістало подальшого розвитку вивчення взаємозв'язку між клініко-неврологічними, нейропсихологічними та нейрофізіологічними параметрами у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.
5. Доповнено дані про особливості стану біоелектричної активності головного мозку у хворих на хворобу Паркінсона на II стадії.
6. Обґрунтовано ефективність використання методу транскраніальної магнітної стимуляції у комплексній терапії хворих на хворобу Паркінсона II стадії.

Практичне значення отриманих результатів

1. Запропоновано комплекс клініко-нейрофізіологічних заходів, що дозволяє покращити діагностику немоторних та моторних симптомів хвороби Паркінсона.

2. Розроблено та впроваджено у клінічну практику нейрофізіологічні критерії діагностики хвороби Паркінсона із використанням комплексу моторних та когнітивних викликаних потенціалів.
3. Розширено показання до використання терапевтичної транскраніальної магнітної стимуляції над моторною корою білатерально у хворих на хворобу Паркінсона II стадії з метою корекції немоторних симптомів.
4. Обґрунтовано доцільність повторних курсів транскраніальної магнітної стимуляції у хворих на хворобу Паркінсона II стадії на підставі отриманих даних щодо погіршення вираженості рухових симптомів через 3 місяці після курсу терапевтичної транскраніальної магнітної стимуляції.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в роботу неврологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні Запорізької обласної ради, КНП «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради, КНП «Міська лікарня №9» Запорізької міської ради, неврологічного та діагностичного відділень ННМЦ «Університетська клініка ЗДМУ», м. Запоріжжя.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес відділу вікової фізіології та патології нервової системи «ДУ Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», відділу нейрофізіології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України, кафедри неврології Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, кардіології і неврології Запорізького державного медичного університету.

Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Особистий внесок здобувача

Дисертація представляє собою самостійну наукову працю, яку виконав аспірант, і відображає власний внесок в дослідження. Автор особисто виконав інформативно-патентний пошук, проаналізував наукову літературу за темою своєї дисертації та розробив дизайн дослідження. За співпраці з науковим керівником були сформульовані мета та завдання дослідження. Аспірантом

було самостійно проведено детальне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження пацієнтів із Хворобою Паркінсона на II стадії.

Дисертантом самостійно проведено дослідження когнітивних ВП Р300, MMN, CNV, шкірних симпатичних ВП, моторних ВП, треморографію та комп'ютерну ЕЕГ та їх інтерпретацію. Дисертантом самостійно створено базу даних, проведено математичну обробку та статистичний аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, особисто написано всі розділи дисертації, анотація, висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на XXVI World Congress on Parkinson's Disease and related Disorders 2022 (м. Прага, Чехія, 2022), 8-th Lublin International Medical Congress 2021 (м. Люблін, Польща, 2021), Semmelweis International Students' Conference (м. Будапешт, Угорщина, 2021), 59th Polish and 17th International Conference Juvenes Pro Medicina 2021 (м. Лодзь, Польща, 2021), II Конгресі клінічних нейрофізіологів Азії та Європи (м. Київ, 2021), Movement Disorders Society Virtual Congress 2021 (онлайн-конгрес, 2021), 81 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 2021), 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2022» (м. Запоріжжя, 2022), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (м. Запоріжжя, 2022), Науковій конференції студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020», (м. Запоріжжя, 2020), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання

клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2020), 7-th Lublin International Medical Congress 2020 (м. Люблін, Польща, 2020).

Фаховий семінар для апробації дисертації відбувся на базі призначеного структурного підрозділу кафедри терапії, кардіології та неврології ННПО (голова завідувач кафедри неврології, д.мед.н., професор Козьолкін О.А.), за участю призначених рецензентів (професор, д.мед.н., Медведкова С.О., доцент, к.мед.н., Кузнєцов А.А.) та співробітників кафедри терапії, кардіології та неврології ННПО, кафедри неврології, кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 22.01.2024 р.

Публікації. Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 15 наукових працях, з них 4 статті (3 - у наукових фахових виданнях України; 1 - у науковому фаховому виданні України, що відноситься до міжнародної наукометричної бази «Web of science»), 11 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 286 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 11 рисунками та 96 таблицями. Список літератури містить 177 джерел (8 кирилицею та 169 латиницею).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Хвороба Паркінсона – нейродегенеративне захворювання, яке обумовлене складною нейротрансмітерною дисфункцією, що клінічно виявляється у вигляді моторних і немоторних порушень, які мають прогресуючий перебіг, а також включає тривалу продромальну фазу, в якій переважає ряд немоторних симптомів [152].

ХП – друге найбільш поширене нейродегенеративне захворювання у світі із загальною поширеністю 200 випадків на 100 тис. населення [88]. Поширеність ХП на 100 тис. населення у країнах Європейського Союзу становить від 112 у Швеції до 229,3 в Італії, в Азії — 118, США і Канаді — до 125–329 [120]. В Україні поширеність ХП становить 61,4 випадки на 100 тис. населення, серед осіб віком більше 60 років ХП реєструють у 1%, більше 80 років — 4%. Співвідношення чоловіків та жінок серед пацієнтів із ХП становить 1:1,46 [175, 176]. Середній вік дебюту ХП — 60 років, у 5% випадків — 40 років. Доклінічний період ХП становить 5–20 років [175, 176].

1.1 Немоторні симптоми при хворобі Паркінсона

ХП проявляється поєднанням гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою і постуральною нестійкістю, а також різноманітними немоторними порушеннями. Вперше немоторні симптоми (НМС) при ХП систематично описані у 2007 році К. Ray Chaudhuri та співавторами, останнім часом їм приділяється особливо велика увага [18, 96, 108, 115, 116].

НМС при ХП реєструються практично в усіх пацієнтів, незалежно від віку дебюту та стадії хвороби. За даними багатьох авторів, поширеність НМС

збільшується при прогресуванні хвороби та є додатковим обтяжливим фактором у загальному тягарі захворювання [140, 147, 148, 149, 153].

До НМС, які зазвичай передують руховим розладам при ХП, включають в себе ряд симптомів, пов'язаних із центральною нервовою системою, такі як когнітивні відхилення, деменція, тривожність, депресія, апатія, слабкість, порушення сну, зокрема фази REM-сну. Також можуть виявлятися ознаки порушення аналізаторних систем, такі як диплопія, нечіткість зору, знижений нюх. Опорно-рухова система може страждати від дифузного болю та скутості. Кардіальні прояви включають постуральну гіпотензію, варіабельність артеріального тиску та аритмії. Гастроінтестинальні симптоми включають сіалорею, дисфагію, порушення роботи шлунка та запори. Порушення сечостатевої системи може проявлятися еректильною дисфункцією, зменшенням лібідо, швидким сечовипусканням та імперативними позивами [27, 31, 114, 138].

У дослідженні Chaudhuri K.R. та співавторів встановлено, що більшість пацієнтів мають 8-12 НМС [33, 77, 115]. На момент діагностування ХП показник поширеності НМС становить 21%, а через 7 років після верифікації захворювання – 88% [18, 33, 77, 115]. Деякі з немоторних симптомів (такі як тривога, втома та вегетативні порушення) спостерігаються вже на ранній стадії хвороби, навіть ще до початку терапії [18]. Інші НМС можуть навіть за кілька років передувати моторним проявам ХП (нюхова дисфункція, розлади руху очей у REM-фазу сну, запори, депресія та біль) [18, 150]

Для скринінгу НМС рекомендується використовувати опитувальник NMSQuest, що заповнюється самим пацієнтом, а для об'єктивної діагностики шкалу NMSS, що заповнюється лікарем (рекомендація Міжнародного товариства хвороби Паркінсона та розладів рухів (MDS)) [96, 152, 153].

Martinez-Martin та співавтори (2011) у своїх дослідженнях продемонстрували, що якість життя при ХП найбільш тісно корелює із загальною кількістю НМС, що вимірюється за шкалою НМС (NMSS), у

порівнянні з моторними симптомами та ускладненнями [102, 115, 116]. Також авторами запропоновано критерій «загальної тяжкості НМС», який визначається як сумарна кількість НМС у конкретного хворого, що безпосередньо впливає на якість життя [13, 14, 33, 116, 153].

Таким чином, НМС, домінуючи в клінічній картині захворювання, є провідними факторами, які визначають якість та тривалість життя пацієнтів із ХП за рахунок прискорення прогресування загальної інвалідизації [18, 115, 116]. Ключовою рекомендацією у діагностиці та визначенні прогнозу ХП є комбінування результатів шкали Хена-Яра та ступеня «загальної тяжкості НМС», які потрібно оцінювати не рідше ніж раз на рік.

1.2 Класифікація немоторних симптомів хвороби Паркінсона

Згідно з сучасними літературними даними, НМС мають недофамінергічні та дофамінергічні механізми і широко варіюють за своєю природою, діапазоном та клінічними проявами [102, 103, 115, 116, 152]

Сучасна класифікація НМС поділяє їх на дофамінергічні, недофамінергічні та лікарсько-індуковані (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Сучасна класифікація НМС при ХП за механізмом розвитку [88, 153]

<i>Дофамінергічні</i>
Депресія
Апатія
Рання когнітивна дисфункція
Біль у періоді OFF та деякі аспекти центрального болю
Порушення кольорового зору
Галюцинації
Чутливі, когнітивні та вегетативні симптоми немоторних флуктуацій
Апатія
Рання когнітивна дисфункція

Синдром неспокійних ніг
<i>Недофамінергічні</i> (холінергічні, серотонінергічні, норадренергічні та змішані)
Тривога
Порушення вегетативних функцій
Гіпосмія
Деменція
Стомлюваність
Порушення сну (в REM-фазі, підвищена денна сонливість, інсомнія)
<i>Пов'язані з немоторними флуктуаціями</i> (когнітивний, вегетативний та сенсорний підтипи)
Спостерігаються лише під час періоду OFF
Спостерігаються під час періоду ON та посилюються у період OFF
<i>Пов'язані з лікарською терапією ХП</i>
Специфічні симптоми (наприклад, галюцинації, делірій, марення, інші прояви психозу)
Імпульсивно-компульсивні порушення
Синдром відміни агоністів дофамінових рецепторів,
Синдром паркінсонізм-гіперпірексія (порушення терморегуляції та делірій)
<i>Генетично детерміновані</i>
Деменція або помірний когнітивний розлад у випадках БП з мутацією в гені глюкоцереб्रोідази (GBA)
Депресія та порушення сну у випадках БП з мутацією в гені LRRK2

Таким чином, різні синдромні прояви ХП, як прояви НМС, пов'язані зі специфічною дисфункцією холінергічної, норадренергічної, серотонінергічної систем головного мозку, а не лише дофамінергічної.

1.3 Клінічні особливості немоторних симптомів при хворобі Паркінсона

1.3.1 Депресія

Частота депресивних розладів у популяції становить 3-10%. На ранніх стадіях ХП депресія виявляється у 27,6% пацієнтів, на пізніх - у 40-50% хворих [116, 152]. У 30% випадків діагноз депресії передуює першим руховим симптомом ХП. Емоційно-афективні порушення можуть виявлятися у ряді

випадків за 20 років до маніфестації рухових, але в середньому цей період становить 3-6 років [96, 155].

Клінічно депресія при ХП проявляється пригніченим настроєм, ангедонією (втратою здатності отримувати задоволення), почуттям провини та життєвого краху, низькою самооцінкою, песимістичною оцінкою минулого та майбутнього, підвищеною тривожністю та дратівливістю, швидкою втомлюваністю, суїцидальними намірами [45].

В основі депресивних розладів можуть лежати дегенерація глибинних структур мозку та пов'язані з нею нейрохімічні зміни, насамперед, недостатність моноамінергічних (дофамінергічних, серотонінергічних, норадренергічних) та, можливо, холінергічної висхідних систем, що модулюють активність лімбічних структур [33, 34, 115, 116].

Шкали, рекомендовані для діагностики депресивних розладів при ХП: шкала оцінки депресії Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression), опитувальник депресії Бека (Beck Depression Inventory), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), геріатрична шкала депресії (Geriatric) Айсберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) [45].

1.3.2 Тривога

Тривожні розлади зустрічаються у 40% пацієнтів і можуть бути представлені загальною тривожністю, панічними атаками, соціофобією, obsесивно-компульсивними розладами [18].

Найчастішими проявами тривоги у пацієнтів із ХП є тривожні думки, відчуття «напруженості та неможливості розслабитися», почуття занепокоєння. Тривога може проявлятися генералізованим тривожним розладом, панічними атаками та фобіями (агорафобія, соціальна фобія) [107, 141].

З одного боку, сам факт встановленого діагнозу ХП, як і будь-якого іншого хронічного невиліковного захворювання, може бути значним

психоемоційним стресом для пацієнта та його сім'ї, з іншого боку, сама хвороба сприяє розвитку симптомів тривоги і депресії внаслідок наявності нейромедіаторного дисбалансу [18].

Шкали, рекомендовані для діагностики тривожних розладів при ХП: госпітальна шкала оцінки тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression scale) та шкала тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI).

1.3.3 Когнітивні порушення

Розвиток деменції при ХП є критичною подією, що визначає зниження відповіді на дофамінергічну терапію, появу психозів, різке скорочення тривалості життя пацієнтів та підвищення навантаження на родичів і доглядаючий персонал [75]. При цьому ранній розвиток помірних когнітивних порушень є несприятливою ознакою, що вказує на швидкість прогресування та дифузність нейродегенеративного процесу.

Чинники ризику прогресування когнітивних порушень при ХП включають:

- літній вік,
- тривалість захворювання,
- ранній розвиток порушень сну і неспання,
- ранній розвиток афективних порушень,
- ранній розвиток психотичних порушень.

На ризик розвитку деменції також впливає і форма захворювання. Так відомо, що при тремтливій формі деменція розвивається відносно рідко і, навпаки, при акінетико-ригідній істотно частіше. Рядом дослідників зазначено, що наявність помірних когнітивних розладів є чинником ризику їхньої трансформації в деменцію [82]. Якщо раніше вважали, що близько 10-15% хворих з помірними когнітивними порушеннями за рік переходять до групи

хворих з деменцією [82], наступні дослідження показали, що є значна варіабельність такої трансформації від 1-2% до 28-31 % [83].

Важливо, що когнітивний дефіцит може не лише прогресувати, але й регресувати: близько 18–42% хворих можуть повністю відновитись до нормальних або майже нормальних показників нейропсихологічних тестів [91].

Розвиток деменції при ХП пояснюється поширенням дегенеративного процесу на кору лобової та скроневої часток, меншою мірою – із судинною патологією мозку. Особливу роль у розвитку деменції при ХП відіграє ураження холінергічних нейронів базального ядра Мейнерта з холінергічною денервацією лімбічної системи та різних відділів кори [1]. Дисфункція фронтостріарних кіл, що замикаються через різні зони префронтальної кори, є частково оборотною при адекватній корекції дофамінергічного дефіциту. Дисфункція префронтальної кори може бути пов'язана також з ослабленням активності норадренергічної та холінергічної систем.

Актуальним є пошук некогнітивних симптомів, які могли б виступати як предиктори розвитку деменції. Деякі з таких некогнітивних симптомів, предикторів деменції при ХП є ранніми маркерами підвищеного ризику розвитку самої ХП. Але при цьому їх наявність повинна враховуватися і в оцінці прогнозування захворювання. До них відносяться порушення поведінки у фазу швидкого сну (REM-фаза) та гіпосмія.

Сучасні вчені все більше уваги приділяють методам, які здатні об'єктивізувати інформацію про когнітивні функції. В останні десятиліття з'явилися нові технології дослідження головного мозку: ЕЕГ та КВП [67, 73, 139, 164]. Нейрофізіологічні дослідження із застосуванням усереднення ЕЕГ показали, що ВП певної модальності є досить стабільним феноменом, який добре зберігає свої формальні та кількісні характеристики при повторних дослідженнях [73, 139, 164]. Метод реєстрації ВП є неінвазивним, відносно недорогим і підходить для скринінгових обстежень. Це стало основою

широкого застосування методу ВП для оцінки когнітивних функцій головного мозку.

Дослідження ВП головного мозку засноване на реєстрації електричних відповідей мозку на екзогенні стимули (зорові, слухові), а також ендогенні події, пов'язані з очікуванням, розпізнаванням, прийняттям рішення та ініціацією рухової відповіді [59, 67, 126]. Електричні відповіді головного мозку на стимули оцінюються щодо зміни основних параметрів ВП – амплітуди та латентності різних компонентів відповіді [73, 139, 164].

Основним методом виділення ендогенних подій, що значно покращило аналіз когнітивних процесів, є дослідження КВП [67, 73, 139]. Суть методу аналізу полягає у визначенні не лише реакцій на певний стимул, які пов'язані з аферентацією, але й у вивченні внутрішніх подій, які відбуваються в головному мозку та пов'язані з розпізнаванням та запам'ятовуванням стимулу. [15].

Вважається, що КВП є індикаторами БЕА мозку, пов'язаної з механізмами сприйняття та обробки інформації, а саме з механізмами орієнтовної реакції, уваги, навчання, процесами упізнання та прийняття рішення, прогнозування подій, запису та зчитування інформації з пам'яті, вибору та підготовки поведінкової відповіді та ін [67, 73, 139]. На думку багатьох авторів, основними структурами, які можуть бути джерелами КВП, є гіпокамп, лобова частка, тім'яна область кори головного мозку [59, 64]. Генерація КВП здійснюється через складну просторово-часову взаємодію кори, таламічних та гіпокампових структур [67, 139].

На сьогоднішній день у клінічній практиці найбільшого використання набув метод КВП Р300 для діагностики та оцінки ранніх когнітивних порушень при деменції [11], нейродегенеративних захворюваннях [42, 67, 139, 142], а також для оцінки динаміки когнітивних порушень у процесі лікування [59].

Незважаючи на численні дослідження, присвячені вивченню КВП, питання точних нейронних джерел, нейротрансмітерів та нейропсихологічного

значення компонентів залишаються до кінця не вивченими і потребують подальшого дослідження.

1.3.4 Порушення сну

Порушення сну та неспання є другим за поширеністю немоторним симптомом ХП та спостерігається у 60–90% пацієнтів [129].

Якість порушень сну можна оцінювати двома способами: суб'єктивно, шляхом опитування пацієнтів про їх симптоми, та об'єктивно за допомогою електрофізіологічних записів сну (відеополісомнографія).

Причини порушення сну при ХП можна умовно поділити на ендогенні та екзогенні.

До ендогенних відносять:

- дегенерацію структур, що беруть участь у регуляції фаз сну та неспання з дисфункцією основних нейромедіаторних систем;
- вікові зміни у ЦНС;
- вплив моторних та немоторних симптомів захворювання, що з'являються або посилюються у нічний час.

До екзогенних відносять:

- побічні дії протипаркінсонічних та інших засобів,
- порушення принципів гігієни сну,
- вплив супутніх захворювань.

Клінічно порушення сну та неспання при ХП можуть бути представлені:

- інсомнією,
- гіперсомнією,
- парасомніями,
- порушеннями дихання уві сні.

А. Інсомнія може бути пов'язаною з декількома можливими причинами:

- посиленням симптомів паркінсонізму в нічний час (ригідності та тремору, фармакозалежними дискінезіями, дистонією стоп, нічною міоклонією),
- прийомом протипаркінсонічних засобів, акатизією (почуття занепокоєння, що імперативно змушує їх здійснювати рухи) або синдромом неспокійних ніг [129].
- частими нічними пробудженнями (фрагментація сну), що виникають через посилення гіпокінезії, хворі виявляються не в змозі регулярно змінювати позу, що призводить до наростаючого дискомфорту та пробудження. Фрагментація сну при ХП зустрічається частіше за інші розлади і безпосередньо залежить від стадії захворювання за шкалою Хена-Яра [155].
- нейрогенні порушення сечовипускання або супутні урологічні проблеми.

Б. Гіперсомнія – денна сонливість (ДС) – її відзначають 30–55% хворих та є одним із симптомів преклінічної стадії ХП [35].

В. Парасомнія – включає у себе розлади поведінки у REM-фазі сну, що клінічно проявляється періодичними рухами кінцівок та нічною міоклонією.

Частота розладів поведінки у REM-фазу сну у хворих на ХП варіює від 18 до 47% [129]. Критеріями розладу поведінки у REM-фазі сну (3 основних симптомами) є: вокалізація, рухове занепокоєння та специфічний характер сновидінь (найчастіше жахливий) [129].

При розладах поведінки у REM-фазі сну порушується механізм генерації м'язової атонії, внаслідок чого відбувається посилення рухової активності у процесі сновидіння [129, 169].

Г. Розлади дихання уві сні – синдром обструктивного апное сну.

Шкали, рекомендовані для діагностики порушень сну при ХП: Піттсбургський індекс якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)[115, 116], шкала оцінки сну при ХП (Parkinson Disease Sleep Scale, PDSS), шкала оцінки сонливості при ХП (Scales for Outcomes in PD-Sleep Scale, SCOPA-S) [18, 169].

1.3.5 Вегетативні симптоми

А. Закрепи (констипація).

Закрепи зазвичай передують розвитку ХП більш як за 10–18 років і вважаються симптомом продромальної стадії ХП [96]. Захворюваність на ХП особливо висока у осіб, які мають резистентність до лікування констипації [96]. Причиною розвитку запорів у пацієнтів з ХП вважається утворення α -синуклеїну в дорсальному руховому ядрі блукаючого нерва (*nucleus dorsalis nervi vagi*), передхребцевих гангліях та кишкових підслизових сплетеннях [96]

Діагностика: патологія синуклеїну може бути виявлена при біопсії підслизової товстої кишки пацієнтів з ХП [24, 35, 36, 37, 96]

Рекомендовані шкали, для оцінки проявів констипації у пацієнтів з ХП: шкала оцінки вегетативних порушень у пацієнтів з ХП, що включає щоденник дефекації та Брістольську шкалу оцінки форми калу [24, 35, 36, 37]

Б. Нюхова дисфункція

Втрата або зниження нюху є ранньою ознакою ХП. Згідно з багатоцентровими дослідженнями, у 96,7% пацієнтів з ХП є значне зниження нюху (гіпосмія та аносмія), при стандартизації за віком цей показник склав 74,5% [96]. Згідно з літературними даними, гіпосмія або аносмія розвивається від 2 до 7 років до початку моторних проявів [21, 96]

Одним з найчастіше використовуваних методів оцінки ідентифікації є Пенсільванський тест (*University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT*).

В. Ортостатична гіпотензія

У дослідженні Senard та ін. (1997) оцінювали зустрічальність ортостатичної гіпотензії у хворих на ХП, цей симптом виявлено у 58,2% хворих, безсимптомно вона протікала у 38,5% осіб. У пацієнтів із клінічними симптомами ортостатичної гіпотензії виявлялися: слабкість, потемніння в очах,

запаморочення. Ортостатична гіпотензія найчастіше асоціюється з вираженістю постуральних порушень.

У генезі вегетативних порушень – дизрегуляція як симпатичної, так і парасимпатичної частини вегетативної нервової системи (ВНС), їх вузлів та сплетень, а також надсегментарних структур. При патоморфологічному дослідженні посмертних зразків передньої стінки лівого шлуночка – встановлено дегенерацію серцевих симпатичних нервів при ХП [5].

Для діагностики ортостатичної гіпотензії у хворих на ХП рекомендовано використовувати методи варібельності серцевого ритму (ВСР) та спірокардіоритмографію. У хворих із ХП відзначається зниження загальної варіабельності серцевого ритму у поєднанні з низьким рівнем чутливості барорефлексу та ослабленням симпатичної ВНС у регуляції серцевого ритму та систолічного АТ [24, 35, 36, 37]. Доведено, що при ХП ВСР знижується внаслідок недостатності постгангліонарної норадренергічної іннервації, що, ймовірно, відбувається на ранній стадії ХП і навіть на доклінічному етапі [24, 35, 36, 37].

Шкірний симпатичний викликаний потенціал (ШСВП) використовується для оцінки вегетативних дисфункцій при ХП [28, 44, 74] Це неінвазивний параклінічний електрофізіологічний тест, який є оцінкою симпатичної холінергічної судомоторної функції. ШСВП генерують шкірні потові залози у відповідь на електричну стимуляцію аферентів серединного або заднього великогомілкового нерва. У дослідженні Ке J. та співавторів (2017) встановлено, що параметри ШСВП, ВСР та інші параметри клінічних вегетативних розладів можуть слугувати електрофізіологічними маркерами дизавтономії при ХП [89].

1.4 Клінічні особливості моторних симптомів при хворобі Паркінсона

ХП виявляється комбінацією гіпокінезії (зменшеною рухливістю), ригідністю (скутістю м'язів), тремором спокою та постуральною нестійкістю. Для класифікації стадій ХП широко використовується система, запропонована Hoehn та Yahr у 1967 році, яка визначається за моторними симптомами:

1. Однобічні прояви хвороби (обмежені тільки однією стороною тіла).
2. Двобічне ураження без постуральної нестійкості.
3. Помірно виражена постуральна нестійкість, можливість самостійного пересування.
4. Значна втрата рухової активності, потреба в сторонній допомозі для пересування.
5. Пацієнт прикутий до ліжка чи інвалідного візка без можливості пересування самостійно.

Залежно від переважання певних симптомів виділяють такі форми ХП [175, 176]:

1. Змішана (акінетико-ригідно-тремтлива) (60-70% випадків) - характеризується усіма трьома основними симптомами у різних пропорціях.
2. Акінетико-ригідна (15-20% випадків) - виражена гіпокінезія та ригідність, розлади ходи та постуральна нестійкість. Тремор спокою може бути відсутнім або слабо вираженим, але може бути присутнім постуральний тремор.
3. Тремтлива (5-10% випадків) - домінує тремтливий гіперкінез, включаючи тремор спокою та постурально-кінетичний. Характеризується резистентністю до леводопи, повільним перебігом та частішим спадковим фактором.

Важливим є детальне спеціалізоване неврологічне обстеження хворих на ХП, оскільки діагноз ХП базується на клінічних проявах характерних для синдрому паркінсонізму.

А. Акінезія (гіпокінезія) – зниження спонтанної рухової активності у хворого – на початкових етапах спостерігається уповільненість (брадикінезія) та бідність довільних рухів (олігокінезія).

Клінічно гіпокінезія може виявлятися при довільних рухах [177]:

- хворий застигає у різних позах, іноді нагадуючи манекен;
- виникають труднощі при початку руху та зміні положення тіла. Якщо гіпокінезія виражена, пацієнт може здійснювати кілька спроб перед тим, як успішно виконати рух;
- розвивається гіпомімія, відсутня емоційне забарвлення на обличчі, хворий рідко моргає (симптом Марі);
- мова стає тихою, монотонною, маломодульованою, поступово згасаючою, через тремор голосових зв'язок мова може набувати «тремтячого» характеру;
- характерним є розвиток порушень фонації (дисфонія), у виражених випадках мова стає шепітною. Деякі пацієнти за наявності або відсутності порушень фонації самостійно регулюють дозу лево-вмісних препаратів;
- під час ходьби відсутні співдружні рухи (ахейрокінез), при геміпаркінсонізмі - на одному боці.

Виділяють п'ять чинників, які потенційно сприяють погіршенню проявів олігобрадикінезії при ХП. Це м'язова слабкість, ригідність, тремор, мінливість рухів та уповільнення мислення.

Б. М'язова ригідність

М'язова ригідність – пластичне підвищення м'язового тону – має такі особливості [177]:

- характеризується підвищенням м'язового тону вже в початковій фазі руху та зберігається до кінця руху, зумовлена одночасним скороченням м'язів-

антагоністів та агоністів. Характерним є наростання ступеня ригідності руху ще до початку руху. Описана м'язова ригідність визначається як пластичний м'язовий гіпертонус, або екстрапірамідна ригідність;

- феномен Негро – симптом зубчастого колеса: відчуття уривчастості, ступінчатості опору м'язів на тлі пластичного гіпертонусу;
- симптом «повітряної подушки»: після підняття голови хворого над подушкою вона залишається деякий час у цьому положенні;
- поза «згиначей»: через підвищений м'язовий тонус голова опущена, руки та ноги підігнуті в ліктьових та колінних суглобах;
- при виконанні тесту маятникоподібного хитання ніг - припинення хитання відразу після виконання тесту.

Для виявлення ригідності на ранніх стадіях захворювання, коли вона слабо виражена, можна скористатися наступними тестами:

1. Прийом Нойка-Ганева: Лікар виконує пасивні згинально-розгинальні рухи у променево-зап'ястковому суглобі пацієнта, який лежить. Пацієнта просять повільно піднімати ногу на стороні дослідження. Якщо є прихований пластичний тонус, лікар відчуває збільшення опору в досліджуваній кінцівці.

2. Симптом Форманна: збільшення пластично підвищеного м'язового тонусу досліджують у руках пацієнта в позі Ромберга із заплющеними очима.

3. Пластичне підвищення м'язового тонусу: зафіксоване підвищення тонусу після повторних рухів досліджуваної кінцівки.

4. Тест «струшування за плечі»: пацієнта просять прийняти вертикальне положення, а лікар кладе долоні на його плечі, здійснюючи швидкі поперемінні обертові напівоберти тулуба навколо вертикальної осі. Цей тест чутливий для оцінки ступеня м'язової ригідності та гіпотонії, дозволяючи визначити симетрію м'язово-тонічних змін.

В. Тремор

При ХП клінічно реєструються різні види тремору, у тому числі, тремор спокою та постуральний тремор. Специфічним для ХП є тремор спокою, який має наступні особливості [177]:

- частота тремору становить 4-6 Гц;
- зазвичай починається з одного боку з дистальних відділів руки;
- у кисті спостерігаються різноспрямовані рухи великого пальця та інших пальців китиці створюють своєрідну картину "скочування пігулок" або "рахунку монет";
- у типових випадках тремор спокою пропадає під час довільних рухів і зникає уві сні;
- при прогресуванні хвороби тремор послідовно поширюється з кисті на передпліччя, плече (променево-зап'ястковий, ліктьовий, плечовий суглоби), у подальшому в цей процес може залучатися однойменна нога. Тремтіння в нозі можна спостерігати, коли хворий сидить у незручній позі, під час ходьби тремор зникає;
- у деяких випадках при генералізації тремору в тремтіння залучаються м'язи шиї та обличчя, що супроводжується тремтінням голови, нижньої щелепи, губ, язика.

При ХП клінічно реєструються різні види тремору, у тому числі, тремор спокою та постуральний тремор. Проте існують складнощі у клінічній інтерпретації видів тремору у хворих на ХП. Фахівцями визнано перспективним вивчення можливості електрофізіологічних методів об'єктивізувати параметри тремору та вибрати такі, що є найбільш значущими з погляду патогенетичних особливостей різних типів тремтіння. Поверхнева електроміографія (ЕМГ) дозволяє отримати найповнішу інформацію про параметри тремору.

Г. Постуральні порушення

Постуральні порушення проявляються порушеннями пози, статички та ходи. Вони обумовлені гіпокінезією, м'язовою ригідністю, дисфункцією постурального тонуусу та рефлексів, клінічно виявляються в наступному [177]:

- хворому важко утримувати центр тяжкості тіла в площі опори;
- виникає феномен пропульсії, ретропульсії, латеропульсії: раптовий спонтанний або викликаний зовнішнім поштовхом перехід до швидкої ходьби вперед, назад або убік. При цьому тіло пацієнта нахилено у бік руху та може випереджати рух ніг, що супроводжується падінням хворого;
- симптом "топтання": після вставання зі стільця або ліжка хворий не може відразу розпочати рух, і протягом деякого часу тупцює на одному місці. Почавши рух, він робить дрібні кроки (мікробазія) і човгає ногами по підлозі. Щоб змінити напрямок руху, хворий повинен зупинитися, тупцюючи на місці, і лише поступово змінює напрямок, починаючи рух. При поворотах можливе падіння хворого.

1.5 Нейрофізіологічні параметри моторної кори при хворобі Паркінсона та транскраніальної магнітної стимуляції

Доведено, що у пацієнтів з ХП реєструється широкий спектр порушень нейрофізіологічних параметрів в первинній моторній корі. Перспективною вважають об'єктивізацію результатів лікування завдяки використанню діагностичних нейрофізіологічних методів.

ТМС, як метод діагностики, дозволяє оцінити нейрофізіологічні параметри структур центральної нервової системи, а саме, збудливість кори – завдяки використанню параметрів порога викликаного моторного потенціалу, гальмівні процеси – за оцінкою тривалості кортикального періоду мовчання та коротколатентного внутрішньокіркового інгібування, пластичність нервової системи – за допомогою відповіді на парну асоціативну стимуляцію [92, 94].

Kolmancic K. (2019) в своїх дослідженнях підтверджує зміну збудливості та пластичності сенсомоторної кори головного мозку вже на ранніх стадіях ХП: виявляють межгемісферний дисбаланс та асиметрію параметрів викликаної моторної відповіді та періоду мовчання в залежності від статі пацієнта [94]. Стійкі зміни тривалості періоду мовчання кори головного мозку та реакція на парну асоціативну стимуляцію при ХП відображають динамічні впливи на моторну кору, які пов'язані з прогресуванням моторних симптомів [92, 93, 94]. Kolmancic K. і співавтори (2019) зазначає, що параметри викликаної моторної відповіді та тривалості періоду мовчання можуть бути корисними об'єктивними маркерами раннього прогресування захворювання, які можна використовувати для виявлення ефективності хвороба-модифікуючої терапії [94].

1.6 Фармакотерапія хвороби Паркінсона

Рання діагностика та своєчасно призначена адекватна терапія при ХП дозволяють не тільки зменшити вираженість симптомів захворювання, а й підвищити якість життя та зберегти пацієнтові якомога довшу соціальну активність [6, 13, 14, 136, 175, 176].

Сучасні принципи лікування пацієнтів із ХП включають у себе три напрямки [6, 13, 14, 136]:

- нейропротекторну терапію, мета якої полягає в уповільненні або зупинці дегенерації нейронів головного мозку та відновленні функціонування уражених відділів центральної нервової системи;
- симптоматичну і патогенетичну терапію, спрямовану на зменшення вираженості основних симптомів захворювання шляхом корекції нейрохімічного та нейрофізіологічного дисбалансу;
- фізичну і соціально-психологічну реабілітацію.

Ведення пацієнтів із ХП має свої особливості, такі як складний режим прийому ліків, комбіноване застосування різних лікарських засобів, титрування

доз при введенні нового препарату, можливі зміни схеми терапії в залежності від клінічної ефективності або побічних явищ, наявність афективних розладів (тривога, депресія, апатія), когнітивні порушення [76, 77].

Основними лікарськими засобами при ХП є [175, 176]:

- препарати леводопи;
- агоністи дофамінових рецепторів;
- інгібітори моноаміноксидази типу В;
- інгібітори катехол-О-метилтрансферази;
- амантадин - блокатор NMDA-рецепторів.

1.7 Немедикаментозне лікування хвороби Паркінсона

Останнім часом, у клінічній практиці при лікуванні ХП активно застосовується метод ТМС. Метод має великий терапевтичний потенціал, оскільки ефективно впливає на моторні та немоторні симптоми ХП, причому з меншою кількістю побічних ефектів порівняно з фармакотерапією [29, 38, 39, 107, 140, 165].

В сучасних наукових публікаціях описані результати наукових досліджень, де ТМС була використана для аналізу фізіології моторної кори головного мозку людини [97, 98]. Ці дослідження надають певний оптимізм, щодо можливості поліпшення рухових симптомів та депресії у хворих на ХП за допомогою ТМС [87, 97, 98].

Навіть при активному розвитку ТМС як немедикаментозного методу лікування ХП, в сучасних наукових публікаціях все ще існують протиріччя щодо ефективності терапевтичної ТМС у зменшенні проявів моторних і немоторних симптомів ХП.

Відомо, що ТМС може викликати нейрональну пластичність, модулюючи нейрональні зв'язки у головному мозку людини [117]. За даними мета-аналізу 23 досліджень із загальним числом 646 пацієнтів з ХП була

показана наявність достовірних коротко- і довгострокових ефектів ТМС на поліпшення моторних проявів ХП [107, 140, 165].

Аналіз результатів різних протоколів ТМС свідчить, що використання високочастотної ТМС суттєво поліпшує моторну функцію у порівнянні з низькочастотною ТМС [107, 140, 165]. Зокрема, високочастотна ТМС з білатеральним цільовим точковим впливом на первинну моторну кору (M1) є ефективнішим протоколом лікування, ніж високочастотна ТМС з однобічним впливом на зону M1 [107, 140, 165]. Деякі дослідники вказують, що ефективність ТМС залежить не стільки від частоти магнітної стимуляції, скільки від кількості сеансів ТМС та загальної кількості магнітних імпульсів [107, 140, 165, 167, 168]. У той же час, відповідно до Matsumoto H. (2017), найбільш ефективним методом для поліпшення моторних симптомів є стимуляція первинної моторної кори з частотою 5 Гц, що сприяє підвищенню збудливості даної зони, а також ділянки базальних гангліїв головного мозку [117].

Систематичний мета-аналіз 21-го дослідження із застосуванням ТМС та стандартного лікування при ХП, проведений Wagle Shukla A. та співавторами (2016), підтверджує значуще поліпшення оцінки за шкалою UPDRS у пацієнтів з ХП (на 4-6,5 балів) у групи із застосуванням рТМС в порівнянні з групою стандартного лікування [161]. Однак незважаючи на те, що поліпшення оцінки за шкалою UPDRS після курсу ТМС є доведеним фактом, залишається спірною та суперечливою наявність відмінності ефективності рТМС в залежності від частоти стимуляції цільових ділянок головного мозку. Аналіз даних літератури не виявив достовірної різниці після застосування низько- або високочастотних протоколів ТМС: оцінка за шкалою UPDRS покращилася на 3,3 бала та на 3,9 балів відповідно [161]. Також показано, що немедикаментозне лікування ТМС має достовірний клінічний короткостроковий ефект (відразу після закінчення курсу) у вигляді поліпшення оцінки за шкалою UPDRS у пацієнтів з ХП в порівнянні з групою стандартного лікування [161, 162]. Таким чином,

незважаючи на суперечливі результати аналізу літератури, терапія ТМС може розглядатися в якості додаткової терапії у лікуванні ХП для поліпшення моторних симптомів від легкого до помірного ступеня.

Порушення ходи (застигання) є одним з найбільш виснажливих симптомів при ХП, що приводить до підвищеного ризику падінь та зниження якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. У разі наявності порушень ходи ефективність ліків від ХП часто є обмеженою, оскільки синдром є стійким до дії дофаміновмісних препаратів. Високочастотна ТМС, особливо проведена з двох сторін по моторних кортикальних ділянках (M1), має позитивний вплив на моторні симптоми у пацієнтів з ХП [107, 140, 165, 167, 168]. Однак лише в кількох дослідженнях описано вплив рТМС на порушення ходи, зокрема вираженість «застигання» при ХП. Дослідження останніх років показали, що дисфункція префронтальної моторної кори сприяє виникненню порушень ходи [46]. Dagan M. та співавтори (2017) досліджували вплив ТМС на префронтальну кору у пацієнтів з пізньою стадією ХП протягом 16 тижнів у групі пацієнтів з терапевтичною ТМС і групою плацебо, в результаті чого доведено, що оцінка за шкалою порушень ходи, моторної частини UPDRS і варіабельність ходи значно покращилися після курсу терапевтичною ТМС, але не після плацебо-курсу [46]. Суб'єктивна оцінка ступеня тяжкості порушень ходи та когнітивних розладів терапевтичною не покращилася в обох групах [46]. Ці початкові дані підтверджують причинно-наслідкову роль моторної кори у порушеннях ходи у пацієнтів з ХП.

Стрімкий розвиток та збільшена доступність методів нейромодуляції призвели до проведення численних досліджень, спрямованих на вивчення їх клінічної ефективності. В наш час ТМС з використанням високочастотних протоколів широко використовується для лікування депресії, яка не реагує на фармакотерапію. Завдяки схожості в нейроанатомії та нейрофізіології регуляторно-виконавчих та афективних процесів головного мозку, ТМС також може бути ефективною у зменшенні вираженості немоторних симптомів ХП

(розладів настрою та когнітивних порушень), пов'язаних з дорзолатеральною передньою корою (DLPFC) [132].

Передбачається, що депресія у пацієнтів із ХП має деякі особливості порівняно з депресією у пацієнтів, які не мають цього захворювання, та відзначається високим рівнем тривожності. Крім того, дратівливість, дисфорія, песимізм та суїцидальне мислення є більш поширеними симптомами депресії у хворих на ХП, тоді як почуття провини, самобичування та суїцидальні спроби відзначаються рідше [25, 26, 77].

Як альтернативу лікарській терапії депресії, Ben-Shachar D. та співавтори (1997) вперше запропонували ТМС в якості можливого терапевтичного інструменту при депресії. Було показано, що під впливом сеансу високочастотної ТМС відбуваються закономірні зміни рівня моноамінів в мозку щурів [16]. Згодом було проведено велику кількість досліджень, які показали ефективність ТМС в лікуванні депресивних порушень при ХП. Доведено, що ТМС ділянки лівої DLPFC або білатерально первинної моторної кори (M1) у багатьох випадках виявляє антидепресантоподібні ефекти, що перевершують плацебо та є еквівалентними стандартному психофармакологічному лікуванню [95, 109, 132].

Наявність когнітивних розладів, що проявляються вже на ранніх стадіях ХП, суттєво підвищує ризик розвитку деменції. Когнітивний дефіцит є пов'язаним із функціональними порушеннями в дорзолатеральній частині префронтальної кори (DLPFC), тому застосування ТМС цієї області може бути ефективним методом лікування [156]. Trung J. та співавтори (2019) вказує на те, що стимуляція лівої DLPFC приводить до значного поліпшення клінічних та нейрофізіологічних параметрів всіх доменів когнітивних функцій протягом, як мінімум 1 місяця після курсу ТМС з 6 сеансів в режимі «тета-берст» [156]. У той же час, в іншому дослідженні визначено, що ТМС в зоні DLPFC не виявляє достовірного позитивного впливу на когнітивні здібності та рухову функцію пацієнтів з депресією при ХП [79]. Таким чином, щодо можливості

використання ТМС для полегшення когнітивних порушень, пов'язаних з ХП, наведено деякі позитивні результати, однак остаточні висновки ще належить зробити [132].

Група європейських експертів опублікувала рекомендації з терапевтичної ефективності рТМС, де вказано, що докази рівня В (ймовірна ефективність) були досягнуті для високочастотної ТМС двосторонніх областей М1 або лівої DLPFC для поліпшення рухових порушень або депресії, відповідно, при ХП [Lefaucheur J., 2020].

Резюме

Таким чином, дані літератури щодо ефективності терапевтичної ТМС у хворих на ХП є позитивними, але суперечливими. Тому актуальним є подальше вивчення ефективності ТМС не тільки на моторні симптоми, але й на немоторні прояви ХП, а також вивчення динаміки нейрофізіологічних показників в кореляції з клінічними проявами захворювання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Дослідження було проведено на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). Дизайн дослідження отримав погодження від Комісії з питань біоетики за протоколом № 11 від 27 листопада 2020 р. та протоколом № 1 від 11 січня 2024 р. Комісія зробила висновок про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також до чинного законодавства України.

Дослідження проведено за участю 120 осіб віком від 45 до 74 років. Основну групу склали 90 хворих на ХП II стадії за Хен-Яром, серед них 51 жінка і 39 чоловіків віком від 49 до 74 років (середній вік – $66,22 \pm 8,07$ років). Середня тривалість захворювання склала $3,69 \pm 2,19$ років. До контрольної групи включено 30 осіб без ознак екстрапірамідної патології (середній вік – $63,22 \pm 5,54$ роки). Усі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Діагноз ХП встановлено згідно критеріїв банку Мозку Британського товариства ХП і клінічної настанови № 00798, рекомендованої МОЗ України від 08.08.2018 р. (<https://guidelines.moz.gov.ua/login?next=%2Fdocuments>) та сформульовано відповідно до класу G20 (Екстрапірамідні та інші рухові порушення) МКХ-Х. Стадійність ХП визначалася за класифікацією Хен-Яра (1967 р.).

Критерії включення у дослідження:

- хворі на ХП II стадії;
- підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- хворі на ХП I, III-V стадії;
- хворі з іншими екстрапірамідними розладами;
- наявність епілептиформної активності при ЕЕГ-дослідженні;
- гострі запальні захворювання;
- хронічні запальні захворювання у стадії загострення;
- аутоімунні захворювання;
- онкологічні захворювання;
- психічні захворювання;
- декомпенсована стадія соматичної патології.

Усі пацієнти, які погодилися взяти участь у дослідженні, підписали інформовану добровільну згоду та були поінформовані про ймовірність отримання плацебо-лікування методом ТМС. Дослідження проводилося відповідно до стандартів комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, а також Гельсінською декларацією 1975 року та її переглянутим варіантом 2008 року.

Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

Основні прояви ХП у вигляді рухових порушень виявляли при опитуванні хворих та неврологічному огляді. Хворі, які брали участь у нашому дослідженні, надавали скарги на наявність уповільненості рухів – 83,34% хворих, тремору – 87,00%, скутості у м'язах – 73,33%. Наявність порушення та зміну почерку відзначали 81,11% пацієнтів, утруднення при вставанні з положення сидячи – 38,89%, утруднення при ходьбі та підтримання рівноваги – 45,56%, застигання при ходьбі – 35,56%. Обмеження звичної активності та хобі через вплив рухових симптомів ХП відзначали 65,56% хворих, у тому числі при одяганні – 58,89%, при гігієнічних процедурах – 55,56%, утруднення при приготуванні їжі – 52,22% та уповільненість жування та ковтання – 44,44% хворих.

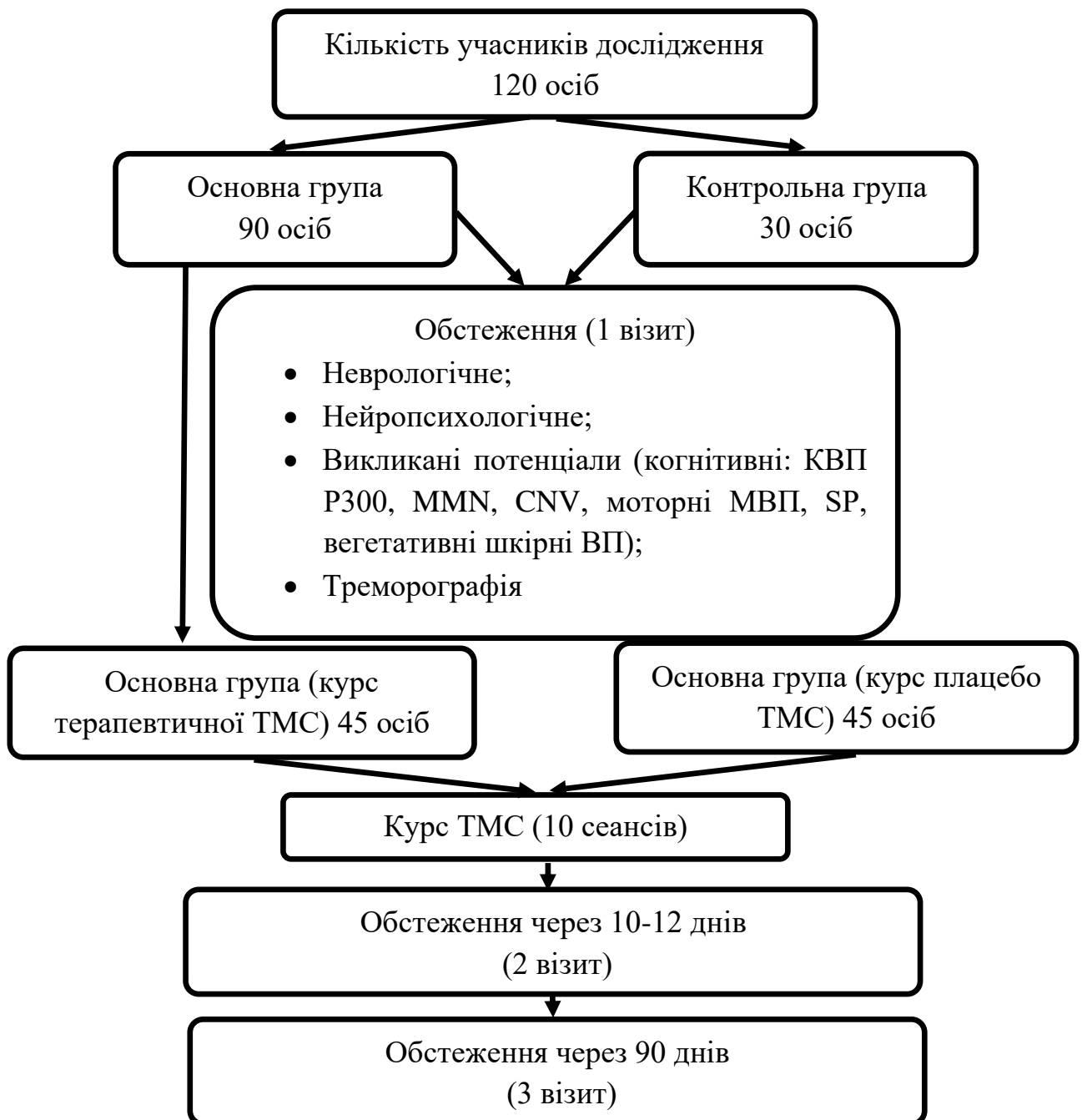


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Окрім скарг на рухові порушення, пацієнти також пред'являли скарги на нерухові розлади: втомлюваність від звичної активності – 80,00%, тривожність – 78,89%, знижений настрій – 73,34%, апатичність – 61,11%, зниження пам'яті – 64,45%, концентрації уваги – 55,56%, часті нічні пробудження – 76,67%, денну сонливість – 60,00%, часті (імперативні) позови на сечовипускання – 58,89%, часті сечовипускання вночі – 52,23% та запори – 61,12% хворих. Рідше

хворі скаржилися на відчуття запаморочення – 44,44%, посилене слиновиділення – 33,34%.

У дослідження були включені пацієнти із ХП II стадії (із двобічними руховими симптомами), в яких у дебюті захворювання спостерігалось переважання рухової симптоматики праворуч у 71 пацієнтів та ліворуч у 19 хворих. При неврологічному обстеженні в усіх хворих на ХП II стадії виявляли брадикінезію при пробі у м'язах правої верхньої кінцівки та у 98,89% пацієнтів – у м'язах лівої верхньої кінцівки. В усіх пацієнтів м'язова ригідність за пластичним типом була у м'язах верхніх кінцівок та у 98,89% пацієнтів – у нижніх кінцівках; асиметрія м'язової ригідності у вигляді переважання у правих кінцівках – у 78,89%, у лівих кінцівках – 21,11% хворих. Тремор спокою визначався у 98,89% пацієнтів, у тому числі його переважання у правих кінцівках – у 75,56%, у лівих кінцівках – 24,44%. Порухення статури (скутість та згорбленість) спостерігались у 97,78% хворих, порушення при пробі з вставанням з крісла без допомоги рук – у 95,56%, порушення ходи – у 81,11%, застигання при ходьбі – 60,00%, порушення мовлення у вигляді зниження модуляції, дикції та гучності голосу – у 62,22%, зниження мімічної експресії – у 90,00% пацієнтів.

Загальна оцінка за шкалою MDS UPDRS у хворих на ХП II стадії склала 76.00 (70.00; 83.00) бали; оцінка за частиною I (немоторні прояви, які впливають на повсякденне життя) – 15.00 (13.00; 19.00) бали, за частиною II (моторні аспекти, які впливають на повсякденне життя) – 13.00 (9.00; 15.00) бали, за частиною III (об'єктивна оцінка моторних функцій) – 49.00 (46.00; 52.00) бали, за частиною III домінантної сторони рухових симптомів – 13.00 (11.00; 14.00) балів, за частиною III субдомінантної сторони рухових симптомів – 11.00 (10.00; 12.00) балів.

Також було проведено оцінювання рухових симптомів за шкалою SCOPA Motor із загальним балом – 13,00 (12,00; 16,00). Був проведений аналіз залежності бальної оцінки від тривалості захворювання у хворих на ХП II

стадії, проте, не виявлено достовірної різниці між отриманими даними (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Бальна оцінка за шкалами оцінки рухових функцій у хворих на ХП II стадії залежно від віку хворих

Шкала	Тривалість захворювання			p*
	до 2 років ¹ , n=34	від 2 до 5 років ² , n=39	більше 5 років ³ , n=17	
Шкала SCOPA Motor	13,00 (12,00; 15,00)	13,00 (9,00; 17,00)	11,00 (9,00; 14,00)	0,34
MDS UPDRS Частина 1	16,00 (13,00; 19,00)	14,00 (13,00; 18,00)	15,00 (9,00; 19,00)	0,35
MDS UPDRS Частина 2	13,00 (10,00; 15,00)	13,00 (9,00; 14,00)	12,50 (6,00; 15,00)	0,64
MDS UPDRS Частина 3	49,00 (45,00; 53,00)	48,00 (47,00; 52,00)	48,00 (46,00;50,00)	0,91
MDS UPDRS Загальна	76,00 (70,00; 86,00)	76,00 (72,00; 83,00)	76,50 (62,00;81,00)	0,70

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса.

2.2 Методи дослідження

У ході клінічного дослідження вивчали скарги пацієнтів, розглядали їх медичний та життєвий анамнез, а також враховували рівень освіти. Проводили оцінку неврологічних симптомів та нейропсихологічне тестування, проводилося МРТ головного мозку для виключення інших неврологічних захворювань та подальшої верифікації клінічного діагнозу ХП.

Включення хворого в дослідження проводилось після оцінки соматичного та неврологічного статусів, нейропсихологічного тестування, проведення МРТ головного мозку з наступною верифікацією клінічного діагнозу. Усі пацієнти приймали базове патогенетичне фармакотерапевтичне лікування, яке включало

препарати леводопа/карбидопа та/або праміпексол у терапевтичних дозах. Доза препаратів була скорегована за 1 місяць до включення пацієнта у дослідження.

Вивчення неврологічного статусу проводилось шляхом дослідження симптомів, які свідчили про наявність брадикінезії, м'язової ригідності та/або тремору спокою та обстеження стану когнітивних функцій, психоемоційної сфери.

Вираженість ХП оцінювали за допомогою уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона міжнародної спільноти розладів рухів MDS UPDRS. Шкала MDS UPDRS складається із 4 субшкал, а саме субшкали I – оцінює немоторні аспекти повсякденного життя (13 питань), субшкали II – моторні аспекти повсякденного життя (13 питань), субшкали III – дослідження рухових функцій (18 питань), субшкали IV – моторні ускладнення (6 питань) з можливою оцінкою від 0 до 4 балів у кожному питанні.

Вираженість рухових симптомів оцінювали за шкалою SCOPA Motor function (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor function), яка складається з 3 субшкал (21 питання), а саме субшкали оцінки рухових симптомів, що складається із 10 питань, субшкали оцінки впливу рухових симптомів на повсякденну активність (7 питань) та субшкали оцінки рухових ускладнень (4 питання) з можливою оцінкою від 0 до 3 балів у кожному питанні.

Психоемоційний стан хворих оцінювали за допомогою шкали тривожності Спілбергера-Ханіна (State-Trate Anxiety Inventory - STAI). Ця шкала дозволила оцінити реактивну (ситуативну) тривожність (PT) – стан пацієнта у поточний момент, а також особистісну тривожність (OT) – стійку характеристику особистості. Шкала Спілбергера-Ханіна складається з 40 питань, що розділені на дві субшкали: субшкалу реактивної тривожності (20 питань) та субшкалу особистісної тривожності (20 питань) із можливою оцінкою від 1 до 4 балів на запитання. При інтерпретації результатів шкали Спілбергера-Ханіна оцінка до 30 балів відповідає низькій тривожності; 31–44

бали – помірній; 45 і більше – високій. Для оцінки депресивних розладів використовували шкалу депресії Бека (Beck Depression Inventory - BDI), яка складається з 21 питання, при інтерпретації результатів оцінка від 0 до 9 балів відповідає відсутності депресивних розладів, 10-15 балів – легким депресивним розладам (субдепресії), 16-19 балів – помірним депресивним розладам, 20-29 балів – вираженим депресивним розладам та 30-63 балів – тяжким депресивним розладам. Також використовували Госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), яка розділена на 2 субшкали: субшкала тривоги (7 питань) та субшкала депресії (7 питань). При інтерпретації кожної субшкали оцінка від 0 до 7 балів відповідає відсутності достовірно виражених симптомів тривоги/депресії, від 8 до 10 балів – субклінічно виражена тривога/депресія та 11 балів і вище – клінічно виражена тривога або депресія.

Порушення сну оцінювали комплексно за декількома шкалами. Піттсбурзький опитувальник індексу якості сну Піттсбурга (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI) складається з 21 питання з можливою оцінкою від 0 до 3 балів у кожному, при цьому менший бал відповідає більш здоровому сну. Опитувальник денної сонливості Епворта, що складається з 8 питань з можливою оцінкою від 0 до 3 балів. Шкала прогнозування наслідків порушення сну SCOPA-Sleep (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Sleep) складається з 4 субшкал: субшкала застосування снодійних засобів (2 питання), субшкала якості нічного сну (6 питань) та субшкала денної сонливості (6 питань) із можливою оцінкою від 0 до 3 балів у кожному питанні (ніколи/інколи/іноді/часто).

У клінічній картині ХП характерними є і прояви дисфункції вегетативної нервової системи. Для виявлення ознак вегетативних порушень застосовували опитувальник О. М. Вейна. При інтерпретації результатів, за опитувальником О.М. Вейна, оцінка більше 15 балів свідчить про наявність вегетативної дисфункції, а оцінка менше 15 балів – про її відсутність. Вегетативні симптоми

оцінювали за допомогою шкали SCOPA Autonomic (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic), що складається з 26 питань, поділених на блоки (гастроінтестинальні, кардіоваскулярні, терморегуляторні, сечовидільні та сексуальні питання в субшкалах) з оцінкою від 0 до 3 (ніколи/інколи/іноді/часто).

Для оцінки когнітивних функцій використовували комплекс шкал MMSE (Mini Mental State Examination) та шкалу прогнозування наслідків хвороби Паркінсона – Когнітивні функції (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Cognition - SCOPA COG). При інтерпретації шкали MMSE оцінка від 28 до 30 балів відповідає відсутності когнітивних порушень, від 24 до 27 балів – помірним когнітивним порушенням, від 20 до 23 балів – деменції легкого ступеню, від 11 до 19 балів – деменції помірного ступеню та менше 10 балів – деменції тяжкого ступеню. Шкала SCOPA COG складається із 10 питань, поділених на блоки (оцінка пам'яті та здатності до навчання, концентрації уваги, оцінка виконавчих функцій та оцінка візуально-просторових функцій із максимально можливою оцінкою 43 бали.

Всім пацієнтам було проведено нейрофізіологічне дослідження: викликані потенціали головного мозку, треморографія та реєстрація біоелектричної активності головного мозку.

Для оцінки стану вегетативної нервової системи проводили реєстрацію шкірних симпатичних викликаних потенціалів (ШСВП) на обох верхніх кінцівках. Реєстрація ШСВП здійснювалась за допомогою програмно-апаратного комплексу "Нейрон-спектр 4/ВІМ" (РФ) в комфортних умовах, під час лежання досліджуваного на спині з розплющеними очима.

Електроди для реєстрації були встановлені на долонях, з активним електродом у середині долоні та референтним на другій фаланзі середнього пальця. Перед застосуванням електродів, на шкіру наносили електропровідний гель. Спочатку визначали порогове значення сили струму, яке викликало невелике відхилення від ізоляції. Для пошуку порогової сили струму ШСВП

використовувалась одноразова стимуляція імпульсом зі зростаючою амплітудою від 4 мА та тривалістю 0,1 мс із міжстимульним інтервалом не менше 60 секунд. Усереднювали 3-4 найбільш відтворені відповіді. Аналізували стандартні показники ШСВП, такі як латентний період та амплітуди 1-ої та 2-ої фаз. [М.М. Одинак, С.А. Котельников, Е.Б. Шустов, 1999].

Для оцінки стану когнітивних функцій та виявлення порушень активної та пасивної уваги, стану оперативної пам'яті проведено дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300, MMN та CNV. Для аналізу КВП P300, MMN та CNV використовували відведення F3, F4, C3, C4, P3 та P4.

КВП P300 був досліджений на програмно-апаратному комплексі "Нейрон-спектр 4/ВППМ" (РФ) за допомогою моделі події Odd-ball paradigm. Ця модель передбачала впізнання пацієнтом значущого рідкісного стимулу (тонового клацання з частотою наповнення 2000 Гц) серед частих незначущих слухових стимулів (тонового клацання з частотою наповнення 1000 Гц) з інтенсивністю стимулу 80-90 дБ та тривалістю 50 мс. Стимули подавались бінаурально і виникали у псевдо-випадковій послідовності з ймовірністю появи 30% для значимих та 70% для незначимих стимулів. Під час дослідження усім пацієнтам було пояснено, що вони повинні рахувати звуки вищого тону (2000 Гц). Кожен пацієнт виконував це завдання "про себе", підтримуючи високий рівень уваги під час проведення дослідження. Дослідження було проведено з використанням 24 каналів за системою «10–20 %» монополярно, із застосуванням референтних аурикулярних електродів А1-А2. Учасник дослідження сидів із закритими очима у стані спокійного неспання. Основні показники для аналізу КВП P300 включали латентний період піку N2, що вказує на упізнання стимулу у скроневої ділянці та латентний період піку P300, що пов'язаний із етапом сприйняття стимулу, а також міжпікову амплітуду N2/P300. Для розрахунку нормативних вікових значень латентного періоду піків КВП P300 використовувалася формула P. Anderer et al.:

Латентний період N2 = вік (у роках) \times 0,37 + 200 мс;

Латентний період P300 = вік (у роках) \times 0,93 + 300 мс.

Дослідження слухового КВП MMN (mismatch negativity) проводилось на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ) в умовах відволікання уваги (пасивна увага) та пред'явлення хворому тонового клацання у вигляді стандартних (незначимих із частотою наповнення 1000 Гц) та девіантних (значимих – 1100 Гц) стимулів з інтенсивністю стимулу 80-90 дБ, тривалістю 50 мс. Стимули подавались бінаурально і виникали у псевдо-випадковій послідовності з ймовірністю появи 30% для значимих та 70% для незначимих стимулів. Пік MMN виділяється як найбільша по амплітуді хвиля у проміжку від 100 до 250 мс на отриманій кривій, яка є результатом графічного віднімання кривих із девіантними та стандартними стимулами. Генерація MMN пояснюється формуванням «сліду» у пам'яті стандартними стимулами, а при появі стимулу, який відрізняється за будь-якою характеристикою, виникає автоматичне розпізнавання різниці, та виникає пік MMN [56]. Основними показниками для аналізу КВП MMN були: латентний період піків N2 і MMN, амплітуда компоненту N2 та MMN, тривалість піку N2-MMN та амплітуда N2/MMN. Метод КВП MMN дозволяє визначити рівень здатності до розпізнавання значимих стимулів в умовах відволікання уваги.

Дослідження слухового КВП CNV (contingent negative variation) проводилось на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ) в умовах відволікання уваги та пред'явлення хворому тонового клацання у вигляді стандартних (незначимих із частотою наповнення 1000 Гц) та девіантних (значимих – 2000 Гц) стимулів з інтенсивністю стимулу 80-90 дБ, тривалістю 50 мс. Стимули подавались бінаурально і виникали у псевдо-випадковій послідовності з ймовірністю появи 30% для значимих та 70% для незначимих стимулів. Попередньо хворих інформували про необхідність натискання кнопки на пульті при пред'явленні звуків більш високого тону (2000 Гц). Пік CNV виділяється як найбільша за амплітудою хвиля у проміжку від

100 до 250 мс на результуючій кривій, яка є результатом графічного віднімання кривих із девіантними та стандартними стимулами. Також була розрахована доля вірних (значимі стимули) та невірних (незначимі стимули) натискань кнопки на пульті серед загальної кількості пред'явлених стимулів.

Для оцінки стану пірамідної системи було проведено дослідження моторного викликаного потенціалу (МВП) із визначенням здатності до збудження (латентність, амплітуда та тривалість МВП) та гальмування (латентність періоду мовчання) моторної кори головного мозку.

Враховуючи наявність асиметрії рухових симптомів згідно з клінічним обстеженням хворих на ХП II стадії, домінантною стороною вважали дебютну сторону або сторону з більш вираженими руховими симптомами, субдомінантною стороною вважали контралатеральну. Для урахування домінантності сторони рухових симптомів при аналізі результатів нейрофізіологічного дослідження МВП моторної кори була проведена ротація даних. Тому, клінічні симптоми домінантної сторони рухових симптомів відповідають результатам нейрофізіологічного дослідження МВП моторної кори іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів, а симптоми субдомінантної сторони рухових симптомів відповідають параметрам МВП моторної кори іпсилатеральної до субдомінантної сторони рухових симптомів (рис. 2.2).

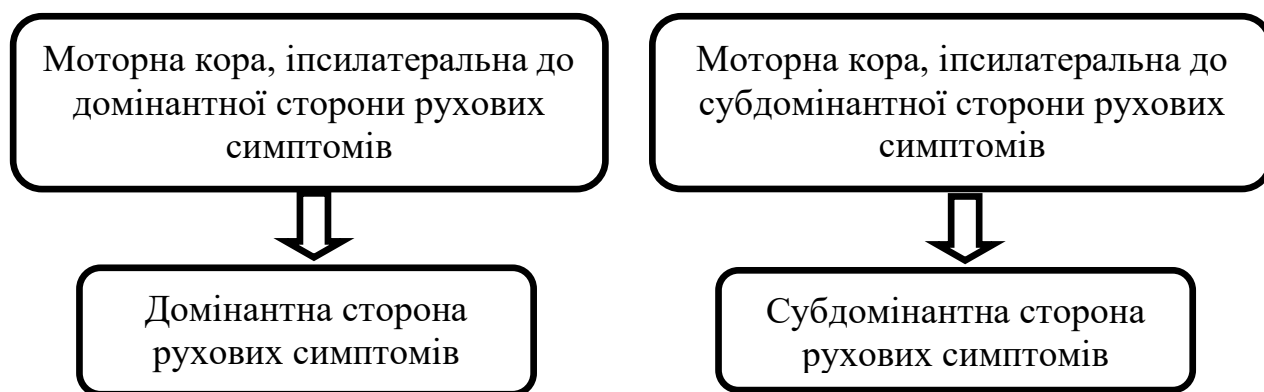


Рисунок 2.2 – Схема аналізу нейрофізіологічних параметрів моторної кори з урахуванням домінантної та субдомінантної сторони рухових симптомів.

Для оцінки параметрів моторного викликаного потенціалу (МВП), з реєстрацією м'язової відповіді у м. *Abductor pollicis brevis* білатерально, використовували програмно-апаратний комплекс нейроміографу Нейрон-Спектр/4ВМП із розширеним транскраніальним магнітним стимулятором Нейро МС/Д. Досліджували латентність, амплітуду та тривалість МВП після проведення 4 проб з поступовим підвищенням індукції магнітного поля (1,1 Тл - 50%, 1,32 Тл - 60%, 1,54 Тл - 70% та 1,76 Тл - 80%) від максимально можливої (2,2 Тл - 100%). Латентний період МВП визначається як час (у мс) від початку стимуляції моторних зон до моменту виникнення ВМП у відповідному м'язі. Амплітуда МВП (мВ) визначається, як відхилення від ізолінії позитивного піку до негативного піку потенціалу. Тривалість МВП (мс) визначається початком відхилення моторного потенціалу до його повернення на ізолінію. Дослідження латентності періоду мовчання (ПМ) МВП проводилося шляхом реєстрації МВП з дрібних м'язів кисті та тривалості ПМ на фоні легкої м'язової напруги (фасилітації). Обчислювали індекс моторного контролю (ІМК), що характеризував ступінь приросту тривалості періоду мовчання при збільшенні індукції магнітного стимулу (1,1 Тл - 50% та 1,76 Тл - 80%).

Для оцінки тяжкості клінічних симптомів використовували бальну оцінку за шкалою UPDRS частини III. Для визначення латералізації клінічних симптомів окремо розраховували бальну оцінку шкали UPDRS частини III на домінантній та субдомінантній стороні. Окремо проводили розрахунок параметрів МВП для моторної кори іпсилатеральної домінантної та субдомінантної сторін моторних симптомів.

Дослідження тремору проводили з використанням методу поверхневої електроміографії, який реєструє ритмічні потенціали, які генеруються м'язами у процесі скорочення. Тремолографія була проведена з використанням програмно-апаратного комплексу «Нейрон-спектр 4/ВППМ» (РФ). Тремор у пацієнтів з ХП II стадії реєстрували у стані спокою з використанням 8

електродів (4 активних та 4 референтних) розташованих на м'язах флексорах та екстензорах передпліччя праворуч та ліворуч. Протокол треморографії включав у себе пробу в стані спокою для реєстрації тремору спокою, пробу з утриманням верхніх кінцівок перед собою для реєстрації постурального тремору, координаторну пальце-носову пробу для реєстрації кінетичного тремору та пробу із утримуванням стандартного грузу (500 г) для реєстрації зміни тремору спокою залежно від навантаження. В усіх пробах аналізували параметри частоти та амплітуди тремору 4 досліджуваних м'язів. Амплітуду тремору вимірювали у мкВ. Тремор частотою від 3,0 до 6,5 Гц інтерпретували як тремор спокою, частотою від 6,5 до 14 Гц – як постуральний тремор, тремор частотою від 3,0 до 14,0 Гц, який виникав при координаційній пробі – як кінетичний тремор.

Проведено нейрофізіологічне дослідження біоелектричної активності (БЕА) головного мозку для оцінки потужності та когерентності ритмів ЕЕГ у осіб основної та контрольної груп, а також для виявлення особливостей БЕА у хворих на ХП II стадії. ЕЕГ дослідження проводилось на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ). ЕЕГ реєстрували у стані спокою пацієнта при закритих очах, використовували 24 електроди, розміщені за міжнародною системою «10–20%» (Fp1/2, F3/4, F7/8, C3/4, P3/4, O1/2, T3/4, T5/6, Fpz, Fz, Cz, Pz та Oz) монополярно, з використанням референтних аурікулярних електродів A1–A2. При кількісному аналізі ЕЕГ визначали значення абсолютної спектральної потужності ритмів (АСПР, мкВ²) та відносної спектральної потужності ритмів (ВСПР, %): дельта- δ (0,5-4 Гц), тета- θ (4-8 Гц), альфа- α (8-13 Гц), бета1- β_1 (13-25 Гц), бета2- β_2 (25-35 Гц). Величину когерентності (міжпівкульної та внутрішньопівкульної) обчислювали між усіма 16 відведеннями кіркових ділянок за кожним ритмом ЕЕГ. Когерентність електричних сигналів головного мозку є кількісним показником синхронності залучення різних кіркових зон при їх функціональній взаємодії.

Для немедикаментозного лікування у комплексній терапії ХП був обраний метод ТМС, який має нейромодуючий та нейростимулюючий вплив на клітини головного мозку. Хворим на ХП, які приймали базове патогенетичне медикаментозне лікування згідно клінічного протоколу, призначали курс сеансів з використанням терапевтичної ТМС.

Хворі на ХП на тлі базової фармакотерапії леводопою та агоністами дофамінових рецепторів (АДР), рандомізовані на дві групи по 45 осіб у кожній: 1-а група включала пацієнтів, яким призначено курс терапевтичної ТМС, 2-а група – пацієнти отримували сеанси ТМС у режимі плацебо з імітацією звуків індукції магнітного поля шляхом спеціального режиму програмного забезпечення Нейро МС.Net магнітного стимулятора «Нейро МС/Д», згідно з нормами параграфу №32 Гельсінської декларації 2008 року. Пацієнти не отримували препаратів з психотропною або вегетотропною дією, таких як антидепресанти, транквілізатори та антиконвульсанти, і не мали шкідливих звичок. Усі пацієнти, хворі на ХП, успішно пройшли повний курс ТМС та мали сприятливий профіль переносимості сеансів. У жодного з пацієнтів не було зафіксовано побічних ефектів.

Терапевтичні сеанси ТМС проводилися за допомогою розширеного терапевтичного магнітного стимулятора "Нейро МС/Д" від фірми "Neurosoft" (РФ). Цей стимулятор мав можливість регулювання магнітних імпульсів від 0 до 2,2 Тл. Пацієнтам першої групи, які отримували базисну терапію для ХП, додатково призначався курс із 10 сеансів терапевтичної ТМС. Протокол сеансів включав у себе стимуляцію у зонах С3, С4 та Cz головного мозку, що відповідає проєкції моторної кори за міжнародною системою "10-20%", з частотою імпульсів 5 Гц та загальною кількістю імпульсів 2000 на сеанс. Для зон С3 та С4 тривалість становила 1 хвилину 40 секунд (по 500 імпульсів), а для зони Cz - 3 хвилини 20 секунд (1000 імпульсів). Пацієнти другої групи, також отримуючи базисну терапію для ХП, додатково проходили курс ТМС за протоколом плацебо. Ці сеанси імітували загальну кількість імпульсів 2000 на

сеанс у зонах С3, С4 та Сz головного мозку, тривали 7-10 хвилин та проводилися 1 раз на день (10 сеансів на курс) [53].

Для оцінки ефективності призначення курсу лікування методом ТМС хворим на ХП II стадії проведено комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне та нейрофізіологічне динамічне обстеження. За час динамічного спостереження всі пацієнти були обстежені тричі – на початку лікування методом ТМС (1-й візит), через 10 ± 1 днів (наприкінці сеансів лікувальної ТМС, 2-й візит), та через 90 ± 2 днів після 2-го візиту (3-й візит) за наступною схемою: нейропсихологічне тестування, нейрофізіологічне обстеження (ЕЕГ, КВП Р300, MMN, CNV, ШСВП, треморографія та оцінка параметрів МВП та латентності періоду мовчання МВП).

Отримані результати дослідження були оброблені за допомогою статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., США, No AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Для представлення описової статистики використовували середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$) або медіани та міжквартильний інтервал ($Me (Q1-Q3)$), залежно від розподілу ознаки. Попарне порівняння показників для двох незв'язаних або зв'язаних вибірок проводили за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента. Порівняння показників для трьох незв'язаних вибірок здійснювалося за допомогою непараметричного критерію Краскела-Уолліса з подальшим попарним порівнянням груп виконувалося за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Для порівняння показників трьох зв'язаних вибірок використовувався критерій Фрідмана, з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного T-критерію Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводився за допомогою критерію Спірмена. Слабким вважали зв'язок при $r < 0,25$, помірним - при $r = 0,25-0,75$ та сильним при $r > 0,75$. Напрямок зв'язку вказувався позитивним або негативним знаком коефіцієнту кореляції. Відмінності вважались значимими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОТОРНИХ СИМПТОМІВ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА II СТАДІЇ

3.1 Нейрофізіологічні параметри моторного викликаного потенціалу у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Усім пацієнтам, які взяли участь у нашому дослідженні було проведено нейрофізіологічне обстеження моторних симптомів. Це обстеження складалось із вивчення параметрів латентного періоду, тривалості та амплітуди МВП (процеси збудження моторної кори), латентності періоду мовчання МВП (гальмівні процеси у моторній корі), а також амплітудно-частотних характеристик різних видів тремору.

При аналізі латентного періоду МВП було встановлено, що у хворих на ХП II стадії (основна група) латентний період МВП є достовірно довшим ($p < 0,001$), ніж у осіб без ознак екстрапірамідної патології (контрольна група) в усіх пробах із підвищенням індукції магнітного поля у обох моторних зонах головного мозку (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Параметри МВП у моторній корі в обстежених осіб

МВП	Сторона	Індукція	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
1	2	3	4	5	6
Латентний період	Домінан- тна	1,1 Тл	22,85 (21,70; 23,70)	18,70 (17,70; 19,30)	< 0,001
		1,32 Тл	22,60 (21,60; 23,70)	19,10 (17,60; 19,70)	< 0,001
		1,54 Тл	22,65 (21,50; 23,50)	18,60 (17,80; 19,30)	< 0,001
		1,76 Тл	22,35 (21,40; 23,30)	18,70 (17,80; 19,20)	< 0,001
	Субдо- мінант	1,1 Тл	22,50 (21,60; 24,00)	18,00 (17,50; 19,30)	< 0,001
		1,32 Тл	22,60 (21,90; 23,70)	18,80 (17,30; 19,20)	< 0,001
		1,54 Тл	22,60 (21,40; 23,80)	18,90 (17,30; 19,10)	< 0,001
		1,76 Тл	22,45 (21,40; 23,70)	17,90 (16,00; 19,50)	< 0,001

1	2	3	4	5	6
Амплітуда	Домінан- тна	1,1 Тл	0,58 (0,10; 1,61)	1,18 (0,48; 2,55)	0,02
		1,32 Тл	1,45 (0,47; 3,13)	1,28 (0,67; 2,58)	0,97
		1,54 Тл	2,04 (0,82; 3,52)	1,22 (0,74; 2,57)	0,11
		1,76 Тл	2,38 (0,80; 3,93)	2,77 (1,54; 4,56)	0,25
	Субдоміна- нтна	1,1 Тл	0,80 (0,25; 2,12)	1,12 (0,32; 2,18)	0,38
		1,32 Тл	1,74 (0,51; 3,62)	1,12 (0,48; 2,93)	0,52
		1,54 Тл	2,71 (1,07; 4,08)	2,57 (1,06; 3,78)	0,99
		1,76 Тл	2,69 (1,43; 4,13)	2,26 (1,01; 4,08)	0,94
Тривалість	Домінан- тна	1,1 Тл	12,95 (10,10; 16,50)	11,10 (9,95; 11,90)	< 0,001
		1,32 Тл	15,40 (12,80; 20,80)	10,50 (9,42; 11,60)	< 0,001
		1,54 Тл	17,75 (13,50; 22,50)	11,50 (9,08; 13,00)	< 0,001
		1,76 Тл	19,50 (14,80; 21,90)	11,20 (10,20; 13,10)	< 0,001
	Субдо- мінантна	1,1 Тл	13,05 (10,60; 16,50)	12,10 (8,80; 13,70)	0,14
		1,32 Тл	16,10 (12,90; 19,20)	11,90 (7,50; 15,60)	<0,001
		1,54 Тл	17,80 (14,80; 20,80)	12,30 (8,75; 14,80)	<0,001
		1,76 Тл	20,35 (15,50; 23,30)	11,70 (8,65; 12,90)	<0,001

Примітка. р – за критерієм Манна-Уїтні.

За результатами нашого дослідження, амплітуда МВП у хворих основної групи є достовірно меншою ($p < 0,02$), ніж в осіб контрольної групи лише у пробі із магнітною індукцією 1,1 Тл у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів (див. табл. 3.1).

При аналізі результатів тривалості МВП було встановлено, що цей параметр МВП є достовірно довшим ($p < 0,001$) у моторній корі білатерально в усіх пробах із підвищенням магнітної індукції у хворих на ХП II стадії порівняно із особами групи контролю, окрім проби 1,1 Тл у моторній корі іпсилатеральної до субдомінантної сторони рухових симптомів ($p = 0,14$) (див. табл. 3.1).

При аналізі параметрів МВП були виявлені нейрофізіологічні особливості, які є характерними саме для пацієнтів із ХП II стадії. Так, за дослідженими нейрофізіологічними параметрами збудливості моторної кори, у обстежених хворих основної групи при порівнянні 4-х проб із підвищенням

індукції магнітного стимулу спостерігалось достовірно (за критерієм Фрідмана) зменшення ($p < 0,001$) показника латентного періоду МВП у моторній корі головного мозку іпсилатеральної до домінантної сторони моторних симптомів, проте у моторній корі іпсилатеральної до субдомінантної сторони мала місце лише тенденція до зменшення латентності МВП ($p = 0,08$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Особливості параметрів МВП у моторній корі у хворих на ХП II стадії

Сторона моторної кори		Індукція магнітного поля				p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ¹⁻⁴
		1,1 Тл ¹	1,32 Тл ²	1,54 Тл ³	1,76 Тл ⁴				
Латентність	Домінантна	22,50 (21,60; 24,00)	22,60 (21,90; 23,70)	22,60 (21,40; 23,80)	22,45 (21,40; 23,70)	0,08	0,92	0,21	0,03
	Субдомінантна	22,85 (21,70; 23,70)	22,60 (21,60; 23,70)	22,65 (21,50; 23,50)	22,35 (21,40; 23,30)	0,001	0,01	0,002	0,001
Амплітуда	Домінантна	0,80 (0,25; 2,12)	1,74 (0,51; 3,62)	2,71 (1,07; 4,08)	2,69 (1,43; 4,13)	0,001	0,001	0,001	0,001
	Субдомінантна	0,58 (0,10; 1,61)	1,45 (0,47; 3,13)	2,04 (0,82; 3,52)	2,38 (0,80; 3,93)	0,001	0,001	0,001	0,001
Тривалість	Домінантна	13,05 (10,60; 16,50)	16,10 (12,90; 19,20)	17,80 (14,80; 20,80)	20,35 (15,50; 23,30)	0,001	0,001	0,001	0,001
	Субдомінантна	12,95 (10,10; 16,50)	15,40 (12,80; 20,80)	17,75 (13,50; 22,50)	19,50 (14,80; 21,90)	0,001	0,001	0,001	0,001

Примітка. p – за критерієм Фрідмана, p¹⁻², p¹⁻³, p¹⁻⁴ – за критерієм Вілкоксона.

При попарному порівнянні латентного періоду МВП у хворих на ХП II стадії у пробах із зростанням індукції магнітного стимулу було визначено, що у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони моторних симптомів у парах проб із індукцією стимулу 1,10 Тл - 1,76 Тл спостерігалось достовірно

зниження ($p=0,03$) латентного періоду МВП. Проте при порівнянні даних латентного періоду МВП у пробах з індукцією стимулу 1,10 Тл – 1,32 Тл та 1,10 Тл – 1,54 Тл не було виявлено значущої різниці ($p>0,05$) (див. табл. 3.2). При порівнянні латентного періоду МВП моторної кори іпсилатеральної до субдомінантної сторони, було виявлено достовірне зниження в усіх пробах з індукцією магнітного стимулу ($p<0,01$) (див. табл. 3.2).

При порівнянні параметрів латентного періоду МВП моторні кори іпсилатеральної до доміантної та субдомінантної сторін рухових симптомів не виявлено достовірних відмінностей в усіх парах проб із збільшенням індукції магнітного стимулу (1,1 Тл – $p=0,61$, 1,32 Тл – $p=0,72$, 1,54 Тл – $p=0,86$, 1,76 Тл – $p=0,91$).

У обстежених хворих спостерігалось достовірне збільшення амплітуди МВП за критерієм Фрідмана у моторній корі іпсилатеральної до доміантної ($p<0,001$) та субдомінантної ($p<0,001$) сторони рухових симптомів при пробах зі збільшенням індукції магнітного стимулу (див. табл. 3.2). Проте, при порівнянні амплітуди МВП не встановлено наявності міжпівкульної асиметрії даного параметру в усіх парах проб з індукцією магнітного стимулу (1,1 Тл – $p=0,12$, 1,32 Тл – $p=0,54$, 1,54 Тл – $p=0,20$, 1,76 Тл – $p=0,38$).

Тривалість МВП в обох моторних зонах головного мозку збільшувалась ($p<0,001$) при підвищенні індукції магнітного поля (див. табл.3.2). При порівнянні показників тривалості МВП між моторною корою іпсилатеральною до доміантної та субдомінантної сторін в усіх пробах із збільшенням індукції магнітного імпульсу достовірної різниці між параметрами не виявлено (1.1 Тл – $p=0,86$, 1.32 Тл – $p=0,77$, 1.54 Тл – $p=0,99$, 1.76 Тл – $p=0,26$).

Для співставлення клінічної симптоматики моторних розладів із дослідженими нейрофізіологічними параметрами розраховано коефіцієнт кореляції Спірмена між загальною бальною оцінкою шкали UPDRS, частини III шкали UPDRS та бальною оцінкою частини III шкали UPDRS (окремо для

домінантної та субдомінантної сторони рухових симптомів) та параметрами МВП (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Коефіцієнт кореляції Спірмена між бальною оцінкою шкали UPDRS і параметрами МВП у хворих основної групи

Параметри МВП		Індукція магнітного поля	Загальна бальна оцінка			
			Шкала UPDRS	Частина III шкали UPDRS	Частина III шкали UPDRS (сторона)	
					Домінантна	Субдомінантна
Латентність	Домінантна	1,1 Тл	0,12	0,34*	0,21*	0,19
		1,32 Тл	0,11	0,32*	0,19	0,13
		1,54 Тл	0,01	0,17	0,08	0,02
		1,76 Тл	0,14	0,31*	0,20	0,16
	Субдомінантна	1,1 Тл	-0,04	0,10	0,00	0,00
		1,32 Тл	0,04	0,13	-0,04	-0,02
		1,54 Тл	0,08	0,22*	0,06	0,02
		1,76 Тл	0,10	0,29*	0,11	0,12
Амплітуда	Домінантна	1,1 Тл	-0,13	-0,15	-0,14	-0,09
		1,32 Тл	0,00	-0,11	-0,17	-0,14
		1,54 Тл	-0,04	-0,09	-0,16	-0,08
		1,76 Тл	-0,02	-0,02	-0,13	-0,13
	Субдомінантна	1,1 Тл	0,10	-0,02	-0,05	-0,07
		1,32 Тл	0,09	0,08	0,10	0,09
		1,54 Тл	0,06	0,02	0,01	0,10
		1,76 Тл	0,08	-0,04	-0,05	-0,02
Тривалість	Домінантна	1,1 Тл	-0,05	-0,09	-0,08	-0,02
		1,32 Тл	0,11	0,12	0,14	0,20
		1,54 Тл	0,03	0,13	0,14	0,25*
		1,76 Тл	-0,05	0,01	0,01	0,08
	1	2	3	4	5	6
	Субдомінантна	1,1 Тл	0,04	-0,03	-0,04	0,01
		1,32 Тл	0,12	0,15	0,19	0,26*
		1,54 Тл	0,29*	0,27*	0,18	0,27*
1,76 Тл		0,00	0,06	0,03	0,15	

Примітка. r – коефіцієнт кореляції Спірмена, * - $p < 0,05$.

Кореляційних зв'язків між загальною бальною оцінкою шкали UPDRS та усіма параметрами латентного періоду МВП моторної кори іпсилатеральної до домінантної та субдомінантної сторони рухових симптомів не було виявлено (див. табл. 3.3).

Виявлено достовірну помірну кореляцію між загальною бальною оцінкою за шкалою UPDRS частини III та латентним періодом МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони моторних симптомів (1,1 Тл – $r=0,34$, $p<0,05$, 1,32 Тл – $r=0,32$, $p<0,05$, 1,76 Тл – $r=0,31$, $p<0,05$). Також було виявлено позитивну слабку кореляцію між латентним періодом МВП у моторній корі іпсилатеральної до субдомінантної сторони моторних симптомів і загальною бальною оцінкою шкали UPDRS частини III (1,54 Тл – $r=0,22$, $p<0,05$, 1,76 Тл – $r=0,29$, $p<0,05$). Латентний період МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони позитивно корелював із бальною оцінкою за частиною III домінантної сторони шкали UPDRS у пробі з магнітною індукцією 1,1 Тл ($r=0,21$, $p<0,05$). Статистично значущих зв'язків між амплітудою МВП та тяжкістю моторних симптомів не виявлено (див. табл. 3.3).

Виявили позитивну кореляцію ($r=0,29$, $p<0,05$) між тривалістю МВП моторної кори іпсилатеральної до субдомінантної сторони моторних симптомів і загальною бальною оцінкою шкали UPDRS частини III у пробі з магнітною індукцією 1,54 Тл (див. табл. 3.3). Тривалість МВП у моторній корі іпсилатеральній до домінантної сторони мала позитивну кореляцію з бальною оцінкою частини III субдомінантної сторони (1,54 Тл – $r=0,25$, $p<0,05$). Також було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю МВП у моторній корі іпсилатеральної до субдомінантної сторони із бальною оцінкою частини III шкали UPDRS на субдомінантній стороні у пробах із 1,32 Тл ($r=0,26$, $p<0,05$) та 1,54 Тл ($r=0,27$, $p<0,05$) магнітної індукції. Виявлено, що загальна бальна оцінка шкали UPDRS корелює лише із тривалістю МВП у моторній корі іпсилатеральній до субдомінантної сторони моторних симптомів ($r=0,29$, $p<0,05$).

На підставі порівняльного аналізу параметрів МВП із загальною бальною оцінкою частини III шкали UPDRS, з використанням критерію Краскелла-Уолліса виявлено, що групи пацієнтів із різною вираженістю моторних симптомів згідно із загальною бальною оцінкою частини III шкали UPDRS, також мали достовірні відмінності у значеннях латентного періоду МВП як у моторній корі іпсилатеральній до домінантної сторони моторних симптомів (1,1 Тл - $p=0,005$, 1,32 Тл - $p=0,008$, 1,76 Тл - $p=0,01$), так і в моторній корі іпсилатеральній субдомінантній стороні (проба 1,76 Тл - $p=0,03$) (Додаток Г.1). Амплітуда МВП у моторній корі іпсилатеральній до домінантної сторони рухових симптомів достовірно знижувалася при збільшенні вираженості моторних проявів (1,1 Тл - $p=0,03$). Тривалість МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони достовірно зменшувалася при збільшенні вираженості рухових симптомів (1,1 Тл - $p=0,008$), а у моторній корі іпсилатеральної до субдомінантної сторони, навпаки, достовірно збільшувалася при збільшенні вираженості проявів рухових симптомів (Додаток Г.1).

При порівняльному аналізі параметрів МВП із результатами бальної оцінки частини III шкали UPDRS домінантної сторони рухових симптомів із використанням критерію Манна-Уїтні встановлено, що пацієнти зі значенням бальної оцінки цієї шкали більше 13 відрізнялися більш високими значеннями латентності МВП префронтальної кори іпсилатеральної до домінантної сторони (1,1 Тл - $p=0,03$, 1,32 Тл - $p=0,04$, 1,76 Тл - $p=0,01$), та у меншій мірі в іпсилатеральній до субдомінантній стороні (проба 1,76 Тл - $p=0,023$) порівняно з пацієнтами, в яких значення загальної бальної оцінки по частині III шкали UPDRS для домінантної сторони було менше 13 балів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Параметри МВП залежно від тяжкості моторних симптомів домінантної сторони за бальною оцінкою частини III шкали UPDRS у хворих на ХП II стадії

Параметри МВП		Індукція магнітного поля	Бальна оцінка частини III шкали UPDRS домінантної сторони рухових симптомів		
			< 12 балів, n=31	> 13 балів, n=59	p
Латентність	Домінантна	1,1 Тл	22,70 (21,50; 23,70)	23,00 (22,00; 24,00)	0,03*
		1,32 Тл	22,20 (21,20; 23,40)	22,60 (21,60; 23,90)	0,04*
		1,54 Тл	22,50 (21,50; 23,60)	22,70 (21,50; 23,50)	0,24
		1,76 Тл	22,30 (21,20; 23,10)	22,40 (21,60; 23,50)	0,01*
	Субдомінантна	1,1 Тл	22,50 (21,70; 24,00)	22,50 (21,50; 24,10)	0,12
		1,32 Тл	22,90 (22,00; 24,30)	22,60 (21,60; 23,70)	0,32
		1,54 Тл	22,60 (21,70; 24,00)	22,60 (20,90; 23,70)	0,13
		1,76 Тл	22,40 (21,40; 23,70)	22,70 (21,40; 23,80)	0,02*
Амплітуда	Домінантна	1,1 Тл	0,56 (0,09; 1,60)	0,58 (0,09; 1,91)	0,11
		1,32 Тл	1,91 (0,68; 3,14)	0,99 (0,40; 3,02)	0,23
		1,54 Тл	2,36 (0,82; 3,73)	1,79 (0,62; 3,52)	0,32
		1,76 Тл	2,58 (1,00; 5,11)	2,33 (0,67; 3,73)	0,37
	Субдомінантна	1,1 Тл	0,79 (0,19; 2,27)	0,81 (0,27; 1,66)	0,68
		1,32 Тл	1,53 (0,45; 3,62)	1,77 (0,69; 3,83)	0,60
		1,54 Тл	2,70 (0,63; 4,08)	2,72 (1,17; 4,25)	0,80
		1,76 Тл	3,00 (1,41; 4,44)	2,59 (1,48; 3,88)	0,75
Тривалість	Домінантна	1,1 Тл	12,90 (10,30; 16,50)	13,00 (9,74; 16,70)	0,29
		1,32 Тл	15,00 (12,00; 20,20)	16,20 (13,70; 20,90)	0,16
		1,54 Тл	16,60 (12,50; 21,00)	18,90 (14,10; 22,70)	0,37
		1,76 Тл	17,60 (14,50; 21,90)	19,60 (15,10; 22,50)	0,69
	Субдомінантна	1,1 Тл	13,20 (11,10; 17,20)	12,60 (10,40; 16,10)	0,83
		1,32 Тл	15,10 (12,20; 18,80)	16,30 (13,40; 19,80)	0,29
		1,54 Тл	15,70 (12,60; 20,80)	18,90 (15,70; 21,10)	0,20
		1,76 Тл	21,00 (11,60; 23,00)	20,10 (16,30; 23,60)	0,67

Примітка. p – за тестом Манна-Уїтні, * - достовірно при $p < 0,05$.

На підставі порівняльного аналізу з використанням критерію Манна-Уїтні встановлено, що пацієнти зі значенням сумарного балу по частині III шкали UPDRS для субдомінантної сторони більше 10 балів, відрізнялися вищими

значеннями тривалості МВП префронтальної кори іпсилатеральної до субдомінантної сторони (1.54 Тл – $p=0,03$) порівняно з пацієнтами, у яких значення сумарного балу по частині III шкали UPDRS для субдомінантної сторони становило менше 10 балів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Параметри МВП залежно від тяжкості моторних симптомів субдомінантної сторони згідно бальної оцінки за шкалою UPDRS (частина III) у хворих основної групи

Параметри МВП		Індукція	Бальна оцінка частини III шкали UPDRS субдомінантної сторони рухових симптомів		
			< 10 балів, n=31	> 13 балів, n=59	p
Латентність	Домінантна	1,1 Тл	22,70 (21,50; 23,50)	23,10 (22,00; 24,40)	0,10
		1,32 Тл	22,30 (21,20; 23,60)	22,60 (21,65; 24,05)	0,32
		1,54 Тл	22,65 (21,50; 23,60)	22,60 (21,55; 23,65)	0,99
		1,76 Тл	22,20 (21,10; 22,90)	22,70 (21,90; 23,65)	0,09
	Субдомінантна	1,1 Тл	22,40 (21,80; 23,90)	22,50 (21,40; 24,15)	0,81
		1,32 Тл	22,65 (21,90; 23,70)	22,60 (21,60; 23,95)	0,86
		1,54 Тл	22,45 (21,50; 23,50)	22,70 (21,25; 24,15)	0,60
		1,76 Тл	22,10 (21,40; 23,50)	22,80 (21,45; 23,95)	0,26
Амплітуда	Домінантна	1,1 Тл	0,85 (0,11; 1,95)	0,45 (0,08; 1,50)	0,50
		1,32 Тл	1,85 (0,64; 3,73)	1,27 (0,40; 2,68)	0,22
		1,54 Тл	2,35 (1,01; 3,74)	1,63 (0,48; 3,17)	0,17
		1,76 Тл	2,88 (1,35; 4,29)	2,01 (0,61; 3,69)	0,09
	Субдомінантна	1,1 Тл	0,93 (0,32; 2,05)	0,74 (0,19; 2,43)	0,48
		1,32 Тл	1,64 (0,64; 3,05)	1,76 (0,50; 4,19)	0,58
		1,54 Тл	2,43 (1,53; 3,74)	2,93 (1,00; 4,29)	0,63
		1,76 Тл	2,85 (1,48; 4,12)	2,50 (1,31; 4,19)	0,67
Тривалість	Домінантна	1,1 Тл	13,20 (10,30; 16,50)	12,80 (9,92; 16,60)	0,81
		1,32 Тл	15,30 (12,00; 20,00)	16,05 (14,10; 20,85)	0,39
		1,54 Тл	16,60 (12,00; 19,70)	19,30 (14,15; 22,65)	0,07
		1,76 Тл	19,25 (14,90; 22,00)	19,50 (14,60; 21,80)	0,76
	Субдомінантна	1,1 Тл	12,95 (9,06; 17,50)	13,05 (11,20; 15,40)	0,99
		1,32 Тл	14,90 (12,60; 17,80)	17,65 (13,65; 19,70)	0,07
		1,54 Тл	15,70 (12,60; 20,50)	19,30 (15,70; 21,60)	0,03*
		1,76 Тл	20,10 (11,60; 23,20)	20,55 (17,45; 23,50)	0,32

Примітка. p – за тестом Манна-Уїтні, * - достовірно при $p < 0,05$.

З метою вивчення особливостей гальмівних процесів у пірамідній системі головного мозку проведено дослідження латентності періоду мовчання МВП. При порівнянні результатів латентності періоду мовчання МВП у хворих основної групи встановлено, що в обох моторних зонах головного мозку цей параметр є достовірно довшим ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Латентність періоду мовчання МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів у обстежених осіб

Індукція		Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
Домінан- тна	1,1 Тл	146,50 (130,00; 164,00)	84,10 (73,50; 96,50)	0,001
	1,32 Тл	187,50 (163,00; 205,00)	97,80 (88,70; 114,00)	0,001
	1,54 Тл	218,00 (195,00; 242,00)	124,00 (115,00; 134,00)	0,001
	1,76 Тл	251,50 (228,00; 270,00)	145,00 (137,00; 153,00)	0,001
Субдомі- нантна	1,1 Тл	151,50 (133,00; 168,00)	84,45 (79,80; 102,00)	0,001
	1,32 Тл	194,00 (174,00; 210,00)	110,00 (97,80; 116,00)	0,001
	1,54 Тл	225,00 (208,00; 242,00)	131,00 (108,00; 138,00)	0,001
	1,76 Тл	253,50 (238,00; 269,00)	154,00 (138,00; 161,00)	0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

При аналізі латентності періоду мовчання МВП встановлено наявність особливостей зміни цього параметру у хворих на ХП II стадії залежно від збільшення індукції магнітного поля: в обох моторних зонах головного мозку період мовчання МВП достовірно збільшувався (табл. 3.7).

Також у обстежених хворих на ХП II стадії розраховано індекс моторного контролю, який є відношенням мінімальної до максимальної латентності періоду мовчання МВП, він становив 0,58 (0,54; 0,54) та 0,59 (0,53; 0,53) у моторній корі іпсилатеральної до домінантної та субдомінантної сторони рухових симптомів відповідно.

Таблиця 3.7 – Латентність періоду мовчання МВП у моторній корі у хворих основної групи

Сторона моторної кори		Індукція магнітного поля				P
		1,1 Тл ¹	1,32 Тл ²	1,54 Тл ³	1,76 Тл ⁴	
Латентність	Домінантна	146,50 (130,00; 164,00)	187,50* (163,00; 205,00)	218,00** (195,00; 242,00)	251,50 *** (228,00; 270,00)	0,001
	Субдомінантна	151,50 (133,00; 168,00)	194,00 (174,00; 210,00)	225,00 (208,00; 242,00)	253,50 (238,00; 269,00)	0,001

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p_{1-2*}, p_{1-3**}, p_{1-4***} – за критерієм Вілкоксона; * - p¹⁻² – 0,001, ** p¹⁻³ – 0,001, *** p¹⁻⁴ – 0,001.

При вивченні міжгемісферної асиметрії латентності періоду мовчання МВП у пацієнтів із ХП II стадії не встановлено її наявності в усіх пробах із збільшенням індукції магнітного поля (1,1 Тл – p=0,48, 1,32 Тл – p=0,19, 1,54 Тл – p=0,18, 1,76 Тл – p=0,62).

При кореляційному аналізі латентності періоду мовчання МВП залежно від результатів бальної оцінки загальної шкали UPDRS та її субчастин виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок цього параметру із бальною оцінкою частини III шкали UPDRS лише у пробі із максимальною індукцією магнітного поля (1,76 Тл) у моторній корі іпсилатеральній доміантній (r=-0,36, p<0,05) та субдомінантній (r=-0,35, p<0,05) стороні рухових симптомів (табл. 3.8).

Визначено позитивну помірну кореляцію між віком хворих на ХП II стадії та латентністю періоду мовчання МВП доміантної та субдомінантної моторної кори відповідно (r=0,41, p<0,05 та r=0,52, p<0,05). Також встановлено слабку негативну кореляцію між тривалістю захворювання на ХП II стадії та латентністю періоду мовчання МВП доміантної та субдомінантної моторної кори відповідно (r=-0,22, p<0,05 та r=-0,24, p<0,05).

Таблиця 3.8 – Коефіцієнт кореляції Спірмена між бальною оцінкою шкали UPDRS і латентністю періоду мовчання МВП у хворих основної групи

Параметр МВП		Індукція магнітного поля	Загальна бальна оцінка			
			Шкала UPDRS	Частина III шкали UPDRS	Частина III шкали UPDRS	
					Домінантної сторони	Субдомінантної сторони
Латентність	Домінантна	1.1 Тл	-0,04	-0,10	-0,06	-0,12
		1.32 Тл	-0,07	-0,16	-0,14	-0,12
		1.54 Тл	-0,12	-0,19	-0,12	-0,14
		1.76 Тл	0,18	-0,36*	-0,07	-0,06
	Субдомінантна	1.1 Тл	-0,10	-0,11	0,02	-0,10
		1.32 Тл	-0,11	-0,16	0,01	-0,08
		1.54 Тл	-0,10	-0,17	0,03	-0,16
		1.76 Тл	0,20	-0,35*	0,11	-0,10

Примітка. r – коефіцієнт кореляції Спірмена, * - $p < 0,05$.

При вивченні взаємозв'язку між індексом моторного контролю та віком хворих на ХП також встановлено помірну негативну кореляцію у доміантній та субдомінантній моторній корі відповідно ($r=-0,65$, $p<0,05$ та $r=-0,65$, $p<0,05$ відповідно). Індекс моторного контролю також мав позитивний помірної сили зв'язок із тривалістю захворювання на ХП II стадії у доміантній та субдомінантній моторній корі відповідно ($r=0,41$, $p<0,05$ та $r=0,41$, $p<0,05$ відповідно).

Незважаючи на наявність помірного зворотного кореляційного зв'язку між латентністю періоду мовчання МВП та результатами бальної оцінки частини III шкали UPDRS, у нашому дослідженні не встановлено достовірних відмінностей цього нейрофізіологічного параметру залежно від тяжкості моторних симптомів (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Латентність періоду мовчання МВП залежно від тяжкості моторних симптомів згідно бальної оцінки шкали UPDRS у хворих на ХП II стадії

Параметри МВП		Інду-кція	Бальна оцінка частини III шкали UPDRS			
			< 45 балів, n=20	46-50 балів, n=39	>50 балів, n=31	p
Латентність	Домі-нантна	1.1 Тл	161,50 (138,50;167,50)	137,00 (121,00;161,00)	148,00 (138,00;167,00)	0,12
		1.32 Тл	190,00 (175,50;218,50)	179,00 (154,00;211,00)	190,00 (165,00;214,00)	0,19
		1.54 Тл	218,50 (205,00;249,00)	201,00 (190,00;261,00)	220,00 (194,00;247,00)	0,17
		1.76 Тл	259,50 (238,00;280,00)	249,00 (225,00;261,00)	245,00 (230,00;281,00)	0,23
	Субдо-мінантна	1.1 Тл	148,00 (131,50;164,00)	154,00 (133,00;177,00)	150,00 (140,00;166,00)	0,82
		1.32 Тл	188,50 (175,50;208,00)	197,00 (165,00;211,00)	192,00 (178,00;210,00)	0,98
		1.54 Тл	223,00 (208,50;249,50)	226,00 (202,00;237,00)	223,00 (213,00;242,00)	0,80
		1.76 Тл	256,00 (236,00;274,00)	247,00 (226,00;268,00)	260,00 (239,00;273,00)	0,43

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса.

З позиції актуальності пошуку нових біомаркерів та їх оптимальних значень для діагностичних заходів у хворих на ХП II стадії за результатами ROC-аналізу МВП встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду МВП є значення >20,5 мс (AUC 0,97, Se 93,34%, Sp 93,34%) (рис.3.1), що дозволяє використовувати цей параметр у якості маркеру збудливості моторної кори та може свідчити про порушення швидкості проходження імпульсу у пірамідному тракті у хворих на ХП II стадії.

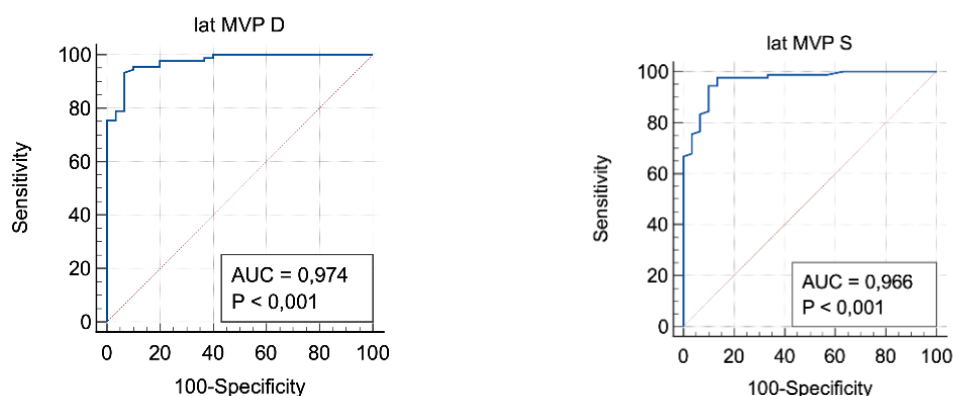


Рисунок 3.1 – Площа під ROC-кривою (AUC) латентного періоду МВП у правій та лівій гемісферах головного мозку.

Для амплітуди МВП у обстежених хворих на ХП II стадії також встановлено оптимальну точку відсікання, а саме: $\leq 1,52$ мВ (AUC 0,73, Se 74,45%, Sp 76,67%) (рис.3.2). Оптимальною точкою відсікання тривалості МВП $\epsilon > 11,52$ мс, Se 74,45%, Sp 76,67%) (рис.3.3).

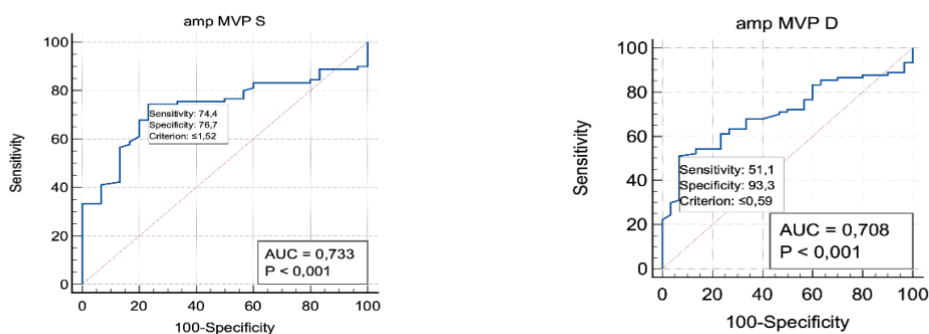


Рисунок 3.2 – Площа під ROC-кривою (AUC) амплітуди МВП у правій та лівій гемісферах головного мозку.

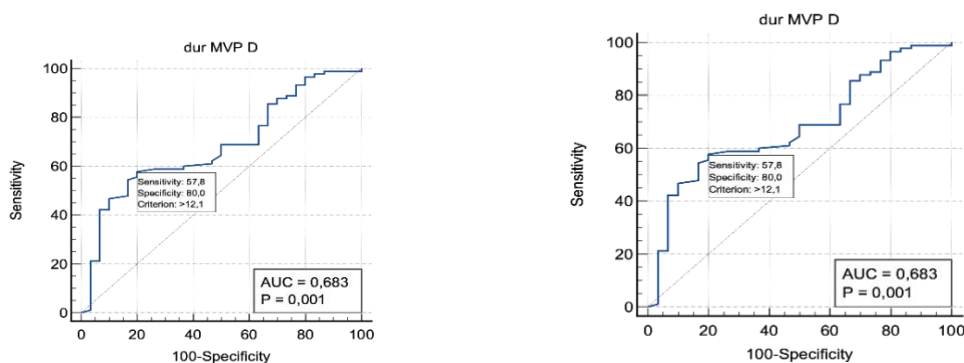


Рисунок 3.3 – Площа під ROC-кривою (AUC) амплітуди МВП у правій та лівій гемісферах головного мозку.

За даними ROC-аналізу, використання латентного періоду SP із оптимальним значенням > 123 мс (AUC 0,93) в якості діагностичного маркера є також виправданим, оскільки цей параметр має високу чутливість (Se) 85,56% та специфічність (Sp) – 93,34% (рис.3.4).

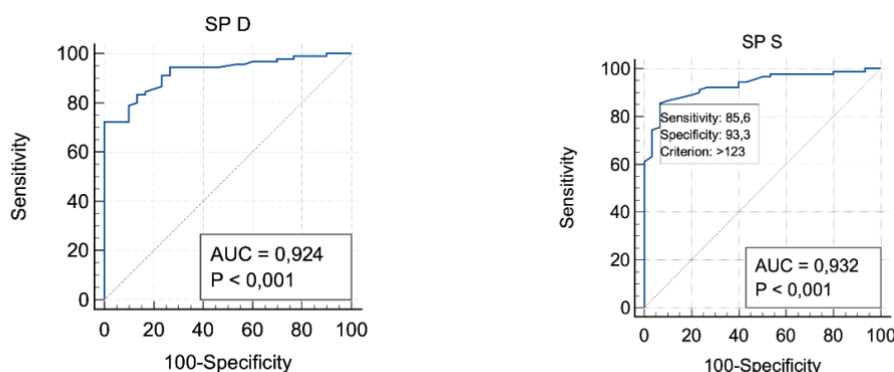


Рисунок 3.4 – Площа під ROC-кривою (AUC) амплітуди МВП у правій та лівій гемісферах головного мозку.

Таким чином, на підставі ROC-аналізу встановлено, що параметри МВП можуть використовуватися в якості діагностичних маркерів для виявлення рівня збудливості та інгібування у моторній корі та діагностики рухових порушень. Оптимальними значеннями для використання параметрів МВП в якості маркерів є: для латентного періоду МВП $>20,5$ мс, для амплітуди МВП $\leq 1,52$ мВ, для тривалості МВП $>11,52$ мс, для латентності періоду мовчання МВП > 123 мс.

3.2 Нейрофізіологічні параметри тремору у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

У хворих на ХП II стадії було виявлено як основний вид тремору, характерний для ХП – тремор спокою, так і тремор дії – постуральний та кінетичний тремори (посилений фізіологічний), що зумовлені наявністю немоторних симптомів (тривожність).

При аналізі результатів треморографії встановлено, що клінічні параметри тремору відповідають параметрам треморографії. За результатами дослідження встановлено наявність двобічного асиметричного тремору спокою ($p=0,007$) верхніх кінцівок у обстежених пацієнтів із ХП II стадії (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Амплітуда різних видів тремору у хворих на ХП II стадії за даними треморографії

Види тремору/ М'яз реєстрації	MFCD ¹	MECD ²	MFCS ³	MECS ⁴	p	p ¹⁻²	p ³⁻⁴	p ¹⁻³	p ²⁻⁴
Тремор спокою	0,45 (0,24; 1,34)	0,67 (0,25; 1,48)	0,31 (0,14; 1,11)	0,52 (0,19; 1,32)	0,007	0,34	0,02	0,02	0,04
Постуральний тремор	0,56 (0,31; 1,18)	1,83 (0,89; 2,61)	0,57 (0,26; 1,19)	1,81 (1,15; 3,40)	0,001	0,001	0,001	0,60	0,14
Кінетичний тремор	1,26 (0,71; 1,90)	1,86 (0,29; 2,90)	0,71 (0,60; 1,90)	2,06 (0,75; 3,90)	0,001	0,004	0,001	0,009	0,61
Тремор утримання грузу	0,93 (0,46; 2,16)	1,51 (0,82; 2,59)	1,09 (0,51; 2,68)	1,95 (1,07; 3,20)	0,003	0,007	0,05	0,05	0,13

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p¹⁻², p¹⁻³, p¹⁻⁴ – за критерієм Вілкоксона, MFCD - M. Flexor carpi Dextra, MECD - M. Extensor carpi Dextra, MFCS - M. Flexor carpi Sinistra, MECS - M. Extensor carpi Sinistra.

Також встановлено достовірно вищу амплітуду тремору спокою у м'язах флексорах ($p=0,02$) та екстензорах ($p=0,04$) передпліччя праворуч порівняно із

лівою стороною. Даний факт можна пояснити тим, що переважна більшість пацієнтів були із правобічним дебютом моторної симптоматики. Окрім патогномонічного для синдрому паркінсонізму тремору спокою, при треморографії також виявлено постуральний та кінетичний тремор, а також посилення тремору спокою при утриманні грузу.

При порівнянні амплітуди постурального тремору між правою та лівою сторонами не виявлено достовірних відмінностей: у м'язах флексорах передпліччя праворуч та ліворуч ($p=0,60$) та у м'язах екстензорах передпліччя відповідно ($p=0,14$) (див. табл. 3.10). У пацієнтів із ХП II стадії, незважаючи на об'єктивну симетричність постурального тремору встановлено достовірно вищу амплітуду тремору у м'язах екстензорах передпліччя праворуч порівняно із м'язами флексорами передпліччя ($p<0,001$) (див. табл. 3.10).

При аналізі параметрів треморографії встановлено наявність достовірно вищої амплітуди ($p=0,009$) кінетичного тремору у м'язах флексорах передпліччя праворуч порівняно із лівою стороною, у м'язах екстензорах передпліччя амплітуда достовірно не відрізнялася ($p=0,61$). При порівнянні амплітуди між м'язами флексорами та екстензорами передпліччя праворуч та ліворуч виявлено, що амплітуда кінетичного тремору є достовірно вищою у м'язах екстензорах як праворуч ($p=0,004$), так і ліворуч ($p=0,001$) (див. табл. 3.10).

У нашому дослідженні, у хворих на ХП II стадії встановлено достовірно вищу амплітуду тремору спокою при утриманні стандартного грузу у м'язах екстензорах передпліччя ($p=0,007$) порівняно із м'язами флексорами передпліччя. Однак, при порівнянні амплітуди тремору спокою при утриманні стандартного грузу достовірної асиметрії між сторонами не виявлено ані у м'язах флексорах передпліччя ($p=0,05$), ані у м'язах екстензорах передпліччя ($p=0,13$) (див. табл. 3.10).

У обстежених пацієнтів із ХП II стадії за допомогою методу треморографії зареєстровано паркінсонічний тремор спокою у м'язах

флексорах та екстензорах передпліччя. Середня частота тремору спокою склала від 5,2 Гц до 6,0 Гц. У хворих на ХП II стадії достовірної різниці у частоті тремору спокою між одноіменними м'язами правого ($p=0,53$) та лівого ($p=0,53$) передпліччя та між м'язами флексорами ($p=0,53$) та екстензорами ($p=0,53$) не виявлено. Таким чином, тремор спокою у пацієнтів із ХП II стадії за частотними характеристиками був однорідним між м'язами правої та лівої сторін та у м'язах-антагоністах.

При треморографії у хворих на ХП також зареєстровано постуральний тремор із середньою частотою коливань 8,0-8,2 Гц. Достовірної різниці також не виявлено між частотними характеристиками постурального тремору м'язів-антагоністів праворуч ($p=0,62$) та ліворуч ($p=0,63$) та між м'язами правої ($p=0,81$) та лівої сторін ($p=0,19$)

В усіх м'язових групах передпліччя зареєстровано кінетичний тремор із середньою частотою від 7,0 Гц до 8,2 Гц залежно від м'язової групи. Частота кінетичного тремору була статистично однорідною при її порівнянні між правою ($p=0,45$) і лівою ($p=0,99$) сторонами та між м'язами флексорами ($p=0,18$) та екстензорами ($p=0,91$) передпліччя.

При проведенні проби із утриманням стандартного грузу тремор реєструвався в усіх м'язових групах передпліччя, а середня частота тремору склала 7,0-8,9 Гц. Достовірної різниці між частотою тремору правої ($p=0,51$) та лівої ($p=0,87$) верхньої кінцівки та між м'язами-антагоністами праворуч ($p=0,61$) та ліворуч ($p=0,72$) не встановлено.

Таким чином, у хворих на ХП II стадії реєструвався патогномонічний асиметричний паркінсонічний тремор спокою із частотою 5,2-6,0 Гц, а також інші види тремору дії (постуральний, кінетичний тремор), які, вірогідніше за все, були обумовлені наявністю немоторних психоемоційних симптомів.

Резюме

Таким чином, встановлено, що у хворих на ХП достовірно збільшується латентний період МВП та періоду мовчання МВП, а також достовірно

зменшується амплітуда МВП порівняно із особами групи контролю. Виявлено наявність помірної позитивної кореляції параметрів МВП та бальною оцінкою за шкалою MDS UPDRS. Також встановлено, що на підставі ROC-аналізу параметри МВП можуть використовуватися в якості діагностичних маркерів для виявлення рівня збудливості та інгібування у моторній корі та діагностики рухових порушень. Оптимальними значеннями для використання параметрів МВП в якості маркерів є: для латентного періоду МВП $>20,5$ мс, для амплітуди МВП – $\leq 1,52$ мВ, для тривалості МВП – $>11,52$ мс, для латентності періоду мовчання МВП – > 123 мс. У хворих на ХП II стадії реєструвався тремор спокою із середньою частотою 5,2-6,0 Гц, а також інші види тремору дії (постуральний, кінетичний тремор).

Результати розділу викладені в 1-й статті та 2-х тезах [47, 48, 49].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА НЕМОТОРНИХ СИМПТОМІВ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА II СТАДІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ

4.1 Стан психоемоційних та когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування

У хворих на ХП II стадії були численні скарги, які можна трактувати як широкий спектр немоторних симптомів ХП, що підтверджено при нейропсихологічному обстеженні.

При скринінговому нейропсихологічному обстеженні хворих на ХП II стадії за шкалою HADS загальна оцінка склала 8,00 (5,00; 10,00) та 5,50 (3,00; 9,00) балів за субшкалою тривоги та депресії відповідно. За субшкалою тривоги 40,00% хворих не мали тривожних розладів (0-7 балів), 35,56% мали субклінічну тривогу (8-10 балів) та лише у 24,44% було виявлено тривожний розлад (11 балів та більше). За субшкалою депресії 60,00% хворих на ХП II стадії не мали депресивних розладів, 30,00% мали субклінічні розлади та лише у 10,00% хворих виявлено депресію.

При поглибленому нейропсихологічному обстеженні психоемоційних функцій у хворих на ХП II стадії загальний бал за шкалою депресії Бека склав 11,00 (7,00; 14,00) балів, при цьому у 36,67% хворих не виявлено депресії (0-9 балів), у 47,78% виявлена легка депресія (10-15 балів), у 11,12% – помірною (16-19 балів) та у 4,45% хворих – виражена (20-29 балів). Ці хворі отримали консультацію психіатра. Загальний бал за субшкалами реактивної та особистісної тривоги шкали Спілбергера-Ханіна склав 37,00 (30,00; 42,00) та 37,00 (31,00; 42,00) балів відповідно. За субшкалою реактивної тривоги 25,56% хворих на ХП II стадії мали низьку тривожність (0-30 балів), 58,89% – помірну (31-45 балів) та 15,56% – виражену реактивну тривожність (45 балів і більше).

За субшкалою особистісної тривоги 21,11% хворих мали низьку тривожність, 66,67% – помірну та 12,22% – виражену.

При нейропсихологічному обстеженні хворих на ХП когнітивні порушення були виявлені у 67,78% пацієнтів. Загальний бал за шкалою MMSE у хворих основної групи виявився достовірно меншим ($p=0,02$) порівняно з оцінкою у пацієнтів групи контролю. Додатково хворим на ХП було проведено тестування за шкалою SCOPA Cognition, бальна оцінка склала 36,00 (31,00; 38,00) балів. Когнітивні розлади за даними шкали MMSE були представлені зниженням балу у субшкалах «Зорово-конструктивні/виконавчі навички», «Пам'ять», «Увага», «Абстракція» та «Орієнтація». При цьому зниження балу за субшкалою «Зорово-конструктивні/виконавчі навички» виявлено у 37,78% хворих, «Називання предметів» – у 5,57%, «Пам'ять» – 88,89%, «Увага» – 84,45%, «Мовлення» – 21,11%, «Абстракція» – 48,89% та «Орієнтація» – 31,11%.

Аналіз результатів нейропсихологічного тестування залежно від тривалості захворювання у пацієнтів на ХП II стадії виявив: бальна оцінка за опитувальником PDQ-39 та шкалою NMS у хворих достовірно не відрізнялася залежно від тривалості захворювання ($p>0,05$) (див. табл. 4.1).

За результатами бальної оцінки частини «Тривога» шкали HADS не виявлено достовірного погіршення проявів тривоги у хворих на ХП II стадії залежно від тривалості захворювання ($p>0,05$) (див. табл. 4.1). Однак, за результатами бальної оцінки субчастини «Депресія» шкали HADS встановлено, що у групі хворих із тривалістю захворювання до 2 років ($p=0,03$) та від 2 до 5 років ($p=0,05$) депресивні розлади є достовірно більш вираженими, ніж у пацієнтів, які хворіють на ХП більш 5 років.

За результатами бальної оцінки шкали депресії Бека та шкали тривоги Спілбергера-Ханіна не встановлено достовірних відмінностей у проявах депресії та тривоги залежно від тривалості захворювання на ХП ($p>0,05$) (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Бальна оцінка за нейропсихологічними шкалами у хворих на ХП II стадії залежно від тривалості захворювання

Шкала	Основна група, n=90	Тривалість захворювання			p
		До 2 років ¹ , n=34	від 2 до 5 років ² , n=39	більше 5 років ³ , n=17	
PDQ-39	13,00 (10,00;15,00)	13,50 (10,00;19,00)	13,00 (11,00;15,00)	13,00 (10,00;15,00)	0,90
NMS	9,00 (6,00; 12,00)	9,00 (7,00;12,00)	8,00 (5,00;12,00)	10,0 (9,00; 15,00)	0,52
HADS (тривога)	8,00 (5,00; 10,00)	7,50 (5,00; 10,00)	9,00 (6,00;10,00)	9,00 (5,00; 10,00)	0,31
HADS (депресія)	6,00 (3,00; 9,00)	6,50 (3,00; 9,00) **	6,00 (3,00;9,00) ***	3,00 (3,00;7,00) **,***	0,07
BDI	11,00 (7,00; 14,00)	11,00 (7,00;15,00)	11,00 (6,00;13,00)	12,00 (9,00; 14,00)	0,65
STAI реактивна	37,00 (30,00;42,00)	39,00 (32,00;43,00)	37,00 (30,00;41,00)	33,00 (26,00; 41,00)	0,17
STAI особистісна	37,00 (31,00;42,00)	36,50 (31,00;42,00)	36,00 (29,00;41,00)	41,00 (36,00;43,00)	0,34
SCOPA Autonomic	14,00 (9,00; 21,00)	16,50 (10,00;22,00)	12,00 (7,00;18,00)	13,00 (9,00; 25,00)	0,08
Шкала Вейна	18,00 (13,00; 27,00)	14 (10,00; 18,00)	17,00 (13,00;24,00)	21,00 (17,00; 29,00)	0,07
SCOPA Psychiatry	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	0,48

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; * - p^{1-2} , ** - p^{1-3} , *** - p^{2-3} - $< 0,05$, за критерієм Манна-Уїтні; PDQ-39 – Parkinson Disease Questionarie-39, NMS – Nonmotor Symptom Scale, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, BDI – Beck's Depression Inventory, STAI - State-Trate Anxiety Inventory (Спілбергера-Ханіна).

Між групами хворих на ХП II стадії різної тривалості захворювання не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) (див. табл. 4.1) щодо наявності вегетативних симптомів та ступеню їх проявів, за результатами бальної оцінки за шкалою SCOPA Autonomic та шкалою вегетативних симптомів Вейна.

Бальна оцінка проявів психіатричних симптомів за шкалою SCOPA Psychiatry також достовірно не відрізнялась у хворих на ХП II стадії залежно від тривалості захворювання ($p > 0,05$) (див. табл. 4.1).

Таким чином, нейропсихологічне тестування хворих на ХП II стадії виявило особливості психоемоційного стану цих хворих. У більшості пацієнтів мали місце немоторні симптоми: депресивні розлади виявлені у 63,34% хворих, стійкі тривожні розлади – у 78,89 %, нейрокогнітивні порушення – у 67,78% пацієнтів із ХП II стадії.

Проте, за результатами нейропсихологічного дослідження за більшістю шкал не виявлено достовірної різниці між віковими групами хворих ($p > 0,05$). За шкалою депресії Бека у пацієнтів, які хворіли на ХП II стадії менше 5 років, виявлено більш виражені депресивні розлади ніж у хворих, які хворіли більше 5 років. Це можливо пояснити як реакцією на встановлення діагнозу ХП та наявність моторних проявів хвороби, так і маніфестацією немоторних проявів.

4.2.1 Стан когнітивних функцій за даними нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу P300 у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Для дослідження стану когнітивних функцій, а саме активної та пасивної уваги та обсягу оперативної пам'яті, усім хворим було проведено дослідження викликаних когнітивних потенціалів (КВП). У хворих основної групи встановлено порушення здатності концентрувати увагу та зниження обсягу оперативної пам'яті за результатами оцінки за шкалами когнітивних функцій, що підтверджується і при нейрофізіологічному обстеженні цих хворих. Латентний період піку N2 КВП P300 був достовірно ($p < 0,001$) довшим у пацієнтів основної групи порівняно із контрольною групою у лобових, центральних та тім'яних відведеннях у правій та лівій гемісферах головного мозку (табл. 4.2). Встановлено, що латентний період піку P300 КВП P300 був достовірно ($p < 0,001$) довшим у пацієнтів основної порівняно із контрольною групою (див. табл. 4.2). При аналізі амплітуди піку N2/P300 КВП P300 виявлено, що у пацієнтів із ХП II стадії цей параметр також був достовірно

нижчим ($p < 0,001$) порівняно із аналогічним показником контрольної групи у лобових, центральних та тім'яних відведеннях головного мозку білатерально (див. табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Параметри КВП Р300 у пацієнтів основної та контрольної групи

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу Р300			
F3-A1	271,00(231,00; 305,00)	138,00 (120,00; 238,00)	0,001
F4-A2	266,00 (241,00; 299,00)	150,00 (121,00; 232,00)	0,001
C3-A1	265,00 (234,00; 307,00)	144,00 (118,00; 235,00)	0,001
C4-A2	267,50 (233,00; 307,00)	139,50 (122,00; 237,00)	0,001
P3-A1	274,50 (227,00; 323,00)	149,00 (121,00; 233,00)	0,001
P4-A2	283,50 (240,00; 313,00)	142,50 (110,00; 235,00)	0,001
Латентний період піку Р300 когнітивного викликаного потенціалу Р300			
F3-A1	367,00 (343,00; 410,00)	313,00 (300,00; 347,00)	0,001
F4-A2	365,00 (336,00; 392,00)	313,50 (292,00; 343,00)	0,001
C3-A1	366,00 (341,00; 409,00)	316,00 (302,00; 342,00)	0,001
C4-A2	360,50 (328,00; 394,00)	312,00 (305,00; 347,00)	0,001
P3-A1	371,00 (342,00; 423,00)	312,00 (280,00; 347,00)	0,001
P4-A2	378,00 (344,00; 417,00)	322,50 (300,00; 348,00)	0,001
Амплітуда піку N2/Р300 когнітивного викликаного потенціалу Р300			
F3-A1	4,88 (3,24; 7,93)	12,29 (9,87; 15,50)	0,001
F4-A2	4,77 (2,41; 7,96)	11,74 (9,45; 13,60)	0,001
C3-A1	4,57 (2,21; 7,73)	12,10 (9,45; 16,25)	0,001
C4-A2	4,69 (2,47; 8,04)	12,23 (9,82; 15,86)	0,001
P3-A1	4,32 (2,52; 7,20)	11,70 (9,25; 12,92)	0,001
P4-A2	4,35 (2,19; 7,68)	11,42 (9,63; 13,74)	0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Аналіз параметрів КВП Р300 (нейрофізіологічне обстеження) у пацієнтів ХП II стадії без когнітивних порушень, за результатами нейропсихологічного тестування, дозволив виявити доклінічні зміни при у цих хворих (табл. 4.3). Встановлено, що у хворих основної групи без клінічних симптомів КП латентний період піків N2 ($p < 0,05$) та Р300 ($p < 0,001$) КВП Р300 достовірно

більший, ніж у контрольній групі. Це можна розглядати як достовірний доказ порушення здатності розпізнавати та диференціювати стимул, а також наявності доклінічних змін когнітивних функцій (див. табл. 4.3). Амплітуда піку N2/P300 також була достовірно нижчою у хворих на ХП без клінічних ознак КП порівняно із особами групи контролю (див. табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Параметри КВП P300 у пацієнтів із ХП II стадії без когнітивних порушень за шкалою MMSE та у осіб групи контролю

Відведення	Пацієнти із ХП без когнітивних порушень, n=29	Контрольна група, n=30	p
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	263,00 (220,00; 300,00)	138,00 (120,00; 238,00)	0,001
F4-A2	262,00 (230,00; 299,00)	150,00 (121,00; 232,00)	0,001
C3-A1	257,00 (230,00; 296,00)	144,00 (118,00; 235,00)	0,001
C4-A2	252,00 (213,00; 293,00)	139,50 (122,00; 237,00)	0,001
P3-A1	257,00 (210,00; 299,00)	149,00 (121,00; 233,00)	0,001
P4-A2	276,00 (227,00; 294,00)	142,50 (110,00; 235,00)	0,001
Латентний період піку P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	354,00 (345,00; 371,00)	313,00 (300,00; 347,00)	0,01
F4-A2	354,00 (326,00; 380,00)	313,50 (292,00; 343,00)	0,02
C3-A1	354,00 (330,00; 371,00)	316,00 (302,00; 342,00)	0,03
C4-A2	354,00 (322,00; 365,00)	312,00 (305,00; 347,00)	0,04
P3-A1	365,00 (342,00; 387,00)	312,00 (280,00; 347,00)	0,01
P4-A2	359,00 (343,00; 393,00)	322,50 (300,00; 348,00)	0,02
Амплітуда піку N2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	4,13 (2,70; 6,49)	12,29 (9,87; 15,50)	0,001
F4-A2	3,55 (2,80; 5,93)	11,74 (9,45; 13,60)	0,001
C3-A1	3,63 (1,99; 6,74)	12,10 (9,45; 16,25)	0,001
C4-A2	3,79 (3,17; 6,10)	12,23 (9,82; 15,86)	0,001
P3-A1	4,50 (3,12; 7,73)	11,70 (9,25; 12,92)	0,001
P4-A2	4,94 (2,95; 7,30)	11,42 (9,63; 13,74)	0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

При аналізі в усіх досліджуваних відведеннях латентного періоду піків N2 та P300, амплітуди піку N2/P300 КВП P300 залежно від сторони дебюту рухової симптоматики – достовірної різниці не виявлено ($p>0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Параметри КВП P300 у пацієнтів із ХП II стадії залежно від сторони дебюту рухової симптоматики

Відведення	Пацієнти із правобічним дебютом рухової симптоматики, n=71	Пацієнти із лівобічним дебютом рухової симптоматики, n=19	p
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	277,00 (242,00; 305,00)	249,50 (207,00; 316,50)	0,53
F4-A2	266,00 (241,00; 299,00)	248,00 (211,00; 319,50)	0,30
C3-A1	268,00 (234,00; 299,00)	250,50 (208,50; 315,00)	0,43
C4-A2	272,00 (241,00; 304,00)	237,00 (203,00; 335,50)	0,33
P3-A1	279,00 (230,00; 321,00)	249,00 (202,50; 324,00)	0,29
P4-A2	288,00 (247,00; 311,00)	244,00 (216,00; 332,00)	0,28
Латентний період піку P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	368,00 (336,00; 392,00)	366,00 (339,00; 410,00)	0,44
F4-A2	366,00 (341,00; 410,00)	352,00 (326,00; 408,00)	0,37
C3-A1	359,00 (330,00; 390,00)	364,00 (326,00; 409,00)	0,33
C4-A2	371,00 (345,00; 423,00)	362,00 (326,00; 411,00)	0,45
P3-A1	378,00 (344,00; 404,00)	365,00 (334,00; 423,00)	0,34
P4-A2	368,00 (336,00; 392,00)	389,00 (324,00; 427,00)	0,45
Амплітуда піку N2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	5,22 (3,13; 8,06)	4,44 (3,46; 6,56)	0,29
F4-A2	4,81 (2,32; 8,28)	4,05 (2,96; 6,13)	0,24
C3-A1	4,74 (2,52; 7,23)	3,66 (1,85; 6,69)	0,31
C4-A2	4,25 (2,18; 7,68)	5,43 (2,94; 7,92)	0,40
P3-A1	4,64 (2,04; 8,08)	3,86 (2,38; 5,72)	0,20
P4-A2	4,48 (2,41; 8,98)	5,18 (2,40; 7,30)	0,24

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

При аналізі латентного періоду піку N2 КВП Р300 у пацієнтів із ХП II стадії виявлено достовірну різницю ($p < 0,01$) в усіх досліджуваних відведеннях залежно від оцінки за шкалою MMSE, також спостерігалась тенденція до збільшення латентного періоду N2 залежно від вираженості когнітивних порушень за шкалою MMSE (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Параметри КВП Р300 у пацієнтів з ХП II стадії залежно від оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE

Відведення	Пацієнти без когнітивних порушень, n=29.	Пацієнти із легкими та помірними когнітивними порушеннями, n=42	Пацієнти із вираженими когнітивними порушеннями, n=19	p за критерієм Фрідмана
1	2	3	4	5
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу Р300				
F3-A1	263,00 (220,00;300,00)	293,50 (243,00;330,00)	345,00 (273,00; 365,00)	0,007
F4-A2	262,00 (230,00;299,00)	276,00 (241,00;313,00)	327,00 (281,00; 362,00)	0,006
C3-A1	257,00 (230,00;296,00)	286,50 (248,00;321,00)	332,00 (273,00; 376,00)	0,01
C4-A2	252,00 (213,00;293,00)	270,50 (238,00;313,00)	349,00 (291,00; 388,00)	0,001
P3-A1	257,00 (210,00;299,00)	292,00 (234,00;323,00)	337,00 (282,00; 381,00)	0,02
P4-A2	276,00 (227,00;294,00)	288,50 (247,00;324,00)	346,00 (271,00; 392,00)	0,02
Латентний період піку Р300 когнітивного викликаного потенціалу Р300				
F3-A1	354,00 (345,00;371,00)	371,50 (347,00;409,00)	433,00 (364,00; 453,00)	0,001
F4-A2	354,00 (326,00;380,00)	373,50 (345,00;393,00)	417,00 (348,00; 464,00)	0,001
C3-A1	354,00 (330,00;371,00)	367,00 (345,00;410,00)	429,00 (371,00; 465,00)	0,001

1	2	3	4	5
C4-A2	354,00 (322,00;365,00)	366,50 (341,00;397,00)	423,00 (352,00; 467,00)	0,001
P3-A1	365,00 (342,00;387,00)	384,00 (347,00;423,00)	404,00 (337,00; 449,00)	0,001
P4-A2	359,00 (343,00;393,00)	379,50 (347,00;417,00)	396,00 (350,00; 449,00)	0,01
Амплітуда піку N2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300				
F3-A1	4,13 (2,70; 6,49)	5,81 (3,98; 9,81)	4,37 (3,13;13,57)	0,12
F4-A2	3,55 (2,80; 5,93)	4,93 (2,83; 8,04)	5,00 (3,61;11,09)	0,22
C3-A1	3,63 (1,99; 6,74)	5,07 (2,96; 8,23)	4,06 (1,64; 6,86)	0,19
C4-A2	3,79 (3,17; 6,10)	4,84 (2,83; 7,78)	2,87 (1,92; 8,26)	0,66
P3-A1	4,50 (3,12; 7,73)	4,71 (1,86; 8,21)	3,86 (2,13; 5,72)	0,66
P4-A2	4,94 (2,95;7,30)	4,59 (2,43; 8,04)	4,21 (1,82; 7,96)	0,87

Примітка. p – за критерієм Фрідмана.

Латентний період піку P300 КВП у хворих на ХП II стадії також достовірно відрізнявся ($p < 0,01$) залежно від наявності когнітивних порушень за шкалою MMSE. Встановлено збільшення латентного періоду P300 у пацієнтів із когнітивними порушеннями та деменцією ($p < 0,01$) порівняно із хворими на ХП без когнітивних порушень за шкалою MMSE (див. табл. 4.5).

При порівнянні амплітуди піку N2/P300 КВП P300 між пацієнтами з ХП без когнітивних порушень, з помірними та вираженими когнітивними порушеннями виявлено достовірне збільшення цього параметру залежно від зменшення бальної оцінки за шкалою MMSE ($p < 0,01$) (див. табл. 4.5). Проте, амплітуда піку N2/P300 КВП P300 не мала достовірної різниці у обстежених групах хворих на ХП II стадії ($p > 0,05$) (див. табл. 4.5).

При порівнянні латентного періоду піку N2 та P300 КВП P300 у пацієнтів різних вікових груп встановлено достовірне збільшення цих параметрів ($p < 0,01$) в усіх відведеннях у хворих похилого віку порівняно із хворими середнього віку (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Параметри КВП P300 у пацієнтів з ХП II стадії залежно від віку

Відведення	Пацієнти віком від 45 до 59 років ¹ , n=17	Пацієнти віком від 60 до 74 років ² , n=73	p
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	283,00 (257,00; 308,00)	336,50 (273,50; 365,50)	0,01
F4-A2	286,00 (230,00; 311,00)	322,00 (261,00; 358,00)	0,02
C3-A1	269,00 (217,00; 313,00)	318,00 (264,00; 347,00)	0,01
C4-A2	280,00 (216,00; 323,00)	336,00 (251,00; 353,00)	0,03
P3-A1	290,00 (217,00; 333,00)	325,50 (240,50; 357,50)	0,03
P4-A2	304,00 (247,00; 330,00)	336,00 (278,00; 364,00)	0,02
Латентний період піку P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	371,00 (349,00; 409,00)	445,00 (389,00; 510,00)	0,01
F4-A2	371,00 (336,00; 409,00)	434,50 (376,50; 490,50)	0,03
C3-A1	366,00 (330,00; 396,00)	421,00 (361,00; 496,00)	0,01
C4-A2	348,00 (330,00; 411,00)	417,00 (366,00; 464,00)	0,01
P3-A1	387,00 (342,00; 423,00)	437,00 (372,00; 473,00)	0,04
P4-A2	387,00 (335,00; 427,00)	421,50 (344,50; 481,50)	0,04
Амплітуда піку N2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300			
F3-A1	4,08 (2,32; 6,86)	5,07 (3,24; 8,06)	0,36
F4-A2	5,00 (1,61; 7,91)	4,07 (2,47; 8,04)	0,64
C3-A1	4,32 (1,43; 8,19)	3,90 (2,52; 7,20)	0,76
C4-A2	3,56 (1,66; 7,28)	4,51 (2,19; 7,68)	0,49
P3-A1	4,33 (3,12; 6,28)	4,64 (2,04; 8,21)	0,87
P4-A2	5,94 (3,63; 7,96)	4,30 (2,35; 7,75)	0,31

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Амплітуда піку N2/P300 КВП P300 у обстежених хворих ХП II стадії різних вікових груп не мала достовірної різниці ($p > 0,05$) у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях головного мозку (див. табл. 4.6).

За результатами проведеного ROC-аналізу КВП Р300 встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду N2 КВП Р300 є значення > 238 мс (AUC 0,85, Se 75,56%, Sp 83,34%) (рис.4.1), що дозволяє використовувати цей параметр в якості маркера порушення розпізнавання цільового стимулу та може свідчити про порушення концентрації уваги у хворих на ХП II стадії.

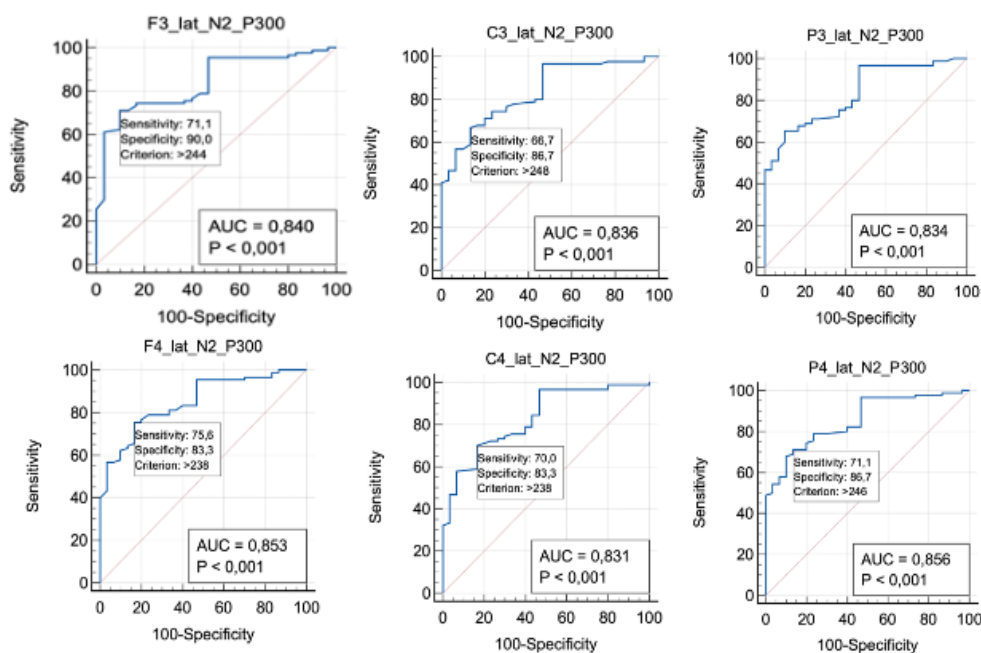


Рисунок 4.1 – Площа під ROC-кривою (AUC) латентного періоду N2 КВП Р300.

Для латентного періоду піку Р300 обстежених хворих на ХП II стадії встановлено оптимальну точку відсікання із оптимальними значеннями: для фронтальних відведень >318 мс (AUC 0,80, Se 88,89%, Sp 63,34%), для центральних та парієтальних відведень – >343 мс (AUC 0,80, Se 72,23%, Sp 80,00%) (рис.4.2), тобто деякі відмінності залежно від локалізації.

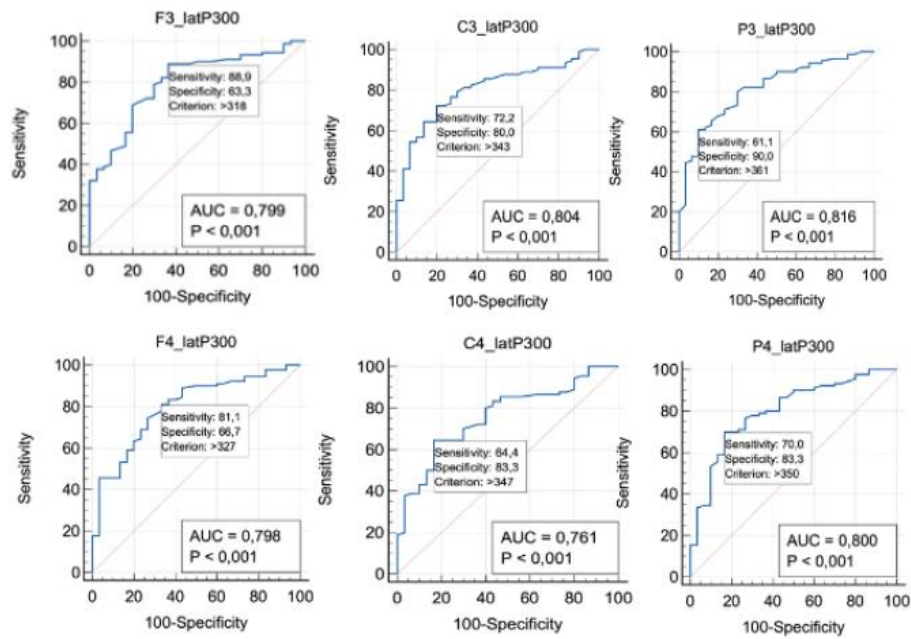


Рисунок 4.2 – Площа під ROC-кривою (AUC) латентного періоду P300 КВП P300.

Також за результатами ROC-аналізу розраховано оптимальну точку відсікання амплітуди КВП P300 $\leq 6,28$ мВ ($Sp > 90,00\%$, $Se > 68,89\%$).

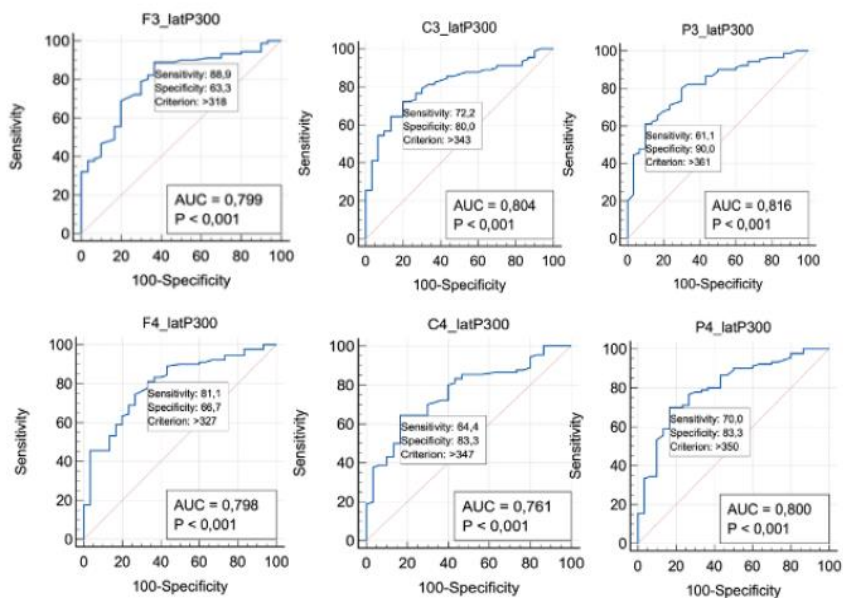


Рисунок 4.3 – Площа під ROC-кривою (AUC) амплітуди P300 КВП P300.

Зіставлення нейрофізіологічних показників КВП Р300 залежно від віку та тривалості ХП у обстежених хворих дозволило встановити наявність помірного негативного кореляційного зв'язку між віком хворих та оцінкою за шкалою SCOPA Cognition ($r=-0,374$, $p<0,05$), що свідчить про погіршення функцій залежно від збільшення віку хворих. Тривалість захворювання не впливала на збільшення латентних періодів N2 та Р300 КВП Р300. Вираженість тривожних розладів за даними шкали Спілбергера-Ханіна не мала достовірної кореляції із вираженістю когнітивної дисфункції за шкалою MMSE. Однак, бальна оцінка за шкалою депресії Бека мала негативний помірний зв'язок ($r=-0,371$, $p<0,05$) із когнітивними порушеннями за шкалою MMSE, що свідчить про негативний вплив депресивних симптомів на стан когнітивних функцій.

4.2.2 Стан когнітивних функцій за даними нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу MMN у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

При дослідженні особливостей КВП MMN у хворих основної та контрольної груп у хворих основної групи виявлено достовірно ($p<0,001$) більший латентний період та меншу амплітуду піку MMN КВП MMN порівняно із контрольною групою, що свідчить про уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Параметри піку MMN КВП MMN у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
1	2	3	4
Латентний період піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN			
F3-A1	301,00 (264,00; 340,00)	261,50 (207,00; 272,00)	0,01
F4-A2	307,00 (270,00; 346,00)	260,50 (214,00; 272,00)	0,01
C3-A1	315,00 (266,00; 339,00)	250,50 (215,00; 270,00)	0,01
C4-A2	309,00 (276,00; 352,00)	248,00 (215,00; 277,00)	0,01
P3-A1	306,50 (270,00; 349,00)	256,50 (218,00; 277,00)	0,01
P4-A2	307,50 (278,00; 352,00)	261,50 (210,00; 274,00)	0,001

1	2	3	4
Амплітуда піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN			
F3-A1	7,05 (3,88; 10,55)	9,86 (6,57; 20,81)	0,001
F4-A2	7,05 (3,41; 11,58)	9,37 (6,16; 16,63)	0,01
C3-A1	7,19 (3,76; 11,06)	9,27 (5,92; 14,33)	0,01
C4-A2	6,40 (3,05; 10,20)	10,52 (5,86; 15,49)	0,001
P3-A1	7,05 (3,88; 10,55)	10,33 (7,07; 16,41)	0,001
P4-A2	6,52 (2,94; 10,18)	9,93 (7,07; 16,63)	0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

При оцінці параметрів КВП MMN у хворих на ХП II стадії залежно від сторони дебюту рухової симптоматики не виявлено достовірних розбіжностей ($p < 0,05$) (Додаток Г.2). Ступінь порушень параметрів КВП MMN не залежав від сторони дебюту рухової симптоматики.

При аналізі параметрів КВП MMN у хворих на ХП II стадії залежно від оцінки за шкалою MMSE виявлено достовірно довший латентний період піку MMN у пацієнтів із помірними ($p < 0,05$) та вираженими ($p < 0,05$) когнітивними порушеннями у лівому лобовому та в обох центральних відведеннях (Додаток Г.3).

При оцінці латентного періоду піку MMN КВП MMN у хворих на ХП II стадії залежно від віку виявлено, що у осіб похилого віку цей параметр був достовірно довшим у фронтальних відведеннях білатерально ($p < 0,04$) та у лівому центральному відведенні ($p = 0,03$) порівняно із відповідним показником осіб середнього віку (Додаток Г.4).

За результатами ROC-аналізу КВП MMN встановлено, що оптимальним значенням латентного періоду піку MMN для його використання у якості біомаркери порушень пасивної уваги у хворих на ХП II стадії є значення > 278 мс (рис. 4.4).

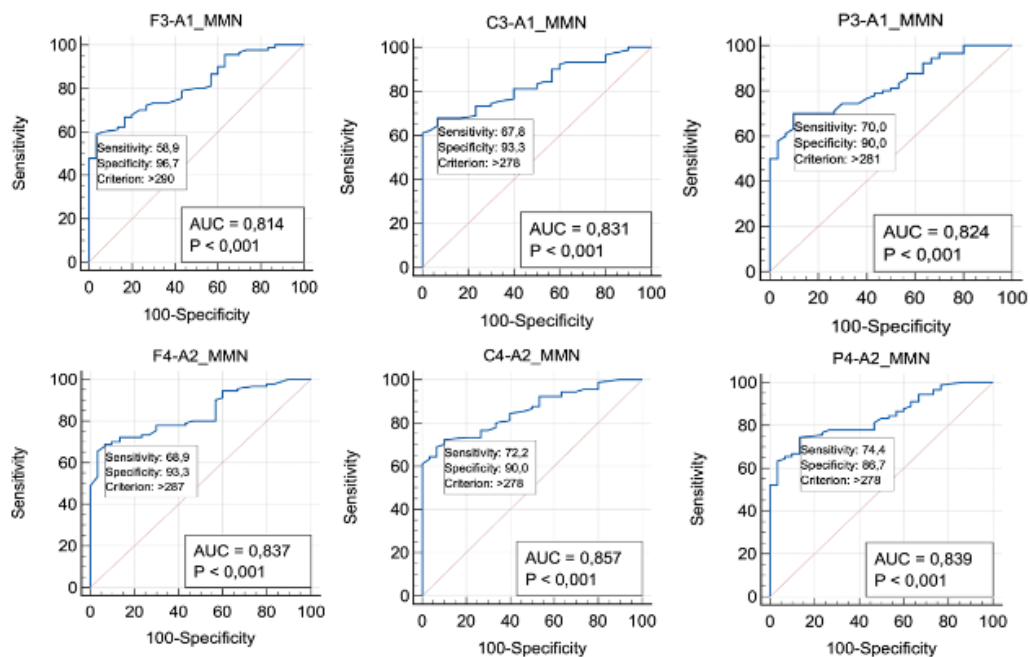


Рисунок 4.4 – Площа під ROC-кривою (AUC) латентного періоду MMN
КВП MMN.

4.2.3 Стан когнітивних функцій за даними нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу CNV у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

При дослідженні КВП CNV у хворих на ХП II стадії та осіб групи контролю виявлено достовірно ($p < 0,001$) довший латентний період та нижчу амплітуду піку N1 КВП CNV у хворих, що свідчить про уповільнення розпізнавання стимулів при активній увазі (табл. 4.8).

Час рухової реакції при оцінці швидкості натискання кнопки при дослідженні КВП CNV був достовірно довшим (326,00 (255,00; 326,00), $p = 0,003$) у осіб із ХП II стадії порівняно із особами групи контролю (263,50 (218,00; 321,00)).

Таблиця 4.8 – Параметри піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
Латентний період піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV			
F3-A1	388,50 (359,00; 454,00)	209,00 (187,00; 345,00)	0,001
F4-A2	391,00 (359,00; 448,00)	208,00 (191,00; 348,00)	0,001
C3-A1	404,50 (372,00; 461,00)	202,00 (190,00; 343,00)	0,001
C4-A2	403,00 (371,00; 462,00)	207,50 (190,00; 351,00)	0,001
P3-A1	401,00 (371,00; 458,00)	205,00 (194,00; 343,00)	0,001
P4-A2	409,00 (369,00; 456,00)	201,00 (190,00; 352,00)	0,001
Амплітуда піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV			
F3-A1	6,07 (3,44; 9,11)	12,27 (9,81; 16,21)	0,001
F4-A2	7,42 (4,27; 10,09)	10,96 (7,93; 13,32)	0,001
C3-A1	4,15 (2,14; 6,80)	9,61 (7,30; 13,06)	0,001
C4-A2	6,10 (3,74; 9,05)	11,95 (7,96; 13,96)	0,001
P3-A1	4,37 (2,15; 7,27)	9,58 (7,47; 12,51)	0,001
P4-A2	5,93 (3,03; 9,18)	10,32 (8,11; 11,13)	0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Швидкість натискання кнопки при дослідженні КВП CNV у осіб із ХП II стадії достовірно не відрізнялася ($p=0,84$) у пацієнтів із переважанням право- (326,00 (256,00; 454,00) чи лівобічної (284,50 (251,00; 447,00) рухової симптоматики.

Таблиця 4.9 – Параметри піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV у пацієнтів із ХП II стадії залежно від сторони переважання рухової симптоматики

Відведення	Пацієнти із правобічною руховою симптоматикою, n=71	Пацієнти із лівобічною руховою симптоматикою, n=19	p
Латентний період піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV			
F3-A1	401,00 (359,00; 465,00)	377,00 (346,00; 391,00)	0,12
F4-A2	404,00 (360,00; 455,00)	371,00 (352,00; 405,00)	0,09

C3-A1	412,00 (372,00; 467,00)	378,00 (344,00; 427,00)	0,06
C4-A2	411,00 (371,00; 468,00)	383,00 (360,00; 425,00)	0,07
P3-A1	414,00 (369,00; 470,00)	378,00 (354,00; 416,00)	0,11
P4-A2	410,00 (375,00; 462,00)	379,00 (358,00; 437,00)	0,09
Амплітуда піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV			
F3-A1	6,39 (3,65; 9,66)	4,59 (1,77; 7,37)	0,13
F4-A2	7,85 (4,67; 10,93)	5,33 (3,27; 8,72)	0,10
C3-A1	4,24 (2,11; 6,80)	3,57 (2,35; 8,94)	0,97
C4-A2	6,10 (3,81; 9,68)	5,78 (2,25; 9,05)	0,57
P3-A1	6,27 (2,15; 7,47)	3,76 (2,09; 6,19)	0,67
P4-A2	6,27 (3,11; 9,18)	4,45 (2,12; 9,35)	0,58

Примітка. р – за критерієм Манна-Уїтні.

Латентний період піку N1 КВП CNV у пацієнтів із ХП II стадії у фронтальних та центральних відведеннях білатерально був достовірно довшим у хворих із помірними ($p < 0,04$) та вираженими ($p < 0,03$) когнітивними порушеннями за шкалою MMSE порівняно із особами без когнітивних порушень (табл. 4.11). Проте, амплітуда піку N1 КВП CNV у пацієнтів із ХП II стадії достовірно не відрізнялась ($p < 0,05$) у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях залежно від бальної оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE (див. табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Параметри піку N1 КВП CNV у пацієнтів із ХП II стадії залежно від оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE

Відведення	Пацієнти без когнітивних порушень, n=29	Пацієнти із легкими та помірними когнітивними порушеннями, n=42	Пацієнти із вираженими когнітивними порушеннями, n=19	р за критерієм Фрідмана
1	2	3	4	5
Латентний період піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV				
F3-A1	376,00	410,00*	428,00**	0,03

	(349,00; 428,00)	(377,00; 473,00)	(346,00; 485,00)	
1	2	3	4	5
F4-A2	375,50 (354,00; 430,00)	414,00* (378,00; 479,00)	431,00** (333,00; 461,00)	0,01
C3-A1	386,50 (365,00; 427,00)	421,00* (387,00; 465,00)	437,00** (327,00; 482,00)	0,02
C4-A2	391,50 (369,00; 421,00)	425,00* (386,00; 468,00)	431,00** (335,00; 479,00)	0,04
P3-A1	391,50 (369,00; 421,00)	425,00 (386,00; 468,00)	416,00 (335,00; 479,00)	0,64
P4-A2	389,50 (365,00; 424,00)	435,00 (379,00; 483,00)	410,00 (333,00; 468,00)	0,85
Амплітуда піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV				
F3-A1	4,59 (0,34; 20,49)	6,24 (1,14; 24,14)	6,41 (1,15; 21,39)	0,36
F4-A2	6,70 (1,42; 17,95)	7,59 (0,56; 26,82)	8,10 (2,15; 20,38)	0,70
C3-A1	3,90 (1,02; 16,93)	3,86 (1,28; 23,96)	5,13 (1,30; 18,54)	0,57
C4-A2	6,16 (1,27; 21,51)	5,52 (1,17; 29,70)	6,10 (1,09; 18,69)	0,94
P3-A1	5,38 (0,88; 19,73)	4,32 (0,87; 17,08)	4,56 (1,03; 17,86)	0,75
P4-A2	5,95 (0,87; 26,60)	5,44 (1,05; 24,65)	6,35 (1,01; 17,80)	0,45

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні, * - p^{1-2} , ** - p^{1-3} , *** - p^{2-3} - $< 0,05$.

При аналізі латентного періоду піку N1 КВП CNV у хворих на ХП II стадії встановлено достовірне збільшення цього параметру у групі пацієнтів похилого віку у правому фронтальному та білатерально у центральних відведеннях головного мозку порівняно із аналогічними показниками осіб середнього віку (табл. 4.12). При аналізі амплітуди піку N1 КВП CNV у хворих на ХП II стадії не встановлено достовірних ($p < 0,05$) відмінностей цих параметрів у групах пацієнтів середнього та похилого віку в усіх досліджуваних відведеннях (див. табл. 4.12).

Швидкість рухової реакції (натискання на кнопку при реєстрації КВП CNV) достовірно не відрізнялася ($p = 0,28$) у осіб середнього віку (328,00 (216,00; 383,00)) порівняно із особами похилого віку (327,50 (257,00; 454,00)).

Таблиця 4.12 – Параметри піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV у пацієнтів із ХП II стадії залежно від віку

Відведення	Пацієнти віком від 45 до 59 років ¹ , n=17	Пацієнти віком від 60 до 75 років ² , n=73	p
Латентний період піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV			
F3-A1	387,00 (359,00; 458,00)	404,50 (359,00; 451,00)	0,73
F4-A2	384,00 (355,00; 448,00)	419,00 (372,00; 447,00)	0,02
C3-A1	401,00 (369,00 454,00)	422,50 (383,00; 465,00)	0,03
C4-A2	399,50 (371,00; 461,00)	427,50 (393,00; 468,00)	0,03
P3-A1	399,00 (366,00; 448,00)	424,00 (383,00; 475,00)	0,20
P4-A2	402,50 (366,00; 456,00)	418,50 (377,00; 473,00)	0,44
Амплітуда піку N1 когнітивного викликаного потенціалу CNV			
F3-A1	5,92 (3,89; 7,97)	6,25 (3,44; 9,66)	0,77
F4-A2	6,30 (3,56; 8,71)	7,71 (4,47; 11,70)	0,31
C3-A1	4,51 (2,11; 7,89)	4,04 (2,27; 6,80)	0,94
C4-A2	7,84 (6,37; 9,05)	5,73 (3,28; 9,87)	0,19
P3-A1	4,25 (2,15; 8,94)	4,55 (2,15; 7,27)	0,84
P4-A2	7,24 (4,45; 10,32)	5,57 (3,03; 9,18)	0,39

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

За результатами ROC-аналізу КВП CNV встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду піку CNV є значення >435 мс (AUC 0,78) із чутливістю (Se) 86,67% та специфічністю (Sp) – 66,67% (рис. 4.5), що дозволяє використовувати цей параметр в якості діагностичного маркера порушення підготовчих процесів до дії.

Таким чином, у хворих на ХП II стадії встановлено достовірне збільшення параметрів латентного періоду піків P300, MMN та CNV порівняно із особами контрольної групи, що відображує погіршення оперативної пам'яті та здатності концентрувати увагу, уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги та порушення готовності до рухів у цих хворих. Виявлено достовірне подовження латентного періоду піків КВП P300, MMN та CNV у осіб із помірними та вираженими когнітивними порушеннями порівняно із особами без когнітивних порушень за шкалою MMSE.

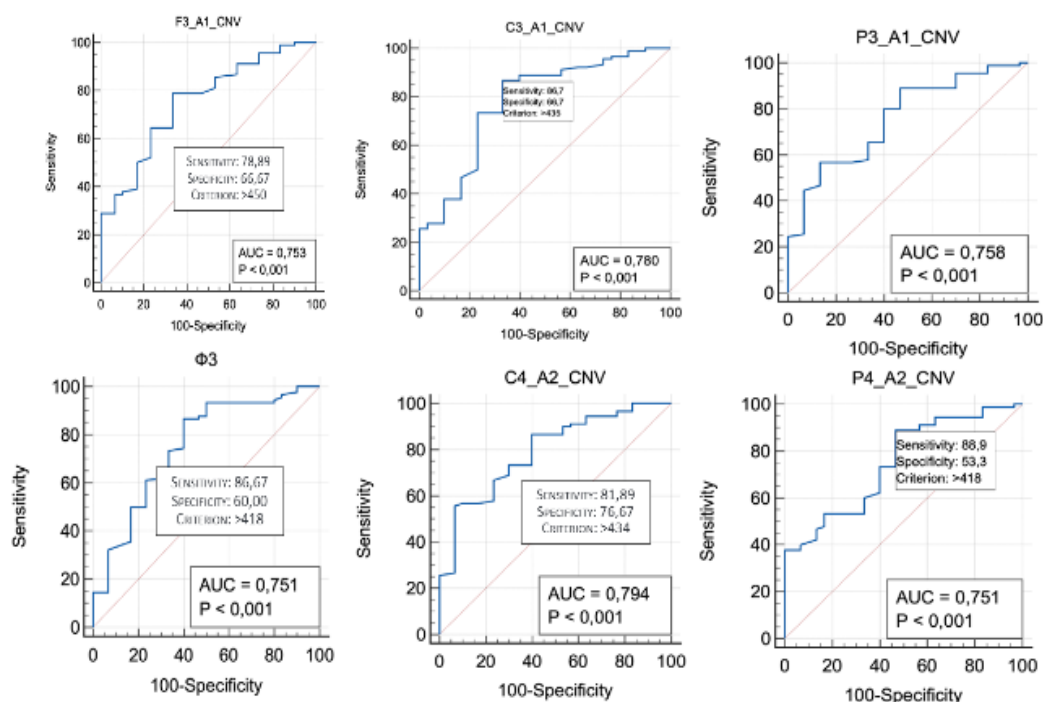


Рисунок 4.5 – Площа під ROC-кривою (AUC) латентного періоду CNV КВП CNV.

Також було встановлено, що у осіб похилого віку латентний період піків КВП P300, MMN та CNV є достовірно довшим порівняно із особами середнього віку. Слід зазначити, що виявлені зміни були більш розповсюдженими при дослідженні латентного періоду КВП P300, у той час як латентний період піків MMN та CNV достовірно подовжувався обмежено у центральних та фронтальних відведення головного мозку. Згідно літературних джерел за допомогою комплексу КВП існує можливість дослідити різні домени когнітивних функцій, наші результати співпадають з думкою про доцільність використання саме КВП P300 у клінічній практиці.

4.3 Стан вегетативної нервової системи за даними шкірних симпатичних викликаних потенціалів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Хворі із ХП II стадії надавали скарги на вегетативні симптоми, а саме – напади прискореного серцебиття, підвищення або зниження артеріального тиску, задишку при хвилюванні, надмірну пітливість, посилене слюновиділення, закрепи, часте сечовипускання та інші. Загальна бальна оцінка за опитувальником О.М. Вейна у хворих на ХП II стадії складала 18,00 (13,00; 27,00) балів, а у осіб групи контролю - 13,00 (9,00; 21,00) балів ($p=0,07$). Ознаки вегетативної дисфункції (оцінка за опитувальником Вейна більше 15 балів) виявлені у 82,23 % обстежених хворих на ХП II стадії, вони проявлялися переважно судинними, шлунково-кишковими та сечостатевиими симптомами. При чому, у пацієнтів із ХП спостерігалася різна направленість тону вегетативної нервової системи (ВНС), а саме у 41,8% хворих була виявлена симпатикотонія, у 58,1% – парасимпатикотонія. Таким чином, у обстежених хворих на ХП II стадії переважала парасимпатикотонія.

При проведенні дослідження ШСВП у основній групі було виявлено 43 особи із переважанням парасимпатикотонії та 31 особу із переважанням симпатикотонії. У контрольній групі переважання парасимпатикотонії було виявлено у 17 осіб, а переважання симпатичного тону ВНС – у 13 осіб.

У хворих на ХП II стадії з переважанням тону парасимпатичного відділу ВНС за даними ШСВП встановлено наявність статистично вірогідного подовження латентного періоду ШСВП порівняно із контрольною групою при реєстрації ліворуч та праворуч ($p=0,001$) (табл. 4.27). У пацієнтів із ХП II стадії з переважанням тону симпатичного відділу ВНС також зареєстровано достовірно довший латентний період ШСВП порівняно із особами групи контролю на правій ($p=0,01$) та лівій ($p=0,03$) верхній кінцівці відповідно (див. табл. 4.13).

При аналізі амплітуди фази А1 ШСВП у хворих на ХП II стадії із переважанням як парасимпатичного, так і симпатичного відділів ВНС не зареєстровано достовірних відмінностей порівняно із особами контрольної групи ($p > 0,05$) (див. табл.4.13).

Таблиця 4.13 – Параметри ШСВП у обстежених осіб

Сторона реєстрації	Основна група, n=74	Контрольна група, n=30	p
Латентність ШСВП у обстежених із парасимпатикотонією			
Праворуч	1,99 (1,73; 2,49)	1,51 (1,48; 1,66)	0,001
Ліворуч	2,15 (1,77; 2,97)	0,43 (0,38; 0,87)	0,001
Латентність ШСВП у обстежених із симпатикотонією			
Праворуч	0,91 (0,62; 1,16)	0,47 (0,35; 1,34)	0,01
Ліворуч	0,96 (0,61; 1,17)	0,34 (0,21; 1,03)	0,03
Амплітуда фази А1 ШСВП у обстежених із парасимпатикотонією			
Праворуч	0,87 (0,19; 1,49)	0,92 (0,44; 2,02)	0,28
Ліворуч	0,98 (0,51; 1,41)	0,65 (0,31; 1,11)	0,85
Амплітуда фази А1 ШСВП у обстежених із симпатикотонією			
Праворуч	1,38 (0,53; 2,49)	0,99 (0,77; 1,93)	0,85
Ліворуч	0,95 (0,48; 1,90)	1,15 (0,74; 1,69)	0,61
Амплітуда фази А2 ШСВП у обстежених із парасимпатикотонією			
Праворуч	1,14 (0,56; 2,32)	0,84 (0,67; 0,95)	0,24
Ліворуч	0,40 (0,11; 0,89)	0,99 (0,71; 1,17)	0,26
Амплітуда фази А2 ШСВП у обстежених із симпатикотонією			
Праворуч	0,46 (0,15; 1,83)	1,30 (0,96; 1,32)	0,08
Ліворуч	0,49 (0,27; 1,48)	1,67 (1,50; 1,76)	0,07

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Амплітуда фази А2 ШСВП у пацієнтів із ХП II стадії також не мала статистично значущих відмінностей порівняно із обстеженими контрольної групи, як у осіб із переважанням парасимпатичного відділу ВНС, так і симпатичного ($p > 0,05$) (див. табл.13). Проте, у хворих на ХП II стадії із переважанням симпатикотонії зареєстровано тенденцію ($p = 0,07$ та $p = 0,08$) до зменшення амплітуди фази А2 ШСВП порівняно із контрольною групою (див. табл.13).

При аналізі параметрів ШСВП залежно від сторони реєстрації виявлено, що у пацієнтів із ХП II стадії як із переважанням парасимпатичного, так і

симпатичного відділів ВНС немає достовірної асиметрії ані латентного періоду ШСВП ($p=0,73$ та $p=0,28$ відповідно), ані амплітуди фази А1 ($p=0,93$ та $p=0,97$ відповідно), ані амплітуди фази А2 ($p=0,87$ та $p=0,25$ відповідно) (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Параметри викликаного ШСВП у обстежених осіб залежно від сторони реєстрації

Сторона реєстрації	Праворуч	Ліворуч	p
Латентність ШСВП у обстежених із парасимпатикотонією			
Основна група, n=74	1,99 (1,73; 2,49)	2,15 (1,77; 2,97)	0,73
Контрольна група, n=30	1,51 (1,48; 1,66)	0,43 (0,38; 0,87)	0,02
Латентність ШСВП у обстежених із симпатикотонією			
Основна група, n=74	0,89 (0,50; 1,39)	0,88 (0,01; 1,34)	0,28
Контрольна група, n=30	1,30 (0,96; 1,31)	0,34 (0,21; 1,03)	0,04
Амплітуда фази А1 у обстежених із парасимпатикотонією			
Основна група, n=74	0,87 (0,19; 1,49)	0,49 (0,27; 1,48)	0,93
Контрольна група, n=30	0,92 (0,44; 2,02)	1,15 (0,74; 1,69)	0,02
Амплітуда фази А1 у обстежених із симпатикотонією			
Основна група, n=74	1,32 (0,00; 6,14)	0,74 (0,00; 3,73)	0,97
Контрольна група, n=30	0,47 (0,35; 1,33)	0,65 (0,38; 1,11)	0,34
Амплітуда фази А2 у обстежених із парасимпатикотонією			
Основна група, n=74	1,14 (0,56; 2,32)	0,95 (0,48; 1,90)	0,87
Контрольна група, n=30	1,67 (1,50; 1,76)	0,84 (0,67; 0,95)	0,27
Амплітуда фази А2 у обстежених із симпатикотонією			
Основна група, n=74	2,67 (0,18; 29,4)	1,34 (0,13; 6,34)	0,25
Контрольна група, n=30	0,99 (0,73; 1,17)	0,99 (0,76; 1,92)	0,13

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Проте, у осіб без ознак екстрапірамідної патології, навпаки, виявлено, що на стороні реєстрації ШСВП ліворуч латентний періоду ШСВП є достовірно меншим як у осіб із переважанням тону парасимпатичного ($p=0,02$), так і симпатичного ($p=0,04$) відділу ВНС (див. табл. 4.14). У осіб групи порівняння із переважанням тону парасимпатичного відділу ВНС також зареєстрована наявність достовірної асиметрії амплітуди фази А1 ($p=0,02$) (див. табл. 4.14).

Таким чином, ознаки вегетативної дисфункції за опитувальником Вейна були виявлені у 82,23 % обстежених хворих на ХП II стадії та проявлялися переважно судинними, шлунково-кишковими та сечостатевиими симптомами.

За даними латентного періоду ШСВП, у пацієнтів із ХП спостерігалася різна направленість тонуусу ВНС: симпатикотонія виявлена у 41,8% хворих, а парасимпатикотонія – у 58,1%.

4.4. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Всім обстеженим хворим на ХП II стадії проведено скринінгове ЕЕГ-дослідження для виключення наявності судомної активності у головному мозку, що є протипоказанням для проведення курсу ТМС. У жодного хворого при проведенні фонові проби не було зареєстровано ознак епілептиформної активності, таких як гострі хвилі, спайки, поліспайки, інші комплекси.

При порівняльному спектральному аналізі БЕА головного мозку встановлено, що для пацієнтів із ХП II стадії характерною є тенденція до достовірного збільшення значення АСПР δ -діапазону (Т5-відведення) та θ -діапазону (FP1 та Т5-відведення) у передньофронтально-скроневиx ділянках лівої півкулі у 3,0 ($p < 0,001$) та 3,0-4,8 ($p < 0,05$) рази відповідно, порівняно з аналогічними показниками контрольної групи (Додаток Г.5, Г.6). Значення АСПР δ -діапазону та θ -діапазону у правій півкулі головного мозку достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялося порівняно із відповідними показниками контрольної групи (див. Додаток Г.5, Г.6).

У хворих на ХП II стадії зазначені зміни поєднувалися із більш суттєвим та обширним збільшенням значення АСПР α -діапазону у передньофронтально-скроневиx ділянках лівої півкулі (у 5,6-8,6 разів, $p < 0,01$) та у фронтальних відведеннях (у 2,6-3,0 рази, $p < 0,01$) правої півкулі порівняно із аналогічними показниками контрольної групи (Додаток Г.7).

У хворих на ХП II стадії було виявлено особливість АСПР β_1 -діапазону, значення якого в усіх відведеннях правої та лівої гемісфер головного мозку значно ($p < 0,001$) перевищували (у 3,4-37,0 разів) відповідні параметри осіб

контрольної групи (Додаток Г.8). Проте, у той же час, у хворих на ХП II стадії, значення АСПР β_2 -діапазону в усіх відведеннях правої та лівої гемісфер головного мозку достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялися порівняно із відповідними значеннями осіб без ознак екстрапірамідної патології (Додаток Г.9).

У хворих на ХП II стадії значення ВСПР δ -ритму було меншим у лівих передньо-лобово-центрально-скроневих відведеннях у 14,80-19,80 разів ($p < 0,05$), правих лобово-тім'яно-скроневих відведення у 11,40-29,10 разів ($p < 0,001$) та у центральних лобово-тім'яно-потиличних відведеннях у 19,5-25,8 разів ($p < 0,05$) порівняно із відповідними параметрами осіб групи контролю (Додаток Г.10).

Параметри ВСПР θ -ритму суттєво не відрізнялися у хворих на ХП II стадії та осіб контрольної групи, проте у хворих було зареєстровано вищу ВСПР у правому лобовому відведенні у 1,90 разів ($p = 0,004$) та у лівому скроневому відведенні у 2,10 разів ($p = 0,004$) порівняно із значеннями осіб без ознак екстрапірамідної патології (Додаток Г.11).

У хворих на ХП II стадії встановлено суттєво вище значення ВСПР α -ритму переважно у правій півкулі головного мозку (Додаток Г.12). А саме, параметр ВСПР α -ритму у правих лобово-центрально-тім'яно-скроневих відведеннях достовірно перевищував ($p < 0,05$) у 1,62-2,74 рази відповідні показники осіб групи контролю (див. Додаток Г.12). Значення ВСПР α -ритму лівої півкулі головного мозку у хворих на ХП II стадії порівняно із особами групи контролю достовірно перевищувало тільки у відведенні F4 ($p = 0,02$) (див. Додаток Г.12). Параметр ВСПР α -ритму у центральних лобово-тім'яно-потиличних відведеннях також достовірно ($p < 0,05$) перевищував відповідний показник осіб без ознак екстрапірамідної патології (див. Додаток Г.12).

У хворих на ХП II стадії значення ВСПР β_1 та β_2 ритму також достовірно перевищували відповідні показники осіб групи контролю (Додаток Г.13, А.14). Значення ВСПР β_1 -діапазону були достовірно вищими у лівих лобово-центрально-скронево-потиличних відведеннях у 1,52-2,05 разів ($p < 0,05$), у

правих центрально-скроневиx відведеннях у 2,00-3,62 разів ($p < 0,001$) та у центральних лобово-тім'яно-потиличних відведеннях у 1,64-3,40 ($p < 0,05$) порівняно із особами без ознак екстрапірамідної патології (див. Додаток Г.13). Параметри ВСПР β_2 -діапазону також перевищували у лівих центрально-скроневиx відведеннях у 2,00 рази ($p < 0,05$), у правих лобово-центрально-тім'яно-скронево-потиличних відведеннях у 1,61-2,54 рази ($p < 0,05$) та утім'яно-потиличних у 2,19-2,30 рази ($p < 0,05$) (див. Додаток Г.14).

При дослідженні внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ЕЕГ-патерну δ -ритму у хворих на ХП II стадії та у осіб без ознак екстрапірамідної патології встановлено, що у пацієнтів із ХП II стадії внутрішньопівкульна когерентність є достовірно нижчою в усіх відведеннях правої півкулі (0,33-0,58, $p < 0,001$) та у передньофронтально-центральных відведеннях лівої півкулі (0,41-0,64, $p < 0,01$) порівняно із показниками групи контролю (Додаток Г.15). Міжпівкульна когерентність у осіб із ХП II стадії також була достовірно нижчою (0,11-0,31, $p < 0,001$) порівняно із параметрами осіб без ознак екстрапірамідної патології (див. Додаток Г.15).

Внутрішньопівкульна когерентність θ -діапазону також була достовірно нижчою у хворих на ХП II стадії в усіх відведеннях правої півкулі (0,23-0,42, $p < 0,001$) та у лобово-центрально-тім'яних відведеннях лівої півкулі (0,32-0,57, $p < 0,05$) (Додаток Г.16). Міжпівкульна когерентність θ -діапазону також була достовірно нижчою в усіх відведеннях ($p < 0,01$), окрімтім'яних (див. Додаток Г.16).

При когерентному аналізі ЕЕГ-патерна α , β_1 та β_2 -піддіапазонів спостерігалась аналогічна закономірність: внутрішньопівкульна когерентність α , β_1 та β_2 -піддіапазонів значно знижена в усіх відведеннях правої півкулі ($p < 0,001$) та у передньо-фронтальных відведеннях α та β_2 -ритмів ($p < 0,001$) та у передньо-фронтально-скроневиx відведеннях β_1 -ритму порівняно із відповідними показниками осіб групи контролю (Додаток Г.17, Г.18, Г.19).

Міжпівкульна когерентність є достовірно нижчою в усіх відведеннях ($p < 0,001$) α , β_1 та β_2 -піддіапазонів, окрім тім'яних відведень α та β_1 -ритмів (див. Додаток Г.17, Г.18, Г.19).

Таким чином, за даними КЕЕГ виключено судомну готовність головного мозку у всіх обстежених осіб із ХП II стадії, тобто не виявлено протипоказань для проведення курсу ТМС. Виявлені зміни абсолютної та відносної спектральної потужності ритмів БЕА головного мозку, а також особливості когерентності ритмів ЕЕГ не були специфічними для ХП II стадії.

Резюме

Таким чином, у хворих на ХП II стадії встановлено достовірне збільшення параметрів латентного періоду піків Р300, MMN та CNV порівняно із особами контрольної групи, що відображує погіршення оперативної пам'яті та здатності концентрувати увагу, уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги та порушення готовності до рухів у цих хворих. Виявлено достовірне подовження латентного періоду піків КВП Р300, MMN та CNV у осіб із помірними та вираженими когнітивними порушеннями порівняно із особами без когнітивних порушень за шкалою MMSE. Також було встановлено, що у осіб похилого віку латентний період піків КВП Р300, MMN та CNV є достовірно довшим порівняно із особами середнього віку. За даними КЕЕГ виявлені зміни абсолютної та відносної спектральної потужності ритмів БЕА головного мозку, а також особливості когерентності ритмів ЕЕГ не були специфічними для ХП II стадії.

Матеріали даного розділу опубліковані в 2-х статтях та 1-х тезах[52, 55, 172].

РОЗДІЛ 5
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХВОРОБУ
ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ
ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

5.1 Ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції щодо впливу на моторні симптоми у пацієнтів із хворобою Паркінсона ІІ стадії

5.1.1 Клінічна оцінка змін моторних симптомів у хворих на хворобу Паркінсона ІІ стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

Перед використанням методу ТМС пацієнти із ХП ІІ стадії скаржилися на рухові порушення: тремор, скутість у м'язах та уповільненість рухів (табл. 5.1). Кількість хворих із вищевказаними скаргами між групами терапевтичної ТМС (1-а підгрупа) та плацебо-ТМС (2-а підгрупа) достовірно не відрізнялася ($p=0,40$ та $p=0,41$ відповідно).

Таблиця 5.1 – Динаміка скарг на рухові порушення у хворих на ХП ІІ стадії при лікуванні методом ТМС, кількість хворих

Скарги		1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1-а	Тремтіння	34	22	28	0,01	0,09	0,03
	Скутість м'язів	33	24	34	0,02	0,89	0,02
	Уповільненість рухів	29	20	26	0,03	0,83	0,04
2-а	Тремтіння	35	25	33	0,01	0,79	0,04
	Скутість м'язів	34	28	35	0,09	0,93	0,12
	Уповільненість рухів	28	23	33	0,14	0,76	0,07

Примітка. p – за критерієм Вілкоксона.

Після проходження курсу терапевтичної-ТМС встановлено достовірне ($p=0,01$) зменшення кількості хворих, які надавали скарги на тремтіння ($p=0,01$), скутість м'язів ($p=0,02$) та уповільненість рухів ($p=0,03$) при порівнянні даних до та одразу після курсу терапевтичної ТМС (див. табл. 5.1). Однак, при аналізі змін наявності цих скарг через 3 місяці після проходження курсу терапевтичної ТМС, у цих хворих встановлено достовірне збільшення таких симптомів як тремтіння ($p=0,03$), скутість м'язів ($p=0,02$) та уповільненість рухів ($p=0,04$) (див. табл. 5.1).

У хворих на ХП II стадії, які проходили курс плацебо-ТМС, одразу після закінчення лікування зменшились прояви тільки тремтіння ($p=0,01$) (див. табл. 5.1). Проте при 3-му візиті через 3 місяці кількість хворих, які надавали скарги на тремтіння знову достовірно збільшилася ($p=0,04$), порівняно із 2-им візитом та практично досягло кількості пацієнтів, які надавали ці скарги при 1-му візиті до лікування ($p=0,79$) (див. табл. 5.1).

При неврологічному обстеженні у переважної більшості хворих 1-ої групи при 1-му візиті реєструвалася виражена та помірна (31 особа) та легка (14 осіб) брадикінезія. При динамічному неврологічному обстеженні у хворих 1-ї групи встановлено достовірне збільшення кількості хворих із легкою брадикінезією ($p=0,02$) за рахунок зменшення кількості хворих із помірною брадикінезією при 2-у візиті порівняно із 1-м (див. табл. 5.2). Однак, вже через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної-ТМС, у цих хворих збільшилася вираженість брадикінезії, що проявлялося збільшенням кількості хворих із помірною брадикінезією ($p=0,006$) за рахунок зменшення кількості хворих із легкою брадикінезією (див. табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Динаміка клінічних симптомів за даними неврологічного огляду у хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС, кількість хворих

Клінічний симптом	1-ий візит ¹	2-ий візит ²	3-ий візит ³	p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Брадикаінезія						
Виражена та помірна	31	8	33	0,02	0,006	0,63
Легка	14	37	12			
Тремор						
Виражений та помірний	31	3	37	0,008	0,002	0,57
Легкий	14	42	8			
М'язова ригідність						
Помірна	29	4	15	0,008	0,002	0,85
Легка	16	38	30			
Порушення ходи						
Помірне	14	9	11	0,01	0,03	0,11
Легке	24	20	20			

Примітка. p – за тестом МакНемара.

При неврологічному обстеженні у хворих 1-ої групи при 1-му візиті реєструвався помірний (31 особа) та легкий (14 осіб) тремор спокою, а при 2-му візиті кількість хворих із помірним тремором спокою достовірно зменшилася (3 особи, p=0,008) за рахунок збільшення кількості хворих із легким тремором (42 особи) (табл. 5.2). Проте, при 3-му візиті через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС, тремор спокою у обстежених осіб став більш вираженим (p=0,002) за рахунок збільшення кількості хворих із вираженим та помірним (37 особи) та зменшення кількості хворих із легким тремором (8 осіб) (див. табл. 5.2). У хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС, спостерігались аналогічні зміни щодо м'язової ригідності: достовірно зменшення вираженості ригідності при 2-му візиті порівняно із 1-им (p=0,008) та збільшення його вираженості через 3 місяці після закінчення курсу ТМС (p=0,002) (див. табл. 5.2). Одразу після закінчення курсу терапевтичної-ТМС у

хворих спостерігалось достовірне покращення ходи ($p=0,01$) за рахунок зменшення кількості осіб із помірним порушенням ходи, проте через 3 місяці після курсу ТМС порушення ходи стало більш вираженим порівняно із станом хворих одразу після закінчення курсу ТМС ($p=0,03$) (див. табл. 5.2).

У хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС, при неврологічному обстеженні також спостерігалось достовірне зменшення ($p=0,01$) вираженості брадикінезії після лікування при порівнянні результатів 1-го та 2-го візитів (табл. 5.3). Однак, при порівнянні результатів 2-го та 3-го візитів, встановлено достовірне зменшення кількості хворих із легкою брадикінезією за рахунок збільшення їх кількості із вираженою та помірною ($p=0,003$) (див. табл. 5.3). Вираженість м'язової ригідності та тремору спокою у хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС достовірно ($p>0,05$) не змінювалась при порівнянні симптомів до та після курсу плацебо ТМС (див. табл. 5.3). Однак, через 3 місяці після проведеного курсу плацебо-ТМС виявлено збільшення кількості хворих із вираженим та помірним тремором ($p<0,001$) та помірним порушенням ходи ($p=0,04$) (див. табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Динаміка клінічних симптомів за даними неврологічного огляду у хворих на ХП, які пройшли курс плацебо-ТМС, кількість хворих

Клінічний симптом	1-ий візит ¹	2-ий візит ²	3-ий візит ³	p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
1	2	3	4	5	6	7
Брадикінезія						
Виражена та помірна	34	27	31	0,01	0,003	0,04
Легка	11	17	12			
Тремор						
Виражений та помірний	32	24	37	0,07	0,51	<0,001
Легкий	13	22	8			
М'язова ригідність						
Помірна	25	22	21	0,76	0,88	0,76

1	2	3	4	5	6	7
Легка	20	23	24	0,76	0,88	0,76
Порушення ходи						
Помірне	11	9	13	0,85	0,04	0,04
Легке	26	26	20			

Примітка. p – за тестом МакНемара.

Хворим, які брали участь у нашому дослідженні, для об'єктивної оцінки вираженості моторних та немоторних симптомів провели тестування за шкалами Протягом курсу ТМС встановлена динаміка змін скарг пацієнтів за допомогою шкал та опитувальників. А саме, при оцінці за шкалою MDS UPDRS у хворих 1-ої групи встановлено достовірне ($p=0,01$) зменшення загальної бальної оцінки після курсу терапевтичної ТМС при порівнянні значень на 1-му та 2-му візитах. У цих хворих через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС при порівнянні результатів 2-го та 3-го візитів, спостерігалось достовірне ($p=0,001$) збільшення загальної бальної оцінки за шкалою MDS UPDRS. Однак, у хворих 1-ої групи загальна бальна оцінка за шкалою MDS UPDRS при 3-му візиті не досягла вихідного значення та була достовірно меншою ($p=0,001$) порівняно із значенням при 1-му візиті (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Бальна оцінка за шкалами оцінки рухових симптомів у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс лікування методом ТМС

Шкала	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1	2	3	4	5	6	7
1-а підгрупа						
MDS UPDRS Частина 1	15,0 (12,0; 19,0)	10,0 (8,0; 12,0)	13,0 (12,0; 16,0)	0,001	0,001	0,14
MDS UPDRS Частина 2	12,0 (5,0; 14,0)	8,0 (3,0; 11,0)	12,0 (9,0; 14,0)	0,001	0,001	0,62
MDS UPDRS Частина 3	49,0 (45,0; 52,0)	29,0 (24,0; 33,0)	34,0 (29,0; 36,0)	0,001	0,001	0,29
MDS UPDRS Загальна	74,0 (66,0; 83,0)	46,0 (39,0; 53,0)	59,0 (50,0; 63,0)	0,001	0,001	0,001

1	2	3	4	5	6	7
SCOPA Motor	13,0 (10,0; 17,0)	8,0 (6,0; 10,0)	14,0 (12,0; 16,0)	0,001	0,001	0,11
2-а підгрупа						
MDS UPDRS Частина 1	16,0 (14,0; 19,0)	13,0 (12,0; 16,0)	17,0 (15,0; 18,0)	0,02	0,01	0,36
MDS UPDRS Частина 2	12,0 (12,0; 15,0)	13,0 (12,0; 13,0)	16,0 (13,0; 18,0)	0,03	0,01	0,06
MDS UPDRS Частина 3	49,0 (47,0; 51,0)	42,0 (41,0; 44,0)	46,0 (45,0; 49,0)	0,01	0,01	0,87
MDS UPDRS Загальна	77,0 (74,0; 84,0)	68,0 (63,0; 73,0)	80,0 (76,0; 83,0)	0,01	0,01	0,32
SCOPA Motor	13,0 (10,0; 15,0)	12,0 (10,0; 14,0)	16,0 (14,0; 17,0)	0,25	0,001	0,001

Примітка. p – за критерієм Вілкоксона.

У хворих 2-ої групи спостерігалась аналогічна тенденція: при порівнянні загальної бальної оцінки за шкалою MDS UPDRS до та одразу після курсу плацебо-ТМС встановлено достовірне ($p=0,01$) зменшення цього значення. Через 3 місяці у цих хворих загальна оцінка за шкалою MDS UPDRS достовірно ($p=0,01$) збільшилася порівняно із значенням при 2-му візиті, проте, достовірно не відрізнялася від вихідного значення до лікування, що свідчило про погіршення вираженості симптомів вже через 3 місяці перебігу хвороби ($p=0,32$) (див. табл. 5.4). У хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, бальна оцінка за субчастинами I, II та III шкали MDS UPDRS достовірно зменшилася ($p=0,001$) при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів, а при 3-му візиті через 3 місяці після закінчення курсу достовірно ($p=0,001$) збільшилася порівняно із значенням, що було зареєстровано на 2-му візиті (див. табл. 5.4). У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо-ТМС, при порівнянні оцінки за 1-им та 2-им візитами також встановлено достовірне ($p<0,03$) зменшення бальної оцінки за субчастинами I, II та III шкали MDS UPDRS, яка через 3 місяці після закінчення курсу знову достовірно ($p=0,01$) збільшилася, досягнувши рівня, що був до лікування ($p>0,06$) (див. табл. 5.4).

Оцінка за шкалою SCOPA Motor на відміну від шкали MDS UPDRS включає у себе об'єктивну неврологічну оцінку у балах, є скринінговою та більш короткою за кількістю питань. У хворих 1-ої групи при порівнянні результатів оцінювання при 1-му та 2-му візитах, встановлено достовірне ($p=0,001$) зменшення бальної оцінки за шкалою SCOPA Motor. Однак, через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної-ТМС бальна оцінка цих хворих за шкалою SCOPA Motor достовірно збільшилася ($p=0,001$), знову досягнувши рівня, який був до лікування ($p=0,11$) (див. табл. 5.4). У хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС, при порівнянні бальної оцінки за шкалою SCOPA Motor при 1-му та 2-му візитах не було встановлено достовірних змін ($p=0,25$). Проте, у цих хворих через 3 місяці після закінчення курсу плацебо-ТМС встановлено достовірне ($p=0,001$) погіршення вираженості моторних симптомів, згідно з бальною оцінкою за шкалою SCOPA Motor, що можливо свідчило про прогресування хвороби у цих хворих (див. табл. 5.4).

Таким чином, для первинної клінічної оцінки рухових симптомів, на наш погляд, доцільним є використання шкали MDS UPDRS, яка дозволяє детально та поглиблено вивчити вираженість рухових симптомів у хворих. А для подальшої скринінгової оцінки рухових симптомів, а саме – при оцінці динамічних змін їх вираженості, ми вважаємо доцільним використовувати шкалу SCOPA Motor.

5.1.2 Нейрофізіологічна оцінка змін моторних симптомів за даними моторного викликаного потенціалу у хворих на хворобу Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

При аналізі нейрофізіологічних показників у динамічному спостереженні протягом курсу ТМС у хворих на ХП II стадії встановлено наступне. У хворих 1-ої групи на 2-му візиті, одразу після курсу лікування, спостерігалось достовірне зменшення латентного періоду МВП у домінантній та

субдомінантній моторній корі ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно) при пробах із збільшенням магнітної індукції (табл. 5.5). При аналізі даного показнику у хворих 2-ої групи після курсу плацебо-ТМС достовірних змін у доміантній та субдомінантній моторній корі ($p > 0,12$) не було (табл. 5.6).

Таблиця 5.5 – Латентність МВП у хворих на ХП II стадії в динаміці лікування з використанням методу терапевтичної ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1,1 Тл							
Доміан- тна	23,20 (22,10;24,10)	20,00 (18,90;20,20)	21,60 (20,41;22,30)	0,001	0,001	0,00 1	0,001
Субдомі- нантна	22,30 (21,70; 23,10)	19,80 (18,90; 20,20)	22,77 (21,74;23,30)	0,001	0,001	0,46	0,001
1,76 Тл							
Доміан- тна	22,80 (21,70; 23,10)	20,00 (18,40; 20,20)	21,00 (19,32;21,30)	0,001	0,001	0,00 1	0,010
Субдомі- нантна	22,10 (21,40; 23,10)	19,60 (18,60; 20,20)	22,54 (21,39;23,30)	0,001	0,001	0,39	0,001

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Вілкоксона.

При аналізі відстроченого ефекту лікування методом ТМС встановлено, що у хворих 1-ої групи латентний період МВП у доміантній гемісфері не досяг ($p < 0,001$) рівня латентного періоду до лікування, незважаючи на його достовірне збільшення через 3 місяці ($p < 0,001$) порівняно із значенням одразу після лікування (див. табл. 5.6). У хворих 1-ої групи латентний період МВП у субдомінантній гемісфері достовірно збільшився ($p < 0,001$) через 3 місяці після лікування та досяг рівня, який був до лікування ($p > 0,39$), що, можливо свідчить про збільшення збудливості моторної кори та зберігання клінічного ефекту через 3 місяці після курсу ТМС (див. табл. 5.5).

У хворих після курсу плацебо-ТМС відзначається достовірне подовження латентного періоду МВП ($p < 0,004$) у доміантній та субдомінантній гемісфері головного мозку як у порівнянні із його рівнем до лікування, так і одразу після курсу лікування (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Латентність МВП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом плацебо ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
1,1 Тл							
Домінантна	23,10 (21,90;23,70)	22,60 (21,20;23,40)	24,41 (22,90;25,27)	0,001	0,14	0,001	0,001
Субдомінантна	22,40 (21,40;23,70)	22,00 (21,00;23,20)	25,08 (23,94;26,45)	0,001	0,12	0,004	0,001
1,76 Тл							
Домінантна	22,30 (21,50;23,40)	21,50 (20,80;22,90)	23,22 (22,46;24,73)	0,001	0,12	0,004	0,001
Субдомінантна	22,50 (21,50;23,20)	22,20 (20,70;23,10)	27,45 (26,23;28,30)	0,001	0,25	0,001	0,001

Примітка: p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Вілкоксона.

Показник амплітуди МВП домінантної та субдомінантної моторної кори головного мозку при лікуванні методом терапевтичної ТМС у пробах зі збільшенням індукції магнітного стимулу достовірно не змінювався (p>0,05) ані одразу після лікування, ані відстрочено через 3 місяці (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Амплітуда МВП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом терапевтичної ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
1,1 Тл							
Домінантна	0,78 (0,33;2,21)	0,76 (0,21;2,21)	0,54 (0,15;1,57)	0,43	0,75	0,22	0,33
Субдомінантна	0,81 (0,34;1,52)	0,99 (0,35;1,86)	0,89 (0,32;1,67)	0,16	0,81	0,09	0,16
1,76 Тл							
Домінантна	3,00 (0,89;4,25)	2,26 (1,10;4,51)	1,63 (0,79;3,25)	0,83	0,84	0,19	0,12
Субдомінантна	2,61 (1,43;5,12)	2,76 (1,15;4,73)	2,32 (0,97;3,97)	0,46	0,66	0,96	0,56

Примітка: p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Вілкоксона.

Амплітуда МВП у хворих на ХП при лікуванні методом плацебо-ТМС достовірно змінилася тільки при пробі із магнітним стимулом 1,76 Тл (табл.

5.8). Амплітуда МВП у цих хворих достовірно зменшилася на домінантній моторній корі ($p=0,04$) порівняно з показниками на 2-ий та 3-ій візит, на субдомінантній стороні значення цього параметру було достовірно меншим на 3-му візиті порівняно із 1-им ($p=0,01$) та 2-им ($p=0,04$) (див. табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Амплітуда МВП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом плацебо ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1,1 Тл							
Домінантна	0,45 (0,10; 1,50)	0,59 (0,22;1,94)	0,38 (0,14; 1,26)	0,37	0,36	0,82	0,16
Субдомінантна	0,70 (0,13; 1,66)	0,92 (0,25;1,97)	0,50 (0,09; 1,18)	0,13	0,56	0,21	0,10
1,76 Тл							
Домінантна	2,03 (0,57; 3,58)	2,63 (0,75; 4,29)	1,81 (0,52; 2,96)	0,21	0,19	0,54	0,04
Субдомінантна	2,86 (1,85; 3,93)	3,00 (0,89; 4,02)	1,86 (1,20; 2,55)	0,12	0,64	0,01	0,04

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Вілкоксона.

Тривалість МВП у хворих 1-ої групи після курсу лікування методом ТМС значно збільшилася ($p<0,007$) у домінантній півкулі головного мозку при порівнянні результатів 1-го та 2-го візитів (табл. 5.9). При порівнянні значень тривалості МВП при 2-му та 3-му візитах виявлено, що цей показник достовірно зменшився ($p<0,001$) через 3 місяці після закінчення лікування методом терапевтичної-ТМС та майже досяг вихідного рівня при 1-му візиті (див. табл. 5.9). Тривалість МВП на субдомінантній моторній корі достовірно збільшена при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів ($p=0,01$) та 1-го та 3-го ($p=0,04$) (див. табл. 5.9). Виявлені зміни свідчили про достовірне збільшення збудливості моторної кори після курсу терапевтичної-ТМС, цей ефект зберігався і через 3 місяці після закінчення курсу, але в меншій мірі.

Таблиця 5.9 – Тривалість МВП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом терапевтичної ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
1,1 Тл							
Доміна- нтна	13,60 (10,60;16,60)	20,50 (15,70;23,80)	14,80 (11,30; 17,10)	0,01	0,001	0,41	0,001
Субдомі- нантна	13,80 (10,60;16,70)	20,60 (17,60;24,70)	22,00 (18,80;26,40)	0,03	0,01	0,04	0,05
1,76 Тл							
Домінан- тна	18,50 (14,90; 22,80)	21,10 (18,10;24,10)	16,00 (13,80;18,30)	0,01	0,007	0,01	0,001
Субдомі- нантна	20,00 (13,30; 22,80)	18,00(16,00; 20,70)	20,10 (17,80;23,00)	0,17	0,09	0,12	0,24

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Вілкоксона.

Тривалість МВП домінантної моторної кори у пацієнтів після курсу плацебо-ТМС була достовірно меншою на 3-у візиті порівняно із 2-им візитом (p=0,001) та 1-им візитом (p=0,001) (табл. 5.10). Тривалість МВП субдомінантної сторони моторної кори у пацієнтів 2-ї групи мала лише незначну достовірну тенденцію до зменшення (p=0,01) при порівнянні 1-го та 3-го візитів при пробі із індукцією магнітного стимулу 1,76 Тл (див. табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Тривалість МВП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом плацебо ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
1,1 Тл							
Доміна- нтна	12,60 (9,90;15,30)	13,40 (12,70;17,20)	7,20 (6,90;9,30)	0,001	0,51	0,001	0,001
Субдомі- нантна	12,90 (10,60;16,50)	13,70 (11,10;16,30)	11,10 (9,10;14,20)	0,01	0,49	0,13	0,07
1,76 Тл							
Доміна- нтна	20,50 (15,30;22,50)	18,20 (13,90;20,60)	10,40 (7,90;11,70)	0,01	0,16	0,001	0,001
Субдомі- нантна	20,20 (17,90;23,00)	18,20 (15,10;20,40)	17,40 (15,40;19,80)	0,07	0,06	0,01	0,64

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Вілкоксона.

Після курсу ТМС латентність періоду мовчання МВП у доміантній півкулі хворих на ХП II стадії із 1-ої групи достовірно збільшилася ($p < 0,01$) при порівнянні значень цього показника до та одразу після проходження курсу терапевтичної-ТМС (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Латентність періоду мовчання МВП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом терапевтичної ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1,1 Тл							
Доміантна	144,0 (134,0; 167,0)	160,0 (148,0; 181,0)	148,8 (137,6; 168,3)	0,16	0,01	0,62	0,01
Субдоміантна	153,0 (135,0; 174,0)	167,0 (149,0; 177,0)	152,0 (135,6; 161,1)	0,02	0,001	0,85	0,02
1,76 Тл							
Доміантна	265,0 (250,0; 290,0)	294,0 (281,0; 307,0)	273,4 (261,3; 285,5)	0,001	0,001	0,35	0,001
Субдоміантна	276,0 (253,0; 291,0)	303,0 (289,0; 309,0)	275,7 (263,0; 281,2)	0,001	0,001	0,54	0,001

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Вілкоксона.

При порівнянні латентності періоду мовчання МВП доміантної гемісфери при 2-му та 3-му візитах виявлено достовірне зменшення ($p < 0,01$), яке сягало значень вихідного рівня при 1-му візиті ($p > 0,62$) (див. табл. 5.11). Латентність періоду мовчання МВП субдоміантної півкулі у хворих 1-ої групи достовірно збільшилась ($p = 0,001$) при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів (див. табл. 5.11). Проте, через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної-ТМС латентність періоду мовчання МВП при 2-му та 3-му візитах достовірно зменшилась ($p = 0,001$), практично сягаючи вихідного рівня значень 1-го візиту ($p > 0,85$) (див. табл. 5.11).

Латентність періоду мовчання МВП у пацієнтів групи плацебо-ТМС достовірно не змінилася ($p > 0,69$) у домінантній та субдомінантній моторній корі при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів (табл. 5.12). У субдомінантній півкулі цих пацієнтів відзначено зменшення латентності при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів ($p > 0,03$) та 2-го та 3-го візитів ($p > 0,03$) (див. табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Латентність періоду мовчання МВП у хворих на ХП ІІ стадії при лікуванні методом плацебо ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
1,1 Тл							
Домінантна	146,0 (126,0; 163,0)	143,0 (132,0; 158,0)	134,4 (124,1; 148,0)	0,12	0,69	0,08	0,07
Субдомінантна	153,0 (138,0; 165,0)	145,0 (133,0; 166,0)	134,0 (123,0; 154,0)	0,04	0,71	0,02	0,03
1,76 Тл							
Домінантна	261,0 (233,0; 282,0)	273,0 (249,0; 289,0)	257,0 (234,0; 278,0)	0,03	0,33	0,17	0,01
Субдомінантна	269,0 (251,0; 282,0)	281,0 (259,0; 288,0)	261,0 (240,0; 267,0)	0,01	0,09	0,03	0,001

Примітка. p – за критерієм Краскелла-Уолліса, p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, у результаті лікування методом терапевтичної ТМС достовірно зменшується латентний період МВП, збільшуються його тривалість та латентність періоду мовчання МВП, що свідчить про гармонізацію збудливих та гальмівних процесів у моторній корі, а клінічно проявляється зменшенням вираженості рухових симптомів.

5.1.3 Нейрофізіологічна оцінка змін моторних симптомів за даними поверхневої треморографії у хворих на хворобу Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

У обстежених хворих, окрім специфічного для ХП тремору спокою, також були зареєстровані інші види тремору, амплітуда яких динамічно змінювалась при проведенні курсу ТМС.

У хворих на ХП II стадії, яким був призначений курс терапевтичної-ТМС, в усіх досліджених м'язах передпліччя встановлено достовірне ($p=0,001$) зменшення амплітуди тремору спокою після завершення курсу лікування порівняно із вихідним значенням цього параметру (табл. 5.13). Проте, через 3 місяці після завершення курсу терапевтичної ТМС встановлено достовірніше збільшення ($p=0,001$) амплітуди цього тремору, яка досягла значень, що були до лікування ($p=0,87$) (див. табл. 5.13).

При порівнянні амплітуди постурального тремору у хворих 1-ої групи при 1-му та 2-му візитах, встановлено достовірне ($p=0,02$) зменшення амплітуди тремору тільки у м'язі згиначі передпліччя ліворуч (див. табл. 5.13). У хворих 1-ої групи через 3-місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС встановлено достовірне збільшення амплітуди постурального тремору у м'язі згиначі передпліччя праворуч ($p=0,04$) та у м'язі розгиначі передпліччя ліворуч ($p=0,03$) (див. табл. 5.13). У хворих 1-ої групи через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС встановлено достовірне збільшення амплітуди кінетичного тремору ($p<0,04$) та тремору утримання стандартного грузу ($p<0,04$) порівняно із її значенням до лікування (див. табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Динаміка амплітуди різних видів тремору у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом терапевтичної ТМС

М'яз		1-ий візит ¹	2-ий візит ²	3-ий візит ³	p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Тремор спокою	MFCD	2,6 (0,1;34,5)	2,1 (0,2;27,3)	2,7 (0,1;35,4)	0,001	0,001	0,87
	MECD	1,9 (0,1;8,49)	1,5 (0,2; 6,7)	2,0 (0,1; 8,7)	0,001	0,001	0,75
	MFCS	1,5 (0,1; 9,9)	1,1 (0,1; 7,8)	1,5 (0,1;10,2)	0,001	0,001	0,91
	MECS	2,7 (0,1;50,2)	2,1 (0,1;39,7)	2,7 (0,1;51,6)	0,001	0,001	0,94
Постуральний	MFCD	1,5 (0,1;15,9)	1,7 (0,1; 9,7)	2,4 (0,2; 13,5)	0,52	0,04	0,04
	MECD	2,6 (0,2; 7,8)	2,5 (0,4; 5,8)	3,2 (0,1; 8,2)	0,95	0,07	0,16
	MFCS	1,2 (0,1; 6,6)	0,6 (0,1; 1,3)	0,7 (0,1; 1,7)	0,02	0,10	0,26
	MECS	2,5 (0,1; 7,3)	2,7 (0,3;5,21)	3,6 (0,1; 7,3)	0,49	0,02	0,03
Кінегічний тремор	MFCD	1,6 (0,1; 8,9)	2,0 (0,1;11,1)	2,3 (0,1;12,9)	0,21	0,35	0,04
	MECD	2,1 (0,1; 9,8)	2,6 (0,2;12,1)	3,0 (0,2;14,2)	0,09	0,19	0,01
	MFCS	1,1 (0,1; 3,7)	1,3 (0,1; 4,6)	1,6 (0,1; 5,4)	0,30	0,43	0,09
	MECS	2,2 (0,2; 8,8)	2,6 (0,0;10,9)	3,1 (0,0;12,8)	0,22	0,32	0,04
Тремор утримання	MFCD	1,6 (0,2; 7,2)	2,1 (0,2; 9,1)	2,5 (0,2;10,8)	0,21	0,36	0,04
	MECD	2,2 (0,5; 5,9)	2,9 (0,7; 7,5)	3,4 (0,8; 8,9)	0,09	0,19	0,01
	MFCS	2,6 (0,1;23,0)	3,3 (0,1;29,2)	3,9 (0,1;34,8)	0,29	0,41	0,10
	MECS	2,4 (0,2; 6,1)	3,1 (0,3; 7,7)	3,7 (0,3; 9,2)	0,13	0,28	0,02

Примітка. p – за критерієм Вілкоксона, MFCD - M. Flexor carpi Dextra, MECD - M. Extensor carpi Dextra, MFCS - M. Flexor carpi Sinistra, MECS - M. Extensor carpi Sinistra.

У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо-ТМС, також були зареєстровані як тремор спокою, так і різні види тремору дії. Проте, на відміну від хворих 1-ої групи, у хворих 2-ої групи при оцінці короткострокових ефектів курсу плацебо-ТМС не встановлено достовірних змін ($p > 0,05$) амплітуди тремору спокою та різновидів тремору дії (див. табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Динаміка амплітуди різних видів тремору у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом плацебо ТМС

М'яз		1-ий візит ¹	2-ий візит ²	3-ий візит ³	p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Тремор спокою	MFCD	1,8 (0,1; 2,3)	1,7 (0,1; 2,7)	2,6 (0,1; 4,1)	0,27	0,07	0,01
	MECD	1,9 (0,1; 4,8)	2,1 (0,1; 5,7)	1,7 (0,1; 8,6)	0,33	0,07	0,02
	MFCS	2,6 (0,1; 3,4)	2,7 (0,1; 4,1)	3,0 (0,1; 6,2)	0,35	0,08	0,01
	MECS	2,0 (0,1; 9,3)	2,2 (0,1; 11,1)	2,8 (0,1; 16,7)	0,33	0,06	0,01
Постуральний	MFCD	0,7 (0,1; 3,3)	1,0 (0,1; 4,3)	1,2 (0,1; 5,2)	0,14	0,30	0,02
	MECD	2,5 (0,1; 20,4)	3,2 (0,2; 26,5)	3,8 (0,2; 31,8)	0,16	0,31	0,02
	MFCS	0,9 (0,1; 5,0)	1,1 (0,1; 6,5)	1,3 (0,1; 7,8)	0,23	0,41	0,04
	MECS	2,5 (0,1; 11,7)	3,3 (0,1; 15,2)	3,9 (0,1; 18,3)	0,12	0,23	0,01
Кінетичний тремор	MFCD	5,5 (0,1; 163,0)	6,8 (0,2; 202,1)	8,0 (0,2; 236,5)	0,20	0,33	0,05
	MECD	6,6 (0,2; 203,0)	8,2 (0,3; 251,7)	9,6 (0,3; 294,5)	0,13	0,27	0,01
	MFCS	0,9 (0,1; 4,6)	1,0 (0,0; 5,7)	1,2 (0,0; 6,7)	0,37	0,40	0,13
	MECS	3,0 (0,1; 16,8)	3,7 (0,1; 20,8)	4,4 (0,1; 24,4)	0,21	0,32	0,04
Тремор утримання	MFCD	1,4 (0,1; 6,5)	1,8 (0,1; 8,3)	2,2 (0,1; 9,9)	0,33	0,39	0,09
	MECD	1,6 (0,3; 6,3)	2,0 (0,0; 8,0)	2,4 (0,0; 9,5)	0,21	0,30	0,02
	MFCS	1,7 (0,1; 9,9)	2,2 (0,1; 12,6)	2,6 (0,1; 15,0)	0,31	0,40	0,09
	MECS	2,1 (0,1; 5,8)	2,7 (0,2; 7,4)	3,2 (0,2; 8,8)	0,15	0,31	0,02

Примітка. p – за критерієм Вілкоксона, MFCD - M. Flexor carpi Dextra, MECD - M. Extensor carpi Dextra, MFCS - M. Flexor carpi Sinistra, MECS - M. Extensor carpi Sinistra

При оцінці змін амплітуди тремору спокою через 3 місяці після закінчення курсу плацебо-ТМС встановлено достовірне ($p < 0,02$) збільшення цього показника порівняно із значенням до лікування в усіх досліджених м'язах передпліччя (див. табл. 5.14). При аналізі змін постурального тремору встановлено достовірну тенденцію до збільшення ($p < 0,04$) його амплітуди в усіх досліджених м'язах передпліччя при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів (див. табл. 5.14). У хворих 2-ої групи при візиті через 3 місяці після закінчення курсу плацебо-ТМС, встановлено збільшення амплітуди кінетичного тремору ($p < 0,04$) та тремору утримання стандартного грузу ($p < 0,02$) порівняно із значеннями, які були зареєстровані при 1-му візиті (див. табл. 5.14).

Таким чином, при дослідженні впливу методу ТМС на моторні симптоми у хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, підтверджено наступні зміни:

збільшення збудливих процесів та зменшення гальмівних процесів у моторній корі головного мозку за даними МВП. У цих хворих також підтверджено позитивний вплив як на тремор спокою, так і інші видів тремору, що проявлялося достовірним зменшенням амплітуди тремору за даними поверхневої треморографії. Зменшення інших видів тремору (постуральний, кінетичний), можливо, пов'язано не тільки зі зменшенням вираженості рухових симптомів, але й з покращенням психоемоційного стану хворих. Враховуючи наявність достовірних змін після курсу терапевтичної ТМС, а також встановлене погіршення вираженості рухових порушень через 3 місяці ми вважаємо доцільним передбачити повторні курси ТМС у цих хворих.

5.2 Ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції щодо впливу на немоторні симптоми у пацієнтів із хворобою Паркінсона II стадії

5.2.1 Нейропсихологічна оцінка змін немоторних симптомів у хворих на хворобою Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

Для оцінки вираженості когнітивних та психоемоційних функцій, вегетативних проявів та якості сну хворим на ХП проведено динамічне нейропсихологічне тестування. У хворих 1-ої групи встановлено достовірне зменшення ($p=0,01$) бальної оцінки за Піттсбурзькою шкалою оцінки якості сну, яке зберігалось ($p=0,03$) і через 3 місяці після закінчення курсу плацебо ТМС (табл. 5.15).

Таблиця 5.15 – Бальна оцінка за шкалами у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс лікування методом терапевтичної ТМС.

Шкала	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1	2	3	4	5	6	7
PSQI	15,0 (13,0; 22,0)	12,0 (9,0; 18,0)	13,0 (10,0; 18,0)	0,01	0,03	0,32

1	2	3	4	5	6	7
Шкала Епворта	6,0 (4,0; 7,0)	5,0 (4,0; 5,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,02	0,35	0,71
SCOPA Sleep	10,0 (8,0; 20,0)	10,0 (8,0; 14,0)	12,0 (8,0; 16,0)	0,18	0,23	0,69
PDSS-2	15,0 (10,0; 25,0)	11,0 (8,0; 16,0)	14,0 (10,0; 19,0)	0,01	0,21	0,04
NMS	10,0 (6,0; 14,0)	8,0 (5,0; 11,0)	10,0 (7,0; 13,0)	0,14	0,07	0,84
BDI	12,0 (6,0; 15,0)	7,0 (4,0; 12,0)	9,0 (8,0; 13,0)	0,01	0,03	0,23
STAI реактивна	37,0 (30,0; 42,0)	35,0 (30,0; 38,0)	35,0 (31,0; 39,0)	0,28	0,60	0,53
STAI особистісна	37,0 (33,0; 41,0)	33,0 (28,0; 36,0)	33,0 (29,0; 37,0)	0,00 2	0,66	0,21
1	2	3	4	5	6	7
HADS (тривога)	9,0 (5,0; 11,0)	6,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)	0,09	0,55	0,22
HADS (депресія)	6,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 7,0)	6,0 (3,0; 8,0)	0,18	0,46	0,49
SCOPA Autonomic	14,0 (7,0; 24,0)	13,0 (7,0; 18,0)	15,0 (11,0; 19,0)	0,23	0,02	0,42
SCOPA Psychiatry	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,22	0,34	0,80
PDQ-39	31,0 (24,0; 49,0)	28,0 (22,0; 33,0)	31,0 (22,0; 43,0)	0,06	0,19	0,45

Примітка. p – за критерієм Вілкоксона.

У хворих 2-ої групи бальна оцінка за Піттсбурзькою шкалою оцінки якості сну також достовірно зменшилася ($p=0,02$) при порівнянні результатів 1-го та 2-го візитів, проте не спостерігалось довгострокового ($p>0,34$) ефекту через 3 місяці після курсу ТМС (табл. 5.16). Бальна оцінка за шкалою сонливості Епворта у хворих 1-ої групи достовірно ($p=0,02$) зменшилася після закінчення курсу терапевтичної-ТМС, проте у хворих 2-ої групи цей параметр не зазнав достовірних змін ($p>0,81$) (див. табл. 5.15 та 5.16). Бальна оцінка за

шкалою SCOPA Sleep достовірно не змінювалася протягом курсу ТМС ані у хворих 1-ої, ані 2-ої групи ($p>0,96$) (див. табл. 5.15 та 5.16). За шкалою сну PDSS-2 у хворих 1-ої групи встановлено достовірне ($p=0,01$) зменшення бальної оцінки при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів (див. табл. 5.15). Однак, у цих хвори бальна оцінка за шкалою сну PDSS-2 через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС знову збільшилася ($p=0,04$), досягнувши рівня вихідного значення при 1-му візиті ($p=0,21$) (див. табл. 5.15). За шкалою сну PDSS-2 у хворих 2-ої групи не було встановлено достовірних ($p>0,59$) змін бальної оцінки (див. табл. 5.16). Таким чином, при інтерпретації результатів шкал, які оцінюють якість сну та денну сонливість, показано покращення сну після курсу терапевтичної-ТМС.

Таблиця 5.16 – Бальна оцінка за шкалами у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс лікування методом плацебо ТМС

Шкала	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
1	2	3	4	5	6	7
PSQI	12,0 (10,0; 17,0)	10,0 (8,0; 15,0)	11,0 (9,0; 15,0)	0,02	0,34	0,17
Шкала сонливості Епворта	6,0 (4,0; 8,0)	6,0 (4,0; 8,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,81	0,26	0,39
SCOPA Sleep	14,0 (11,0; 17,0)	13,0 (11,0; 16,0)	14,0 (11,0; 17,0)	0,64	0,65	0,96
PDSS-2	14,0 (11,0; 18,0)	14,0 (11,0; 17,0)	17,0 (13,0; 19,0)	0,59	0,06	0,21
NMS	9,0 (6,0; 11,0)	10,0 (8,0; 13,0)	10,0 (8,0; 13,0)	0,07	0,65	0,02
BDI	10,0 (7,0; 13,0)	9,0 (6,0; 10,0)	10,0 (8,0; 12,0)	0,08	0,04	0,89
STAI реактивна	37,0 (30,0; 41,0)	37,0 (32,0; 45,0)	37,0 (32,0; 45,0)	0,54	0,80	0,39
STAI особистісна	37,0 (29,0; 43,0)	35,0 (29,0; 41,0)	36,0 (31,0; 42,0)	0,52	0,57	0,89
HADS (тривога)	8,0 (5,0; 10,0)	8,0 (6,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	0,98	0,48	0,52

1	2	3	4	5	6	7
HADS (депресія)	6,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 9,0)	8,0 (4,0; 9,0)	0,64	0,22	0,45
SCOPA Autonomic	14,0 (10,0; 19,0)	14,0 (10,0; 19,0)	15,0 (11,0; 20,0)	0,86	0,25	0,36
SCOPA Psychiatry	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,80	0,26	0,38
PDQ-39	29,0 (24,0; 39,0)	33,0 (24,0; 41,0)	37,0 (27,0; 47,0)	0,58	0,17	0,06

Примітка. p – за критерієм Вілкоксона.

Вважається, що Шкала Nonmotor Symptom Scale дозволяє об'єктивно оцінити наявність та вираженість усіх немоторних симптомів, а також оцінити у динаміці загальний тягар немоторних симптомів на повсякденне життя хворих із ХП. За шкалою Nonmotor Symptom Scale, що оцінює вираженість немоторних симптомів у хворих 1-ої групи за час динамічного спостереження протягом курсу терапевтичної ТМС, не встановлено достовірних ($p > 0,84$) змін бальної оцінки (див. табл. 5.15). Проте, у хворих 2-ої групи достовірно збільшилась ($p = 0,02$) бальна оцінка за шкалою Nonmotor Symptom Scale (див. табл. 5.16). За шкалою SCOPA Autonomic, у хворих 1-ої групи виявлено достовірне збільшення бальної оцінки при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів (див. табл. 5.15). За шкалою Спілбергера-Ханіна (особистісна субшкала) у хворих 1-ої групи зареєстровано достовірне ($p = 0,002$) зменшення бальної оцінки при порівнянні результатів 1-го та 2-го візитів, проте, у хворих 2-ої групи достовірних ($p > 0,89$) змін за цією шкалою не було (див. табл. 5.15 та 5.16). За шкалою депресії Бека у хворих 1-ої групи спостерігалось достовірне ($p = 0,01$) зменшення бальної оцінки при порівнянні результатів 1-го та 2-го візитів, яке зберігалось ($p = 0,03$) і через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної-ТМС (див. табл. 5.15). Бальна оцінка за шкалами Спілбергера-Ханіна (реактивна субшкала), HADS (субшкали тривоги та депресії), SCOPA Psychiatry та PDQ 39 у хворих обох груп не мала достовірних змін ($p > 0,80$) (див. табл. 5.15 та 5.16).

Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що у хворих на ХП II стадії після курсу терапевтичної ТМС достовірно зменшились прояви немоторних симптомів, що проявлялося покращенням якості життя хворих за шкалою Nonmotor Symptom Scale. Також встановлено покращення психоемоційного стану хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, що проявлялося зменшенням проявів тривожних та депресивних розладів.

5.2.2 Нейрофізіологічна оцінка змін вегетативних симптомів за даними шкірного симпатичного викликаного потенціалу у хворих на хворобу Паркінсона II стадії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

У пацієнтів із ХП II стадії після курсу терапевтичної ТМС відзначалися зміни тону автономної нервової системи як у короткостроковому, так і в довгостроковому періоді спостереження. А саме, у хворих на ХП із переважанням парасимпатичного відділу ВНС спостерігалось достовірне збільшення латентного періоду ШСВП ліворуч при порівнянні значень до та одразу після курсу терапевтичної ТМС ($p=0,04$), а також через 3 місяці після його закінчення ($p=0,01$) (табл. 5.17). У пацієнтів із ХП та переважанням симпатичного відділу ВНС також спостерігалась тенденція до достовірного збільшення ($p=0,04$) латентного періоду ШСВП ліворуч при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів (див.табл. 5.17).

Таблиця 5.17 – Параметри ШСВП у пацієнтів із ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної-ТМС

Сторона	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
1	2	3	4	5	6	7	8
Латентність парасимпатичного відділу ВНС							
Праворуч	1,88 (1,67; 2,43)	2,02 (1,71; 3,25)	2,18 (1,69; 3,17)	0,62	0,45	0,38	0,92
Ліворуч	1,87 (1,65; 2,32)	2,15 (1,89; 3,16)	2,30 (2,02; 3,38)	0,01	0,04	0,01	0,35

1	2	3	4	5	6	7	8
Латентність симпатичного відділу ВНС							
Праворуч	0,91 (0,69; 1,07)	1,06 (0,77; 1,20)	1,14 (0,83; 1,29)	0,12	0,06	0,12	0,87
Ліворуч	0,87 (0,50; 1,16)	1,04 (0,76; 1,26)	1,11 (0,81; 1,35)	0,09	0,21	0,04	0,32
Амплітуда фази А1 парасимпатичного відділу ВНС							
Праворуч	1,34 (0,91; 1,86)	0,70 (0,48; 1,02)	0,79 (0,52; 1,18)	0,06	0,04	0,07	0,31
1	2	3	4	5	6	7	8
Ліворуч	0,71 (0,28; 2,93)	0,46 (0,25; 0,81)	0,49 (0,27; 0,86)	0,41	0,24	0,29	0,75
Амплітуда фази А1 симпатичного відділу ВНС							
Праворуч	0,46 (0,23; 1,24)	0,56 (0,26; 1,01)	0,38 (0,28; 0,90)	0,99	0,97	0,96	0,94
Ліворуч	0,42 (0,25; 0,77)	0,45 (0,18; 0,72)	0,48 (0,19; 0,77)	0,90	0,89	0,74	0,69
Амплітуда фази А2 парасимпатичного відділу ВНС							
Праворуч	1,39 (0,52; 4,20)	0,80 (0,30; 1,59)	0,85 (0,32; 1,70)	0,07	0,04	0,06	0,69
Ліворуч	2,12 (1,10; 2,99)	0,99 (0,42; 1,44)	1,16 (0,46; 1,71)	0,04	0,02	0,05	0,42
Амплітуда фази А2 симпатичного відділу ВНС							
Праворуч	0,89 (0,46; 2,23)	0,65 (0,45; 1,38)	0,63 (0,49; 1,40)	0,54	0,31	0,45	0,73
Ліворуч	1,15 (0,67; 1,38)	0,59 (0,41; 1,39)	0,63 (0,44; 1,49)	0,29	0,16	0,27	0,62

Примітка. р - за критерієм Красскелла-Уолліса, $p^{1-2}, p^{1-3}, p^{2-3}$ – за критерієм Вілкоксона.

Також у хворих 1-ої групи із переважанням парасимпатичного відділу ВНС було зареєстровано достовірне зменшення ($p=0,04$) амплітуди фази А1 ШСВП праворуч одразу після закінчення курсу терапевтичної-ТМС порівняно із вихідним даними (див. табл. 5.17). У хворих на ХП із парасимпатикотонією було виявлено достовірне зменшення амплітуди фази А2 ШСВП праворуч ($p=0,04$) та ліворуч ($p=0,02$) при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів (див. табл. 5.17). У хворих із симпатикотонією не було достовірних змін амплітуди

фаз А1 та А2 ШСВП при лікуванні методом терапевтичної-ТМС ($p > 0,05$) (див. табл. 5.17).

У хворих із ХП II стадії, які пройшли курс плацебо-ТМС, не зареєстровано достовірних ($p > 0,05$) змін латентного періоду ШСВП, ані у групі пацієнтів із парасимпатикотонією, ані із симпатикотонією (табл. 5.18).

Достовірних змін ($p > 0,05$) амплітуди фази А1 ШСВП у пацієнтів із парасимпатикотонією та амплітуди фази А2 ШСВП у всіх пацієнтів, які пройшли курс плацебо-ТМС, (див. табл. 5.17) не було. Проте, у пацієнтів із переважанням симпатичного відділу ВНС, які пройшли курс плацебо-ТМС, виявлено достовірне збільшення амплітуди фази А1 ШСВП на 2-му ($p = 0,01$) та 3-му ($p = 0,01$) візитах порівняно із вихідним значенням цього параметру (див. табл. 5.18).

Таблиця 5.18 – Параметри викликаного шкірного симпатичного потенціалу у пацієнтів із ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Сторона реєстрації	1-ий візит	2-ий візит	3-ий візит	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
1	2	3	4	5	6	7	8
Латентність парасимпатичного відділу ВНС							
Праворуч	2,12 (1,78; 2,43)	1,92 (1,63; 2,28)	1,96 (1,68; 2,47)	0,61	0,23	0,27	0,88
Ліворуч	2,91 (2,03; 3,59)	2,10 (1,69; 3,03)	2,23 (1,80; 3,24)	0,61	0,23	0,27	0,88
Латентність симпатичного відділу ВНС							
Праворуч	0,84 (0,56; 1,16)	0,83 (0,64; 1,13)	0,78 (0,63; 1,00)	0,92	0,83	0,99	0,71
Ліворуч	1,05 (0,85; 1,18)	0,97 (0,76; 1,08)	1,03 (0,81; 1,12)	0,66	0,41	0,71	0,59
Амплітуда фази А1 парасимпатичного відділу ВНС							
Праворуч	0,40 (0,12; 0,97)	0,36 (0,27; 0,88)	0,45 (0,27; 0,84)	0,81	0,74	0,61	0,69
Ліворуч	0,31 (0,12; 0,83)	0,35 (0,28; 0,73)	0,38 (0,31; 0,91)	0,81	0,74	0,61	0,69
Амплітуда фази А1 симпатичного відділу ВНС							

1	2	3	4	5	6	7	8
Праворуч	0,26 (0,13; 2,02)	0,39 (0,12; 0,75)	0,40 (0,17; 1,11)	0,91	0,92	0,79	0,68
Ліворуч	0,10 (0,03; 0,17)	0,29 (0,18; 0,82)	0,30 (0,19; 0,38)	0,01	0,01	0,01	0,76
Амплітуда фази А2 парасимпатичного відділу ВНС							
Праворуч	0,84 (0,47; 1,87)	0,87 (0,34; 1,79)	1,08 (0,42; 1,79)	0,86	0,78	0,76	0,46
Ліворуч	0,83 (0,41; 1,37)	0,66 (0,37; 1,64)	0,82 (0,40; 1,77)	0,86	0,78	0,76	0,46
Амплітуда фази А2 симпатичного відділу ВНС							
Праворуч	1,40 (0,59; 2,43)	0,84 (0,29; 1,55)	0,53 (0,32; 1,49)	0,25	0,13	0,19	0,86
Ліворуч	0,69 (0,38; 1,70)	0,90 (0,64; 1,66)	0,85 (0,68; 1,61)	0,79	0,60	0,57	0,83

Примітка. р - за критерієм Красскелла-Уолліса, p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} - за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, у результаті лікування методом ТМС у хворих на ХП II стадії виявлені варіанти різної направленості тонуусу ВНС. Визначено, що у хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС та мали симпатичний тонуус направленості ВНС, виявлено достовірне збільшення латентного періоду ШСВП, що свідчило про нормалізацію тонуусу ВНС та ейтонію.

5.2.3 Нейрофізіологічна оцінка змін когнітивних симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії за даними когнітивних викликаних потенціалів Р300, MMN та CNV у динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

Проведено нейрофізіологічне дослідження КВП у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс лікування ТМС терапевтичної- та плацебо-ТМС, та встановлено зміни показників КВП Р300, MMN та CNV. Після лікування ТМС (2-ий візит) достовірно зменшився ($p=0,001$) латентний період піку N2 КВП Р300 в лобових, центральних та тім'яних відведеннях (Додаток Г.20). Через 3

місяці після завершення курсу терапевтичної ТМС латентний період піку N2 КВП P300 достовірно подовжився ($p=0,001$) в усіх відведеннях порівняно із вихідним значенням 1-го візиту та ці показники не мали достовірної різниці ($p=0,12$) (див. Додаток Г.20). У цих хворих спостерігалась аналогічна закономірність і при вивченні змін латентного періоду піку P300, який також був достовірно меншим ($p=0,001$) в усіх відведеннях при 2-му візиті одразу після закінчення курсу реальної-ТМС порівняно із вихідними значеннями при 1-му візиті (див. Додаток Г.20). Однак, при аналізі динаміки латентного періоду піку P300 у хворих 1-ої групи при візиті через 3 місяці, встановлено достовірне подовження ($p=0,001$) в лобових, центральних та тім'яних відведеннях (див. Додаток Г.20). Амплітуда піку N2/P300 КВП P300 була достовірно більшою ($p<0,03$) в усіх відведеннях у хворих 1-ої групи одразу після закінчення курсу терапевтичної-ТМС порівняно із значенням при 1-му візиті, а при візиті через 3-місяці достовірно не змінилася ($p>0,05$) (див. Додаток Г.20).

Таким чином, у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС достовірні зміни параметрів КВП P300 відмічені тільки після курсу лікування методом ТМС.

У хворих на ХП II стадії, яким проводились процедури ТМС у режимі плацебо, не встановлено достовірних змін латентного періоду піку N2 та амплітуди піку N2/P300 ($p>0,05$) протягом періоду спостереження (Додаток Г.21). Проте, у цих хворих встановлено тенденцію до достовірного збільшення латентного періоду P300 КВП P300 у правому центральному та білатерально у фронтальних та парієтальних відведеннях при 3-му візиті через 3 місяці порівняно із значеннями 2-го візиту ($p<0,04$) (див. Додаток Г.21).

У хворих на ХП, яким було проведено курс терапевтичної-ТМС, при аналізі змін латентного періоду піку MMN встановлено достовірне ($p=0,001$) зменшення латентності цього параметру у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях при порівнянні результатів 1-го та 2-го візитів

(Додаток Г.22). У хворих 1-ої групи, при порівнянні даних латентного періоду піку MMN при 2-му та 3-му візита виявлено достовірне збільшення ($p=0,001$) цього параметру через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної-ТМС (див. Додаток Г.22). При чому цей параметр був достовірно меншим ($p<0,03$) на 3-му візиті порівняно із вихідним значенням при 1-му візиті до початку лікування ТМС (див. Додаток Г.22).

У хворих на ХП II стадії, яким був проведений курс плацебо-ТМС, не було встановлено достовірних змін ($p>0,05$) латентного періоду піку MMN при порівнянні даних 1-го та 2-го візитів ($p>0,05$) (Додаток Г.23). Проте, у хворих 2-ої групи було встановлено достовірне подовження ($p=0,001$) цього параметру через 3 місяці після закінчення курсу плацебо ТМС, що може свідчити про прогресування ХП та її немоторних симптомів, а саме – про прогресивний перебіг когнітивних розладів у цих хворих (див. Додаток Г.23).

При аналізі латентного періоду КВП CNV також були зареєстровані зміни у процесі лікування методом ТМС хворих на ХП II стадії. У хворих 1-ої групи виявлено достовірне зменшення ($p=0,001$) латентного періоду N1 КВП CNV у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку білатерально при 2-му візиті порівняно із 1-им (Додаток Г.24). При порівнянні значень 1-го візиту із 3-им візитом встановлено достовірне збільшення латентного періоду N1 КВП CNV в усіх відведеннях, яке однак було достовірно меншим ($p=0,001$) через 3 місяці після завершення курсу терапевтичної ТМС порівняно із вихідними значеннями до лікування (див. Додаток Г.24).

Таким чином, після курсу лікування методом терапевтичної-ТМС достовірно зменшуються латентні періоди КВП P300, MMN та CNV у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку білатерально та зареєстровано їх подовження через 3 місяці. У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо-ТМС встановлено подовження латентних періодів КВП P300, MMN та CNV у фронтально-центрально-парієтальних

відведеннях головного мозку через 3 місяці, що може свідчити про безперервний прогресивний перебіг ХП.

5.2.4 Нейрофізіологічна оцінка змін біоелектричної активності головного мозку у хворих на хворобу Паркінсона II стадії за даними комп'ютерної електроенцефалографії в динаміці лікування транскраніальною магнітною стимуляцією

У хворих із ХП II стадії у процесі динамічного спостереження за БЕА головного мозку при проходженні курсу ТМС встановлено наступні зміни. У хворих 1-ої групи при порівнянні значень внутрішньо- та міжпівкульної когерентності δ -ритму ЕЕГ при візитах №1 та №2 не виявлено достовірних ($p > 0,56$) короткострокових змін (Додаток Г.26). Проте, у цих хворих при аналізі δ -ритму у порівнянні значень 1-го та 3-го візитів достовірно зменшується внутрішньопівкульна когерентність у лобово-скронево-тім'яно-потиличній ділянці ліворуч ($p < 0,03$) та праворуч ($p < 0,02$), що можливо, свідчить про довгострокову ефективність методу ТМС щодо БЕА головного мозку (див. табл. 5.24). Також, у хворих 1-ої групи встановлено достовірне зменшення ($p = 0,04$) міжпівкульної когерентності δ -ритму у парієтальних відведеннях при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів (див. Додаток Г.26).

У хворих на ХП, які пройшли курс плацебо-ТМС, також встановлено зміни внутрішньопівкульної когерентності δ -ритму. При порівнянні значень БЕА до та через 3 місяці після закінчення курсу плацебо-ТМС встановлено тенденцію до достовірного зменшення внутрішньопівкульної когерентності δ -ритму у право- та лівопівкульних відведеннях ($p < 0,04$) головного мозку, що, можливо, свідчить про наявність процесів дезорганізації зв'язків між відділами головного мозку (Додаток Г.27).

У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної-ТМС, достовірне зменшення внутрішньопівкульної когерентності θ -ритму при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів виявлено тільки у відведеннях P3-O1

($p=0,01$) лівої півкулі головного мозку (Додаток Г.28). У цих хворих протягом динамічного спостереження при лікування методом терапевтичної ТМС в інших відведеннях, які відображають внутрішньо- та міжпівкульну когерентність θ -ритму достовірних змін ($p>0,05$) не встановлено (див. Додаток Г.28).

У хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС, при аналізі змін θ -ритму встановлено аналогічні зміни: достовірне зменшення внутрішньопівкульної когерентності у відведеннях F3-C3 ($p=0,01$), F7-T3 ($p=0,04$) та P3-O1 ($p=0,01$) лівої півкулі через 3 місяці після закінчення курсу порівняно із значенням при 1-му візиті, що може свідчити про тенденцію до дезорганізації зв'язків між відділами головного мозку (Додаток Г.29).

У хворих 1-ої групи при аналізі внутрішньо- та міжпівкульної когерентності α -ритму не встановлено достовірних ($p>0,84$) змін при динамічному спостереженні до та після проходження курсу терапевтичної-ТМС, що ймовірно свідчить про позитивний вплив ТМС на БЕА головного мозку шляхом збереження внутрішньопівкульної та міжпівкульної взаємодії відділів головного мозку (Додаток Г.30).

У хворих 2-ої групи встановлено тенденцію до достовірного зниження внутрішньопівкульної когерентності α -ритму у відведеннях F3-C3 ($p=0,04$) та P3-O1 ($p=0,02$) лівої півкулі при порівнянні результатів до та через 3 місяці після проходження курсу плацебо-ТМС (Додаток Г.31).

У хворих обох груп при аналізі внутрішньо- та міжпівкульної когерентності β_1 -ритму не було зареєстровано достовірних змін ($p>0,83$) при динамічному спостереженні до та після проходження курсу ТМС (Додаток Г.32, Г.33).

У хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС, встановлено достовірне збільшення внутрішньопівкульної когерентності β_2 -ритму у відведеннях F3-C3 ($p=0,02$) та P3-O1 ($p=0,02$) лівої півкулі при порівнянні значень 1-го та 2-го візитів (Додаток Г.34). Проте, у цих хворих через 3 місяці

після закінчення курсу терапевтичної ТМС зареєстровано достовірне зменшення внутрішньопівкульної когерентності β 2-ритму у відведеннях F3-C3 ($p=0,02$), C3-P3 ($p=0,04$) і P3-O1 ($p=0,01$) лівої півкулі та у F4-C4 ($p=0,04$) і F8-T4 ($p=0,04$) правої півкулі головного мозку порівняно із значеннями при 2-му візиті (Додаток Г.34).

У хворих 2-ої групи також встановлено достовірне зменшення внутрішньопівкульної когерентності β 2-ритму через 3 місяці після закінчення курсу у F3-C3 ($p=0,02$) і P3-O1 ($p=0,004$) лівої півкулі та у C4-P4 ($p=0,02$) і F8-T4 ($p=0,01$) правої півкулі головного мозку (Додаток Г.35). При цьому, у хворих обох груп при динамічному спостереженні не встановлено достовірних змін ($p>0,69$) міжпівкульної когерентності β 2-ритму (див. Додаток Г.35).

При вивченні змін БЕА головного мозку у процесі проходження курсу ТМС у хворих на ХП II стадії обох груп не виявлено достовірних змін ($p>0,05$) абсолютної потужності δ , θ , α та β 2 ритмів ЕЕГ (Додаток Г.36, Г.37, Г.40, Г.41, Г.44, Г.48, Г.49). Проте, у хворих 2-ої групи через 3 місяці після курсу плацебо-ТМС встановлено достовірне зменшення абсолютної потужності β 1-ритму порівняно із значенням до лікування у відведеннях Fp1-F3-T5 ($p<0,04$) лівої півкулі та у Fp2-F4-F8-P4-T6-O2 ($p<0,04$) правої півкулі головного мозку (Додаток Г.45).

У хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС, достовірно збільшився індекс δ -ритму ($p<0,04$) у передньофронтально-центрально-окципітальних відведеннях правої та у фронтальному відведенні лівої гемісфери, а також у центральному передньофронтальному відведенні ($p=0,04$) при 2-му візиті порівняно із 1-им (Додаток Г.38). Проте, у цих хворих через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС індекс δ -ритму достовірно знизився ($p<0,04$) у відведеннях FP2 та C4 порівняно із зареєстрованим при 2-му візиті (див. Додаток Г.38). У хворих 2-ої групи також встановлена аналогічна тенденція ($p=0,01$) (Додаток Г.39).

При аналізі динамічних змін індексу θ та α ритмів у хворих на ХП обох груп не встановлено достовірних ($p > 0,05$) змін цих ритмів протягом періоду спостереження (Додаток Г.42, А.43). У хворих на ХП, які пройшли курси терапевтичної ТМС терапевтичної- та плацебо-ТМС, через 3 місяці після закінчення курсу встановлено достовірне зменшення індексу β 1-ритму ЕЕГ практично в усіх відведеннях ($p < 0,04$) порівняно із значеннями, зареєстрованими при 1-му візиті (Додаток Г.46) При чому у хворих 2-ої групи спостерігалась тенденція до більш глибокого пригнічення індексу цього ритму порівняно із значеннями пацієнтів 1-ої групи (Додаток Г.47).

У хворих на ХП 1-ї групи при порівнянні значень 1-го та 3-го візитів встановлено достовірне ($p = 0,001$) зменшення індексу β 2-ритму ЕЕГ в усіх відведеннях, окрім передньо-лобових та лобових (Додаток Г.50). У той час, у хворих 2-ої групи при аналізі динамічних змін індексу β 2-ритму ЕЕГ не встановлено достовірних ($p > 0,61$) відмінностей протягом усього періоду спостереження (Додаток Г.51).

Таким чином, у процесі проходження курсу ТМС у хворих обох груп виявлено зміни абсолютної та відносної потужності ритмів ЕЕГ, які, однак, у переважній більшості, були неспецифічними. У хворих обох груп виявлено зміни внутрішньопівкульної когерентності ритмів ЕЕГ. У хворих, які пройшли курс терапевтичної-ТМС, внутрішньопівкульна когерентність ритмів ЕЕГ протягом 3-місяців динамічного спостереження практично не змінилась, що може свідчити про позитивний вплив методу ТМС на БЕА головного мозку шляхом збереження внутрішньопівкульної взаємодії відділів головного мозку. У хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС, такої стабільності індексу внутрішньопівкульної когерентності не було. Навпаки, встановлено зменшення внутрішньопівкульної когерентності, що свідчить про тенденцію до дезорганізації зв'язків між відділами головного мозку у цих хворих та може відображати процеси прогресивної дегенерації нейронів головного мозку.

Матеріали даного розділу опубліковані в 2-х статтях та 8-и тезах [9, 10, 50, 51, 52, 53, 54, 170, 171, 173].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХП є однією з найпоширеніших патологій серед нейродегенеративних захворювань. На сьогодні ХП залишається глобальною медико-соціальною проблемою для всього людства. Незважаючи на те, що дана патологія вважається поширеною переважно серед людей похилого віку, останнім часом відзначається чітка тенденція до її «омолодження». Медико-соціальний аспект ХП обумовлюється прогресуванням рухових порушень, що приводить до значного зниження соціально-побутової адаптації та погіршення якості життя пацієнтів. Можливість соціальної адаптації хворих залежить від ступеня тяжкості ХП. При цьому інтелектуально-мнестичні порушення особливо впливають на трудову та сімейно-побутову активність, суттєво не впливаючи на рівень самообслуговування. Отже, неухильно прогресуючий перебіг захворювання, високий рівень інвалідності серед пацієнтів, значні витрати на лікування, реабілітацію та догляд за хворими підкреслюють важливість ранньої діагностики та своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої та симптоматичної терапії для можливості ефективного контролю над перебігом хвороби. В усьому світі триває пошук методів комплексного лікування ХП.

Основним механізмом розвитку ХП є втрата дофамінергічних нейронів, які є важливим компонентом екстрапірамідальної системи, що регулює рухи. Спочатку уражуються нейрони у чорній субстанції, блакитній плямі та стріатумі, а з часом ураження охоплює інші частини ЦНС, такі як мигдалина, таламус, гіпоталамус, вентральна тегментальна область, гіпокамп, лобова кора та інші кіркові зони. Цей поступовий процес загибелі нейронів визначає динаміку клінічних проявів ХП. Початково можуть виявлятися загальмованість, тремор, м'язова скутість та інші рухові симптоми. За розвитку хвороби ураження охоплює інші функціональні області, викликаючи психоемоційні та когнітивні порушення, а також впливаючи на якість сну.

Урахування інтегрованого вивчення клінічних та нейрофізіологічних аспектів ХП є важливим для розробки патогенетично обґрунтованої комплексної немедикаментозної терапії. Це включає в себе розуміння вираженості моторних симптомів, психоемоційного стану та якості сну у пацієнтів, що страждають на ХП.

Загальноновизнаним є підхід, що забезпечує початок лікування ХП препаратом однієї із 5 груп лікарських засобів: препарати леводопи, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори моноамінооксидази В, інгібітори катехоламін-трансферази, препарати амантадину. Останнім часом у клінічній практиці в якості додаткового методу лікування активно використовують метод ТМС. Метод має великий терапевтичний потенціал, оскільки є ефективним щодо моторних та немоторних симптомів ХП [38, 39, 107, 140, 165]. У сучасних літературних джерелах наведено результати досліджень з використанням ТМС для вивчення фізіології моторної кори головного мозку людини [97, 98]. Є докази того, що ТМС може поліпшити рухові симптоми та зменшити прояви депресії при ХП [87, 97, 98]. Незважаючи на активне використання методу ТМС, як альтернативного методу лікування ХП, й досі існують суперечливі дані щодо його ефективності. Таким чином, основною метою нашого дослідження є аналіз результатів застосування ТМС для лікування як моторних, так і немоторних симптомів хвороби Паркінсона. Це обґрунтовує актуальність нашого дослідження та важливість розробки нових методів терапії для цієї патології. З метою оптимізації діагностичних заходів ХП шляхом вивчення клініко-нейропсихологічних та нейрофізіологічних особливостей у хворих на II стадію ХП, обґрунтування немедикаментозної терапії ХП з використанням методу ТМС в комплексній терапії пацієнтів цієї категорії обстежено 120 осіб, серед яких 90 хворих на ХП II стадії (основна група). Діагноз ХП встановлено згідно критеріїв банку Мозку Британського товариства ХП і клінічної настанови № 00798, рекомендованої МОЗ України від 08.08.2018 р. (<https://guidelines.moz.gov.ua/login?next=%2Fdocuments>) та сформульовано

відповідно до класу G20 (Екстрапірамідні та інші рухові порушення) МКХ-Х. Стадійність ХП визначалася за класифікацією Хен-Яра (1967 р.). Середній вік пацієнтів основної групи склав $66,22 \pm 8,07$ років, серед них – 51 жінок і 39 чоловіків. Критеріями виключення з дослідження стали: ХП I, III-V стадії; інші екстрапірамідні розлади; наявність епілептиформної активності при ЕЕГ-дослідженні; гострі запальні захворювання; хронічні запальні захворювання у стадії загострення; аутоімунні; онкологічні та психічні захворювання; декомпенсована стадія соматичної патології. Контрольну групу (групу порівняння) склали 30 осіб (18 жінок та 12 чоловіків) без клінічних ознак екстрапірамідної патології із середнім віком $63,22 \pm 5,54$ роки.

Основними проявами ХП є наявність рухових порушень, які виявляються як при опитуванні хворих, так і при об'єктивному неврологічному огляді. Хворі, які брали участь у нашому дослідженні, скаржилися на наявність уповільненості рухів (83,34%), тремору (87,00%), скутості у м'язах (73,33%). Наявність порушення та зміну почерку відзначали 81,11% пацієнтів, утруднення при вставанні з положення сидячи – 38,89%, утруднення при ходьбі та підтримання рівноваги – 45,56%, застигання при ходьбі – 35,56%. Обмеження звичної активності та хобі через вплив рухових симптомів ХП відзначали 65,56% хворих, у тому числі при одяганні – 58,89%, при гігієнічних процедурах – 55,56%, утруднення при приготуванні їжі – 52,22%, уповільненість жування та ковтання – 44,44% хворих.

Окрім рухових симптомів, у пацієнтів виявляли нерухові симптоми: втомлюваність від звичної активності – 80,00%, тривожність – 78,89%, знижений настрій – 73,34%, апатичність – 61,11%, зниження пам'яті – 64,45%, концентрації уваги – 55,56%, часті нічні пробудження – 76,67%, денну сонливість – 60,00%, часті (імперативні) позиви на сечовипускання – 58,89%, часті сечовипускання вночі – 52,23% та запори – 61,12% хворих. Рідше хворі скаржилися на відчуття запаморочення – 44,44%, посилене слиновиділення – 33,34%.

Нами проведено об'єктивне нейрофізіологічне дослідження МВП, яке дозволяє вивчити процеси збудливості та гальмування моторної кори. При аналізі параметрів МВП у нашому дослідженні виявлено нейрофізіологічні особливості, що корелюють з руховими симптомами, які є характерними саме для пацієнтів із ХП II стадії. Dileone M. та ін. і Kolmancis K. et al. зазначають у своїх дослідженнях, що параметри МВП є корисними об'єктивними маркерами раннього прогресування захворювання, які можуть бути використані для визначення ефективності терапії ХП [56, 94]. За результатами дослідження, встановлено, що у хворих на ХП II стадії латентний період та тривалість МВП були достовірно довшими ($p < 0,001$), ніж у осіб контрольної групи в обох моторних зонах головного мозку, що вказує на зміну збудливості моторної кори у хворих на ХП II стадії. Дослідження К. Kolmancis та ін. також підтвердили зміну збудливості та пластичності сенсомоторної кори головного мозку на ранніх стадіях ХП [94]. Dileone M. та ін. аналізували вплив ТМС на збудливість ЦНС залежно від фармакотерапевтичного лікування ХП (використання леводопи та агоністів дофамінових рецепторів) і використовували амплітуду МВП як маркер відповіді моторної кори головного мозку [56]. У нашому дослідженні, амплітуда МВП у хворих основної групи була достовірно меншою ($p < 0,02$), ніж у осіб контрольної групи лише у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів, що, можливо, свідчить про більш виражені порушення збудливості саме у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів. Проте, у дослідженні Dileone M. та ін. вказано, що ТМС індукує дофамінзалежні зміни кіркової збудливості, а саме, збільшення амплітуди МВП при зменшенні вираженості симптомів, що було зареєстровано у 13 обстежених хворих на ХП [56]. Однак, результати нашого дослідження свідчать про те, що амплітуда МВП моторної кори не корелює з клінічними руховими симптомами, оціненими за шкалою UPDRS, що, можливо, пояснюється більшою кількістю осіб, які взяли участь у нашому дослідженні. Дослідження А. Anzak та ін. продемонстрували залежність

амплітуди МВП від інтенсивності стимулу, що також узгоджується з нашими результатами щодо збільшення амплітуди МВП при збільшенні індукції магнітного стимулу (1,76 Тл) [7].

За результатами нашого дослідження не встановлено наявності міжпівкульної асиметрії параметрів МВП у хворих на ХП II стадії. У дослідженнях М. Kojovic і К. Kolmancic описано протилежні результати: виявлена міжпівкульна асиметрія МВП залежала від статі пацієнта [92, 93, 94]; у дослідженні S. Casarotto виявлена асиметрія, що індукувалася леводопою [30]. Патофізіологічним обґрунтуванням наявності міжпівкульної асиметрії є зменшення здатності до нейропластичності та виснаження компенсаторних механізмів, наявних у доклінічний період ХП, які підтримують нормальне функціонування моторних шляхів [94]. Ми вважаємо, що відсутність зареєстрованої асиметрії параметрів МВП у нашому дослідженні може свідчити про тимчасову відсутність виснаження компенсаторних механізмів, які підтримують функціонування моторних шляхів у хворих із ХП II стадії.

Виявлено достовірну помірну пряму кореляцію між загальною бальною оцінкою за шкалою UPDRS частини III та латентним періодом і тривалістю МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної та субдомінантної сторони моторних симптомів, що свідчило про достовірну пряму залежність між вираженістю рухових симптомів та латентним періодом і тривалістю МВП у хворих на ХП II стадії. У нашому дослідженні ми спиралися на діагностичну значущість досліджуваних даних, використовуючи кореляцію параметрів МВП з виразністю рухових симптомів, оцінених за шкалою UPDRS, що дозволило уточнити дані та виявити, що вираженість рухових симптомів, незалежно від їх латералізації, більше пов'язана з параметром латентності МВП (латентність іпсилатеральної моторної кори до домінантної сторони моторних симптомів із загальним балом UPDRS і, меншою мірою, через бал домінантної сторони частини III), що узгоджується із результатами M. Dileone et al. та K. Kolmancic [56, 94].

Актуальним є пошук нових біомаркерів та їх оптимальних значень для діагностичних заходів у хворих на ХП II стадії. За результатами ROC-аналізу МВП встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду МВП є значення $>20,5$ мс (AUC 0,97, Se 93,34%, Sp 93,34%), що дозволяє використовувати цей параметр в якості маркеру збудливості моторної кори та може свідчити про порушення швидкості проходження імпульсу у пірамідному тракті у хворих на ХП II стадії. Для амплітуди МВП у обстежених хворих на ХП II стадії також встановлено оптимальну точку відсікання – $\leq 1,52$ мВ (AUC 0,73, Se 74,45%, Sp 76,67%). Оптимальною точкою відсікання тривалості МВП є $>11,52$ мс, Se 74,45%, Sp 76,67%). Цей факт є підставою для використання латентності, амплітуди та тривалості МВП (у меншій мірі) як маркерів прогнозування для нейрофізіологічної оцінки вираженості рухових проявів і моніторингу ефективності терапії. Достовірних кореляцій між параметром амплітуди та вираженістю клінічних симптомів не виявлено. М'які кореляції, які були знайдені для тривалості МВП із тяжкістю моторних симптомів, привертають увагу, однак, у меншій мірі, оскільки була слабкою позитивно-пропорційна кореляція префронтальних структур кори іпсилатеральної до субдомінантної сторони моторних симптомів із загальним балом UPDRS, UPDRS моторної частини III на субдомінантної сторони.

З метою вивчення здатності та потенціалу гальмівних процесів у пірамідній системі головного мозку проведено дослідження латентності періоду мовчання МВП. При порівнянні результатів латентності періоду мовчання МВП у хворих основної групи встановлено, що в обох моторних зонах головного мозку цей параметр достовірно довший ($p < 0,001$) порівняно із особами групи контролю, що свідчило про зменшення гальмівних процесів у моторній корі. Також це підтверджено і в дослідженні Kolmancic (2019) [94]. За даними авторів Hai-Jiao W. (2020), Kolmancic, K., (2019), клінічні прояви моторних симптомів співвідносяться з параметрами гальмування, а саме, кортикального періоду тиші МВП, як доведено в дослідженні з оцінкою

нейрофізіологічних параметрів МВП у хворих на ХП. Це також узгоджується із нашими результатами [79, 94].

Тривалість періоду мовчання МВП демонструє варіабельність шляхів між ділянками мозку та відображає цілісність кортикальних і кортико-спінальних шляхів [65, 131]. При вивченні латентності періоду мовчання МВП також встановлено наявність особливостей зміни цього параметру у хворих на ХП II стадії залежно від збільшення індукції магнітного поля: в обох моторних зонах головного мозку період мовчання МВП достовірно збільшувався, що, можливо, свідчить про наявність потенціалу гальмівних процесів у нейронах префронтальних структурах кори. При вивченні міжгемісферної асиметрії латентності періоду мовчання МВП у пацієнтів із ХП II стадії не встановлено її наявності в усіх пробах із збільшенням індукції магнітного поля. На латентність періоду мовчання МВП, викликаний ТМС, впливають зміни індукції ТМС [40]. Встановлено, що латентність періоду мовчання МВП скорочується або подовжується короткочасним інтракортикальним гальмуванням або фасилітацією, проте, у цих дослідженнях використовувалася різна індукція магнітного поля ТМС для регулювання амплітуди МВП [40]. У дослідженні S. Casarotto встановлено, що леводопа може провокувати асиметричні зміни параметрів МВП (латентності періоду мовчання МВП), але в нашому дослідженні це не виявлено [30]. У нашому дослідженні не встановлено здатності леводопи індукувати міжпівкульну асиметрію латентного періоду мовчання МВП, оскільки усі хворі мали ХП II стадії та в середньому приймали леводопу $1,9 \pm 0,7$ років, у той час як у дослідженні S. Casarotto обстежені хворі на ХП мали різні стадії та у середньому приймали леводопу $4,9 \pm 1,1$ років [30].

За даними ROC-аналізу, використання латентного періоду SP із оптимальним значенням > 123 мс (AUC 0,93) в якості діагностичного маркера є виправданим, оскільки цей параметр має високу чутливість (Se) 85,56% та специфічність (Sp) – 93,34%.

При кореляційному аналізі латентності періоду мовчання МВП залежно від результатів бальної оцінки загальної шкали UPDRS та її субчастин, було виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок цього параметру із бальною оцінкою частини III шкали UPDRS у моторній корі іпсилатеральній домінантній та субдомінантній стороні рухових симптомів, що дозволяє співставити вираженість гальмівних процесів моторної кори та вираженість рухових симптомів у хворих на ХП II стадії.

У нашому дослідженні встановлено позитивну помірну кореляцію між віком хворих на ХП II стадії та латентністю періоду мовчання МВП домінантної та субдомінантної моторної кори відповідно, що узгоджується із даними, отриманими у дослідженні Dileone M. [56]. Також, встановлено слабку негативну кореляцію між тривалістю захворювання на ХП II стадії та латентністю періоду мовчання МВП домінантної та субдомінантної моторної кори відповідно.

Таким чином, такі параметри МВП як латентний період та тривалість МВП дійсно відображають стан активуючих процесів у префронтальних структурах кори головного мозку, а латентність періоду мовчання МВП – стан гальмівних процесів. Ці параметри мають помірні кореляції із вираженістю рухових симптомів за даними шкали UPDRS, що, можливо, дозволяє вважати їх індикаторними маркерами моніторингу прогресування ХП. Також, на підставі ROC-аналізу встановлено, що параметри МВП можуть використовуватися у якості діагностичних маркерів для виявлення рівня збудливості та гальмування у моторній корі та діагностики рухових порушень. Оптимальними значеннями для використання параметрів МВП в якості маркерів є: для латентного періоду МВП $>20,5$ мс, для амплітуди МВП – $\leq 1,52$ мВ, для тривалості МВП – $>11,52$ мс, для латентності періоду мовчання МВП – > 123 мс. Таким чином, за нашими результатами, латентний період, тривалість та амплітуда МВП та латентність періоду мовчання МВП є надійними та цінними маркерами процесів збудливості та гальмування моторної кори, що дозволяє

використовувати ці параметри МВП для оцінки ефективності лікування ХП методом ТМС.

Нами проведено детальний аналіз параметрів тремору у хворих на ХП II стадії. При треморографічному обстеженні, у хворих на ХП II стадії було виявлено як тремор спокою, який є патогномонічним саме для ХП, так і тремор дії – постуральний та кінетичний тремори (посилений фізіологічний), що, можливо, зумовлено наявністю немоторних симптомів (тривожність).

При аналізі результатів треморографії у обстежених пацієнтів із ХП II стадії встановлено, що клінічні параметри тремору відповідали параметрам треморографії: наявність двобічного асиметричного за амплітудою тремору спокою верхніх кінцівок, середня частота тремору спокою склала від 5,2 Гц до 6,0 Гц, а достовірної різниці у частоті тремору спокою між м'язами на правому та лівому передпліччі та між м'язами флексорами та екстензорами не було. При треморографії у хворих на ХП також був зареєстрований і постуральний тремор із середньою частотою коливань 8,0-8,2 Гц та кінетичний тремор із частотою 7,0-8,2 Гц залежно від м'язової групи, що також узгоджується із частотними характеристиками, які наведені у літературних джерелах [57, 151].

Таким чином, у хворих на ХП II стадії реєструвався патогномонічний асиметричний паркінсонічний тремор спокою із частотою 5,2-6,0 Гц, за частотними характеристиками однорідний між м'язами правої та лівої сторін та у м'язах-антагоністах. Встановлені особливості інших видів тремору дії (постуральний, кінетичний) у цих хворих, можливо, були обумовлені наявністю немоторних психоемоційних симптомів.

Значний вплив на повсякденну активність хворих на ХП мають і психовегетативні, депресивні та тривожні розлади, що узгоджується із даними Schrag A. (2017), Marsh L. (2013) [1, 102, 114]. Скарги хворих на ХП II стадії можна віднести до широкого спектру немоторних симптомів. Скарги на втомлюваність від звичної активності надали 80,00% хворих на ХП II стадії, періодичну наявність тривожності відзначали 78,89% та зниженого настрою –

73,34%, апатичність – 61,11%, зниження пам'яті – 64,45%, концентрації уваги – 55,56%, часті нічні пробудження – 76,67%, денну сонливість – 60,00%, часті (імперативні) позиви на сечовипускання – 58,89%, часті сечовипускання вночі – 52,23% та запори – 61,12%. Рідше хворі скаржилися на відчуття запаморочення – 44,44%, посилене слиновиділення – 33,34% та періодичні доброякісні галюцинації – 12,22%.

Хворі на ХП II стадії надавали скарги й на психоемоційні порушення. Для виявлення депресивних розладів у нашому дослідженні використовували шкалу HADS та шкалу депресії Бека. При нейропсихологічному обстеженні за шкалою HADS 60,00% хворих на ХП II стадії не мали клінічно виражених депресивних розладів, 30,00% мали субклінічні розлади та лише у 10,00% хворих виявлялася депресія. При обстеженні психоемоційних функцій за шкалою депресії Бека у 36,67% хворих на ХП II стадії не було виявлено депресії, у 47,78% виявлена легка депресія, у 11,12% - помірна та у 4,45% хворих - виражена, які отримали консультацію психіатра.

Для оцінки тривожних розладів були використані шкала HADS та шкала Спілбергера-Ханіна. При нейропсихологічному обстеженні за шкалою тривоги HADS клінічно виражений тривожний розлад був виявлений лише у 24,44% хворих на ХП II стадії, субклінічну тривогу мали 35,56% хворих, а 40,00% хворих не мали проявів тривожних розладів. За шкалою тривоги Спілбергера-Ханіна низький рівень реактивної тривожності мали 25,56% хворих на ХП II стадії, помірний – 58,89% та виражену реактивну тривожність – 15,56% хворих. За субшкалою особистісної тривоги 21,11% хворих мали низьку тривожність, 66,67% – помірну та 12,22% – виражену. За нашими даними, для виявлення тривожності у хворих на ХП II стадії валідними є обидві шкали, проте є деякі особливості щодо призначення цих шкал: субшкала тривоги HADS є короткою та підходить для скринінгу тривоги, а шкала тривоги Спілбергера-Ханіна є більш поглибленою та дозволяє діагностувати як реактивну, так і особистісну тривогу.

Проведено зіставлення вираженості вивчених психоемоційних симптомів залежно від віку та тривалості ХП у обстежених хворих. За результатами бальної оцінки частини «Тривога» шкали HADS, шкали депресії Бека та шкали тривоги Спілбергера-Ханіна не було встановлено достовірного погіршення тривожних та депресивних проявів у хворих на ХП II стадії залежно від тривалості захворювання ($p>0,05$). Однак за результатами бальної оцінки субчастини «Депресія» шкали HADS встановлено, що у групі хворих із тривалістю захворювання до 2 років ($p=0,03$) та від 2 до 5 років ($p=0,05$) депресивні розлади є достовірно вираженішими, ніж у пацієнтів, які хворіють на ХП більш 5 років.

За шкалою депресії Бека у пацієнтів, які хворіли на ХП II стадії менше 5 років виявлені більш виражені депресивні розлади порівняно із хворими, які хворіли більше 5 років, що можливо пояснити реакцією на встановлення діагнозу, наявність моторних проявів хвороби та немоторних проявів.

Таким чином, нейропсихологічне тестування хворих на ХП II стадії виявило особливості психоемоційного стану цих хворих. У більшості пацієнтів мали місце наступні психоемоційні розлади: депресивні розлади виявлені у 63,34% хворих, стійкі тривожні розлади – у 78,89 % та нейрокогнітивні порушення у 67,78% пацієнтів із ХП II стадії. Виявлені під час нейропсихологічного тестування психоемоційні та когнітивні порушення можуть доповнювати вираженість немоторних симптомів. Це обґрунтовує необхідність ранньої діагностики цих розладів та адекватної корекції в комплексному лікуванні ХП.

Хворі на ХП II стадії надавали скарги на порушення когнітивних функцій, що було підтверджено при нейропсихологічному обстеженні. Скарги на зниження пам'яті надавали 64,45%, на зниження концентрації уваги – 55,56% хворих на ХП II стадії. Усім хворим на ХП II стадії, окрім нейропсихологічного тестування когнітивних функцій, також було проведено їх

комплексне нейрофізіологічне дослідження з використанням КВП P300, MMN та CNV.

Нейропсихологічне тестування за допомогою шкали MMSE дозволяє оцінити стан різних доменів когнітивних функцій. У той же час, дослідження КВП є об'єктивним інструментальним методом оцінки швидкості сприйняття та обробки інформації. Це особливо важливо для діагностики стану оперативної пам'яті та ефективності застосованої фармакотерапії. У нашому дослідженні, когнітивні порушення при нейропсихологічному обстеженні виявлено у 67,78% пацієнтів із ХП II стадії. Встановлено, що у хворих на ХП II стадії оцінка за шкалою MMSE менш достовірна ($p=0,02$) порівняно з оцінкою у пацієнтів групи контролю, які були співставними за віком та освітою. Встановлено наявність помірного негативного кореляційного зв'язку між віком хворих та оцінкою за шкалою SCOPA Cognition ($r=-0,374$, $p<0,05$), що свідчить про зменшення оцінки за когнітивними шкалами залежно від збільшення віку хворих. Бальна оцінка за шкалою депресії Бека мала негативний помірний зв'язок ($r=-0,371$, $p<0,05$) із когнітивними порушеннями за шкалою MMSE, що свідчить про негативний вплив депресивних симптомів на стан когнітивних функцій.

У хворих на ХП II стадії встановлено порушення здатності концентрувати увагу та зниження обсягу оперативної пам'яті за результатами оцінки за шкалами когнітивних функцій, це підтверджується і при нейрофізіологічному обстеженні цих хворих

Аналіз літературних джерел свідчить про збільшення показників латентності КВП P300 у хворих із ХП [83]. У нашому дослідженні, в пацієнтів із ХП II стадії латентні періоди піків N2 та P300 КВП P300 були достовірно ($p<0,001$) довшими, а амплітуда піку N2/P300 достовірно нижчою ($p<0,001$) порівняно із особами групи контролю у лобових, центральних та тім'яних відведеннях білатерально, що відображує достовірне порушення здатності розпізнавати та диференціювати стимул і наявність змін когнітивних функцій.

Наші результати збігаються з іншими дослідженнями особливостей КВП P300 у хворих із ХП. Tokic K. та співавтори (2022) також вказують на достовірне подовження латентного періоду P300 у хворих із ХП порівняно з референтним значенням для здорової популяції (більше 300 ± 10 мс) [80, 154]. За результатами проведеного ROC-аналізу КВП P300 встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду N2 КВП P300 є значення > 238 мс (AUC 0,85, Se 75,56%, Sp 83,34%), що дозволяє використовувати цей параметр в якості маркера порушення розпізнавання цільового стимулу та може свідчити про порушення концентрації уваги у хворих на ХП II стадії. Для латентного періоду піку P300 обстежених хворих на ХП II стадії також встановлено оптимальну точку відсікання із значенням залежно від локалізації: для фронтальних відведень оптимальним значенням є >318 мс (AUC 0,80, Se 88,89%, Sp 63,34%), для центральних та парієтальних – >343 мс (AUC 0,80, Se 72,23%, Sp 80,00%). Оптимальною точкою відсікання амплітуди КВП P300 є $\leq 6,28$ мВ (Sp $>90,00\%$, Se $>68,89\%$).

У хворих на ХП II стадії виявлено наявність доклінічних змін когнітивних функцій при нейрофізіологічному обстеженні параметрів КВП P300. Встановлено, що у хворих на ХП без клінічних симптомів КП латентний період піків N2 ($p < 0,05$) та P300 ($p < 0,001$) КВП P300 був достовірно довшим, а амплітуда піку N2/P300 КВП P300 достовірно нижчою ($p < 0,001$) ніж у контрольній групі. Ці результати свідчать про достовірне порушення здатності розпізнавати та диференціювати стимул, тобто вказують на наявність доклінічних змін когнітивних функцій у цих хворих. Отримані нами дані узгоджуються із результатами робіт інших дослідників Hünerli, D., Yilmaz, F. T. (2017), де також підтверджено подовження латентного періоду КВП P300 у хворих із збереженими КФ [83, 116]. У дослідженні Yilmaz, F. T. (2017) латентний період піку P300 у фронтально-центрально-парієтальних ділянках та латентний період піку N2 у фронтальних відведеннях є достовірно довшим у хворих із КП порівняно із хворими на ХП без КП та особами групи контролю,

що також узгоджується із отриманими нами результатами [116]. Hünenli D. та співавтори (2019) досліджували функціональні та структурні альтерації когнітивних порушень у хворих на ХП та встановили, що навіть у хворих без КП амплітуда піку P300 є меншою порівняно із особами без екстрапірамідної патології, що також підтверджується у нашому дослідженні [83]. Вважається, що амплітуда піку P300 може бути корисним маркером для виявлення доклінічних змін ще до маніфестації когнітивних порушень у хворих на ХП. Hünenli D. та співавтори (2019) при обстеженні хворих на ХП із помірними КП виявили депресію амплітуди піку P300, яка була найбільшою у фронтальних відведеннях та розповсюджувалась на центрально-парієтальні ділянки, що також підтверджено і в нашому дослідженні [83, 116].

При порівнянні латентного періоду піків N2 та P300 КВП P300 у пацієнтів різних вікових груп встановлено достовірне збільшення цих параметрів ($p < 0,01$) в усіх відведеннях у хворих похилого віку порівняно із хворими середнього віку. Таким чином, при збільшенні віку хворого на ХП II стадії реєструється подовження латентного періоду піків N2 та P300 КВП P300, що узгоджується із даними Silva Lopes та Hünenli D [83, 142].

За літературними джерелами є дані, які вказують на наявність взаємозв'язку між електрофізіологічними параметрами КВП P300 та немоторними симптомами [34, 142, 143]. При аналізі латентного періоду піку P300 КВП P300 у пацієнтів із ХП II стадії залежно від оцінки за шкалою MMSE була виявлена достовірна різниця ($p < 0,01$) в усіх досліджуваних відведеннях та спостерігалась тенденція до збільшення латентного періоду P300 залежно від клінічного погіршення когнітивних функцій за шкалою MMSE. Silva Lopes, M. та співавтори (2014) проаналізували клінічний стан 44 хворих на ХП та встановили кореляцію між латентністю піку P300 та немоторними клінічними симптомами (когнітивними та психоемоційними порушеннями) [142, 143]. Бальна оцінка за шкалою депресії Бека мала негативний помірний зв'язок із когнітивними порушеннями за шкалою MMSE ($r = -0,37$, $p < 0,05$) та латентним

періодом піку P300 КВП P300 ($r=-0,22$, $p<0,05$), що також підтверджує дані про залежність вираженості когнітивних розладів від наявності депресії. Chaudhuri K. підкреслює у своїх роботах, що депресія посилює когнітивні порушення, пов'язані з дисфункцією лобової кори і вважається предиктором розвитку деменції, даний факт узгоджується з отриманими нами результатами [34].

Когнітивні розлади за даними шкали MMSE були переважно представлені зниженням балу у субшкалах «Пам'ять», «Увага» – у 88,89% та у 84,45% хворих відповідно. Враховуючи, що пік N2 відображає здатність розпізнавати та диференціювати стимул, тобто здатність концентрувати увагу, а пік P300 відображає функціонування оперативної пам'яті, було зіставлено оцінку за субшкалами «Оперативна пам'ять» та «Концентрація уваги» шкали MMSE із латентними періодами піків N2 та P300 КВП P300. Виявлено негативний помірної сили кореляційний зв'язок між субшкалою «Концентрація уваги» та латентним періодом піку N2 в усіх досліджуваних відведеннях: у правому та лівому фронтальних відведеннях ($r=-0,423$, $p<0,05$) та ($r=-0,438$, $p<0,05$) відповідно, у правому та лівому центральних відведеннях ($r=-0,413$, $p<0,05$) та ($r=-0,371$, $p<0,05$) відповідно та у правому та лівому парієтальних відведеннях ($r=-0,423$, $p<0,05$) та ($r=-0,398$, $p<0,05$) відповідно. Також встановлено негативний кореляційний зв'язок між субшкалою «Оперативна пам'ять» та латентним періодом піку P300 в усіх досліджуваних відведеннях: негативний помірної сили у правому та лівому фронтальних відведеннях ($r=-0,318$, $p<0,05$) та ($r=-0,330$, $p<0,05$) відповідно та у лівому парієтальному відведенні ($r=-0,325$, $p<0,05$) та слабкий негативний у правому та лівому центральних відведеннях ($r=-0,293$, $p<0,05$) та ($r=-0,269$, $p<0,05$) відповідно та у правому парієтальному відведенні ($r=-0,277$, $p<0,05$).

Таким чином, параметри КВП P300 можна використовувати у якості маркерів порушення концентрації уваги та обсягу оперативної пам'яті із оптимальним значенням латентного періоду для піку N2 > 238 мс, для піку

P300 у фронтальних відведеннях >318 мс та центральних і парієтальних відведеннях >343 мс та амплітуди піку $N2/P300 \leq 6,28$ мВ.

Хворим із ХП II стадії було також проведено і дослідження параметрів КВП MMN, що дозволяє виявити порушення сприйняття стимулів при пасивній увазі. Нечаста зміна тональності слухових стимулів, що повторюється, призводить до виникнення негативної невідповідності (MMN) навіть за відсутності активної уваги [119]. Ця викликана негативна відповідь виникає на електроенцефалограмі (ЕЕГ), записаній на скальпі, у скроневої та лобовій корі через 100–250 мс після початку девіантного стимулу [119]. MMN використовується для виявлення обробки сенсорної інформації (пам'яті) та відображає зв'язок між субталамічними ядрами та лобової корою, яка є генератором потенціалу MMN [119].

За результатами дослідження виявлено достовірно ($p < 0,001$) довший латентний період КВП MMN і достовірно меншу ($p < 0,001$) амплітуду КВП MMN порівняно із особами групи контролю, що свідчить про уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги, що узгоджується із даними Pekkonen E (2000) та Bronnick (2010), які досліджували зміни MMN у хворих на ХП [60]. Подовження латентного періоду та зменшення амплітуди КВП MMN може свідчити про дефіцит автоматичного виявлення слухових змін, що сприяє порушенню здатності вибірково сприймати девіантні слухові стимули та реагувати на них [60].

При аналізі параметрів КВП MMN у хворих на ХП II стадії залежно оцінки за шкалою MMSE виявлено достовірно довший латентний період період піку MMN у пацієнтів із помірними ($p < 0,05$) та вираженими ($p < 0,05$) когнітивними порушеннями у лівому лобовому та у обох центральних відведеннях, що узгоджується із результатами Vokura H. (2005) та Seer C. (2016) [73,139]. Kim S (2019) вказує у своїх дослідженнях, що подовження параметрів MMN було пов'язане з витонченням кори в лобових та скроневих областях у пацієнтів, які пов'язані зі слуховими вербальними стимулами та з емоціями [84,

100]. Seer C. (2016) вказує, що зміни КВП MMN також можуть бути електрофізіологічними маркерами деменції при ХП [73, 139]. За результатами ROC-аналізу КВП MMN встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду піку MMN є значення >278 мс (AUC 0,86, Se 72,23%, Sp 90,00%), що дозволить використовувати цей параметр у якості діагностичного маркера порушень пасивної уваги, що узгоджується із даними Seer C. (2016). У роботах інших авторів навпаки, вказується, що латентний період MMN не змінюється залежно від віку, але дещо знижується амплітуда MMN [56]. Виявлені протиріччя у інтерпретації параметрів MMN залежно від віку можуть бути обумовленими більшою кількістю обстежених осіб та наявністю нових досліджень із уточненням даних щодо змін параметрів MMN.

Таким чином, підтверджуються дані щодо збільшення латентного періоду MMN у хворих при збільшенні віку, проте зміни були обмежені центральними відведеннями ЕЕГ, що може свідчити про нестабільність електрофізіологічного формування піку MMN [73, 139]. Оптимальним значенням латентного періоду піку MMN для його використання у якості біомаркеру порушень пасивної уваги у хворих на ХП II стадії є значення >278 мс.

Параметри КВП CNV відображають готовність до рухової дії, а їх порушення є електрофізіологічним корелятом мотиваційної дисфункції або дефіциту підготовки до мотивованої поведінки [157]. У хворих на ХП II стадії при дослідженні КВП CNV виявлено достовірно ($p < 0,001$) довший латентний період піку N1 та нижчу амплітуду піку N1 КВП ($p < 0,001$) CNV порівняно із особами групи контролю, що свідчить про уповільнення розпізнавання стимулів при активній увазі при ХП. У дослідженнях Renfroe JB (2016) вимірювалась амплітуда CNV у пацієнтів із ХП та здорових людей та було встановлено достовірне її зниження у хворих на ХП, що узгоджується із результатами нашого дослідження [108, 157, 158]. На підставі досліджень було висунуто гіпотезу, що пацієнти з ХП мають знижену готовність до дії, особливо

коли вони стикаються зі складністю вибору, і що знижена підготовка до дії пов'язана із суб'єктивним відчуттям симптомів апатії [157].

У нашому дослідженні встановлено, що латентний період піку N1 КВП CNV у пацієнтів із ХП II стадії був достовірно довшим у хворих із помірними та вираженими когнітивними порушеннями за шкалою MMSE порівняно з особами без когнітивних порушень у фронтальних та центральних відведеннях білатерально, що свідчить про можливість використання КВП CNV у хворих для об'єктивного оцінювання порушення активної уваги та готовності до виконання рухових дій. За результатами ROC-аналізу КВП CNV встановлено, що оптимальною точкою відсікання латентного періоду піку CNV є значення >435 мс (AUC 0,78) із чутливістю (Se) 86,67% та специфічністю (Sp) – 66,67%, що дозволить використовувати цей параметр в якості діагностичного маркера порушення підготовчих процесів до дії.

Аналогічна закономірність виявлена і при аналізі латентного періоду піку N1 КВП CNV у хворих на ХП II стадії залежно від віку: встановлено достовірне збільшення цього параметру у групі пацієнтів похилого віку у відведенні F4 та у C3-C4 головного мозку порівняно із аналогічними показниками осіб середнього віку, що також узгоджувалося із дослідженнями Lim V. (2006) та Renfroe JB (2016) [108, 157, 158]. При аналізі амплітуди піку N1 КВП CNV у хворих на ХП II стадії встановлено достовірне ($p>0,05$) зменшення цього параметру залежно від збільшення віку хворих та зменшення оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE, що співпадає із даними отриманими у дослідженні Renfroe JB (2016) [157]. Час рухової реакції при оцінці швидкості натискання кнопки при дослідженні КВП CNV був достовірно довшим ($p=0,003$) у осіб із ХП II стадії порівняно із особами групи контролю.

Таким чином, у хворих на ХП II стадії встановлено достовірне збільшення параметрів латентного періоду піків P300, MMN та CNV порівняно із особами контрольної групи, що свідчить про погіршення оперативної пам'яті

та здатності концентрувати увагу, про уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги та порушення готовності до рухів у цих хворих. Було виявлено достовірне подовження латентного періоду піків КВП P300, MMN та CNV у осіб із помірними та вираженими когнітивними порушеннями порівняно із особами без когнітивних порушень за шкалою MMSE. Також було встановлено, що у осіб похилого віку латентний період піків КВП P300, MMN та CNV є достовірно довшим порівняно із особами середнього віку. Слід зазначити, що виявлені зміни були більш розповсюдженими при дослідженні латентного періоду КВП P300, у той час як латентний період піків MMN та CNV достовірно подовжувався обмежено у центральних та фронтальних відведеннях головного мозку. Параметри КВП P300 можна використовувати в якості маркерів порушення концентрації уваги та обсягу оперативної пам'яті із оптимальним значенням латентного періоду для піку N2 > 238 мс, для піку P300 у фронтальних відведеннях >318 мс та центральних і парієтальних відведеннях >343 мс та амплітуди піку N2/P300 $\leq 6,28$ мВ. В якості біомаркеру порушень пасивної уваги у хворих на ХП II стадії можливо використання КВП MMN із оптимальним значенням латентного періоду піку MMN >278 мс. Для виявлення порушень підготовки до дії можливо використання КВП CNV в якості діагностичного маркеру із оптимальною точкою відсікання латентного періоду піку CNV >435 мс. Таким чином, використовуючи комплексне дослідження КВП можливо дослідити різні домени когнітивних функцій у хворих на ХП II стадії, що, можливо, свідчить про доцільність використання саме комплексу КВП P300, MMN та CNV у клінічній практиці.

Система ВНС визначається як ієрархічна система автоматичного регулювання функцій органів та систем [24, 36, 37]. Завдяки функції ВНС, органи реагують на стресові стани, спрямовуючись на відновлення початкового стану або адаптацію до більш високого рівня стресу. Показники ШСВП використовуються для оцінки роботи всіх блоків вегетативної регуляції та виявлення вегетативної дисфункції, визначення спрямованості

загального тонусу ВНС. Вегетативне регулювання включає три блоки: парасимпатичний (гомеостаз), симпатичний (адаптація) та центральний (загальне управління). Центральний рівень регуляції охоплює лімбіко-ретикулярну систему та кору лобових та тім'яних ділянок головного мозку, які впливають на діяльність ВНС [24, 35, 36, 37, 78, 110, 125].

Ознаки вегетативної дисфункції (оцінка за шкалою Вейна більше 15 балів) виявлені у 82,23 % обстежених хворих на ХП II стадії, які проявлялися переважно судинними, шлунково-кишковими та сечостатевиими симптомами. При чому, у пацієнтів із ХП спостерігалася різна направленість тонусу ВНС, а саме у 41,8% хворих була виявлена симпатикотонія та у 58,1% – парасимпатикотонія. На схильність до переважання парасимпатикотонії у ХП II стадії вказують Sun W (2019) та Crespo-Burillo JA (2017) [43, 130, 131].

У хворих на ХП II стадії з переважанням тонусу парасимпатичного відділу ВНС встановлено наявність статистично вірогідного подовження латентного періоду ШСВП порівняно із особами групи контролю при реєстрації ліворуч та праворуч ($p=0,001$). У пацієнтів із ХП II стадії, в яких переважав тонус симпатичного відділу ВНС, також зареєстровано достовірно довший латентний період ШСВП порівняно із особами групи контролю на правій ($p=0,01$) та лівій ($p=0,03$) верхній кінцівці відповідно.

Таким чином, ознаки вегетативної дисфункції за опитувальником Вейна були виявлені у 82,23 % обстежених хворих на ХП II стадії та проявлялися переважно судинними, шлунково-кишковими та сечостатевиими симптомами. У пацієнтів із ХП II стадії, за даними латентного періоду ШСВП, спостерігалася парасимпатикотонія – у 58,1%, симпатикотонія виявлена у 41,8% хворих. Незалежно від переважання тонусу ВНС, у хворих на ХП II стадії встановлена тенденція до переважання тонусу парасимпатичної ВНС, що може свідчити про активацію процесів підтримання гомеостазу систем організму. У міру прогресування ХП II стадії відзначається превалювання парасимпатичної спрямованості тонусу ВНС.

Всім обстеженим хворим на ХП II стадії було проведено скринінгове ЕЕГ-дослідження для виключення наявності судомної активності у головному мозку, що є протипоказанням для проведення курсу ТМС. У жодного хворого при проведенні фонові проби не було зареєстровано ознак епілептиформної активності, таких як гострі хвилі, спайки, поліспайки, комплексів.

При порівняльному спектральному аналізі БЕА головного мозку встановлено, що для пацієнтів із ХП II стадії характерною є тенденція до достовірного збільшення значення АСПР δ -діапазону ($p < 0,001$) та θ -діапазону ($p < 0,05$) у передньофронтально-скроневоїх ділянках лівої півкулі порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Зазначені зміни у хворих на ХП II стадії поєднувалися із більш суттєвим та обширним збільшенням значення АСПР α -діапазону у передньофронтально-скроневоїх ($p < 0,01$) ділянках лівої півкулі та у фронтальних відведеннях ($p < 0,01$) правої півкулі порівняно із аналогічними показниками контрольної групи. У хворих на ХП II стадії було виявлено особливість АСПР β_1 -діапазону, значення якого в усіх відведеннях правої та лівої гемісфери головного мозку значно ($p < 0,001$) перевищували (у 3,4-37,0 разів) відповідні параметри осіб контрольної групи. Проте, у той же час, у хворих на ХП II стадії, значення АСПР β_2 -діапазону в усіх відведеннях правої та лівої гемісфери головного мозку достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялися порівняно із відповідними значеннями осіб групи контролю.

У нашому дослідженні вивчалися також і особливості ВСПР усіх ЕЕГ-ритмів у обстежених осіб. У хворих на ХП II стадії значення ВСПР δ -ритму було меншим у лівих передньо-лобово-центрально-скроневоїх відведеннях ($p < 0,05$), правих лобово-тім'яно-скроневоїх відведеннях ($p < 0,001$) та у центральних лобово-тім'яно-потиличних відведеннях ($p < 0,05$) порівняно із відповідними параметрами осіб групи контролю. У хворих на ХП II стадії встановлено вище значення ВСПР α -ритму у відведенні F4 ($p = 0,02$) лівої півкулі та у центральних лобово-тім'яно-потиличних відведеннях правої півкулі порівняно із відповідним показником осіб контрольної групи. У хворих

на ХП II стадії значення ВСПР β_1 та β_2 ритму також достовірно перевищували ($p < 0,05$) у лобово-центрально-скронево-потиличних відведеннях обох півкуль порівняно із відповідними показниками осіб групи контролю.

Була досліджена внутрішньопівкульна та міжпівкульна когерентність ЕЕГ-патерну δ -ритму у хворих на ХП II стадії та у осіб контрольної групи. Встановлено, що у пацієнтів із ХП II стадії внутрішньопівкульна та міжпівкульна когерентність δ -ритму є достовірно нижчою в усіх відведеннях правої ($p < 0,001$) та лівої півкулі ($p < 0,01$) порівняно із параметрами контрольної групи. Внутрішньопівкульна когерентність θ -діапазону також була достовірно нижчою у хворих на ХП II стадії в усіх відведеннях правої півкулі ($p < 0,001$) та у лобово-центрально-тім'яних відведеннях лівої півкулі ($p < 0,05$). Міжпівкульна когерентність θ -діапазону була достовірно нижчою в усіх відведеннях ($p < 0,01$), окрімтім'яних у хворих на ХП II стадії. При когерентному аналізі ЕЕГ-патерна α , β_1 та β_2 -піддіапазонів спостерігалась аналогічна закономірність: внутрішньопівкульна когерентність α , β_1 та β_2 -піддіапазонів значно знижена в усіх відведеннях правої півкулі ($p < 0,001$) та у передньо-фронтальних відведеннях ($p < 0,001$) лівої півкулі порівняно із відповідними показниками осіб групи контролю. Міжпівкульна когерентність у хворих на ХП II стадії була достовірно нижчою в усіх відведеннях ($p < 0,001$) α , β_1 та β_2 -піддіапазонів, окрімтім'яних відведень α та β_1 -ритмів, порівняно із значеннями осіб групи контролю.

Таким чином, основної метою проведення КЕЕГ було виключення судомної готовності головного мозку перед проведенням курсу ТМС. У всіх обстежених осіб із ХП II стадії не було виявлено протипоказань для проведення курсу ТМС. Виявлені зміни абсолютної та відносної спектральної потужності ритмів БЕА головного мозку, а також особливості когерентності ритмів ЕЕГ не були специфічними для ХП II стадії.

Лікування хвороби Паркінсона методом транскраніальної магнітної стимуляції

На початку спостереження пацієнти із ХП II стадії у групах терапевтичної- (1-а група) та плацебо-ТМС (2-а група) надавали скарги на рухові симптоми: тремор, скутість у м'язах та уповільненість рухів. Кількість хворих із вищевказаними скаргами між групами достовірно не відрізнявся ($p=0,40$ та $p=0,41$ відповідно).

Високочастотна ТМС, здійснена в області моторних кортикальних ділянок (M1) обох півкуль може впливати на рухові симптоми у пацієнтів із ХП [34]. При аналізі динаміки клінічних симптомів у нашому дослідженні, за даними скарг хворих на ХП II стадії у осіб, які проходили курс реальної ТМС, встановлено достовірне ($p=0,01$) зменшення відсотку хворих, які надавали скарги на тремтіння ($p=0,01$), скутість м'язів ($p=0,02$) та уповільненість рухів ($p=0,03$), проте вже через 3 місяці після закінчення лікування було зареєстровано збільшення вираженості цих скарг ($p<0,04$). При неврологічному обстеженні у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС, спостерігалась аналогічна тенденція щодо брадикінезії, м'язової ригідності, тремору спокою, порушень ходи та постурального тремору: виявлено зменшення ступеню їх вираженості після лікування ($p=0,001$) та збільшення їх вираженості через 3 місяці після закінчення курсу ТМС ($p<0,04$). Даний факт свідчить про те, що курс терапевтичної ТМС ефективно зменшує як об'єктивні, так і суб'єктивні прояви рухових симптомів, проте ефект лікування є тимчасовим та вже через 3 місяці після закінчення курсу вираженість симптомів може знову поступово наростати, досягаючи стану, який був у цих пацієнтів до лікування. Дане спостереження збігається із даними дослідження Zanjani A. (2015) при аналізі довготривалих ефектів ТМС за даними оцінки частини III шкали UPDRS порівняно з клінічними параметрами до курсу ТМС статистично значущих відмінностей між групою реальної ТМС і групою плацебо не виявлено [167, 168].

У хворих на ХП II стадії, які проходили курс плацебо-ТМС одразу після закінчення лікування, за даними скарг пацієнтів зменшились прояви тільки тремтіння ($p=0,01$). При неврологічному обстеженні цих хворих після курсу плацебо-ТМС, тремор спокою достовірно не змінився ($p>0,05$). Однак вже через 3 місяці після закінчення курсу плацебо-ТМС, доля хворих із легким тремором спокою ($p=0,01$) зменшилася, а відсоток хворих із помірним тремором спокою ($p=0,02$) збільшився, що свідчить про загальне погіршення вираженості тремору спокою у цих хворих. Неврологічні прояви вираженості брадикінезії ($p>0,05$), м'язової ригідності ($p>0,05$), постурального тремору ($p>0,05$) та порушень ходи ($p>0,05$) у хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС достовірно не змінювались протягом динамічного спостереження. Відсутність суттєвих змін вираженості моторних симптомів у хворих після закінчення курсу плацебо-ТМС порівняно із поліпшенням вираженості цих симптомів у хворих 1-ї групи підтверджує ефективність курсу терапевтичної ТМС порівняно із курсом плацебо-ТМС. Таким чином, результати нашого дослідження підтверджують ефективність білатеральної стимуляції моторної кори у хворих на ХП, що збігається із даними авторів [107, 140, 165, 167, 168].

Вивчено, що ритмічна ТМС може викликати зміни в нейрональних мережах головного мозку, активуючи нейрональну пластичність через модуляцію їхніх взаємозв'язків [66]. Для оцінки клінічної ефективності ТМС та об'єктивної оцінки вираженості моторних та немоторних симптомів, хворим, які брали участь у нашому дослідженні, було проведено тестування за шкалами. Протягом курсу ТМС встановлена динаміка змін скарг, що надавали пацієнти, які були виявлені за допомогою шкал та опитувальників. А саме, при оцінці короткострокового ефекту за шкалою MDS UPDRS у хворих обох груп встановлено достовірне зменшення загальної бальної оцінки ($p<0,01$) та балів за субчастинами I, II та III ($p<0,03$) шкали MDS UPDRS у процесі проходження курсу ТМС.

Проте, при довгостроковому спостереженні між групами спостерігались деякі особливості динаміки загального балу за шкалою MDS UPDRS. У хворих 1-ї групи, через 3 місяці після закінчення курсу ТМС, хоч і спостерігалась тенденція до збільшення ($p=0,001$) загальної бальної оцінки та оцінки за субчастинами I, II та III шкали MDS UPDRS, які однак не досягли вихідних значень та були достовірно меншими ($p<0,001$) порівняно із значенням до лікування. У хворих 2-ї групи, через 3 місяці загальний бал та бали субчастин I, II та III шкали MDS UPDRS достовірно ($p=0,01$) збільшилися порівняно із значеннями, які були одразу після закінчення курсу плацебо-ТМС та досягли вихідного рівня, який був до лікування ($p>0,06$), що може свідчити про прогресування хвороби. Таким чином, бальна оцінка за шкалою MDS UPDRS та її субчастин може достовірно зменшуватися як при реальному, так і при плацебо курсах ТМС, незважаючи на те що, при реальному лікуванні методом ТМС покращення симптомів є статистично більш значущим, ніж при плацебо. Тому, шкала MDS UPDRS, за нашими результатами, не є чутливою для оцінки короткострокових ефектів лікування методом ТМС. Проте, при оцінюванні довгострокових ефектів лікування методом ТМС, нами було встановлено, що вже через 3 місяці після курсу лікування, хворі, які пройшли курс терапевтичної ТМС мають достовірно меншу вираженість ($p>0,001$) неврологічних рухових симптомів, ніж особи, які пройшли курс плацебо-ТМС, що свідчить про збереження ефекту лікування за методом ТМС щодо рухових симптомів навіть через 3 місяці після курсу. У дослідженні А. Zanjani і співавт. (2015) також наведені дані щодо ефективності впливу високочастотної ТМС у зоні моторної кори на рухові симптоми при ХП [167, 168]. А. Zanjani та співавтори (2015) у своєму дослідженні також вказують, що для оцінки ефективності ритмічної ТМС зручніше використовувати уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS), зокрема, її частини II і III [167, 168]. Вони рекомендують визначати моторні симптоми ХП у пацієнта перед сеансом, безпосередньо після сеансу та через день для оцінки короткострокового ефекту

курсу ТМС [167, 168]. На основі аналізу досліджень Zanjani A. (2015) та Yang C. (2018) виявлено значуще покращення моторних симптомів ХП внаслідок короткострокового ефекту ТМС, яке виражається у покращенні результатів оцінки частини III шкали UPDRS [167, 168]. Водночас, в групі, яка отримувала плацебо-ТМС, покращення моторних проявів не спостерігалось, що підтверджується і результатами нашого власного дослідження [107, 140, 165, 167, 168].

Оцінка за шкалою SCOPA Motor у хворих, на відміну від шкали MDS UPDRS, включає у себе об'єктивну неврологічну оцінку у балах, а також є скринінговою та короткою. У хворих 1-ї групи після курсу терапевтичної ТМС, встановлено достовірне ($p=0,001$) зменшення бальної оцінки за шкалою SCOPA Motor. У той же час, у хворих після курсу плацебо-ТМС не встановлено достовірних змін за шкалою SCOPA Motor ($p>0,1$). Однак, через 3 місяці після закінчення курсу ТМС бальна оцінка хворих обох груп за шкалою SCOPA Motor достовірно збільшилася ($p<0,001$), знову досягнувши рівня, який був до лікування ($p=0,11$). Таким чином, у нашому дослідженні встановлено, що у хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, шкала SCOPA Motor виявляє значне покращення вираженості неврологічних симптомів, а у хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС – не виявляє. Тому ми вважаємо, що шкалу SCOPA Motor можна використовувати для оцінки короткострокового ефекту лікування методом ТМС.

Хворим на ХП проведено також нейропсихологічне тестування для оцінки когнітивних та психоемоційних функцій, якості сну. Комплексне оцінювання якості нічного сну та денної сонливості проведено у хворих на ХП II стадії з використанням декількох шкал та опитувальників. За Піттсбурзькою шкалою оцінки якості сну у хворих обох груп встановлено достовірне зменшення ($p<0,02$) бальної оцінки при короткостроковому оцінюванні у процесі проходження курсу ТМС. Проте через 3 місяці після лікування були виявлені особливості: у хворих 1-ї групи загальний бал був достовірно меншим

($p < 0,04$) порівняно із значенням до лікування, а у хворих 2-ї групи довгостроковий позитивний ефект не був виявлений ($p > 0,34$). За шкалою сонливості Епворта, бальна оцінка у хворих 1-ї групи достовірно ($p = 0,02$) зменшилася одразу після закінчення курсу терапевтичної ТМС, проте у хворих 2-ї групи цей параметр не зазнавав достовірних змін ($p > 0,81$), що також свідчить про ефективність методу ТМС щодо зменшення проявів денної сонливості. За шкалою сну PDSS-2 у хворих 1-ї групи встановлено достовірне ($p = 0,01$) зменшення бальної оцінки при порівнянні після курсу лікування, що свідчить про покращення якості сну у цих хворих, що також було підтверджено у дослідженні Nardone R (2013). Однак, у цих хворих, бальна оцінка за шкалою сну PDSS-2 через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС знову збільшилася ($p = 0,04$), досягнувши рівня вихідного значення при 1-у візиті ($p = 0,21$), що свідчить про короткостроковий ефект методу ТМС щодо покращення якості сну.

Таким чином, можна рекомендувати у процесі лікування методом ТМС використання шкали сонливості Епворта для оцінки як короткострокового, так і довгострокового впливу ТМС на денну сонливість, шкалу PDSS-2 – для оцінки короткострокового ефекту ТМС на якість сну, а Піттсбурзьку шкалу оцінки якості сну – для оцінки довгострокового ефекту.

Нами було встановлено, що лікування методом ТМС приводить до стійкого значущого зменшення проявів депресії (згідно бальної оцінки за шкалою депресії Бека), як у процесі лікування ($p = 0,01$), так і через 3 місяці після закінчення лікування ($p = 0,03$), у той час як у хворих, які проходили плацебо курс ніяких значущих ($p > 0,05$) змін за цією шкалою виявлено не було. Дані щодо ефективності методу ТМС на зменшення проявів депресивних розладів також були підтвержені і у дослідженні А. Маккос [95, 109]. Маккос А. (2016) та співавтори провели рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження для оцінки впливу білатеральної високочастотної ТМС первинної моторної кори (M1) на клінічні прояви

депресії при ХП та встановили достовірне зменшення проявів депресії за шкалою Бека [95, 109]. Таким чином, за нашими даними, у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс ТМС, зменшуються прояви депресії.

Також у нашому дослідженні встановлено, що лікування методом ТМС приводить до достовірного зменшення ($p=0,002$) особистісної тривоги (згідно бальної оцінки за шкалою Спілбергера-Ханіна) після лікування, у той час як у хворих 2-ї групи достовірних ($p>0,89$) змін за цією шкалою не було. Даний факт дозволяє стверджувати, що використовуючи шкалу Спілбергера-Ханіна можна оцінити короткострокову динаміку особистісної тривоги у хворих на ХП II стадії у процесі лікування методом ТМС.

За нашими даними, бальна оцінка за шкалами Спілбергера-Ханіна (реактивна субшкала), HADS (субшкали тривоги та депресії), PDQ 39, SCOPA Psychiatry та SCOPA Autonomic у хворих обох груп не мали достовірних змін ($p>0,80$), а тому, можливо, їх використання для оцінки ефективності лікування методом ТМС не є доцільним.

Метод ТМС у діагностиці надає можливість оцінити різні нейрофізіологічні параметри центральної нервової системи. Серед них можна виділити збудливість нервової системи, яку визначають за порогом МВП, а також гальмівні процеси, що включають тривалість кортикального періоду мовчання та коротколатентне внутрішньокоркове гальмування [94]. За дослідженнями Kolmancis K. та співавторів (2019) та Dileone M. та співавторів (2017) відзначається, що ці нейрофізіологічні параметри ТМС можуть слугувати корисними об'єктивними маркерами раннього прогресування захворювання [56, 94]. Вони також можуть використовуватися для визначення ефективності хвороба-модифікованої терапії [2, 16].

У нашому дослідженні також були встановлені достовірні зміни нейрофізіологічних показників у хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної та плацебо-ТМС. У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС, встановлено значуще зменшення латентного періоду МВП

у доміантній та субдоміантній моторній корі ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно) у всіх пробах зі збільшенням магнітної індукції при порівнянні значень до та одразу після закінчення курсу ТМС, що свідчить про активацію процесів збудливості у цих хворих, що проявлялось зменшення вираженості рухових симптомів. У той же час, при аналізі даного показнику у хворих після курсу плацебо-ТМС достовірних змін латентного періоду МВП у доміантній та субдоміантній моторній корі ($p > 0,12$) не виявлено. При аналізі відстроченого ефекту лікування за методом ТМС встановлено, що через 3 місяці після курсу терапевтичної ТМС у хворих на ХП латентний період МВП у доміантній гемісфері ($p < 0,001$) подовжився порівняно із значенням одразу після лікування, проте це значення все одно було меншим ($p < 0,001$), ніж до початку лікування, що свідчить про збереження ефекту ТМС навіть через 3 місяці після лікування. Щодо довгострокових змін латентного періоду МВП у субдоміантній гемісфері, у хворих 1-ї групи встановлено його значне збільшення ($p < 0,001$) через 3 місяці після закінчення лікування, яке досягло рівня, що був до лікування ($p > 0,39$). При аналізі змін латентного періоду МВП у хворих після курсу плацебо-ТМС відзначається прогресивне значуще подовження цього показника ($p < 0,004$) у доміантній та субдоміантній гемісфері головного мозку як у порівнянні із його рівнем до лікування, так і одразу після курсу лікування, що свідчить про можливе доклінічне прогресування хвороби, яке ще не проявилось погіршенням моторних симптомів. Таким чином, курс терапевтичної ТМС має доведену ефективність, яка проявляється зменшенням латентного періоду МВП в обох півкулях головного мозку при оцінці короткострокового ефекту. При оцінці довгострокового впливу ТМС латентність МВП доміантної півкулі хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, є достовірно меншою через 3 місяці після закінчення лікування порівняно із хворими, які пройшли курс плацебо-ТМС, що свідчить про збереження активуючого ефекту на префронтальні структури кори головного мозку навіть через 3 місяці. У дослідженні К. Kolmancis і співавт. (2019) також була підтверджено зменшення

латентного періоду МВП у хворих, які пройшли курс ТМС моторної кори [56, 94]. За даними Zanjani A. зона стимуляція префронтальної кори М1 приводить до значного поліпшення рухової функції, тоді як ТМС над додатковою руховою зоною, дорсо-латеральною префронтальною корою та іншими ділянками суттєво не впливає на рухові функції, що також підтверджено у нашому дослідженні [167, 168]. А. Zanjani та співавтори (2015) вказують, що ефективність ТМС також залежить від кількості проведених сеансів ТМС та загальної кількості використаних магнітних імпульсів [46, 167, 168]. Даний факт співвідноситься із результатами нашого дослідження, що ТМС із цільовою точкою впливу на моторну кору білатерально і загальною кількістю магнітних імпульсів на курс 20 000 Гц (10 сеансів по 2000 Гц на день) є ефективною за результатами оцінки за шкалами MDS UPDRS, SPES/SCOPA – Motor та параметрів латентності та тривалості МВП.

При оцінці коротко- та довготривалих ефектів методу ТМС у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс лікування, не виявлено значущих змін амплітуди МВП ($p > 0,05$) ані одразу після лікування, ані відстрочено через 3 місяці. Dileone M. та інші (2017) вивчали вплив курсу ТМС та аналізували показник амплітуди МВП як маркер реакції моторної кори та вказали, що ТМС індукує збільшення саме амплітуди МВП, яке було виявлено у 13 обстежених пацієнтів із ХП [56]. Однак, в нашому дослідженні параметри амплітуди МВП моторної кори головного мозку достовірно не змінювалися ані в групі з реальною ТМС, ані в групі плацебо-ТМС, що можна пояснити більшою кількістю обстежених пацієнтів.

При оцінці короткострокового впливу лікування методом ТМС на параметр тривалості МВП у хворих 1-ї групи виявлено значне збільшення ($p < 0,01$) цього показника у домінантній та субдомінантній півкулі головного мозку після лікування методом ТМС. У той же час, при аналізі довгострокового впливу лікування методом ТМС через 3 місяці після лікування встановлено, що цей показник значуще зменшився ($p < 0,001$) в домінантній та субдомінантній

півкулях головного мозку та майже досяг вихідного рівня при 1-у візиті ($p > 0,05$), що свідчить про часткове збереження ефекту ТМС на тривалість МВП. У пацієнтів, які пройшли курс плацебо-ТМС, не виявлено значущого впливу ТМС на тривалість МВП домінантної ($p > 0,05$) та субдомінантної ($p > 0,05$) моторної кори у процесі лікування, проте вже через 3 місяці після закінчення курсу цей параметр значуще зменшився ($p < 0,01$) у домінантній півкулі, що, можливо, свідчить про доклінічне погіршення рухових симптомів ХП. Таким чином, тривалість МВП при лікуванні методом терапевтичної ТМС у короткостроковому періоді спостереження значуще збільшується, однак вже через 3 місяці після закінчення курсу повертається до вихідного значення. Даний факт дозволяє використовувати параметр тривалості МВП для оцінки короткострокової ефективності лікування методом ТМС у хворих на ХП II стадії.

Латентність періоду мовчання МВП у хворих на ХП II стадії із 1-ї групи у домінантній та субдомінантній півкулях достовірно збільшилася після курсу терапевтичної ТМС ($p < 0,01$), що свідчить про активацію гальмівних процесів у моторній корі головного мозку. Автори Којовіс М., (2015) та Колмансіс К., (2019) вважають, що стійкі зміни тривалості періоду мовчання кори головного мозку при ХП відображують динамічні впливи на моторну кору, пов'язані з прогресуванням рухових симптомів [92, 94]. Проте, при оцінці довгострокового впливу цього лікування, при порівнянні латентності періоду мовчання МВП домінантної та субдомінантної гемісфер через 3 місяці після лікування, виявлено його достовірне зменшення ($p < 0,01$), яке досягало значень вихідного рівня при візиті №1 ($p > 0,85$), що свідчить про поступове нівелювання ефекту ТМС через 3 місяці після курсу. Латентність періоду мовчання МВП у пацієнтів групи плацебо-ТМС достовірно не змінилася ($p > 0,69$) у домінантній та субдомінантній моторній корі у процесі проходження плацебо-курсу ТМС, а через 3 місяці після закінчення курсу цей параметр достовірно зменшився ($p > 0,05$) в обох півкулях головного мозку, що свідчить про можливу реєстрацію

доклінічного погіршення рухових симптомів у цих хворих. Matsumoto (2017), у своїх дослідженнях, вказує на те, що найбільш ефективним методом для поліпшення моторних симптомів є стимуляція первинної моторної кори з частотою 5 Гц [117]. Це збільшує збудливість цієї області, а також впливає на ділянки базальних гангліїв головного мозку, що співпадає з результатами нашого дослідження [117].

Таким чином, латентність періоду мовчання МВП може бути параметром для оцінки короткострокового впливу ТМС на моторну кору головного мозку у хворих на ХП II стадії. А також, лікування методом ТМС дозволяє зменшити подальше погіршення латентності періоду мовчання у хворих із ХП, що свідчить про активацію гальмівних процесів у системі пірамідно- та екстрапірамідних шляхів.

Наявність широкого спектру змін нейрофізіологічних показників у первинній моторній корі у пацієнтів із ХП II стадії, що прямо корелюють із вираженістю клінічних симптомів ХП, свідчить про перспективність об'єктивізації результатів лікування за допомогою ТМС через аналіз клініко-нейрофізіологічних параметрів [16, 46, 92, 94,].

Також в роботі доведено, що немедикаментозне лікування методом ТМС має достовірний клінічний короткостроковий ефект (відразу по закінченні курсу) у вигляді зменшення загального балу за шкалою UPDRS у пацієнтів з ХП порівняно з групою пацієнтів, які отримували стандартне лікування [161, 162]. Таким чином, терапію ТМС можна розглядати як додаткову терапію для комплексного лікування ХП для зменшення виявів моторних симптомів від помірного до легкого ступеня вираженості. А латентний період, тривалість та амплітуду МВП можна розглядати як індикаторні маркери для моніторингу прогресування ХП.

У обстежених хворих, окрім специфічного для ХП тремору спокою, також були зареєстровані інші види тремору, амплітуда яких динамічно змінювалась при проведенні курсу ТМС.

У хворих на ХП II стадії, яким був призначений курс терапевтичної ТМС, в усіх досліджених м'язах передпліччя встановлено достовірне ($p=0,001$) зменшення амплітуди тремору спокою після завершення курсу лікування порівняно значенням цього параметру до лікування, що свідчить про ефективність лікування методом ТМС щодо проявів тремору спокою. Це підтверджують результати дослідження Frey J (2021), у якому висунуто гіпотезу, що ТМС, націлена на ділянки моторної кори, може модулювати функції мозку за допомогою ефектів пластичності для отримання потенційної терапевтичної користі [68]. У нашому дослідженні, після завершення курсу терапевтичної ТМС, незважаючи на зменшення амплітуди тремору спокою після лікування, через 3 місяці встановлено достовірне збільшення ($p=0,001$) амплітуди цього тремору, що свідчить про поступове зникнення позитивного ефекту ТМС щодо тремору спокою. А у хворих групи плацебо-ТМС, у динамічному дослідженні встановлено прогресивне збільшення ($p<0,02$) амплітуди тремору спокою через 3 місяці після закінчення лікування. Таким чином, курс терапевтичної ТМС приводить до зменшення амплітуди тремору спокою у короткостроковій перспективі, а при оцінці довгострокового впливу, через 3 місяці після лікування амплітуда тремору знову збільшується, досягаючи значень, які були до лікування.

При аналізі змін інших видів тремору у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС, встановлено достовірне зменшення амплітуди постурального ($p=0,02$), кінетичного тремору ($p=0,04$) та тремору утримання стандартного грузу ($p=0,03$) після лікування, що свідчить про опосередкований позитивний вплив ТМС на психоемоційні симптоми (тривожність), що проявляється у тому числі зменшенням тремору дії. У той час як у хворих групи плацебо-ТМС амплітуда тремору достовірно не зменшувалася ($p>0,05$). При оцінці довгострокового впливу ТМС, встановлено, що у хворих обох груп через 3 місяці після закінчення курсу була тенденція до збільшення амплітуди постурального, кінетичного тремору ($p<0,04$) та тремору

утримання стандартного грузу ($p < 0,04$) порівняно із їх значенням до лікування, що також може свідчити про збільшення проявів психоемоційних симптомів.

Стан автономної нервової системи також змінювався при проходженні курсу реальної та плацебо ТМС. У пацієнтів із ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС, відзначалися зміни тонуру автономної нервової системи як у короткостроковому, так і в довгостроковому періоді спостереження. А саме, у хворих із парасимпатикотонією, яким був проведений курс терапевтичної ТМС, спостерігалось достовірне збільшення ($p = 0,04$) латентного періоду та зменшення ($p = 0,04$) амплітуди фази А1 ШСВП при порівнянні короткострокового та довгострокового впливу курсу терапевтичної ТМС, що узгоджується із результатами дослідження Наараніемі Т. [78]. У пацієнтів 1-ї групи із симпатикотонією також спостерігалась закономірність до достовірного збільшення ($p = 0,04$) лише латентного періоду ШСВП ліворуч при оцінці довгострокового впливу терапевтичної ТМС. Тенденція до збільшення латентного періоду ШСВП у хворих на ХП II стадії незалежно від тонуру ВНС свідчить про можливість індукції методом ТМС здатності підтримувати гомеостаз систем організму хворих на ХП II стадії. У той же час, у хворих із ХП II стадії, які пройшли курс плацебо-ТМС не було зареєстровано достовірних ($p > 0,05$) змін латентного періоду та амплітуди фази А1 й А2 ВШСП, ані у групі пацієнтів із парасимпатикотонією, ані із симпатикотонією.

Таким чином, у результаті лікування методом ТМС, у хворих на ХП II стадії виявлені різні види направленості тонуру ВНС. У хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС та мали симпатикотонічну направленість ВНС, виявлено достовірне збільшення латентного періоду ШСВП, що свідчило про нормалізацію тонуру ВНС та встановлення ейтотонії. Тенденція до збільшення латентного періоду ШСВП у хворих на ХП II стадії незалежно від тонуру ВНС свідчить про можливість індукції методом ТМС здатності підтримувати гомеостаз систем організму хворих на ХП II стадії.

Наявність когнітивних порушень, які визначаються вже на ранніх стадіях ХП, значно підвищує ризик розвитку деменції у пацієнтів. У нашому дослідженні проведено нейрофізіологічне вивчення когнітивних функцій у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної та плацебо-ТМС, та були встановлені динамічні зміни КВП Р300, MMN та CNV. При аналізі параметрів КВП Р300 у хворих після курсу терапевтичної ТМС встановлено достовірне зменшення ($p=0,001$) латентного періоду піку N2 та Р300 КВП Р300 в лобових, центральних та тім'яних відведеннях при оцінці короткострокового впливу терапевтичної ТМС. У хворих 1-ї групи, через 3 місяці після завершення курсу терапевтичної ТМС латентний період піків N2 та Р300 КВП Р300 достовірно подовжився ($p=0,001$) в усіх відведеннях при оцінці довгострокового впливу терапевтичної ТМС, та досяг значень, які були до лікування ($p=0,12$). Амплітуда піку N2/Р300 КВП Р300 була достовірно більшою ($p<0,03$) в усіх відведеннях у хворих 1-ї групи при оцінці короткострокового ефекту ТМС, а при візиті через 3-місяці достовірно не змінилася ($p>0,05$), що, на нашу думку, свідчить про необхідність проведення повторних курсів ТМС. У дослідженні авторів також отримано позитивні результати використання ТМС для поліпшення когнітивних порушень, пов'язаних з ХП [25]. Таким чином, у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС, достовірні зміни параметрів КВП Р300 відмічені тільки після курсу терапевтичної ТМС.

У хворих на ХП II стадії, яким проводились процедури ТМС у режимі плацебо, не було достовірних змін латентного періоду піку N2 та амплітуди піку N2/Р300 ($p>0,05$) протягом періоду спостереження. Проте, при оцінці довгострокового впливу плацебо-ТМС у цих хворих виявлено закономірність до достовірного збільшення латентного періоду Р300 КВП Р300 ($p<0,04$) у правому центральному та білатерально у фронтальних та парієтальних відведеннях. Отримані результати можуть свідчити про сприятливий вплив курсу терапевтичної ТМС на обсяг оперативної пам'яті та здатність

концентрувати увагу навіть у довгостроковій перспективі, що узгоджується із даними досліджень J. Trung і співавт [156].

Обстеженим пацієнтам також проведено реєстрацію КВП MMN. У хворих на ХП після проведеного курсу реальної ТМС, при оцінці короткострокового ефекту ТМС, встановлено достовірне ($p=0,001$) зменшення латентного періоду піку MMN КВП MMN у фронтальних, центральних та парієтальних відведеннях, у той час як у хворих групи плацебо-ТМС не було достовірних змін ($p>0,05$) цього параметру. У хворих 1-ї групи, при порівнянні даних латентного періоду піку MMN КВП MMN через 3 місяці після закінчення курсу терапевтичної ТМС, хоч і було встановлено достовірне збільшення ($p=0,001$) цього параметру, але він був достовірно меншим ($p<0,03$) на 3-у візиті порівняно із вихідним значенням до початку лікування ТМС. А у хворих 2-ї групи через 3 місяці після закінчення курсу плацебо-ТМС латентність піку MMN була достовірно більше ($p=0,001$), ніж до початку лікування методом ТМС, що може свідчити про прогресування ХП та її немоторних симптомів, а саме – про прогресивний перебіг когнітивних розладів у цих хворих (Fishman YI., 2013). У хворих обох груп, при дослідженні змін амплітуди піку N2/MMN протягом курсу лікування за методом терапевтичної ТМС, не було встановлено достовірних змін ($p>0,05$) цього параметру. Таким чином, у хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, навіть через 3 місяці зберігається сприятливий вплив ТМС на обсяг пасивної уваги, у той час як у хворих, які проходили курс плацебо-ТМС, спостерігалось прогресивне погіршення параметрів КВП MMN.

У нашому дослідженні були встановлені зміни латентного періоду КВП CNV у процесі лікування методом ТМС хворих на ХП II стадії. У хворих 1-ої групи після курсу лікування встановлено достовірне зменшення ($p=0,001$) латентного періоду N1 КВП CNV у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку білатерально, що можливо свідчить про активацію готовності до здійснення рухової дії у цих хворих. Через 3 місяці

після завершення курсу терапевтичної ТМС у цих хворих встановлено достовірне збільшення латентного періоду N1 КВП CNV в усіх відведеннях, яке однак було достовірно меншим ($p=0,001$) порівняно із вихідними значеннями до лікування. У дослідженні Gironell A (2002) також було встановлено зменшення латентного періоду CNV у хворих із ХП II стадії[Gironell A (2002)].

Таким чином, після курсу лікування за методом терапевтичної ТМС встановлено достовірне зменшення латентних періодів КВП P300, MMN та CNV у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку білатерально та зареєстровано їх подовження через 3 місяці. У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо-ТМС, встановлено подовження латентних періодів КВП P300, MMN та CNV у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку через 3 місяці, що може свідчити про безперервний прогресивний перебіг ХП.

У хворих із ХП II стадії у процесі динамічного спостереження за БЕА головного мозку при проходженні курсу ТМС встановлено зміни. У хворих обох груп при порівнянні значень внутрішньо- та міжпівкульної когерентності δ -ритму ЕЕГ при оцінці короткострокового впливу ТМС не виявлено достовірних ($p>0,56$) змін. Проте, у хворих на ХП II стадії обох груп при аналізі δ -ритму у довгостроковому періоді спостереження встановлено достовірне зменшення внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності у право- та лівопівкульних відведеннях ($p<0,04$) головного мозку, що можливо, свідчило про довгостроковий вплив методу ТМС на цей параметр БЕА головного мозку.

Через 3 місяці після закінчення курсу ТМС у хворих на ХП II стадії в обох групах встановлено зміни при довгостроковому спостереженні: виявлено достовірне зменшення внутрішньопівкульної когерентності θ -ритму у лівій пікулі головного мозку, що, можливо, свідчить про наявність процесів дезорганізації зв'язків між відділами головного мозку.

У хворих на ХП II стадії після проходження курсу плацебо-ТМС встановлено закономірність до достовірного зниження внутрішньопівкульної

когерентності α -ритму у фронтально-тім'яних відведеннях лівої півкулі, що також свідчить про тенденцію до дезорганізації зв'язків між відділами головного мозку. У хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, при динамічному спостереженні змін внутрішньо- та міжпівкульної когерентності α -ритму не встановлено достовірної ($p > 0,84$) різниці до та після проходження курсу терапевтичної ТМС, що ймовірно свідчить про відстрочений позитивний вплив ТМС на БЕА головного мозку шляхом збереження внутрішньопівкульної та міжпівкульної взаємодії відділів головного мозку.

У хворих обох груп при аналізі внутрішньо- та міжпівкульної когерентності β_1 -ритму не зареєстровано достовірних змін ($p > 0,83$) при динамічному спостереженні до та після проходження курсу ТМС.

У хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної ТМС, встановлено достовірне збільшення внутрішньопівкульної когерентності β_2 -ритму у лівій півкулі у відведеннях F3-C3 ($p = 0,02$) та P3-O1 ($p = 0,02$) при короткостроковому спостереженні, тоді як у хворих 2-ї групи подібних змін не було ($p > 0,53$), що можливо свідчить про модуляцію внутрішньопівкульної взаємодії між відділами головного мозку під впливом ТМС. Проте, у хворих обох груп вже через 3 місяці після закінчення курсу ТМС зареєстровано достовірне зменшення внутрішньопівкульної когерентності β_2 -ритму у лобово-тім'яних відведеннях лівої півкулі ($p < 0,02$) та у фронтально-центрально-парієтальних ($p < 0,01$) правої півкулі головного мозку, що свідчить про зникнення ефекту ТМС на β_2 -ритм вже через 3 місяці після курсу.

При вивченні змін БЕА головного мозку у процесі проходження курсу ТМС у хворих на ХП II стадії обох груп не виявлено достовірних змін ($p > 0,05$) абсолютної потужності δ , θ , α та β_2 ритмів ЕЕГ.

При дослідженні індексу δ -ритму у хворих на ХП, які пройшли курс терапевтичної та плацебо-ТМС, встановлено його достовірне збільшення ($p < 0,04$) у правій та у фронтальному відведенні лівої гемісфери при короткостроковому спостереженні. Проте, у цих хворих через 3 місяці після

закінчення курсу терапевтичної та плацебо-ТМС індекс δ -ритму достовірно знизився ($p < 0,04$), досягнувши рівня, який був зареєстрований до лікування. При аналізі динамічних змін індексу θ та α ритмів у хворих на ХП обох груп не встановлено достовірних ($p > 0,05$) змін цих ритмів протягом періоду спостереження. У хворих на ХП обох груп через 3 місяці після закінчення курсу встановлено достовірне зменшення індексу β_1 -ритму ЕЕГ практично в усіх досліджуваних відведеннях ($p < 0,04$) порівняно із значеннями, зареєстрованими при 1-у візиті. При чому, у хворих 2-ї групи спостерігалась тенденція до більш глибокого пригнічення індексу β_1 -ритму порівняно із значеннями пацієнтів 1-ї групи. У хворих на ХП 1-ї групи встановлено достовірне ($p = 0,001$) зменшення індексу β_2 -ритму ЕЕГ в усіх відведеннях протягом довгострокового спостереження. У той час, у хворих 2-ї групи при аналізі динамічних змін індексу β_2 -ритму ЕЕГ не встановлено достовірних ($p > 0,61$) відмінностей протягом усього періоду спостереження.

Таким чином, у процесі проходження курсу ТМС у хворих обох груп були виявлені зміни абсолютної та відносної потужності ритмів ЕЕГ, які, однак, у переважній більшості, були неспецифічними. Виявлено зміни внутрішньопівкульної когерентності ритмів ЕЕГ у хворих обох груп. У хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, внутрішньопівкульна когерентність ритмів ЕЕГ протягом 3-місяців спостереження практично не змінилась, що може свідчити, що метод ТМС має позитивний вплив на БЕА головного мозку шляхом збереження внутрішньопівкульної взаємодії відділів головного мозку. У хворих, які пройшли курс плацебо-ТМС, такої стабільності індексу внутрішньопівкульної когерентності не виявлено, навпаки встановлено зменшення внутрішньопівкульної когерентності. На думку Maidan I. (2021), дані зміни можуть свідчити про тенденцію до дезорганізації зв'язків між відділами головного мозку у цих хворих, а також відображати процеси прогресивної дегенерації нейронів головного мозку [111].

ВИСНОВКИ

ХП є однією з найпоширеніших патологій серед нейродегенеративних захворювань, а медико-соціальний аспект ХП обумовлюється прогресуванням рухових порушень, що приводить до значного зниження соціально-побутової адаптації та погіршення якості життя пацієнтів, що обумовлює актуальність ранньої діагностики та своєчасного призначення патогенетичної терапії для можливості контролювати перебіг захворювання.

Наукова праця присвячена вирішенню актуальної проблеми в галузі сучасної неврології – оптимізації діагностичних та лікувальних заходів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії на підставі клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейрофізіологічного дослідження та використання методу ТМС у комплексній терапії.

1. На підставі комплексного клініко-неврологічного та нейрофізіологічного дослідження виявлено особливості моторних порушень у хворих на ХП II стадії. Встановлено, що у пацієнтів з ХП II стадії латентний період, тривалість та період мовчання МВП були достовірно довшими ($p < 0,001$) у моторній корі білатерально, а амплітуда МВП була достовірно меншою ($p < 0,02$) у моторній корі іпсилатеральної до домінантної сторони рухових симптомів, ніж в осіб контрольної групи, що вказує на зміну збудливості моторної кори у хворих на ХП II стадії. Уточнено особливості різних видів тремору у хворих на ХП II стадії: асиметричний тремор спокою із частотою 5,2-6,0 Гц, обумовлений ХП, та симетричний постуральний тремор із частотою 8,0-8,2 Гц і симетричний кінетичний тремор 7,0-8,2 Гц, обумовлені наявністю немоторних психоемоційних симптомів (тривожність).

2. Встановлено наявність достовірної прямої кореляції між бальною оцінкою частини III шкали UPDRS та латентним періодом МВП у моторній корі іпсилатеральної до домінантної ($r = 0,34$, $p < 0,05$) та субдомінантної ($r = 0,29$, $p < 0,05$) сторони моторних симптомів. Виявлено, що бальна оцінка частини III шкали UPDRS позитивно корелює ($r = 0,29$, $p < 0,05$) із тривалістю

МВП у моторній корі іпсилатеральній до субдомінантної сторони моторних симптомів.

3. Визначено особливості психоемоційного стану хворих на ХП II стадії: депресивні розлади виявлені у 63,34%, стійкі тривожні розлади – у 78,89 % та нейрокогнітивні порушення у 67,78% пацієнтів з ХП II стадії. Уточнено особливості параметрів комплексу КВП Р300, MMN та CNV хворих на ХП II стадії: достовірне збільшення латентного періоду піків N2 ($p < 0,001$), Р300 ($p < 0,05$), MMN ($p < 0,001$) та CNV ($p < 0,001$) та зменшення амплітуди піків Р300 ($p < 0,05$), MMN ($p < 0,01$) та CNV ($p < 0,001$) порівняно із особами контрольної групи, що свідчить про погіршення оперативної пам'яті та здатності концентрувати увагу, про уповільнення розпізнавання стимулів при дослідженні пасивної уваги та порушення готовності до рухів у цих хворих. Ознаки вегетативної дисфункції за опитувальником Вейна були виявлені у 82,23 % обстежених хворих на ХП II стадії. За даними латентного періоду ШСВП, у пацієнтів із ХП спостерігалася різна направленість тонуусу ВНС: симпатикотонія виявлена у 41,8% хворих, парасимпатикотонія – у 58,1:
4. Уточнено, що у пацієнтів із ХП II стадії достовірно зменшена внутрішньопівкульна когерентність δ -, θ -, α -, β_1 - та β_2 -ритмів в усіх відведеннях правої півкулі ($p < 0,01$) та у передньофронтально-центральных відведеннях лівої півкулі ($p < 0,01$) порівняно із показниками групи контролю. Міжпівкульна когерентність δ -, θ -, α -, β_1 - та β_2 -піддіапазонів ритмів у осіб із ХП II стадії також була дифузно достовірно нижчою ($p < 0,01$) порівняно із параметрами осіб контрольної групи.
5. Встановлено, що параметри МВП можуть використовуватися у якості діагностичних маркерів для виявлення рівня збудливості та гальмування у моторній корі та діагностики рухових порушень із значеннями для латентного періоду МВП $> 20,5$ мс (AUC 0,97, Se 93,34%, Sp 93,34%), для амплітуди МВП - $\leq 1,52$ мВ ((AUC 0,73, Se 74,45%, Sp 76,67%), для тривалості МВП - $> 11,52$ мс (AUC 74,44, Se 74,45%, Sp 76,67%) та для латентності періоду мовчання SP МВП $\epsilon > 123$ мс (AUC 0,93, Se 85,56%, Sp 93,34%). Виявлено, що діагностичним значенням порушення когнітивних

функцій за результатами КВП є значення: латентного періоду N2 КВП P300 > 238 мс (AUC 0,85, Se 75,56%, Sp 83,34%), латентного періоду піку P300 для фронтальних відведень >318 мс (AUC 0,80, Se 88,89%, Sp 63,34%, а для центральних та парієтальних >343 мс (AUC 0,80, Se 72,23%, Sp 80,00%, амплітуди КВП P300 \leq 6,28 мВ (AUC 0,91, Sp 90,00%, Se >72,23), піку MMN є >278 мс (AUC 0,86, Se 72,23%, Sp 90,00%), латентного періоду піку CNV є >435 мс (AUC 0,78, Se 86,67%, Sp 71,67%).

6. В результаті лікування методом терапевтичної ТМС встановлено достовірне зменшення латентного періоду МВП ($p < 0,001$), збільшення його тривалості ($p < 0,001$) та збільшення латентності періоду мовчання МВП ($p < 0,01$), що свідчить про гармонізацію збудливих та гальмівних процесів у моторній корі та клінічно проявляється зменшенням вираженості рухових симптомів за шкалою MDS UPDRS ($p = 0,01$). У хворих 1-ї групи після курсу ТМС також підтверджено зменшення амплітуди тремору спокою ($p < 0,001$). У хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС, достовірно ($p = 0,01$) покращилась якість життя за шкалою PDQ-39, якість сну за Піттсбурзькою шкалою оцінки якості сну ($p = 0,01$) та шкалою PDSS-2 ($p = 0,01$). Доведено покращення психоемоційного стану хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС, за шкалами тривоги Спілбергера-Ханіна ($p = 0,002$) та депресії Бека ($p = 0,01$). Після курсу лікування методом терапевтичної ТМС встановлено достовірне зменшення латентних періодів КВП P300 ($p = 0,001$), MMN ($p = 0,001$) та CNV ($p = 0,001$) у фронтально-центрально-парієтальних відведеннях головного мозку білатерально. У хворих, які пройшли курс терапевтичної ТМС внутрішньопівкульна когерентність ритмів ЕЕГ протягом 3 місяців динамічного спостереження практично не змінювалась ($p > 0,05$), що може свідчити, що метод ТМС має позитивний вплив на БЕА головного мозку шляхом збереження внутрішньопівкульної взаємодії головного мозку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування комплексу діагностичних заходів, у вигляді комплексу моторних ВП та когнітивних ВП P300, MMN, CNV для покращення діагностики немоторних та моторних симптомів ХП.
2. Рекомендовано використовувати у якості діагностичних маркерів параметри моторних та когнітивних ВП для виявлення рівня збудливості та гальмування у моторній корі та діагностики рухових порушень у хворих на ХП II стадії.
3. З метою корекції немоторних симптомів у хворих на ХП II стадії показано використання терапевтичної ТМС у моторній корі (M1) білатерально.
4. Рекомендовано проведення повторних курсів терапевтичної ТМС у зоні M1 головного мозку білатерально додатково до фармакотерапевтичного лікування пацієнтам із ХП II стадії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(15), 2175–2186. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>
2. Aftanas, L. I., Gevorgyan, M. M., Zhanaeva, S. Y., Dzemidovich, S. S., Kulikova, K. I., Al'perina, E. L., Danilenko, K. V., & Idova, G. V. (2018). Therapeutic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Neuroinflammation and Neuroplasticity in Patients with Parkinson's Disease: a Placebo-Controlled Study. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 165(2), 195–199. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4128-4>
3. Agarwal, S., Koch, G., Hillis, A. E., Huynh, W., Ward, N. S., Vucic, S., & Kiernan, M. C. (2019). Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(1), 47–57. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317371>
4. Allcock, L. M., Ulliyart, K., Kenny, R. A., & Burn, D. J. (2004). Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(10), 1470–1471. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029413>
5. Amino, T., Orimo, S., Itoh, Y., Takahashi, A., Uchihara, T., & Mizusawa, H. (2005). Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 15(1), 29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00097.x>
6. Antonini, A., & Calandrella, D. (2011). Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7, 297–302. <https://doi.org/10.2147/NDT.S10097>

7. Anzak, A., Tan, H., Pogosyan, A., Khan, S., Javed, S., Gill, S. S., Ashkan, K., Akram, H., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Green, A. L., Aziz, T., & Brown, P. (2016). Subcortical evoked activity and motor enhancement in Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 277, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.12.004>
8. Araki, T., Kasai, K., Yamasue, H., Kato, N., Kudo, N., Ohtani, T., Nakagome, K., Kirihara, K., Yamada, H., Abe, O., & Iwanami, A. (2005). Association between lower P300 amplitude and smaller anterior cingulate cortex volume in patients with posttraumatic stress disorder: a study of victims of Tokyo subway sarin attack. *NeuroImage*, 25(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.039>
9. Aravitska Dj.N. Dynamics of silence period latency of the premotor cortex in patients with Parkinson's disease stage II after transcranial magnetic stimulation treatment. (2020, лютий 4). Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022»: збірник тез, Запоріжжя, 10
10. Aravitskaya Dj. (2021, лютий 12). Changes of the excitability parameters of the premotor cortex in patients with Parkinson's disease stage II after a course of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Semmelweis International Students' Conference, 2021*: збірник тез, Будапешт, Угорщина, 55
11. Asami, Y., Morita, K., Nakashima, Y., Muraoka, A., & Uchimura, N. (2014). Evaluation of P300 components for emotion-loaded visual event-related potential in elderly subjects, including those with dementia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(7), 558–567. <https://doi.org/10.1111/pcn.12162>
12. Bachiller, A., Romero, S., Molina, V., Alonso, J. F., Mañanas, M. A., Poza, J., & Hornero, R. (2015). Auditory P3a and P3b neural generators in schizophrenia: An adaptive sLORETA P300 localization approach. *Schizophrenia research*, 169(1-3), 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.028>
13. Barone, P., Antonini, A., Stanzione, P., Annoni, K., Asgharnejad, M., & Bonuccelli, U. (2019). Risk factors for impulse control disorders and related

- behaviors in Parkinson's disease: secondary analyses of the ICARUS study. *Journal of drug assessment*, 8(1), 159–166. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1675670>
14. Barone, P., Santangelo, G., Morgante, L., Onofri, M., Meco, G., Abbruzzese, G., Bonuccelli, U., Cossu, G., Pezzoli, G., Stanzione, P., Lopiano, L., Antonini, A., & Tinazzi, M. (2015). A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *European journal of neurology*, 22(8), 1184–1191. <https://doi.org/10.1111/ene.12724>
15. Barry, R. J., De Blasio, F. M., & Fogarty, J. S. (2018). A processing schema for children in the auditory equiprobable Go/NoGo task: ERP components and behaviour. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 123, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.10.014>
16. Ben-Shachar, D., & Karry, R. (2008). Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *PloS one*, 3(11), e3676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003676>
17. Bologna, M., Guerra, A., Paparella, G., Giordo, L., Alunni Fegatelli, D., Vestri, A. R., Rothwell, J. C., & Berardelli, A. (2018). Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 141(8), 2432–2444. <https://doi.org/10.1093/brain/awy155>
18. Bonnet, A. M., Jutras, M. F., Czernecki, V., Corvol, J. C., & Vidailhet, M. (2012). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinson's disease*, 2012, 198316. <https://doi.org/10.1155/2012/198316>
19. Böttcher-Gandor, C., & Ullsperger, P. (1992). Mismatch negativity in event-related potentials to auditory stimuli as a function of varying interstimulus interval. *Psychophysiology*, 29(5), 546–550. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1992.tb02028.x>

20. Braak, H., & Del Tredici, K. (2017). Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *Journal of Parkinson's disease*, 7(s1), S71–S85. <https://doi.org/10.3233/JPD-179001>
21. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
22. Brown, R. G., Dittner, A., Findley, L., & Wessely, S. C. (2005). The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism & related disorders*, 11(1), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.007>
23. Brys, M., Fox, M. D., Agarwal, S., Biagioni, M., Dacpano, G., Kumar, P., Pirraglia, E., Chen, R., Wu, A., Fernandez, H., Wagle Shukla, A., Lou, J. S., Gray, Z., Simon, D. K., Di Rocco, A., & Pascual-Leone, A. (2016). Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. *Neurology*, 87(18), 1907–1915. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003279>
24. Buard, I., Sciacca, D. M., Martin, C. S., Rogers, S., Sillau, S. H., Greher, M. R., Chen, R., & Kluger, B. M. (2018). Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(3), 489–491. <https://doi.org/10.1002/mds.27246>
25. Burn D. J. (2002). Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 17(3), 445–454. <https://doi.org/10.1002/mds.10114>
26. Burn D. J. (2010). The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(3), 672–678. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00367.x>

27. Cacabelos R. (2017). Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>
28. Çakır, T., Evcik, F. D., Subaşı, V., Demirdal, Ü. S., & Kavuncu, V. (2015). Investigation of the H reflexes, F waves and sympathetic skin response with electromyography (EMG) in patients with stroke and the determination of the relationship with functional capacity. *Acta neurologica Belgica*, 115(3), 295–301. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0397-5>
29. Campos, C., Rocha, N. B., Vieira, R. T., Rocha, S. A., Telles-Correia, D., Paes, F., Yuan, T., Nardi, A. E., Arias-Carrión, O., Machado, S., & Caixeta, L. (2016). Treatment of Cognitive Deficits in Alzheimer's disease: A psychopharmacological review. *Psychiatria Danubina*, 28(1), 2–12 PMID: 26938815
30. Casarotto, S., Turco, F., Comanducci, A., Perretti, A., Marotta, G., Pezzoli, G., Rosanova, M., & Isaias, I. U. (2019). Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage. *Brain stimulation*, 12(1), 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.011>
31. Chahine, L. M., Xie, S. X., Simuni, T., Tran, B., Postuma, R., Amara, A., Oertel, W. H., Iranzo, A., Scordia, C., Fullard, M., Linder, C., Purri, R., Darin, A., Rennert, L., Videnovic, A., Del Riva, P., & Weintraub, D. (2016). Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 27, 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.006>
32. Charvey A., Koberskaya N.N. Kharakteristiki kognitivnogo vyzvannogo potentsiala P300 pri umerennykh kognitivnykh rasstroystvakh u pozhilykh patsientov s distsirkulyatornoy entsefalopatiey [The Characteristics of the Cognitive Event Related Potential P300 in Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment Associated with Cerebrovascular Insufficiency]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 2006, vol. 11 (suppl. 1), pp. 64–70.

33. Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet. Neurology*, 8(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
34. Chaudhuri, K. R., Rzos, A., & Sethi, K. D. (2013). Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery?. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 120(9), 1305–1320. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0981-5>
35. Chen, H., Burton, E. A., Ross, G. W., Huang, X., Savica, R., Abbott, R. D., Ascherio, A., Caviness, J. N., Gao, X., Gray, K. A., Hong, J. S., Kamel, F., Jennings, D., Kirshner, A., Lawler, C., Liu, R., Miller, G. W., Nussbaum, R., Peddada, S. D., Rick, A. C., ... Zhang, J. (2013). Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications. *Environmental health perspectives*, 121(11-12), 1245–1252. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306967>
36. Chen, Y. H., Wang, V., Huang, E. Y., Chou, Y. C., Kuo, T. T., Olson, L., & Hoffer, B. J. (2019). Delayed Dopamine Dysfunction and Motor Deficits in Female Parkinson Model Mice. *International journal of molecular sciences*, 20(24), 6251. <https://doi.org/10.3390/ijms20246251>
37. Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of disease*, 134, 104700. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>
38. Chou, Y. H., Hickey, P. T., Sundman, M., Song, A. W., & Chen, N. K. (2015). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA neurology*, 72(4), 432–440. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4380>
39. Chou, Y. H., Hickey, P. T., Sundman, M., Song, A. W., & Chen, N. K. (2015). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA neurology*, 72(4), 432–440. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4380>

40. Chung, C. L., & Mak, M. K. (2016). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain stimulation*, 9(4), 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.017>
41. Cools, A. R., van den Bercken, J. H., Horstink, M. W., van Spaendonck, K. P., & Berger, H. J. (1984). Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 47(5), 443–453. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.5.443>
42. Covey, T. J., Shucard, J. L., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Shucard, D. W. (2018). Improved cognitive performance and event-related potential changes following working memory training in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 4(1), 2055217317747626. <https://doi.org/10.1177/2055217317747626>
43. Crespo-Burillo JA, Almarcegui-Lafita C, Dolz-Zaera I, Alarcia-Alejos R, Roche JC, Ara JR, Capablo-Liesa JL. Relacion entre homocisteinemia y respuesta simpaticocutanea en la enfermedad de Parkinson [Relationship between homocysteinaemia and sympathetic skin response in Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2017 Oct 16;65(8):348-352. Spanish. PMID: 28990644.
44. Currie, K. D., Hubli, M., MacDonald, M. J., & Krassioukov, A. V. (2019). Associations between arterial stiffness and blood pressure fluctuations after spinal cord injury. *Spinal cord*, 57(12), 1057–1063. <https://doi.org/10.1038/s41393-019-0316-y>
45. D'Iorio, A., Maggi, G., Guida, P., Aiello, E. N., Poletti, B., Silani, V., Ticozzi, N., Santangelo, G., & Obeso, I. (2023). Early Detection of Depression in Parkinson's Disease: Psychometrics and Diagnostics of the Spanish Version of the Beck Depression Inventory. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, acad087. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/arclin/acad087>

46. Dagan, M., Herman, T., Mirelman, A., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2017). The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study. *Experimental brain research*, 235(8), 2463–2472. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4981-9>
47. Demchenko A., Aravitskaya Dj., Revenko A. (2021, вересень 17-22). Neurophysiological features of the premotor cortex excitability parameters after a course of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease stage II living in the Zaporizhzhya region. MDS Virtual Congress 2021 - International Virtual Congress of the Society for Movement Disorders and Parkinson's Disease: збірник тез, Онлайн-конгрес, 395
48. Demchenko A., Aravitskaya Dj., Revenko A. (2021, травень 14-16). Neurophysiological parameters of the premotor cortex inhibition processes after transcranial magnetic stimulation treatment in patients with Parkinson's disease stage II living in the Zaporizhzhya region. 59th Polish and 17th International Conference Juvenes Pro Medicina 2021: збірник тез, Лодзь, Польща, 433.
49. Demchenko A.V., Aravitska Dzh. N. (2022). Diagnostic value of motor evoked potential parameters in patients with Parkinson's disease stage II. *Pathologia*. 19 (2), 40-46. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.246660>
50. Demchenko A.V., Aravitska J.N., (2020, грудень 16) The effects of transcranial magnetic stimulation on the manifestations of motor symptoms in patients with Parkinson's disease stage II. Науково-практична конференція «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020»: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 5.
51. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N. (2022, травень 1-4). Placebo-controlled study of neurophysiological parameters dynamics in patients with Parkinson's disease stage II after a course of transcranial magnetic stimulation. XXVI World Congress on Parkinson's Disease and related Disorders-2022: збірник тез, Прага, Чеська Республіка, 16

52. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., Revenko A.V. (2020). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Ukrainian Journal of Neurology*. (4), 5-10. <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-5>
53. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., Revenko A.V., Aravitsky E.O. (2021, листопад 18-20). Placebo-controlled study of transcranial magnetic stimulation treatment influence on motor symptoms in patients with Parkinson's disease stage II. 8-th Lublin International Medical Congress 2021: збірник тез, Люблін, Польща, 174
54. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., Revenko A.V., Aravitsky E.O. (2020, листопад 26-28). The role of transcranial magnetic stimulation in the treatment of motor symptoms Parkinson's disease stage II. 7-th Lublin International Medical Congress 2020: збірник тез, Люблін, Польща, 157
55. Demchenko AV, Aravitskaya JN, Revenko AV. (2021, грудень 10-12). Transcranial magnetic stimulation influence on autonomic non-motor symptoms in patients with stage II Parkinson's disease living in Zaporizhzhya region of Ukraine. «The 2nd Congress of Asian and European clinical neuro-physiologists»: збірник тез, online, 2
56. Dileone, M., Carrasco-López, M. C., Segundo-Rodríguez, J. C., Mordillo-Mateos, L., López-Ariztegui, N., Alonso-Frech, F., Catalan-Alonso, M. J., Obeso, J. A., Oliviero, A., & Foffani, G. (2017). Dopamine-dependent changes of cortical excitability induced by transcranial static magnetic field stimulation in Parkinson's disease. *Scientific reports*, 7(1), 4329. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04254-y>
57. Dirx, M. F., Zach, H., Bloem, B. R., Hallett, M., & Helmich, R. C. (2018). The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology*, 90(13), e1095–e1103. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005215>
58. Droby, A., El Mendili, M. M., Giladi, N., Hausdorff, J. M., Maidan, I., & Mirelman, A. (2021). Gait and cognitive abnormalities are associated with regional

- cerebellar atrophy in elderly fallers - A pilot study. *Gait & posture*, 90, 99–105.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.08.012>
59. Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., & Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883–1908.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
60. Ehrt, U., Brønnick, K., Leentjens, A. F., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2006). Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 21(3), 252–258. <https://doi.org/10.1002/gps.1456>
61. Eskow Jaunarajs, K. L., Angoa-Perez, M., Kuhn, D. M., & Bishop, C. (2011). Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of l-DOPA treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 556–564. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.007>
62. Evtushenko S.K., Morozova T.M., Shestova E.P., Tribat A.A., Morozova A.V. Narushenie kognitivnykh funktsiy u detey: neyrofiziologicheskaya otsenka i korrektsiya [Cognitive Disorders in Children: Neurophysiologic Estimation and Correction]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*, 2010, no. 1, pp. 64–70.
63. Factor, S. A., McAlarney, T., Sanchez-Ramos, J. R., & Weiner, W. J. (1990). Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 5(4), 280–285.
<https://doi.org/10.1002/mds.870050404>
64. Fang, F., Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., Kamel, F., & Chen, H. (2010). Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(9), 1157–1162.
<https://doi.org/10.1002/mds.23092>

65. Farzan, F., Barr, M. S., Hoppenbrouwers, S. S., Fitzgerald, P. B., Chen, R., Pascual-Leone, A., & Daskalakis, Z. J. (2013). The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *NeuroImage*, 83, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.059>
66. Fisicaro, F., Lanza, G., Cantone, M., Ferri, R., Pennisi, G., Nicoletti, A., Zappia, M., Bella, R., & Pennisi, M. (2020). Clinical and Electrophysiological Hints to TMS in De Novo Patients with Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of personalized medicine*, 10(4), 274. <https://doi.org/10.3390/jpm10040274>
67. Folmer, R. L., Vachhani, J. J., & Riggins, A. (2021). Electrophysiological Evidence of Auditory and Cognitive Processing Deficits in Parkinson Disease. *BioMed research international*, 2021, 6610908. <https://doi.org/10.1155/2021/6610908>
68. Frey, J., Hess, C. W., Kugler, L., Wajid, M., & Wagle Shukla, A. (2021). Transcranial Magnetic Stimulation in Tremor Syndromes: Pathophysiologic Insights and Therapeutic Role. *Frontiers in neurology*, 12, 700026. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.700026>
69. Frodl-Bauch, T., Bottlender, R., & Hegerl, U. (1999). Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology*, 40(2), 86–94. <https://doi.org/10.1159/000026603>
70. Gallagher, D. A., Lees, A. J., & Schrag, A. (2010). What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(15), 2493–2500. <https://doi.org/10.1002/mds.23394>
71. Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>
72. GBD 2016 Neurology Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(5), 459–480.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
73. Georgiev, D., Lange, F., Seer, C., Kopp, B., & Jahanshahi, M. (2016). Movement-related potentials in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(6), 2509–2519. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.004>
74. Giza, E., Katsarou, Z., Georgiadis, G., & Bostantjopoulou, S. (2012). Sympathetic skin response in Parkinson's disease before and after mental stress. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 42(3), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.11.002>
75. Goldman, J. G., & Sieg, E. (2020). Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease. *Clinics in geriatric medicine*, 36(2), 365–377. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.01.001>
76. Grosset, D., & European PD Therapy Compliance Study Group (2010). Therapy adherence issues in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 289(1-2), 115–118. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.053>
77. Grosset, D., Taurah, L., Burn, D. J., MacMahon, D., Forbes, A., Turner, K., Bowron, A., Walker, R., Findley, L., Foster, O., Patel, K., Clough, C., Castleton, B., Smith, S., Carey, G., Murphy, T., Hill, J., Brechany, U., McGee, P., Reading, S., ... Chaudhuri, K. R. (2007). A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(5), 465–469. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.098327>
78. Haapaniemi, T. H., Korpelainen, J. T., Tolonen, U., Suominen, K., Sotaniemi, K. A., & Myllylä, V. V. (2000). Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 10(6), 337–342. <https://doi.org/10.1007/BF02322257>
79. Hai-Jiao, W., Ge, T., Li-Na, Z., Deng, C., Da, X., Shan-Shan, C., & Liu, L. (2020). The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson

disease patients with depression. *The International journal of neuroscience*, 130(1), 19–27. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1495632>

80. Helfrich, R. F., & Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of clinical neurology*, 160, 543–558. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00036-9>

81. Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2015). The neurophysiology of P 300--an integrated review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(8), 1480–1488.

82. Huckans, M., Hutson, L., Twamley, E., Jak, A., Kaye, J., & Storzbach, D. (2013). Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychology review*, 23(1), 63–80. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9230-9>

83. Hünlerli, D., Emek-Savaş, D. D., Çavuşoğlu, B., Dönmez Çolakoğlu, B., Ada, E., & Yener, G. G. (2019). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1208–1217. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.314>

84. Iwaki, H., Blauwendraat, C., Leonard, H. L., Makarious, M. B., Kim, J. J., Liu, G., Maple-Grødem, J., Corvol, J. C., Pihlstrøm, L., van Nimwegen, M., Smolensky, L., Amondikar, N., Hutten, S. J., Frasier, M., Nguyen, K. H., Rick, J., Eberly, S., Faghri, F., Auinger, P., Scott, K. M., ... Nalls, M. A. (2021). Differences in the Presentation and Progression of Parkinson's Disease by Sex. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 36(1), 106–117. <https://doi.org/10.1002/mds.28312>

85. Jain S. (2011). Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 17(2), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.022>

86. Johns M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
87. Kamble, N., Netravathi, M., & Pal, P. K. (2014). Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in movement disorders: a review. *Parkinsonism & related disorders*, 20(7), 695–707. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.018>
88. Katunina, E., & Titova, N. (2017). The Epidemiology of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease (Cohort and Other Studies). *International review of neurobiology*, 133, 91–110. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.012>
89. Ke, J. Q., Shao, S. M., Zheng, Y. Y., Fu, F. W., Zheng, G. Q., & Liu, C. F. (2017). Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine*, 96(18), e6523. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006523>
90. Knight R. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383(6597), 256–259. <https://doi.org/10.1038/383256a0>
91. Koepsell, T. D., & Monsell, S. E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15), 1591–1598. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318226e26b7>
92. Kojovic, M., Bologna, M., Edwards, M. J., Rothwell, J. C., & Bhatia, K. P. (2015). Reply to letter: Transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(14), 1973–1974. <https://doi.org/10.1002/mds.26441>
93. Kojovic, M., Kassavetis, P., Bologna, M., Pareés, I., Rubio-Agusti, I., Berardelli, A., Edwards, M. J., Rothwell, J. C., & Bhatia, K. P. (2015). Transcranial magnetic stimulation follow-up study in early Parkinson's disease: A decline in compensation with disease progression?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(8), 1098–1106. <https://doi.org/10.1002/mds.26167>

94. Kolmancic, K., Perellón-Alfonso, R., Pirtosek, Z., Rothwell, J. C., Bhatia, K., & Kojovic, M. (2019). Sex differences in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(12), 1873–1881. <https://doi.org/10.1002/mds.27870>
95. Kovács, M., Makkos, A., Aschermann, Z., Janszky, J., Komoly, S., Weintraut, R., Karádi, K., & Kovács, N. (2016). Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*, 2016, 7951840. <https://doi.org/10.1155/2016/7951840>
96. Lang, B. H., & Wong, K. P. (2011). Feasibility on the use of intraoperative vagal nerve stimulation in gasless, transaxillary endoscopic, and robotic-assisted thyroidectomy. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 21(10), 911–917. <https://doi.org/10.1089/lap.2011.0204>
97. Latorre, A., Rocchi, L., Berardelli, A., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2019). The interindividual variability of transcranial magnetic stimulation effects: Implications for diagnostic use in movement disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(7), 936–949. <https://doi.org/10.1002/mds.27736>
98. Latorre, A., Rocchi, L., Berardelli, A., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2019). The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(6), 769–782. <https://doi.org/10.1002/mds.27705>
99. Latorre, A., Rocchi, L., Berardelli, A., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2019). The interindividual variability of transcranial magnetic stimulation effects: Implications for diagnostic use in movement disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(7), 936–949. <https://doi.org/10.1002/mds.27736>
100. Lee, B., Park, K. S., Kang, D. H., Kang, K. W., Kim, Y. Y., & Kwon, J. S. (2007). Generators of the gamma-band activities in response to rare and novel stimuli

during the auditory oddball paradigm. *Neuroscience letters*, 413(3), 210–215.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.066>

101. Lee, Y. Y., Li, M. H., Tai, C. H., & Luh, J. J. (2020). Corticomotor Excitability Changes Associated With Freezing of Gait in People With Parkinson Disease. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 190. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00190>

102. Leentjens, A. F., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (2008). Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(14), 2015–2025. <https://doi.org/10.1002/mds.22233>

103. Leentjens, A. F., Dujardin, K., Pontone, G. M., Starkstein, S. E., Weintraub, D., & Martinez-Martin, P. (2014). The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(8), 1035–1043. <https://doi.org/10.1002/mds.25919>

104. Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., Padberg, F., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>

105. Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology : official journal*

of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 125(11), 2150–2206.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>

106. Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991), 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>

107. Li, Z., Jiang, X., Yang, M., & Pan, Y. (2023). Association between falls and nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 118, 143–146. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.10.013>

108. Lim, V. K., Polych, M. A., Holländer, A., Byblow, W. D., Kirk, I. J., & Hamm, J. P. (2006). Kinesthetic but not visual imagery assists in normalizing the CNV in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(10), 2308–2314. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.713>

109. Lucza T, Karádi K, Komoly S, Janszky J, Kállai J, Makkos A, Kovács M, Weintraut R, Deli G, Aschermann Z, Kovács N. Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórbán [Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease]. *Orv Hetil.* 2015 Jun 7;156(23):915-26. Hungarian. doi: 10.1556/650.2015.30159. PMID: 26027599.

110. Maetzler, W., Karam, M., Berger, M. F., Heger, T., Maetzler, C., Ruediger, H., Bronzova, J., Lobo, P. P., Ferreira, J. J., Ziemssen, T., & Berg, D. (2015). Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 122(3), 419–425. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1276-1>

111. Maidan, I., Zifman, N., Hausdorff, J. M., Giladi, N., Levy-Lamdan, O., & Mirelman, A. (2021). A multimodal approach using TMS and EEG reveals neurophysiological changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 89, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.06.018>

112. Maidan, I., Zifman, N., Hausdorff, J. M., Giladi, N., Levy-Lamdan, O., & Mirelman, A. (2021). A multimodal approach using TMS and EEG reveals neurophysiological changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 89, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.06.018>
113. Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*, 38(2), 143–162. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-v](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-v)
114. Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J., Ravina, B., & NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease (2006). Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(2), 148–158. <https://doi.org/10.1002/mds.20723>
115. Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & NMSS Validation Group (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26(3), 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
116. Martinez-Martin, P., Schapira, A. H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G., Brown, R. G., Naidu, Y., Clayton, L., Abe, K., Tsuboi, Y., MacMahon, D., Barone, P., Rabey, M., Bonuccelli, U., Forbes, A., Breen, K., Tluk, S., Olanow, C. W., Thomas, S., ... Chaudhuri, K. R. (2007). Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(11), 1623–1629. <https://doi.org/10.1002/mds.21586>
117. Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo, 69(3), 219–225. <https://doi.org/10.11477/mf.1416200730>
118. McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., Anderson, T., Fink, J., & Roger, D. (2008). A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to

- quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism & related disorders*, 14(1), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.05.009>
119. Minks, E., Jurák, P., Chládek, J., Chrastina, J., Halánek, J., Shaw, D. J., & Bareš, M. (2014). Mismatch negativity-like potential (MMN-like) in the subthalamic nuclei in Parkinson's disease patients. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 121(12), 1507–1522. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1221-3>
120. Murakami, H., Wang, Z. I., Marashly, A., Krishnan, B., Prayson, R. A., Kakisaka, Y., Mosher, J. C., Bulacio, J., Gonzalez-Martinez, J. A., Bingaman, W. E., Najm, I. M., Burgess, R. C., & Alexopoulos, A. V. (2016). Correlating magnetoencephalography to stereo-electroencephalography in patients undergoing epilepsy surgery. *Brain : a journal of neurology*, 139(11), 2935–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/aww215>
121. Nardone, R., Versace, V., Brigo, F., Golaszewski, S., Carnicelli, L., Saltuari, L., Trinka, E., & Sebastianelli, L. (2020). Transcranial magnetic stimulation and gait disturbances in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 50(3), 213–225. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.05.002>
122. Patel, J. S., Oh, Y., Rand, K. L., Wu, W., Cyders, M. A., Kroenke, K., & Stewart, J. C. (2019). Measurement invariance of the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) depression screener in U.S. adults across sex, race/ethnicity, and education level: NHANES 2005-2016. *Depression and anxiety*, 36(9), 813–823. <https://doi.org/10.1002/da.22940>
123. Patel, J. S., Oh, Y., Rand, K. L., Wu, W., Cyders, M. A., Kroenke, K., & Stewart, J. C. (2019). Measurement invariance of the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) depression screener in U.S. adults across sex, race/ethnicity, and education level: NHANES 2005-2016. *Depression and anxiety*, 36(9), 813–823. <https://doi.org/10.1002/da.22940>

124. Pekkonen E. (2000). Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiology & neuro-otology*, 5(3-4), 216–224. <https://doi.org/10.1159/000013883>
125. Pfeiffer R. F. (2020). Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(4), 1464–1479. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00897-4>
126. Polich J. Cognitive Brain Potentials. *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, 1993, vol. 2, no. 6, pp. 175–179.
127. Polich J. Theoretical Overview of P3a and P3b. Polich J. (ed.). *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. Boston, 2003, pp. 83–98.
128. Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 60(2), 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012>
129. Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. Y. (2012). REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiology of disease*, 46(3), 553–558. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.003>
130. Qin, Z., Zhang, L., Sun, F., Fang, X., Meng, C., Tanner, C., Chan, P., & Chinese Parkinson Study Group (2009). Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism & related disorders*, 15(10), 767–771. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.05.011>
131. Rajji, T. K., Sun, Y., Zomorodi-Moghaddam, R., Farzan, F., Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). PAS-induced potentiation of cortical-evoked activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2545–2552. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.161>

132. Randver R. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: A review and clinical implications. *Journal of the neurological sciences*, 393, 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.014>
133. Reiff, J., Schmidt, N., Riebe, B., Breternitz, R., Aldenhoff, J., Deuschl, G., & Witt, K. (2011). Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26(9), 1741–1744. <https://doi.org/10.1002/mds.23699>
134. Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
135. Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., & White, L. R. (2012). Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism & related disorders*, 18 Suppl 1, S199–S202. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70062-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70062-1)
136. Roy, M. A., Doiron, M., Talon-Croteau, J., Dupré, N., & Simard, M. (2018). Effects of Antiparkinson Medication on Cognition in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 45(4), 375–404. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.21>
137. Schliep, K. C., Barbeau, W. A., Lynch, K. E., Sorweid, M. K., Varner, M. W., Foster, N. L., & Qeadan, F. (2022). Overall and sex-specific risk factors for subjective cognitive decline: findings from the 2015-2018 Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey. *Biology of sex differences*, 13(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00425-3>

138. Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F., McDonald, W. M., Starkstein, S., Weintraub, D., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(8), 1077–1092. <https://doi.org/10.1002/mds.21333>
139. Seer, C., Lange, F., Georgiev, D., Jahanshahi, M., & Kopp, B. (2016). Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 71, 691–714. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.003>
140. Shen, C. C., Tsai, S. J., Perng, C. L., Kuo, B. I., & Yang, A. C. (2013). Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology*, 81(17), 1538–1544. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a956ad>
141. Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A., & Weiner, W. J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 8(3), 193–197. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(01\)00015-3](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(01)00015-3)
142. Silva Lopes, M.d, Souza Melo, A.d, & Nóbrega, A. C. (2014). Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 72(4), 296–300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140005>
143. Silva Lopes, M.d, Souza Melo, A.d, & Nóbrega, A. C. (2014). Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 72(4), 296–300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140005>
144. Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>

145. Soltani, M., & Knight, R. T. (2000). Neural origins of the P300. *Critical reviews in neurobiology*, 14(3-4), 199–224.
146. Spindler, M., Gooneratne, N. S., Siderowf, A., Duda, J. E., Cantor, C., & Dahodwala, N. (2013). Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 3(3), 387–391. <https://doi.org/10.3233/JPD-130184>
147. Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 4(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
148. Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., & Robinson, R. G. (2008). A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(4), 538–546. <https://doi.org/10.1002/mds.21866>
149. Starkstein, S., Dragovic, M., Jorge, R., Brockman, S., Merello, M., Robinson, R. G., Bruce, D., & Wilson, M. (2011). Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26(12), 2239–2245. <https://doi.org/10.1002/mds.23836>
150. Stephenson, R., Siderowf, A., & Stern, M. B. (2009). Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24 Suppl 2, S665–S670. <https://doi.org/10.1002/mds.22403>
151. Sveinbjornsdottir S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139 Suppl 1, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
152. Titova, N., Padmakumar, C., Lewis, S. J. G., & Chaudhuri, K. R. (2017). Parkinson's: a syndrome rather than a disease?. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 124(8), 907–914. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1667-6>

153. Todorova, A., Jenner, P., & Ray Chaudhuri, K. (2014). Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical neurology*, 14(5), 310–322. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000741>
154. Tokic K, Titlic M, Beganovic Petrovic A, Suljic E, Romac R & Silic S. P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease. *Med Arch*. 2016 Dec;70(6):453–456. DOI: [doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453–456](https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453-456).
155. Tolosa, E., Gaig, C., Santamaría, J., & Compta, Y. (2009). Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 72(7 Suppl), S12–S20. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318198db11>
156. Trung, J., Hanganu, A., Jobert, S., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Kibreab, M., Bruneau, M. A., Lafontaine, A. L., Strafella, A., & Monchi, O. (2019). Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 66, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.006>
157. Turner, T. H., Renfroe, J. B., Morella, K., Marriott, B. P., & Bravo Working Group (2016). Evaluating cognitive effort in a randomized controlled trial. *International journal of methods in psychiatric research*, 25(3), 199–204. <https://doi.org/10.1002/mpr.1505>
158. van den Noort, M., Bosch, P., Yeo, S., & Lim, S. (2015). Transcranial Magnetic Stimulation for Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(14), 1973. <https://doi.org/10.1002/mds.26439>
159. van Hilten, J. J., Hoogland, G., van der Velde, E. A., Middelkoop, H. A., Kerkhof, G. A., & Roos, R. A. (1993). Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 56(8), 874–877. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.8.874>
160. Volpe, U., Mucci, A., Bucci, P., Merlotti, E., Galderisi, S., & Maj, M. (2007). The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain research bulletin*, 73(4-6), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.03.003>

161. Wagle Shukla, A., Shuster, J. J., Chung, J. W., Vaillancourt, D. E., Patten, C., Ostrem, J., & Okun, M. S. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 8(4), 356–366. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.08.009>
162. Wagle Shukla, A., Shuster, J. J., Chung, J. W., Vaillancourt, D. E., Patten, C., Ostrem, J., & Okun, M. S. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 8(4), 356–366. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.08.009>
163. Xie, C. L., Chen, J., Wang, X. D., Pan, J. L., Zhou, Y., Lin, S. Y., Xue, X. D., & Wang, W. W. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(10), 1751–1761. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2345-4>
164. Xu, H., Gu, L., Zhang, S., Wu, Y., Wei, X., Wang, C., Xu, Y., & Guo, Y. (2022). N200 and P300 component changes in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(12), 6719–6730. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06348-6>
165. Yang, C., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., McClure, M. A., He, B., He, L., Du, F., Xiong, L., & Mu, Q. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain and behavior*, 8(11), e01132. <https://doi.org/10.1002/brb3.1132>
166. Yilmaz, F. T., Özkaynak, S. S., & Barçın, E. (2017). Contribution of auditory P300 test to the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the*

Italian Society of Clinical Neurophysiology, 38(12), 2103–2109.

<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3106-3>

167. Zafar S, & Yaddanapudi SS. Parkinson Disease. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. Zanjani A, Zakzanis KK, Daskalakis ZJ, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature. *Mov. Disord.* 2015;30(6):750–758. DOI: 10.1002/mds.26206.

168. Zanjani, A., Zakzanis, K. K., Daskalakis, Z. J., & Chen, R. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(6), 750–758. <https://doi.org/10.1002/mds.26206>

169. Zuzuárregui, J. R. P., & Doring, E. H. (2020). Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(4), 1480–1494. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>

170. Аравіцька Дж.Н. (2021, квітень 15-16). Клініко-нейрофізіологічні особливості рухових проявів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії після лікування методом транскраніальної магнітної стимуляції. 81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2021»: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 50

171. Демченко А. В., & Аравіцька Дж. Н. Клініко-нейрофізіологічна ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції у лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона II стадії. (2022). *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 9, 12-20. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-9-02>

172. Демченко А. В., & Аравіцька Дж. Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу

- Паркінсона II стадії. (2022). Вісник проблем біології і медицини. 2 (1, 164), 158-169. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169>
173. Демченко А.В., Аравіцька Дж.Н., & Ревенько А.В. (2020, листопад 20). Зміни проявів моторних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії після курсу транскраніальної магнітної стимуляції. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗДМУ, 67-68.
174. Євтушенко С. К. Хвороба Паркінсона та паркінсонічні синдроми (лекція) / С. К. Євтушенко, Ю. И. Головченко, Е. А. Труфанов // Міжнародний неврологічний журнал. - 2014. - № 4. - С. 16-31. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2014_4_4.
175. Карабань І.Н. (2011). Хвороба Паркінсона: патогенетичні аспекти лікарської терапії та клінічного перебігу. Міжнародній неврологічний журнал, (6), 31-38.
176. Карабань І.Н., Карасевич Н.В., Крицька О.В., Чивликлий М.А., & Мельник Н.А. (2014). Інноваційні можливості об'єктивізації якості життя пацієнтів із хворобою Паркінсона. Міжнародній неврологічний журнал, (4 (66)), 7-15.
177. Луцкий І.С., Євтушенко С.К., & Симонян В.А. (2011). Хвороба Паркінсона (клініка, діагностика, принципи лікування). Міжнародній неврологічний журнал, (5), 159-174.

ДОДАТОК А
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ
Додаток А1

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
КНП «Міська лікарня №9»
Запорізької міської ради
к. мед. н. доцент Неделко В. К. Ю.



«18» 08, 2022 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації об'єктивної оцінки когнітивних порушень у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Джаміля Нуреддінівна
(установа-розробник, її повний адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії/ Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н. // Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2, том 1 (164) – С.158-169. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, викрідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в КНП «9 міська лікарня» м. Запоріжжя Запорізької міської ради, неврологічне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 08.2022 по 10.2022
6. Загальна кількість спостережень: 25
7. Ефективність впровадження: дозволяє оптимізувати та покращити діагностичні заходи та комплексне лікування хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - Строків лікування - Тимчасової непрацездатності	Зменшення на 1,3%	
Зменшення: - Летальності - Інвалідності - Захворюваності - Частота розходження, економічні показники та ін.		

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка неврологічним відділенням
КНП «Міська лікарня №9»
Запорізької міської ради
(посада, підпис, ПІБ)
«18» 08, 2022 р.

 Груїна О.Ф.

Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня»
Запорізької обласної ради
к.мед.н., доцент Івашка І.В.
2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Спосіб оптимізації об'єктивної оцінки когнітивних порушень у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Діана Нуреддінівна
(назва розробки, її спонсорів адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Демченко А.В., Аравіцька Д.Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії // Демченко А.В., Аравіцька Д.Н. // Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2, том 1 (164) – С.158-169. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169
(назва, рік видання наукових рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в КНП «» Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, неврологічне відділення
(назва науково-професійної установи)
5. Строки впровадження з 03.2022 по 08.2022
6. Загальна кількість спостережень: 25
7. Ефективність впровадження: дозволяє оптимізувати та покращити діагностичні заходи та комплексне лікування хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - Строки лікування - Тимчасової непрацездатності	Зменшення на 1,3%	
Зменшення: - Летальності - Інвалідності - Захворюваності - Частота розходження, економічні показники та ін.	Зменшення на 4,0%	

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка неврологічним відділенням
КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня»
Запорізької обласної ради

(підпис, підпис, ПІБ)
«02» 09 2022 р.


к. мед.н. Черkez А.М.

Додаток А3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб оптимізації об'єктивної оцінки рухових порушень у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
(назва професійної діяльності для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Джаміля Нуреддінівна
(адреса розробників, й поштовий адрес, ПІБ автора)
- Джерело інформації: Demchenko A. V., Aravitska Dzh. N. Diagnostic value of motor evoked potential parameters in patients with Parkinson's disease stage II / Demchenko A. V., Aravitska Dzh. N. // Патологія. – 2022. – 19 (1). – С.40-46. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.246660
(назва, рік видання, мета-даних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № ліцензії укладено)
- Впроваджено за 2022 р. в КУ «6 міська лікарня» м. Запоріжжя Запорізької міської ради. З неврологічне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 03.2022 по 08.2022
- Загальна кількість спостережень: 25
- Ефективність впровадження: дозволяє оптимізувати та покращити діагностичні заходи та комплексне лікування хворих на хворобу Паркінсона II стадії

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - Строків лікування - Тимчасової непрацездатності	Зменшення на 1,9%	
Зменшення: - Летальності - Інвалідності - Захворюваності - Частота розходження, економічні показники та ін.	Зменшення на 6,0%	

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка З неврологічним відділенням
КНП «Міська лікарня №6»
Запорізької міської ради
(посада, місце, ПІБ)
«30» 08 2022 р.

А.А. Макаренкова

Додаток А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: спосіб оптимізації об'єктивної оцінки рухових симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа розробника: Запорізький державний медичний університет, 69035. м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Джаміля Нуреддінівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ІПБ авторів)
3. Джерело інформації: Demchenko A. V., Aravitska Dzh. N. Diagnostic value of motor evoked potential parameters in patients with Parkinson's disease stage II / Demchenko A. V., Aravitska Dzh. N. // Патологія. – 2022. – 19 (1). – С.40-46. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.246660
4. Місце впровадження: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України, відділ нейрофізіології
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: з 03.2022 по 08.2022
6. Загальна кількість спостережень: 20
7. Ефективність впровадження: дозволяє оптимізувати та покращити діагностичні заходи у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
8. Зауваження, додатки: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Начальник відділу нейрофізіології
 ДУ «Інститут нейрохірургії
 ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України
 д.мед.н., професор

« 22 — 08 — 2022 р.

Л.Л. Чеботарьова

Додаток А5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб оптимізації об'єктивної оцінки когнітивних порушень у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Джаміля Нуреддінівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ автора)
- Джерело інформації: Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії/ Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н. // Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2, том 1 (164) – С.158-169. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Місце впровадження: ННМЦ «Університетська клініка ЗДМУ», діагностичне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 12.2022 по 03.2023
- Загальна кількість спостережень: 25
- Ефективність впровадження: дозволяє оптимізувати та покращити діагностичні заходи та комплексне лікування у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Клінічна ефективність	84%	84%

- Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:
В.о. завідувачки діагностичним відділенням
ННМЦ «Університетської клініки ЗДМФУ»
(посада, підпис, ПІБ)

«03» 04 2023 р.

Садовська С.В.

Додаток А6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації об'єктивної оцінки когнітивних порушень у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Джаміля Нуреддіівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ автора)
3. Джерело інформації: Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії/ Демченко А.В., Аравіцька Дж. Н. // Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2, том 1 (164) – С.158-169. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: ННМЦ «Університетська клініка ЗДМУ», неврологічне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 12.2022 по 03.2023
6. Загальна кількість спостережень: 25
7. Ефективність впровадження: дозволяє оптимізувати та покращити діагностичні заходи та комплексне лікування у хворих на хворобу Паркінсона II стадії.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Клінічна ефективність	84%	76%

8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка неврологічним відділенням
ННМЦ «Університетської клініки ЗДМУ»
(посада, підпис, ПІБ)
«03» 04 2023 р.

 к.мед.н. Яркова С.В.

Додаток А7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації об'єктивної оцінки рухових симптомів у хворих на хворобу Паркінсона II стадії
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Демченко Аліна Вікторівна, Аравіцька Джаміля Нуреддівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ автора)
3. Джерело інформації: Demchenko A. V., Aravitska Dzh. N. Diagnostic value of motor evoked potential parameters in patients with Parkinson's disease stage II / Demchenko A. V., Aravitska Dzh. N. // Патологія. – 2022. – 19 (1). – С.40-46. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.246660
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в навчальний процес кафедри нервових хвороб
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 03.2022 по 08.2022
6. Загальна кількість спостережень: 30
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів і лікарів-інтернів неврологів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри нервових хвороб
Запорізького державного медичного університету
к.мед.н., доцент

А.А. Кузнецов

«30» 08 2022 р.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Demchenko A.V., & Aravitska Dzh. N. (2022). Diagnostic value of motor evoked potential parameters in patients with Parkinson's disease stage II. *Pathologia*. 19 (2), 40-46. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.246660> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
2. Демченко А. В., & Аравіцька Дж. Н. Нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних функцій у хворих на хворобу Паркінсона II стадії. (2022). *Вісник проблем біології і медицини*. 2 (1, 164), 158-169. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-158-169> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
3. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., & Revenko A.V. (2020). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Ukrainian Journal of Neurology*. (4), 5-10. <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-5> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
4. Демченко А. В., & Аравіцька Дж. Н. Клініко-нейрофізіологічна ефективність методу транскраніальної магнітної стимуляції у лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона II стадії. (2022). *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 9, 12-20. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-9-02> (Дисертантом проведені: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення статті).
5. Demchenko A.V., & Aravitska J.N., (2020, грудень 16) The effects of transcranial magnetic stimulation on the manifestations of motor symptoms in

patients with Parkinson's disease stage II. *Науково-практична конференція «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020»*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 5. https://mphu.edu.ua/upload/files/student/201216_zb_tez.pdf (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

6. Демченко А.В., Аравіцька Дж.Н., & Ревенько А.В. (2020, листопад 20). Зміни проявів моторних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії після курсу транскраніальної магнітної стимуляції. *XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя: ЗПАМО, 67-68. <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14113/1/%D0%90%D0%BA%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%96%20%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BA%D0%BB%D1%96%D0%BD.%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4.67-68.pdf>

(Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

7. Аравіцька Дж.Н. (2021, квітень 15-16). Клініко-нейрофізіологічні особливості рухових проявів у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії після лікування методом транскраніальної магнітної стимуляції. *81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2021»*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 50. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/210526_zbirnyk.pdf (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

8. Demchenko A., Aravitskaya Dj., & Revenko A. (2021, травень 14-16). Neurophysiological parameters of the premotor cortex inhibition processes after transcranial magnetic stimulation treatment in patients with Parkinson's disease

stage II living in the Zaporizhzhya region. *59th Polish and 17th International Conference Juvenes Pro Medicina 2021*: збірник тез, Лодзь, Польща, 433. <https://jpm.umed.pl/wp-content/uploads/2022/03/JPM2021-2.pdf> (Дисертантом проведено: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

9. Aravitskaya Dj. (2021, лютий 12). Changes of the excitability parameters of the premotor cortex in patients with Parkinson's disease stage II after a course of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Semmelweis International Students' Conference, 2021*: збірник тез, Будапешт, Угорщина, 55.

https://semmelweis.hu/tdk/files/2021/02/2021_Orvosk%C3%A9pz%C3%A9s.pdf (Дисертантом проведено: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

10. Demchenko A., Aravitskaya Dj., & Revenko A. (2021, вересень 17-22). Neurophysiological features of the premotor cortex excitability parameters after a course of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease stage II living in the Zaporizhzhya region. *MDS Virtual Congress 2021 - International Virtual Congress of the Society for Movement Disorders and Parkinson's Disease*: збірник тез, Онлайн-конгрес, 395. <https://doi.org/10.1002/mds.28794> (Дисертантом проведено: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

11. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., Revenko A.V., & Aravitsky E.O. (2021, листопад 18-20). Placebo-controlled study of transcranial magnetic stimulation treatment influence on motor symptoms in patients with Parkinson's disease stage II. *8-th Lublin International Medical Congress 2021*: збірник тез, Люблін, Польща, 174. <https://limc.umlub.pl/documents/abstracts2021.pdf> (Дисертантом проведено: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

12. Demchenko A.V., Aravitskaya J.N., Revenko A.V., & Aravitsky E.O. (2020, листопад 26-28). The role of transcranial magnetic stimulation in the treatment of

motor symptoms Parkinson's disease stage II. *7-th Lublin International Medical Congress 2020*: збірник тез, Люблін, Польща, 157.

<https://limc.umlub.pl/public/documents/abstracts2020.pdf> (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

13. Aravitska Dj.N. Dynamics of silence period latency of the premotor cortex in patients with Parkinson's disease stage II after transcranial magnetic stimulation treatment. (2022, лютий 4). *Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022»*: збірник тез, Запоріжжя, 10.

https://mphu.edu.ua/upload/nov/intext/220316_zb_tez.pdf (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

14. Demchenko AV, Aravitskaya JN, & Revenko AV. (2021, грудень 10-12). Transcranial magnetic stimulation influence on autonomic non-motor symptoms in patients with stage II Parkinson's disease living in Zaporizhzhya region of Ukraine. *«The 2nd Congress of Asian and European clinical neuro-physiologists»*: збірник тез, online, 2. <https://rimononline.in.ua/neurophysiology101221/abstracts>

(Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

15. Demchenko A.V., & Aravitskaya J.N. (2022, травень 1-4). Placebo-controlled study of neurophysiological parameters dynamics in patients with Parkinson's disease stage II after a course of transcranial magnetic stimulation. *XXVI World Congress on Parkinson's Disease and related Disorders-2022*: збірник тез, Прага, Чеська Республіка, 16.

<https://www.iaprd-world-congress.com/inhalt/uploads/2022/04/IAPRD2022-Abstract-E-Book.pdf> (Дисертантом проведени: відбір пацієнтів та їхнє обстеження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання та оформлення тез).

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 59th Polish and 17th International Conference Juvenes Pro Medicina 2021, 14-16 травня 2021 року, Лодзь, Польща (усна доповідь, публікація тез)
2. Semmelweis International Students' Conference, 2021, 12 лютого 2021 року, Будапешт, Угорщина (усна доповідь, публікація тез)
3. Movement Disorders Society Virtual Congress 2021 - International Virtual Congress of the Society for Movement Disorders and Parkinson's Disease, 17-22 вересня 2021 року, онлайн-конгрес (стендова доповідь, публікація тез)
4. 8-th Lublin International Medical Congress 2021, 18-20 листопада 2021 року, Люблін, Польща (усна доповідь, публікація тез)
5. 7-th Lublin International Medical Congress 2020, 26-28 листопада 2020 року, Люблін, Польща (усна доповідь, публікація тез)
6. The 2nd Congress of Asian and European clinical neuro-physiologists»: збірник тез, 10-12 грудня 2021 року, online (усна доповідь, публікація тез)
7. XXVI World Congress on Parkinson's Disease and related Disorders-2022, (1-4 травня 2022 року, Прага, Чеська Республіка. (усна доповідь, публікація тез)
8. 81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021», 15-16 квітня 2021 року, м. Запоріжжя (усна доповідь, публікація тез)
9. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022», 4 лютого 2020 року, Запоріжжя (усна доповідь, публікація тез)
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020», 16 грудня 2020 року, м. Запоріжжя (усна доповідь, публікація тез)
11. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 року, м. Запоріжжя (публікація тез)

ДОДАТОК Г

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Додаток Г.1 – Параметри МВП залежно від тяжкості моторних симптомів згідно бальної оцінки за частиною III шкали UPDRS у хворих на ХП II стадії

Параметри МВП		Індукція	Бальна оцінка частини III шкали UPDRS			
			< 45 балів, n=20	46-50 балів, n=39	>50 балів, n=31	p
1		2	3	4	5	6
Латентність	Домінантна	1,1 Тл	22,10 (21,15; 23,40)	22,75 (21,40; 23,90)	23,20 (22,70;24,60)	0,005
		1,32 Тл	21,70 (20,75; 22,90)	22,60 (21,30; 23,50)	23,10 (22,40;24,90)	0,008
		1,54 Тл	21,85 (21,20; 23,50)	22,50 (21,40; 23,70)	22,80 (21,90;23,60)	0,33
		1,76 Тл	21,45 (20,80; 22,45)	22,45 (21,70; 23,40)	22,80 (22,10;23,80)	0,01
	Субдомінантна	1,1 Тл	22,50 (21,55; 23,70)	22,30 (21,00; 24,10)	22,50 (21,90;24,20)	0,49
		1,32 Тл	22,55 (21,70; 23,35)	22,25 (21,60; 23,60)	22,90 (22,00;24,00)	0,39
		1,54 Тл	22,00 (20,90; 23,15)	22,50 (20,90; 24,20)	22,90 (22,20;24,00)	0,14
		1,76 Тл	21,85 (21,10; 22,50)	22,35 (20,80; 23,60)	23,10 (21,70;23,80)	0,03
Амплітуда	Домінантна	1,1 Тл	0,94 (0,28; 2,21)	0,58 (0,09; 1,61)	0,48 (0,08; 1,27)	0,03
		1,32 Тл	2,11 (0,77; 3,81)	1,27 (0,29; 2,68)	1,51 (0,42; 3,4)	0,46
		1,54 Тл	2,74 (1,77; 3,58)	1,55 (0,62; 3,52)	1,88 (0,48; 4,25)	0,20
		1,76 Тл	3,70 (1,33; 4,70)	1,99 (1,0; 2,79)	3,11 (0,60; 4,39)	0,28
	Субдо-	1,1 Тл	1,70 (0,33; 2,22)	0,61 (0,09; 1,52)	0,84 (0,45; 1,49)	0,14

	мінантн а	2	3	4	5	6
		1,32 Тл	1,64 (0,42; 3,66)	1,43 (0,45; 3,22)	1,92 (0,85; 4,07)	0,22
		1,54 Тл	2,69 (1,79; 5,06)	2,17 (0,60; 3,21)	3,32 (1,98; 4,30)	0,52
		1,76 Тл	3,56 (2,38; 4,67)	2,20 (0,78; 3,27)	3,16 (2,03; 4,52)	0,05
Тривалість	Доміна- нтна	1,1 Тл	13,55 (11,35; 16,40)	12,80 (9,49; 16,90)	12,60 (9,74; 16,70)	0,008
		1,32 Тл	15,00 (11,85; 18,90)	15,35 (13,30; 20,00)	17,50 (14,40;21,40)	0,79
		1,54 Тл	16,50 (12,30; 20,65)	18,90 (13,50; 22,80)	18,90 (14,10; 22,70)	0,25
		1,76 Тл	18,90 (15,00; 21,70)	20,00 (14,70; 23,90)	19,60 (15,20;22,60)	0,42
	Субдо- мінантн а	1,1 Тл	12,65 (9,41; 16,80)	13,35 (11,10; 16,50)	12,60 (9,62; 16,10)	0,80
		1,32 Тл	14,90 (12,40; 18,10)	16,60 (13,70; 19,00)	17,60 (13,10;20,10)	0,88
		1,54 Тл	15,30 (11,27; 17,35)	19,05 (15,80; 22,10)	20,40 (15,60;24,20)	0,006
		1,76 Тл	20,55 (12,45; 22,20)	20,75 (16,00; 24,10)	20,10 (17,60;24,00)	0,57

Примітка. р – за критерієм Краскелла-Уолліса.

Додаток Г.2 – Параметри піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN у пацієнтів з ХП ІІ стадії залежно від сторони переважання рухової симптоматики

Відведення	Пацієнти із правобічною руховою симптоматикою, n=71	Пацієнти із лівобічною руховою симптоматикою, n=19	p
Латентний період піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN			
F3-A1	308,00 (264,00; 342,00)	290,00 (252,00; 340,00)	0,54
F4-A2	309,00 (270,00; 347,00)	299,00 (268,00; 321,00)	0,33
C3-A1	318,00 (267,00; 338,00)	298,00 (250,00; 359,00)	0,71
C4-A2	316,00 (276,00; 352,00)	300,00 (264,00; 357,00)	0,56
P3-A1	309,00 (274,00; 349,00)	294,00 (254,00; 363,00)	0,67
P4-A2	311,00 (281,00; 352,00)	305,00 (274,00; 357,00)	0,73
Амплітуда піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN			
F3-A1	7,28 (4,13; 13,19)	9,18 (4,88; 10,65)	0,86
F4-A2	6,54(3,74; 12,36)	9,95 (5,07; 13,90)	0,24
C3-A1	7,70 (4,18; 11,81)	6,90 (4,12; 13,15)	0,98
C4-A2	6,92 (3,30; 11,06)	9,73 (5,03; 13,88)	0,18
P3-A1	7,10 (3,85; 10,50)	6,16 (3,91; 14,01)	0,65
P4-A2	5,92 (2,89; 9,99)	8,22 (3,90; 11,66)	0,25

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.3 – Параметри піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN у пацієнтів із ХП II стадії залежно від оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE

Відведення	Пацієнти без когнітивних порушень, n=29	Пацієнти із легкими та помірними когнітивними порушеннями, n=42	Пацієнти із вираженими когнітивними порушеннями, n=19	p
Латентний період піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN				
F3-A1	292,00 (262,00; 340,00)	331,00* (293,00; 353,00)	341,00** (289,00; 384,00)	0,04
F4-A2	301,00 (300,00; 346,00)	304,50 (262,00; 332,00)	319,00 (278,00; 349,00)	0,54
C3-A1	305,00 (262,00; 339,00)	315,00 (291,00; 356,00)	338,00** (295,00; 367,00)	0,01
C4-A2	297,50 (266,00; 352,00)	322,00* (295,00; 359,00)	348,00** (286,00; 363,00)	0,03
P3-A1	300,50 (267,00; 349,00)	315,00 (295,00; 349,00)	324,00 (249,00; 356,00)	0,55
P4-A2	301,00 (284,00; 334,00)	313,00 (268,00; 338,00)	320,00 (272,00; 348,00)	0,53
Амплітуда піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN				
F3-A1	9,94 (4,13; 13,39)	8,11 (4,88; 11,03)	8,42 (3,96; 11,85)	0,84
F4-A2	8,26 (4,68; 12,66)	6,52 (4,12; 12,64)	5,41 (4,00; 10,21)	0,48
C3-A1	6,63 (3,64; 12,09)	7,07 (3,41; 11,19)	7,56 (3,02; 11,54)	0,95
C4-A2	8,16 (3,88; 13,06)	7,08 (3,47; 10,43)	5,36 (3,94; 10,22)	0,73
P3-A1	8,01 (3,88; 13,06)	7,01 (3,54; 9,90)	7,70 (3,94; 11,06)	0,81
P4-A2	5,22 (2,34; 12,76)	6,93 (3,57; 9,70)	7,76 (4,86; 10,18)	0,84

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні, * - p^{1-2} , ** - p^{1-3} , *** - p^{2-3} - < 0,05.

Додаток Г.4 – Параметри піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN у пацієнтів із ХП ІІ стадії залежно від віку

Відведення	Пацієнти віком від 45 до 59 років ¹ , n=17	Пацієнти віком від 60 до 75 років ² , n=73	p
Латентний період піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN			
F3-A1	291,00 (274,00; 333,00)	318,00 (264,00; 346,00)	0,03*
F4-A2	302,00 (273,00; 321,00)	329,00 (270,00; 347,00)	0,04*
C3-A1	297,00 (271,00; 332,00)	324,00 (263,00; 356,00)	0,03*
C4-A2	300,00 (274,00; 347,00)	316,00 (276,00; 342,00)	0,78
P3-A1	300,00 (274,00; 352,00)	315,00 (270,00; 352,00)	0,69
P4-A2	295,00 (276,00; 349,00)	312,00 (280,00; 350,00)	0,62
Амплітуда піку MMN когнітивного викликаного потенціалу MMN			
F3-A1	7,28 (5,60; 11,03)	8,90 (4,09; 13,19)	0,99
F4-A2	6,16 (4,07; 9,30)	7,03 (3,82; 13,82)	0,21
C3-A1	7,57 (5,50; 8,67)	7,70 (4,18; 12,66)	0,55
C4-A2	5,41 (2,20; 8,49)	7,12 (3,64; 11,93)	0,11
P3-A1	8,01 (2,96; 9,90)	7,01 (3,85; 11,59)	0,51
P4-A2	5,26 (3,30; 7,77)	7,45 (3,17; 10,64)	0,24

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.5 – Абсолютна спектральна потужність δ -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	25,96 (15,14; 46,80)	16,23 (5,40; 48,76)	0,14
FP2-A2	19,01 (9,66; 32,23)	26,60 (12,86; 71,68)	0,35
FPZ-A1	15,15 (4,56; 33,57)	12,92 (5,03; 31,74)	0,86
F3-A1	5,63 (2,57; 23,84)	7,50 (2,48; 27,55)	0,71
F4-A2	21,15 (13,76; 35,81)	24,08 (8,59; 47,53)	1,00
FZ-A2	11,74 (4,61; 23,24)	14,39 (5,63; 24,70)	0,42
C3-A1	13,43 (2,80; 30,27)	10,51 (3,19; 39,24)	0,94
C4-A2	9,66 (5,27; 20,41)	18,40 (9,17; 53,83)	0,05
CZ-A1	8,13 (3,27; 20,83)	4,81 (3,49; 13,85)	0,42
P3-A1	5,95 (2,55; 17,90)	4,04 (2,74; 26,34)	0,95
P4-A2	16,10 (10,46; 23,33)	23,02 (5,77; 46,05)	0,47
PZ-A2	16,83 (11,26; 23,70)	17,53 (5,79; 41,66)	0,86
F7-A1	13,06 (5,74; 31,90)	14,34 (6,20; 61,29)	0,69
F8-A2	26,34 (12,43; 54,92)	29,45 (10,31; 100,0)	0,91
T3-A1	8,47 (2,13; 21,50)	14,53 (2,38; 33,11)	0,43
T4-A2	6,25 (2,37; 16,88)	11,24 (2,46; 38,17)	0,26
T5-A1	21,40 (11,04; 41,29)	7,15 (2,06; 23,79)	<0,001
T6-A2	12,22 (2,24; 20,29)	10,56 (3,61; 53,93)	0,57
O1-A1	10,47 (3,07; 25,31)	6,850 (2,85; 83,00)	0,83
O2-A2	13,78 (6,07; 22,76)	26,06 (6,58; 38,52)	0,08
OZ-A1	16,20 (3,31; 29,95)	9,89 (2,99; 28,98)	0,63
FP1-A1	25,96 (15,14; 46,80)	16,23 (5,40; 48,76)	0,14
FP2-A2	19,01 (9,66; 32,23)	26,60 (12,86; 71,68)	0,35

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.6 – Абсолютна спектральна потужність θ -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	18,34 (7,93; 26,93)	6,07 (1,67; 27,49)	0,04
FP2-A2	7,71 (3,68; 16,76)	13,01 (3,62; 26,69)	0,24
FPZ-A1	7,28 (2,09; 21,42)	6,15 (1,71; 22,13)	0,72
F3-A1	5,00 (1,47; 20,25)	3,46 (1,17; 23,56)	0,67
F4-A2	17,31 (11,8; 31,88)	14,26 (4,74; 24,32)	0,07
FZ-A2	6,63 (2,15; 20,91)	8,33 (3,53; 23,24)	0,35
C3-A1	9,36 (1,67; 24,10)	4,15 (1,64; 28,42)	0,78
C4-A2	5,94 (2,65; 17,38)	12,48 (2,83; 26,80)	0,23
CZ-A1	4,28 (2,02; 17,57)	2,08 (1,40; 13,55)	0,13
P3-A1	2,96 (1,51; 14,83)	2,55 (1,06; 5,970)	0,52
P4-A2	10,90 (4,98; 18,04)	11,89 (3,39; 23,31)	0,95
PZ-A2	13,86 (8,34; 21,51)	11,71 (3,53; 23,02)	0,21
F7-A1	7,09 (2,02; 20,48)	4,30 (2,12; 29,61)	0,99
F8-A2	19,18 (7,92; 27,47)	13,55 (3,17; 38,36)	0,55
T3-A1	3,38 (1,16; 19,55)	4,45 (0,97; 23,18)	0,95
T4-A2	2,66 (1,10; 16,62)	4,93 (1,90; 27,92)	0,13
T5-A1	18,99 (10,0; 33,24)	3,97 (1,01; 28,95)	<0,001
T6-A2	9,62 (1,33; 21,66)	4,52 (1,33; 43,15)	0,67
O1-A1	5,28 (1,57; 20,64)	3,44 (1,10; 41,06)	0,87
O2-A2	4,83 (2,78; 16,21)	9,49 (4,33; 27,50)	0,16
OZ-A1	8,72 (1,99; 22,90)	3,01 (1,24; 22,96)	0,39

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.7 – Абсолютна спектральна потужність α -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	10,05 (1,91; 14,98)	1,22 (0,75; 10,49)	0,01
FP2-A2	1,94 (1,09; 11,59)	2,39 (0,97; 6,39)	0,67
FPZ-A1	1,84 (0,70; 11,97)	1,02 (0,57; 6,98)	0,42
F3-A1	1,32 (0,63; 11,83)	0,90 (0,45; 2,41)	0,14
F4-A2	8,86 (4,28; 12,52)	3,36 (1,04; 11,49)	0,01
FZ-A2	2,34 (0,82; 11,64)	2,29 (1,09; 9,49)	1,00
C3-A1	2,70 (0,70; 13,92)	1,33 (0,59; 5,59)	0,34
C4-A2	2,24 (0,95; 12,38)	3,22 (0,90; 5,69)	1,00
CZ-A1	1,91 (0,88; 8,13)	1,09 (0,53; 5,03)	0,20
P3-A1	1,49 (0,79; 7,02)	1,14 (0,65; 3,08)	0,34
P4-A2	5,40 (2,03; 11,24)	3,65 (1,32; 8,36)	0,15
PZ-A2	8,96 (2,63; 12,82)	3,18 (1,30; 8,60)	0,01
F7-A1	1,96 (0,56; 11,32)	1,16 (0,50; 7,93)	0,29
F8-A2	9,90 (3,77; 14,37)	3,31 (0,80; 9,90)	0,01
T3-A1	1,19 (0,50; 11,71)	1,31 (0,32; 5,21)	0,44
T4-A2	0,99 (0,50; 10,34)	1,64 (0,35; 6,66)	0,92
T5-A1	9,73 (4,05; 13,83)	1,74 (0,46; 13,19)	0,02
T6-A2	5,90 (0,60; 13,14)	1,87 (0,53; 4,46)	0,09
O1-A1	2,20 (0,73; 12,31)	1,45 (0,74; 7,18)	0,56
O2-A2	2,23 (1,06; 11,57)	2,77 (1,34; 6,58)	0,80
OZ-A1	3,93 (0,87; 13,63)	1,18 (0,82; 3,37)	0,08

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.8 – Абсолютна спектральна потужність β 1-ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	9,80 (3,60; 16,90)	0,99 (0,39; 4,13)	<0,001
FP2-A2	4,10 (2,60; 10,50)	1,21 (0,47; 3,00)	<0,001
FPZ-A1	7,80 (3,60; 17,40)	0,57 (0,34; 3,04)	<0,001
F3-A1	13,0 (7,10; 19,40)	0,57 (0,21; 0,95)	<0,001
F4-A2	15,1 (9,60; 20,00)	1,91 (0,54; 5,61)	<0,001
FZ-A2	14,5 (7,50; 22,40)	0,95 (0,44; 4,21)	<0,001
C3-A1	15,3 (9,40; 24,50)	0,64 (0,27; 2,95)	<0,001
C4-A2	10,1 (6,50; 17,00)	1,07 (0,43; 2,83)	<0,001
CZ-A1	14,9 (8,40; 21,90)	0,65 (0,33; 1,03)	<0,001
P3-A1	15,3 (9,10; 24,10)	0,54 (0,29; 1,04)	<0,001
P4-A2	13,2 (7,20; 19,60)	1,21 (0,69; 3,37)	<0,001
PZ-A2	15,1 (10,7; 21,40)	1,62 (0,60; 3,71)	<0,001
F7-A1	6,70 (3,40; 15,00)	0,42 (0,27; 1,41)	<0,001
F8-A2	10,3 (5,20; 14,70)	1,46 (0,34; 4,41)	<0,001
T3-A1	11,7 (6,00; 20,40)	0,56 (0,16; 2,27)	<0,001
T4-A2	8,70 (4,20; 17,70)	0,76 (0,21; 3,74)	<0,001
T5-A1	16,2 (10,6; 23,90)	0,75 (0,29; 6,98)	<0,001
T6-A2	17,1 (7,80; 22,50)	0,60 (0,23; 1,79)	<0,001
O1-A1	18,8 (7,60; 27,30)	0,67 (0,40; 2,81)	<0,001
O2-A2	12,2 (6,10; 18,00)	0,99 (0,61; 3,98)	<0,001
OZ-A1	21,9 (11,9; 28,40)	0,59 (0,33; 1,81)	<0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.9 – Абсолютна спектральна потужність β 2-ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	0,13 (0,07; 0,32)	0,11 (0,05; 0,22)	0,24
FP2-A2	0,20 (0,10; 0,38)	0,27 (0,08; 0,71)	0,73
FPZ-A1	0,07 (0,04; 0,16)	0,07 (0,03; 0,20)	0,92
F3-A1	0,07 (0,04; 0,15)	0,07 (0,03; 0,17)	0,99
F4-A2	0,11 (0,05; 0,21)	0,22 (0,06; 0,44)	0,21
FZ-A2	0,06 (0,03; 0,11)	0,09 (0,03; 0,23)	0,29
C3-A1	0,06 (0,03; 0,12)	0,06 (0,02; 0,17)	0,85
C4-A2	0,11 (0,06; 0,19)	0,15 (0,05; 0,46)	0,34
CZ-A1	0,06 (0,04; 0,10)	0,04 (0,03; 0,09)	0,12
P3-A1	0,06 (0,03; 0,12)	0,04 (0,02; 0,13)	0,14
P4-A2	0,12 (0,07; 0,20)	0,16 (0,04; 0,55)	0,40
PZ-A2	0,10 (0,06; 0,17)	0,13 (0,04; 0,52)	0,35
F7-A1	0,07 (0,04; 0,21)	0,10 (0,04; 0,17)	0,61
F8-A2	0,15 (0,07; 0,28)	0,20 (0,05; 0,49)	0,36
T3-A1	0,07 (0,03; 0,16)	0,10 (0,02; 0,16)	0,87
T4-A2	0,07 (0,04; 0,19)	0,12 (0,03; 0,32)	0,77
T5-A1	0,06 (0,03; 0,15)	0,06 (0,02; 0,12)	0,29
T6-A2	0,06 (0,04; 0,15)	0,09 (0,03; 0,28)	0,59
O1-A1	0,06 (0,04; 0,12)	0,06 (0,02; 0,12)	0,47
O2-A2	0,11 (0,07; 0,24)	0,19 (0,04; 0,33)	0,54
OZ-A1	0,05 (0,03; 0,11)	0,05 (0,02; 0,12)	0,67

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.10. Відносна спектральна потужність δ -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	67,60 (48,10; 86,60)	81,00 (67,50; 87,20)	0,03
FP2-A2	83,70 (67,50; 89,75)	87,30 (75,80; 90,10)	0,25
FPZ-A1	71,00 (53,50; 85,80)	81,00 (60,50; 87,90)	0,17
F3-A1	61,20 (46,95; 77,40)	73,65 (62,10; 84,70)	0,01
F4-A2	54,65 (45,00; 65,05)	78,50 (58,80; 88,90)	<0,001
FZ-A2	58,55 (41,55; 77,30)	72,75 (49,70; 84,20)	0,03
C3-A1	57,80 (34,35; 71,35)	67,95 (53,00; 81,40)	0,02
C4-A2	68,10 (56,30; 80,45)	76,95 (63,80; 87,20)	0,04
CZ-A1	59,90 (40,30; 73,25)	63,00 (49,40; 71,00)	0,33
P3-A1	59,85 (36,95; 74,25)	66,75 (44,90; 81,60)	0,29
P4-A2	62,05 (46,85; 78,00)	78,80 (61,50; 86,90)	<0,001
PZ-A2	57,65 (42,50; 68,60)	77,70 (58,80; 87,90)	<0,001
F7-A1	74,55 (52,10; 85,60)	83,15 (64,20; 90,70)	0,06
F8-A2	65,95 (57,50; 81,65)	79,45 (68,50; 91,00)	<0,001
T3-A1	60,25 (34,45; 77,40)	75,10 (52,60; 89,30)	0,02
T4-A2	70,30 (45,50; 84,20)	75,45 (66,60; 87,20)	0,06
T5-A1	46,10 (35,50; 68,45)	61,30 (34,90; 75,00)	0,17
T6-A2	52,70 (39,05; 74,10)	74,45 (60,70; 85,70)	<0,001
O1-A1	53,10 (34,05; 75,70)	64,55 (45,50; 82,20)	0,09
O2-A2	71,65 (54,80; 82,10)	74,05 (56,50; 84,20)	0,34
OZ-A1	47,60 (31,65; 65,60)	63,20 (55,80; 83,30)	0,01

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.11 – Відносна спектральна потужність θ -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	12,80 (6,70; 18,60)	8,30 (5,00; 18,80)	0,31
FP2-A2	6,90 (5,20; 13,40)	7,45 (4,90; 16,90)	0,66
FPZ-A1	11,00 (6,50; 16,20)	9,35 (5,80; 17,80)	0,48
F3-A1	12,20 (7,90; 18,80)	9,65 (5,90; 21,10)	0,33
F4-A2	18,20 (13,0; 21,80)	9,30 (5,80; 19,70)	0,004
FZ-A2	15,30 (8,90; 20,40)	15,60 (6,30; 24,50)	0,98
C3-A1	15,50 (9,10; 22,30)	13,95 (7,70; 21,70)	0,30
C4-A2	11,10 (6,90; 16,10)	11,40 (6,10; 20,60)	0,79
CZ-A1	14,00 (9,40; 21,00)	12,15 (7,40; 19,40)	0,43
P3-A1	13,30 (8,20; 19,00)	11,10 (6,00; 20,00)	0,22
P4-A2	13,80 (8,20; 19,10)	10,70 (7,00; 20,30)	0,31
PZ-A2	15,80 (11,5; 21,30)	10,60 (5,90; 23,50)	0,07
F7-A1	11,70 (5,70; 17,20)	7,35 (4,70; 20,20)	0,27
F8-A2	12,60 (7,80; 17,70)	11,00 (5,00; 17,40)	0,31
T3-A1	14,00 (7,10; 22,50)	12,50 (5,70; 22,60)	0,37
T4-A2	11,00 (6,10; 17,70)	10,80 (5,90; 20,10)	0,73
T5-A1	20,50 (12,2; 24,50)	10,20 (5,90; 22,00)	0,004
T6-A2	15,50 (7,90; 20,50)	16,20 (5,60; 24,70)	0,90
O1-A1	13,50 (7,50; 20,80)	9,65 (6,10; 24,60)	0,63
O2-A2	9,70 (6,10; 14,40)	12,50 (5,70; 20,50)	0,36

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.12 – Відносна спектральна потужність α -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	9,80 (3,60; 16,90)	5,25 (3,30; 9,300)	0,08
FP2-A2	4,10 (2,60; 10,50)	3,55 (2,30; 6,500)	0,19
FPZ-A1	7,80 (3,60; 17,40)	6,20 (3,70; 12,00)	0,35
F3-A1	13,0 (7,10; 19,40)	7,85 (4,00; 13,40)	0,02
F4-A2	15,1 (9,60; 20,00)	5,50 (2,70; 15,10)	<0,001
FZ-A2	14,5 (7,50; 22,40)	8,15 (4,70; 17,10)	0,01
C3-A1	15,3 (9,40; 24,50)	11,8 (6,00; 15,20)	0,08
C4-A2	10,1 (6,50; 17,00)	6,20 (4,00; 12,60)	0,04
CZ-A1	14,9 (8,40; 21,90)	14,3 (10,2; 17,80)	0,86
P3-A1	15,3 (9,10; 24,10)	12,8 (5,70; 23,10)	0,45
P4-A2	13,2 (7,20; 19,60)	8,05 (4,40; 13,40)	0,01
PZ-A2	15,1 (10,7; 21,40)	7,10 (3,80; 14,50)	<0,001
F7-A1	6,70 (3,40; 15,00)	4,70 (2,50; 10,60)	0,11
F8-A2	10,3 (5,20; 14,70)	3,75 (2,30; 9,300)	<0,001
T3-A1	11,7 (6,00; 20,40)	9,90 (3,30; 14,80)	0,09
T4-A2	8,70 (4,20; 17,70)	8,30 (3,80; 12,80)	0,26
T5-A1	16,2 (10,6; 23,90)	14,7 (8,10; 24,40)	0,79
T6-A2	17,1 (7,80; 22,50)	8,30 (5,30; 13,10)	<0,001
O1-A1	18,8 (7,60; 27,30)	14,5 (5,50; 23,20)	0,21
O2-A2	12,2 (6,10; 18,00)	9,50 (4,90; 14,50)	0,16
OZ-A1	21,9 (11,9; 28,40)	12,8 (5,70; 20,30)	0,02

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.13 – Відносна спектральна потужність β 1-ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	3,60 (1,20; 9,10)	1,90 (0,90; 3,30)	0,05
FP2-A2	1,40 (1,00; 3,70)	1,05 (0,80; 2,30)	0,06
FPZ-A1	2,40 (1,10; 6,60)	1,80 (0,90; 4,40)	0,40
F3-A1	4,20 (1,80; 7,70)	2,75 (0,90; 4,10)	0,01
F4-A2	6,70 (1,60; 9,70)	1,85 (1,00; 5,40)	<0,001
FZ-A2	4,30 (1,70; 10,1)	2,05 (1,10; 5,80)	0,02
C3-A1	5,40 (2,40; 11,7)	3,10 (1,20; 7,40)	0,02
C4-A2	3,50 (1,80; 7,30)	1,55 (1,00; 3,50)	<0,001
CZ-A1	3,80 (2,30; 8,50)	4,80 (1,60; 8,10)	0,61
P3-A1	5,10 (2,10; 9,20)	4,10 (1,00; 8,20)	0,32
P4-A2	5,10 (1,70; 7,70)	2,10 (1,10; 3,30)	<0,001
PZ-A2	6,30 (2,10; 9,60)	1,85 (1,20; 3,90)	<0,001
F7-A1	2,20 (1,10; 6,90)	1,30 (0,80; 2,50)	0,03
F8-A2	4,10 (1,10; 7,70)	1,15 (0,80; 3,00)	<0,001
T3-A1	4,10 (1,80; 10,3)	2,00 (0,90; 4,20)	0,01
T4-A2	3,50 (1,60; 7,80)	1,70 (1,00; 3,80)	<0,001
T5-A1	6,10 (1,60; 12,5)	5,60 (2,10; 10,9)	0,62
T6-A2	5,70 (2,30; 10,7)	1,45 (1,00; 2,70)	<0,001
O1-A1	5,20 (2,40; 10,1)	2,60 (1,10; 5,70)	0,02
O2-A2	3,10 (1,70; 7,00)	1,55 (0,90; 3,90)	0,02
OZ-A1	5,50 (2,20; 11,0)	3,35 (1,40; 5,10)	0,04

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.14 – Відносна спектральна потужність β 2-ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-A1	2,70 (1,00;4,50)	1,65 (1,10;2,90)	0,09
FP2-A2	1,50 (0,90;2,80)	1,35 (0,80;1,90)	0,20
FPZ-A1	2,10 (1,00;4,20)	1,70 (1,00;4,10)	0,49
F3-A1	3,00 (1,70;5,80)	2,10 (0,90;4,50)	0,06
F4-A2	3,70 (2,60;4,80)	1,50 (1,00;3,40)	<0,001
FZ-A2	3,30 (1,50;5,20)	1,90 (1,20;4,30)	0,08
C3-A1	3,90 (2,00;5,80)	2,00 (1,10;5,70)	0,04
C4-A2	2,50 (1,50;4,20)	1,55 (1,00;3,10)	0,03
CZ-A1	3,30 (2,00;5,50)	3,30 (1,70;5,00)	0,68
P3-A1	3,50 (1,50;5,30)	3,10 (1,00;5,50)	0,42
P4-A2	3,10 (1,40;4,10)	1,65 (1,00;3,10)	0,01
PZ-A2	3,40 (2,30;4,70)	1,55 (1,10;3,30)	<0,001
F7-A1	1,90 (0,90;4,70)	1,70 (0,80;3,50)	0,25
F8-A2	2,70 (1,40;3,80)	1,20 (0,80;2,30)	<0,001
T3-A1	4,30 (1,40;6,40)	2,15 (0,80;4,00)	0,03
T4-A2	3,30 (1,30;5,40)	1,65 (0,90;3,10)	0,01
T5-A1	4,20 (2,80;5,50)	3,85 (1,70;5,50)	0,70
T6-A2	4,20 (1,70;5,70)	1,65 (1,00;2,90)	<0,001
O1-A1	3,80 (1,50;5,30)	2,05 (1,00;4,90)	0,10
O2-A2	2,30 (1,20;3,50)	1,30 (1,00;2,30)	0,03
OZ-A1	3,80 (1,80;5,40)	1,65 (1,10;5,40)	0,02

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.15 – Показник когерентності δ -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-F3	0,41 (0,26; 0,64)	0,70 (0,44; 0,86)	<0,001
F3-C3	0,64 (0,36; 0,85)	0,85 (0,60; 0,90)	0,015
C3-P3	0,51 (0,25; 0,86)	0,84 (0,27; 0,94)	0,084
P3-O1	0,71 (0,33; 0,86)	0,79 (0,53; 0,91)	0,245
F7-T3	0,49 (0,19; 0,69)	0,56 (0,26; 0,73)	0,529
T3-T5	0,41 (0,14; 0,79)	0,39 (0,22; 0,65)	0,995
FP2-F4	0,38 (0,21; 0,60)	0,73 (0,50; 0,86)	<0,001
F4-C4	0,33 (0,24; 0,57)	0,77 (0,65; 0,95)	<0,001
C4-P4	0,58 (0,39; 0,79)	0,91 (0,83; 0,96)	<0,001
P4-O2	0,55 (0,40; 0,65)	0,90 (0,83; 0,95)	<0,001
F8-T4	0,43 (0,19; 0,69)	0,75 (0,53; 0,92)	<0,001
T4-T6	0,50 (0,24; 0,77)	0,82 (0,69; 0,91)	<0,001
F3-F4	0,15 (0,05; 0,32)	0,50 (0,23; 0,70)	<0,001
C3-C4	0,16 (0,07; 0,31)	0,35 (0,15; 0,53)	0,002
T3-T4	0,11 (0,05; 0,25)	0,30 (0,14; 0,45)	0,003
P3-P4	0,19 (0,08; 0,33)	0,31 (0,17; 0,56)	0,002
FP1-FP2	0,31 (0,13; 0,81)	0,74 (0,53; 0,82)	<0,001
F7-F8	0,12 (0,03; 0,55)	0,83 (0,67; 0,92)	<0,001
T5-T6	0,19 (0,12; 0,49)	0,87 (0,74; 0,94)	<0,001
O1-O2	0,21 (0,09; 0,77)	0,61 (0,33; 0,81)	0,005

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.16 – Показник когерентності θ -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-F3	0,32 (0,12; 0,70)	0,75 (0,47; 0,89)	<0,001
F3-C3	0,76 (0,26; 0,90)	0,85 (0,58; 0,89)	0,228
C3-P3	0,57 (0,15; 0,89)	0,84 (0,47; 0,94)	0,024
P3-O1	0,74 (0,21; 0,88)	0,84 (0,51; 0,94)	0,051
F7-T3	0,50 (0,18; 0,84)	0,46 (0,29; 0,72)	0,619
T3-T5	0,32 (0,09; 0,83)	0,70 (0,44; 0,90)	0,320
FP2-F4	0,24 (0,09; 0,55)	0,80 (0,65; 0,88)	<0,001
F4-C4	0,26 (0,09; 0,64)	0,89 (0,78; 0,95)	<0,001
C4-P4	0,28 (0,14; 0,73)	0,88 (0,80; 0,91)	<0,001
P4-O2	0,24 (0,14; 0,54)	0,54 (0,14; 0,66)	<0,001
F8-T4	0,23 (0,13; 0,78)	0,78 (0,58; 0,91)	0,002
T4-T6	0,42 (0,15; 0,78)	0,71 (0,42; 0,75)	<0,001
F3-F4	0,16 (0,06; 0,27)	0,46 (0,16; 0,57)	<0,001
C3-C4	0,19 (0,08; 0,43)	0,25 (0,14; 0,50)	0,010
T3-T4	0,11 (0,06; 0,41)	0,30 (0,15; 0,53)	0,021
P3-P4	0,22 (0,07; 0,56)	0,61 (0,25; 0,86)	0,350
FP1-FP2	0,21 (0,14; 0,49)	0,72 (0,43; 0,89)	<0,001
F7-F8	0,17 (0,08; 0,56)	0,81 (0,42; 0,87)	<0,001
T5-T6	0,21 (0,06; 0,43)	0,54 (0,337 0,79)	<0,001
O1-O2	0,56 (0,12; 0,84)	0,82 (0,53; 0,94)	0,008

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.17 – Показник когерентності α -ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-F3	0,29 (0,11; 0,68)	0,75 (0,50; 0,84)	<0,001
F3-C3	0,78 (0,27; 0,91)	0,84 (0,58; 0,91)	0,502
C3-P3	0,64 (0,15; 0,85)	0,73 (0,51; 0,91)	0,075
P3-O1	0,73 (0,17; 0,87)	0,76 (0,55; 0,91)	0,123
F7-T3	0,48 (0,17; 0,75)	0,61 (0,32; 0,76)	0,498
T3-T5	0,23 (0,09; 0,85)	0,48 (0,28; 0,70)	0,161
FP2-F4	0,17 (0,09; 0,68)	0,76 (0,46; 0,87)	<0,001
F4-C4	0,29 (0,12; 0,78)	0,84 (0,57; 0,92)	<0,001
C4-P4	0,21 (0,13; 0,75)	0,83 (0,67; 0,92)	<0,001
P4-O2	0,19 (0,12; 0,49)	0,83 (0,71; 0,88)	<0,001
F8-T4	0,16 (0,08; 0,67)	0,64 (0,33; 0,82)	0,005
T4-T6	0,39 (0,07; 0,69)	0,70 (0,54; 0,82)	0,001
F3-F4	0,15 (0,05; 0,40)	0,57 (0,35; 0,68)	<0,001
C3-C4	0,20 (0,07; 0,43)	0,45 (0,22; 0,63)	0,002
T3-T4	0,16 (0,06; 0,36)	0,42 (0,21; 0,63)	0,008
P3-P4	0,28 (0,08; 0,60)	0,43 (0,15; 0,57)	0,331
FP1-FP2	0,31 (0,23; 0,60)	0,77 (0,45; 0,89)	<0,001
F7-F8	0,27 (0,24; 0,57)	0,71 (0,65; 0,90)	<0,001
T5-T6	0,44 (0,31; 0,67)	0,80 (0,41; 0,89)	<0,001
O1-O2	0,54 (0,28; 0,81)	0,85 (0,60; 0,90)	<0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.18 – Показник когерентності β 1-ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-F3	0,18 (0,08; 0,70)	0,71 (0,44; 0,83)	0,003
F3-C3	0,73 (0,17; 0,88)	0,79 (0,49; 0,86)	0,649
C3-P3	0,58 (0,12; 0,81)	0,73 (0,40; 0,91)	0,088
P3-O1	0,69 (0,13; 0,83)	0,74 (0,55; 0,89)	0,088
F7-T3	0,45 (0,13; 0,71)	0,50 (0,19; 0,72)	0,701
T3-T5	0,21 (0,07; 0,55)	0,48 (0,29; 0,66)	0,010
FP2-F4	0,20 (0,06; 0,44)	0,68 (0,33; 0,89)	<0,001
F4-C4	0,46 (0,10; 0,91)	0,78 (0,63; 0,92)	0,008
C4-P4	0,15 (0,10; 0,58)	0,76 (0,40; 0,90)	<0,001
P4-O2	0,14 (0,08; 0,53)	0,81 (0,40; 0,90)	<0,001
F8-T4	0,10 (0,05; 0,49)	0,54 (0,41; 0,77)	<0,001
T4-T6	0,33 (0,06; 0,62)	0,65 (0,37; 0,79)	<0,001
F3-F4	0,09 (0,03; 0,32)	0,42 (0,24; 0,61)	<0,001
C3-C4	0,14 (0,04; 0,35)	0,38 (0,16; 0,59)	<0,001
T3-T4	0,09 (0,05; 0,22)	0,33 (0,15; 0,50)	0,002
P3-P4	0,21 (0,06; 0,60)	0,35 (0,16; 0,57)	0,262
FP1-FP2	0,29 (0,12; 0,78)	0,84 (0,57; 0,92)	<0,001
F7-F8	0,19 (0,12; 0,49)	0,73 (0,51; 0,88)	<0,001
T5-T6	0,38 (0,17; 0,61)	0,84 (0,58; 0,91)	0,002
O1-O2	0,39 (0,07; 0,69)	0,70 (0,54; 0,87)	<0,001

Примітка. p – за критерієм Манна-Уїтні.

Додаток Г.19 – Показник когерентності β 2-ритму ЕЕГ у обстежених осіб

Відведення	Основна група, n=90	Контрольна група, n=30	p
FP1-F3	0,33 (0,17; 0,65)	0,71 (0,43; 0,77)	0,003
F3-C3	0,71 (0,39; 0,85)	0,79 (0,57; 0,84)	0,325
C3-P3	0,61 (0,33; 0,82)	0,75 (0,49; 0,89)	0,179
P3-O1	0,75 (0,38; 0,87)	0,79 (0,62; 0,88)	0,228
F7-T3	0,42 (0,20; 0,68)	0,48 (0,27; 0,70)	0,513
T3-T5	0,31 (0,18; 0,68)	0,42 (0,28; 0,61)	0,425
FP2-F4	0,34 (0,18; 0,57)	0,64 (0,44; 0,84)	<0,001
F4-C4	0,47 (0,29; 0,61)	0,68 (0,59; 0,86)	<0,001
C4-P4	0,47 (0,38; 0,76)	0,83 (0,71; 0,91)	<0,001
P4-O2	0,43 (0,36; 0,66)	0,86 (0,77; 0,93)	<0,001
F8-T4	0,28 (0,13; 0,62)	0,62 (0,44; 0,82)	<0,001
T4-T6	0,39 (0,24; 0,69)	0,66 (0,54; 0,84)	<0,001
F3-F4	0,08 (0,02; 0,23)	0,40 (0,14; 0,53)	<0,001
C3-C4	0,09 (0,05; 0,29)	0,33 (0,11; 0,49)	<0,001
T3-T4	0,08 (0,04; 0,27)	0,31 (0,10; 0,41)	0,006
P3-P4	0,16 (0,04; 0,36)	0,34 (0,19; 0,43)	0,007
FP1-FP2	0,27 (0,14; 0,67)	0,75 (0,37; 0,91)	<0,001
F7-F8	0,34 (0,28; 0,81)	0,77 (0,67; 0,91)	<0,001
T5-T6	0,37 (0,26; 0,56)	0,83 (0,76; 0,93)	<0,001
O1-O2	0,19 (0,12; 0,31)	0,39 (0,21; 0,54)	<0,001

Додаток Г.20 – Параметри когнітивного викликаного потенціалу Р300 у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **	p ²⁻³ **
1	2	3	4	5	6	7	8
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу Р300							
F3-A1	279,00 (245,00; 308,00)	231,60 (203,40; 255,60)	298,70 (262,30; 329,80)	0,001	0,001	0,001	0,12
F4-A2	275,00 (245,00; 304,00)	228,30 (203,40; 252,30)	294,40 (262,30; 325,50)	0,001	0,001	0,001	0,10
C3-A1	288,00 (248,00; 313,00)	239,00 (205,80; 259,80)	308,40 (265,50; 335,10)	0,001	0,001	0,001	0,12
C4-A2	293,00 (244,00; 314,00)	243,20 (202,50; 260,60)	313,70 (261,30; 336,20)	0,001	0,001	0,001	0,12
P3-A1	290,00 (245,00; 327,00)	240,70 (203,40; 271,40)	310,50 (262,30; 350,10)	0,001	0,002	0,001	0,22
P4-A2	293,00 (245,00; 325,00)	243,20 (203,40; 269,80)	313,70 (262,30; 348,00)	0,001	0,001	0,001	0,13
Латентний період піку Р300 когнітивного викликаного потенціалу Р300							
F3-A1	364,00 (342,00; 406,00)	324,00 (304,40; 361,30)	379,00 (356,10; 422,80)	0,001	0,001	0,001	0,16
F4-A2	364,00 (336,00; 393,00)	324,00 (299,00; 349,80)	379,00 (349,90; 409,20)	0,002	0,001	0,001	0,13
C3-A1	366,00 (330,00; 400,00)	325,70 (293,70; 356,00)	381,10 (343,60; 416,50)	0,001	0,001	0,001	0,23
C4-A2	362,00 (330,00; 394,00)	322,20 (293,70; 350,70)	377,00 (343,60; 410,30)	0,001	0,001	0,001	0,19
P3-A1	365,00 (342,00; 403,00)	324,90 (304,40; 358,70)	380,10 (356,10; 419,60)	0,002	0,003	0,001	0,22

1	2	3	4	5	6	7	8
P4-A2	378,00 (343,00; 404,00)	336,40 (305,30; 359,60)	393,60 (357,20; 420,70)	0,001	0,001	0,001	0,20
Амплітуда піку N2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300							
F3-A1	4,6 (2,8; 7,0)	6,9 (4,2; 10,6)	6,3 (3,9; 9,7)	0,04	0,02	0,53	0,06
F4-A2	4,1 (1,8; 6,1)	6,1 (2,7; 9,3)	5,6 (2,5; 8,5)	0,06	0,03	0,58	0,07
C3-A1	3,9 (2,0; 7,1)	5,9 (3,0; 10,8)	5,4 (2,8; 9,9)	0,07	0,03	0,56	0,07
C4-A2	3,6 (2,0; 7,2)	5,5 (3,0; 10,8)	5,0 (2,7; 9,9)	0,05	0,02	0,45	0,07
P3-A1	4,3 (2,4; 7,7)	6,5 (3,6; 11,7)	6,0 (3,3; 10,7)	0,05	0,02	0,48	0,08
P4-A2	4,8 (2,9; 7,1)	7,3 (4,4; 10,8)	6,7 (4,1; 9,9)	0,03	0,02	0,53	0,05

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС

Додаток Г.21 – Параметри когнітивного викликаного потенціалу Р300 у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **	p ²⁻³ **
1	2	3	4	5	6	7	8
Латентний період піку N2 когнітивного викликаного потенціалу Р300							
F3-A1	267,00 (220,00; 300,00)	261,70 (215,60; 294,00)	274,70 (226,40; 308,70)	0,40	0,47	0,22	0,42
F4-A2	262,00 (230,00; 293,00)	256,80 (225,40; 287,10)	269,60 (236,70; 301,50)	0,33	0,49	0,17	0,36
C3-A1	261,00 (230,00; 299,00)	255,80 (225,40; 293,00)	268,60 (236,70; 307,70)	0,45	0,54	0,24	0,45
C4-A2	259,00 (216,00; 295,00)	253,80 (211,70; 289,10)	266,50 (222,30; 303,60)	0,43	0,52	0,24	0,41
P3-A1	257,00 (219,00; 299,00)	251,90 (214,60; 293,00)	264,50 (225,40; 307,70)	0,43	0,55	0,22	0,43
P4-A2	261,00 (238,00; 303,00)	255,80 (233,20; 296,90)	268,60 (244,90; 311,80)	0,37	0,48	0,18	0,37
Латентний період піку Р300 когнітивного викликаного потенціалу Р300							
F3-A1	371,00 (344,00; 414,00)	363,60 (337,10; 405,70)	385,40 (357,30; 430,10)	0,08	0,39	0,03	0,16
F4-A2	368,00 (338,00; 390,00)	360,60 (331,20; 382,20)	382,30 (351,10; 405,10)	0,06	0,39	0,03	0,11
C3-A1	366,00 (344,00; 414,00)	358,70 (337,10; 405,70)	380,20 (357,30; 430,10)	0,10	0,39	0,04	0,17
C4-A2	358,00 (328,00; 394,00)	350,80 (321,40; 386,10)	371,90 (340,70; 409,30)	0,16	0,39	0,08	0,22
P3-A1	373,00 (346,00; 423,00)	365,50 (339,10; 414,50)	387,50 (359,40; 439,40)	0,09	0,36	0,04	0,16

1	2	3	4	5	6	7	8
P4-A2	378,00 (345,00; 417,00)	370,40 (338,10; 408,70)	392,70 (358,40; 433,20)	0,12	0,43	0,04	0,19
Амплітуда піку N2/P300 когнітивного викликаного потенціалу P300							
F3-A1	5,5 (3,4; 7,9)	5,4 (3,7; 9,1)	6,1 (4,0; 10,0)	0,46	0,68	0,43	0,23
F4-A2	5,0 (3,1; 9,5)	5,9 (3,1; 10,2)	6,5 (3,3; 11,1)	0,52	0,68	0,50	0,26
C3-A1	4,7 (2,8; 7,2)	4,8 (2,8; 8,1)	5,4 (3,0; 8,8)	0,51	0,67	0,48	0,26
C4-A2	4,6 (2,8; 7,9)	5,1 (2,8; 9,1)	5,7 (3,3; 10,3)	0,44	0,65	0,46	0,20
P3-A1	4,7 (2,2; 7,7)	5,4 (2,2; 8,0)	5,8 (2,4; 9,2)	0,45	0,63	0,44	0,22
P4-A2	4,4 (2,4; 8,0)	5,0 (2,4; 8,1)	5,4 (2,6; 9,2)	0,52	0,68	0,53	0,28

Примітка. * – р за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – р за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.22 – Латентний період піку MMN КВПІ MMN у пацієнтів із ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **	p ²⁻³ **
F3-A1	308,00 (264,00; 363,00)	227,92 (195,36; 268,62)	273,50 (234,43; 322,34)	0,001	0,001	0,001	0,02
F4-A2	309,00 (270,00; 361,00)	228,66 (199,80; 267,14)	274,39 (239,76; 320,57)	0,001	0,001	0,001	0,01
C3-A1	315,00 (262,00; 360,00)	233,10 (193,88; 266,40)	279,72 (232,66; 319,68)	0,001	0,001	0,001	0,02
C4-A2	323,00 (274,00; 363,00)	239,02 (202,76; 268,62)	286,82 (243,31; 322,34)	0,001	0,001	0,001	0,02
P3-A1	305,00 (270,00; 377,00)	225,70 (199,80; 278,98)	270,84 (239,76; 334,78)	0,001	0,001	0,001	0,03
P4-A2	318,00 (274,00; 370,00)	235,32 (202,76; 273,80)	282,38 (243,31; 328,56)	0,001	0,001	0,001	0,03

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.23 – Латентний період піку MMN KBП MMN у пацієнтів із ХП
II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **	p ²⁻³ **
F3-A1	294,00 (266,00; 330,00)	308,70 (279,30; 346,50)	327,22 (296,06; 367,29)	0,004	0,10	0,06	0,001
F4-A2	307,00 (270,00; 326,00)	322,35 (283,50; 342,30)	341,69 (300,51; 362,84)	0,009	0,06	0,03	0,001
C3-A1	315,00 (267,00; 335,00)	330,75 (280,35; 351,75)	350,60 (297,17; 372,86)	0,003	0,08	0,04	0,001
C4-A2	305,00 (276,00; 335,00)	320,25 (289,80; 351,75)	339,47 (307,19; 372,86)	0,003	0,12	0,06	0,001
P3-A1	308,00 (274,00; 335,00)	323,40 (287,70; 351,75)	342,80 (304,96; 372,86)	0,005	0,14	0,06	0,001
P4-A2	305,00 (281,00; 333,00)	320,25 (295,05; 349,65)	339,47 (312,75; 370,63)	0,002	0,10	0,05	0,001

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.24 – Латентний період піку N1 КВП CNV у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **	p ²⁻³ **
F3-A1	375,00 (337,00; 401,00)	288,80 (259,50; 308,80)	332,10 (298,40; 355,10)	0,001	0.001	0.001	0.001
F4-A2	372,00 (342,00; 404,00)	286,50 (263,30; 311,10)	329,10 (302,40; 357,70)	0,001	0.001	0.001	0.001
C3-A1	382,00 (344,00; 411,00)	294,10 (264,90; 316,50)	338,10 (304,40; 363,10)	0,001	0.001	0.001	0.001
C4-A2	382,00 (347,00; 420,00)	294,10 (267,20; 323,40)	338,10 (307,30; 371,90)	0,001	0.001	0.001	0.001
P3-A1	372,00 (341,00; 418,00)	286,40 (262,60; 321,90)	329,10 (301,90; 370,10)	0,001	0.001	0.001	0.001
P4-A2	376,50 (348,00; 420,00)	289,50 (267,20; 320,30)	332,10 (307,30; 368,40)	0,001	0.001	0.001	0.001

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.25 – Латентний період піку N1 КВП CNV у пацієнтів з хворобою Паркінсона II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **	p ²⁻³ **
F3-A1	361,70 (328,30; 409,20)	347,30 (315,70; 387,80)	389,50 (310,50; 406,80)	0,02	0,13	0,001	0,11
F4-A2	370,50 (337,00; 403,90)	359,50 (326,30; 382,10)	387,30 (352,40; 422,30)	0,005	0,08	0,002	0,10
C3-A1	376,50 (343,00; 424,90)	365,90 (336,80; 391,80)	393,80 (358,80; 443,40)	0,006	0,11	0,002	0,10
C4-A2	378,50 (345,00; 413,90)	361,70 (326,30; 389,80)	395,60 (361,60; 432,40)	0,007	0,11	0,002	0,08
P3-A1	376,50 (351,00; 415,90)	362,70 (329,50; 390,20)	393,80 (367,10; 434,20)	0,003	0,09	0,001	0,07
P4-A2	384,70 (344,30; 418,90)	365,10 (331,10; 397,50)	402,00 (360,60; 437,90)	0,007	0,10	0,002	0,10

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.26 – Показник когерентності δ-ритму ЕЕГ у хворих на ХП ІІ стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,41 (0,24; 0,61)	0,46 (0,27; 0,69)	0,38 (0,23; 0,57)	0,36	0,17	0,56
F3-C3	0,65 (0,42; 0,86)	0,70 (0,47; 0,94)	0,58 (0,39; 0,78)	0,31	0,05	0,18
C3-P3	0,42 (0,21; 0,88)	0,47 (0,24; 0,98)	0,39 (0,20; 0,81)	0,28	0,14	0,37
F7-T3	0,42 (0,15; 0,74)	0,35 (0,12; 0,61)	0,29 (0,10; 0,51)	0,18	0,23	0,03
T3-T5	0,62 (0,10; 0,80)	0,51 (0,08; 0,66)	0,42 (0,07; 0,55)	0,07	0,09	0,01
P3-O1	0,61 (0,31; 0,86)	0,51 (0,26; 0,72)	0,42 (0,22; 0,59)	0,05	0,06	0,001
FP2-F4	0,36 (0,22; 0,60)	0,40 (0,24; 0,67)	0,33 (0,20; 0,56)	0,36	0,19	0,57
F4-C4	0,29 (0,24; 0,53)	0,32 (0,26; 0,59)	0,27 (0,22; 0,49)	0,18	0,07	0,51
C4-P4	0,61 (0,35; 0,73)	0,69 (0,39; 0,82)	0,57 (0,32; 0,68)	0,13	0,06	0,39
F8-T4	0,59 (0,38; 0,69)	0,49 (0,31; 0,57)	0,41 (0,26; 0,47)	0,10	0,07	0,002
T4-T6	0,50 (0,25; 0,71)	0,41 (0,21; 0,59)	0,34 (0,17; 0,49)	0,21	0,16	0,02
P4-O2	0,51 (0,28; 0,80)	0,42 (0,23; 0,66)	0,35 (0,19; 0,55)	0,14	0,11	0,01
F3-F4	0,16 (0,08; 0,35)	0,14 (0,07; 0,29)	0,11 (0,05; 0,24)	0,29	0,36	0,08
F7-F8	0,19 (0,09; 0,35)	0,16 (0,08; 0,29)	0,13 (0,06; 0,24)	0,28	0,35	0,06
C3-C4	0,16 (0,09; 0,33)	0,13 (0,07; 0,28)	0,11 (0,06; 0,23)	0,28	0,34	0,08
P3-P4	0,16 (0,07; 0,30)	0,13 (0,06; 0,25)	0,11 (0,05; 0,20)	0,30	0,30	0,04

Примітка. * – р за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – р за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.27 – Показник когерентності δ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	P ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,45 (0,25; 0,70)	0,37 (0,25; 0,58)	0,31 (0,15; 0,48)	0,17	0,17	0,01
F3-C3	0,63 (0,35; 0,84)	0,52 (0,35; 0,70)	0,43 (0,25; 0,58)	0,04	0,04	0,001
C3-P3	0,53 (0,25; 0,85)	0,44 (0,25; 0,71)	0,36 (0,15; 0,59)	0,08	0,08	0,01
F7-T3	0,50 (0,25; 0,69)	0,42 (0,15; 0,57)	0,35 (0,15; 0,48)	0,14	0,14	0,004
T3-T5	0,35 (0,25; 0,77)	0,29 (0,15; 0,64)	0,24 (0,15; 0,53)	0,20	0,20	0,04
P3-O1	0,80 (0,45; 0,87)	0,67 (0,35; 0,72)	0,55 (0,35; 0,60)	0,01	0,01	0,001
FP2-F4	0,41 (0,25; 0,65)	0,34 (0,15; 0,54)	0,28 (0,15; 0,45)	0,17	0,17	0,02
F4-C4	0,39 (0,25; 0,62)	0,32 (0,25; 0,52)	0,27 (0,15; 0,43)	0,13	0,13	0,01
C4-P4	0,56 (0,45; 0,81)	0,46 (0,35; 0,67)	0,38 (0,25; 0,56)	0,02	0,02	0,001
F8-T4	0,53 (0,45; 0,66)	0,44 (0,35; 0,54)	0,36 (0,35; 0,45)	0,01	0,01	0,001
T4-T6	0,40 (0,15; 0,67)	0,34 (0,15; 0,56)	0,28 (0,15; 0,46)	0,25	0,25	0,04
P4-O2	0,47 (0,25; 0,76)	0,39 (0,15; 0,63)	0,33 (0,15; 0,53)	0,14	0,14	0,01
F3-F4	0,13 (0,05; 0,23)	0,11 (0,05; 0,19)	0,09 (0,05; 0,16)	0,39	0,39	0,15
F7-F8	0,18 (0,05; 0,31)	0,15 (0,05; 0,26)	0,13 (0,05; 0,21)	0,34	0,34	0,08
C3-C4	0,20 (0,05; 0,29)	0,16 (0,05; 0,24)	0,14 (0,05; 0,20)	0,34	0,34	0,09
P3-P4	0,10 (0,05; 0,21)	0,08 (0,05; 0,17)	0,07 (0,05; 0,14)	0,39	0,39	0,11

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.28 – Показник когерентності θ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,36 (0,13; 0,69)	0,39 (0,14; 0,75)	0,35 (0,13; 0,68)	0,57	0,50	0,77
F3-C3	0,81 (0,37; 0,86)	0,88 (0,40; 0,93)	0,80 (0,36; 0,85)	0,13	0,08	0,59
C3-P3	0,59 (0,17; 0,87)	0,64 (0,18; 0,94)	0,58 (0,17; 0,86)	0,34	0,24	0,71
F7-T3	0,46 (0,15; 0,87)	0,39 (0,13; 0,73)	0,35 (0,12; 0,67)	0,17	0,32	0,08
T3-T5	0,38 (0,09; 0,91)	0,32 (0,07; 0,77)	0,29 (0,07; 0,70)	0,13	0,27	0,05
P3-O1	0,68 (0,15; 0,88)	0,58 (0,13; 0,74)	0,52 (0,12; 0,67)	0,05	0,22	0,01
FP2-F4	0,20 (0,08; 0,48)	0,22 (0,09; 0,52)	0,20 (0,08; 0,48)	0,57	0,51	0,78
F4-C4	0,25 (0,09; 0,50)	0,27 (0,09; 0,54)	0,24 (0,09; 0,49)	0,54	0,47	0,77
C4-P4	0,28 (0,13; 0,64)	0,30 (0,14; 0,69)	0,27 (0,12; 0,63)	0,50	0,44	0,79
F8-T4	0,27 (0,11; 0,44)	0,23 (0,09; 0,37)	0,21 (0,08; 0,33)	0,20	0,43	0,10
T4-T6	0,35 (0,14; 0,79)	0,29 (0,12; 0,67)	0,26 (0,11; 0,61)	0,23	0,44	0,11
P4-O2	0,43 (0,17; 0,82)	0,36 (0,15; 0,69)	0,33 (0,13; 0,62)	0,18	0,37	0,11
F3-F4	0,19 (0,07; 0,31)	0,16 (0,06; 0,26)	0,14 (0,05; 0,24)	0,38	0,58	0,20
F7-F8	0,17 (0,04; 0,56)	0,14 (0,04; 0,47)	0,13 (0,03; 0,43)	0,41	0,57	0,25
C3-C4	0,20 (0,08; 0,43)	0,16 (0,07; 0,36)	0,15 (0,06; 0,33)	0,40	0,57	0,19
P3-P4	0,14 (0,07; 0,49)	0,12 (0,06; 0,41)	0,11 (0,06; 0,37)	0,39	0,59	0,22

Примітка. * p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.29 – Показник когерентності θ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС.

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,26 (0,12; 0,70)	0,33 (0,13; 0,62)	0,20 (0,10; 0,54)	0,25	0,46	0,14
F3-C3	0,71 (0,27; 0,93)	0,60 (0,23; 0,78)	0,54 (0,21; 0,71)	0,05	0,15	0,01
C3-P3	0,48 (0,14; 0,92)	0,40 (0,12; 0,77)	0,37 (0,11; 0,70)	0,16	0,28	0,08
F7-T3	0,52 (0,29; 0,77)	0,44 (0,24; 0,64)	0,40 (0,22; 0,59)	0,14	0,36	0,04
T3-T5	0,32 (0,10; 0,78)	0,26 (0,08; 0,66)	0,24 (0,08; 0,60)	0,33	0,52	0,17
P3-O1	0,78 (0,28; 0,91)	0,76 (0,23; 0,87)	0,60 (0,21; 0,70)	0,07	0,14	0,01
FP2-F4	0,28 (0,10; 0,65)	0,23 (0,08; 0,54)	0,21 (0,08; 0,50)	0,31	0,53	0,18
F4-C4	0,30 (0,12; 0,71)	0,25 (0,10; 0,60)	0,23 (0,10; 0,54)	0,26	0,49	0,11
C4-P4	0,29 (0,16; 0,75)	0,25 (0,14; 0,63)	0,22 (0,12; 0,57)	0,24	0,44	0,09
F8-T4	0,24 (0,17; 0,57)	0,20 (0,14; 0,48)	0,18 (0,13; 0,44)	0,18	0,40	0,07
T4-T6	0,20 (0,12; 0,46)	0,17 (0,10; 0,39)	0,16 (0,09; 0,35)	0,21	0,46	0,10
P4-O2	0,33 (0,15; 0,67)	0,28 (0,13; 0,56)	0,25 (0,12; 0,51)	0,25	0,46	0,13
F3-F4	0,14 (0,06; 0,27)	0,12 (0,05; 0,22)	0,11 (0,04; 0,20)	0,42	0,60	0,22
F7-F8	0,27 (0,11; 0,56)	0,23 (0,09; 0,47)	0,21 (0,09; 0,43)	0,36	0,58	0,16
C3-C4	0,20 (0,09; 0,44)	0,16 (0,07; 0,37)	0,15 (0,07; 0,33)	0,41	0,58	0,26
P3-P4	0,11 (0,06; 0,28)	0,09 (0,05; 0,24)	0,08 (0,05; 0,22)	0,33	0,56	0,17

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.30 – Показник когерентності α -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,28 (0,10; 0,66)	0,99 (0,36; 1,08)	0,86 (0,31; 0,94)	0,23	0,35	0,68
F3-C3	0,82 (0,30; 0,89)	0,82 (0,19; 1,03)	0,71 (0,17; 0,90)	0,84	0,17	0,28
C3-P3	0,67 (0,16; 0,85)	0,86 (0,19; 1,04)	0,75 (0,17; 0,91)	0,08	0,12	0,47
F7-T3	0,45 (0,13; 0,87)	0,30 (0,09; 1,06)	0,27 (0,08; 0,92)	0,14	0,23	0,51
T3-T5	0,25 (0,07; 0,88)	0,46 (0,10; 0,95)	0,40 (0,09; 0,83)	0,09	0,12	0,37
P3-O1	0,17 (0,16; 0,46)	0,20 (0,12; 0,58)	0,18 (0,10; 0,51)	0,17	0,06	0,38
FP2-F4	0,17 (0,10; 0,48)	0,33 (0,14; 0,91)	0,29 (0,12; 0,79)	0,29	0,45	0,67
F4-C4	0,27 (0,11; 0,75)	0,24 (0,16; 0,91)	0,21 (0,14; 0,79)	0,13	0,24	0,59
C4-P4	0,20 (0,13; 0,75)	0,21 (0,16; 0,55)	0,18 (0,13; 0,48)	0,16	0,23	0,59
F8-T4	0,17 (0,13; 0,45)	0,19 (0,06; 0,52)	0,17 (0,05; 0,46)	0,16	0,30	0,67
T4-T6	0,38 (0,09; 0,79)	0,58 (0,12; 0,84)	0,51 (0,11; 0,73)	0,17	0,31	0,54
P4-O2	0,48 (0,10; 0,69)	0,87 (0,87; 0,87)	0,33 (0,13; 0,62)	0,12	0,23	0,50
F3-F4	0,16 (0,05; 0,43)	0,17 (0,08; 0,55)	0,14 (0,07; 0,48)	0,46	0,55	0,72
F7-F8	0,26 (0,07; 0,54)	0,55 (0,16; 1,05)	0,48 (0,14; 0,91)	0,51	0,55	0,84
C3-C4	0,14 (0,07; 0,46)	0,23 (0,07; 0,57)	0,20 (0,06; 0,50)	0,38	0,51	0,73
P3-P4	0,19 (0,06; 0,47)	0,31 (0,08; 0,65)	0,27 (0,07; 0,56)	0,33	0,48	0,69

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.31 – Показник когерентності α -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,30 (0,12; 0,74)	0,27 (0,11; 0,68)	0,25 (0,10; 0,63)	0,54	0,54	0,34
F3-C3	0,79 (0,27; 0,94)	0,72 (0,25; 0,87)	0,66 (0,23; 0,80)	0,15	0,15	0,04
C3-P3	0,49 (0,15; 0,86)	0,45 (0,14; 0,79)	0,42 (0,13; 0,73)	0,41	0,41	0,16
F7-T3	0,48 (0,24; 0,68)	0,44 (0,22; 0,63)	0,41 (0,21; 0,58)	0,44	0,44	0,22
T3-T5	0,19 (0,10; 0,64)	0,18 (0,09; 0,59)	0,16 (0,08; 0,54)	0,53	0,53	0,34
P3-O1	0,75 (0,21; 0,87)	0,69 (0,19; 0,80)	0,63 (0,18; 0,74)	0,16	0,16	0,02
FP2-F4	0,28 (0,10; 0,80)	0,26 (0,09; 0,73)	0,24 (0,08; 0,68)	0,47	0,47	0,25
F4-C4	0,31 (0,13; 0,81)	0,29 (0,12; 0,75)	0,26 (0,11; 0,69)	0,37	0,37	0,14
C4-P4	0,22 (0,14; 0,76)	0,21 (0,13; 0,70)	0,19 (0,12; 0,64)	0,43	0,43	0,17
F8-T4	0,20 (0,14; 0,51)	0,19 (0,13; 0,47)	0,17 (0,12; 0,43)	0,44	0,44	0,18
T4-T6	0,11 (0,07; 0,57)	0,10 (0,06; 0,53)	0,10 (0,06; 0,48)	0,54	0,54	0,36
P4-O2	0,27 (0,07; 0,61)	0,25 (0,07; 0,57)	0,23 (0,06; 0,52)	0,56	0,56	0,34
F3-F4	0,15 (0,08; 0,41)	0,13 (0,08; 0,37)	0,12 (0,07; 0,34)	0,65	0,65	0,46
F7-F8	0,36 (0,15; 0,71)	0,33 (0,14; 0,65)	0,30 (0,13; 0,60)	0,52	0,52	0,28
C3-C4	0,27 (0,09; 0,42)	0,25 (0,08; 0,38)	0,23 (0,08; 0,35)	0,55	0,55	0,33
P3-P4	0,17 (0,07; 0,33)	0,15 (0,06; 0,31)	0,14 (0,06; 0,28)	0,62	0,62	0,43

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.32 – Показник когерентності β 1-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,22 (0,05; 0,65)	0,25 (0,06; 0,75)	0,22 (0,05; 0,64)	0,47	0,43	0,78
F3-C3	0,73 (0,22; 0,86)	0,75 (0,25; 1,00)	0,72 (0,22; 0,85)	0,05	0,39	0,71
C3-P3	0,65 (0,10; 0,83)	0,75 (0,11; 0,96)	0,64 (0,09; 0,81)	0,16	0,13	0,78
F7-T3	0,45 (0,07; 0,88)	0,52 (0,08; 1,02)	0,45 (0,07; 0,86)	0,29	0,28	0,67
T3-T5	0,30 (0,06; 0,61)	0,35 (0,06; 0,71)	0,29 (0,05; 0,60)	0,41	0,38	0,79
P3-O1	0,71 (0,12; 0,83)	0,82 (0,14; 0,96)	0,70 (0,12; 0,82)	0,08	0,05	0,76
FP2-F4	0,16 (0,06; 0,46)	0,19 (0,07; 0,54)	0,16 (0,06; 0,45)	0,36	0,32	0,77
F4-C4	0,45 (0,09; 0,95)	0,52 (0,11; 1,11)	0,45 (0,09; 0,94)	0,25	0,22	0,59
C4-P4	0,14 (0,09; 0,62)	0,16 (0,10; 0,72)	0,14 (0,09; 0,61)	0,32	0,31	0,77
F8-T4	0,13 (0,09; 0,51)	0,15 (0,10; 0,59)	0,13 (0,09; 0,50)	0,35	0,30	0,83
T4-T6	0,31 (0,06; 0,58)	0,36 (0,07; 0,67)	0,31 (0,06; 0,57)	0,43	0,39	0,81
P4-O2	0,35 (0,07; 0,64)	0,41 (0,08; 0,74)	0,35 (0,07; 0,63)	0,37	0,35	0,73
F3-F4	0,09 (0,03; 0,22)	0,11 (0,04; 0,26)	0,09 (0,03; 0,22)	0,48	0,44	0,81
F7-F8	0,15 (0,03; 0,47)	0,17 (0,04; 0,55)	0,15 (0,03; 0,46)	0,49	0,49	0,80
C3-C4	0,10 (0,04; 0,28)	0,12 (0,04; 0,33)	0,10 (0,04; 0,28)	0,56	0,51	0,83
P3-P4	0,09 (0,04; 0,36)	0,11 (0,04; 0,42)	0,09 (0,04; 0,36)	0,38	0,36	0,76

Примітка. * – p за критерієм Красселла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.33 – Показник когерентності β 1-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,16 (0,09; 0,84)	0,14 (0,08; 0,75)	0,16 (0,09; 0,82)	0,35	0,44	0,67
F3-C3	0,76 (0,18; 0,92)	0,67 (0,16; 0,82)	0,73 (0,17; 0,89)	0,12	0,17	0,46
C3-P3	0,46 (0,12; 0,81)	0,41 (0,11; 0,72)	0,45 (0,12; 0,79)	0,32	0,43	0,69
F7-T3	0,44 (0,22; 0,64)	0,39 (0,19; 0,57)	0,42 (0,21; 0,62)	0,39	0,51	0,75
T3-T5	0,16 (0,08; 0,47)	0,14 (0,07; 0,42)	0,15 (0,07; 0,46)	0,52	0,56	0,77
P3-O1	0,67 (0,19; 0,84)	0,59 (0,17; 0,75)	0,65 (0,18; 0,81)	0,19	0,31	0,65
FP2-F4	0,20 (0,08; 0,44)	0,18 (0,08; 0,40)	0,20 (0,08; 0,43)	0,58	0,62	0,75
F4-C4	0,49 (0,12; 0,77)	0,44 (0,10; 0,69)	0,48 (0,11; 0,75)	0,34	0,40	0,58
C4-P4	0,17 (0,12; 0,59)	0,15 (0,10; 0,52)	0,16 (0,11; 0,57)	0,39	0,47	0,73
F8-T4	0,18 (0,09; 0,57)	0,16 (0,08; 0,51)	0,17 (0,09; 0,55)	0,52	0,62	0,77
T4-T6	0,08 (0,05; 0,33)	0,07 (0,04; 0,29)	0,08 (0,05; 0,32)	0,49	0,58	0,74
P4-O2	0,31 (0,06; 0,56)	0,27 (0,06; 0,50)	0,30 (0,06; 0,55)	0,53	0,61	0,77
F3-F4	0,10 (0,05; 0,38)	0,09 (0,04; 0,34)	0,10 (0,04; 0,37)	0,65	0,68	0,79
F7-F8	0,31 (0,10; 0,61)	0,28 (0,09; 0,55)	0,31 (0,09; 0,60)	0,50	0,55	0,72
C3-C4	0,17 (0,09; 0,39)	0,15 (0,08; 0,35)	0,17 (0,09; 0,38)	0,50	0,58	0,75
P3-P4	0,09 (0,06; 0,20)	0,08 (0,06; 0,18)	0,09 (0,06; 0,20)	0,45	0,55	0,76

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.34 – Показник когерентності β 2-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,34 (0,17; 0,62)	0,41 (0,20; 0,73)	0,83 (0,83; 0,83)	0,33	0,30	0,81
F3-C3	0,70 (0,42; 0,83)	0,83 (0,50; 0,99)	0,34 (0,17; 0,61)	0,02	0,02	0,76
C3-P3	0,62 (0,33; 0,83)	0,74 (0,39; 0,99)	0,69 (0,41; 0,82)	0,06	0,04	0,73
F7-T3	0,44 (0,17; 0,71)	0,53 (0,20; 0,84)	0,08 (0,03; 0,30)	0,23	0,19	0,80
T3-T5	0,50 (0,20; 0,73)	0,60 (0,24; 0,87)	0,44 (0,17; 0,70)	0,07	0,07	0,78
P3-O1	0,72 (0,38; 0,86)	0,86 (0,46; 1,03)	0,61 (0,33; 0,82)	0,02	0,01	0,72
FP2-F4	0,34 (0,18; 0,57)	0,41 (0,22; 0,68)	0,72 (0,38; 0,85)	0,17	0,16	0,79
F4-C4	0,46 (0,30; 0,62)	0,55 (0,36; 0,73)	0,34 (0,18; 0,57)	0,06	0,04	0,76
C4-P4	0,48 (0,37; 0,78)	0,57 (0,43; 0,92)	0,46 (0,30; 0,61)	0,07	0,06	0,76
F8-T4	0,45 (0,35; 0,67)	0,53 (0,41; 0,80)	0,47 (0,36; 0,77)	0,06	0,04	0,77
T4-T6	0,38 (0,20; 0,65)	0,45 (0,24; 0,77)	0,50 (0,20; 0,72)	0,23	0,29	0,54
P4-O2	0,49 (0,26; 0,71)	0,59 (0,31; 0,84)	0,59 (0,31; 0,84)	0,17	0,48	0,39
F3-F4	0,06 (0,03; 0,22)	0,08 (0,03; 0,26)	0,44 (0,34; 0,66)	0,37	0,35	0,81
F7-F8	0,09 (0,03; 0,30)	0,10 (0,04; 0,36)	0,10 (0,04; 0,32)	0,41	0,38	0,81
C3-C4	0,08 (0,05; 0,24)	0,10 (0,06; 0,29)	0,06 (0,03; 0,21)	0,42	0,39	0,83
P3-P4	0,10 (0,04; 0,33)	0,12 (0,05; 0,39)	0,08 (0,05; 0,24)	0,34	0,32	0,81

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.35 – Показник когерентності β 2-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p*	p ¹⁻² **	p ¹⁻³ **
FP1-F3	0,32 (0,19; 0,70)	0,35 (0,21; 0,76)	0,29 (0,18; 0,64)	0,50	0,21	0,50
F3-C3	0,72 (0,36; 0,86)	0,78 (0,39; 0,94)	0,66 (0,33; 0,79)	0,16	0,02	0,15
C3-P3	0,62 (0,34; 0,82)	0,67 (0,38; 0,89)	0,56 (0,32; 0,75)	0,26	0,05	0,25
F7-T3	0,42 (0,27; 0,66)	0,46 (0,30; 0,71)	0,39 (0,25; 0,60)	0,43	0,17	0,43
T3-T5	0,30 (0,17; 0,57)	0,33 (0,19; 0,62)	0,28 (0,16; 0,52)	0,54	0,27	0,54
P3-O1	0,76 (0,39; 0,88)	0,83 (0,43; 0,96)	0,70 (0,36; 0,80)	0,10	0,004	0,10
FP2-F4	0,35 (0,19; 0,59)	0,39 (0,21; 0,64)	0,32 (0,18; 0,54)	0,53	0,24	0,52
F4-C4	0,47 (0,30; 0,61)	0,52 (0,32; 0,67)	0,43 (0,27; 0,56)	0,31	0,08	0,31
C4-P4	0,46 (0,38; 0,75)	0,50 (0,42; 0,81)	0,42 (0,35; 0,68)	0,21	0,02	0,20
F8-T4	0,42 (0,37; 0,55)	0,46 (0,41; 0,60)	0,39 (0,34; 0,51)	0,12	0,01	0,11
T4-T6	0,23 (0,10; 0,38)	0,25 (0,11; 0,42)	0,21 (0,09; 0,35)	0,55	0,35	0,54
P4-O2	0,35 (0,19; 0,68)	0,38 (0,21; 0,74)	0,32 (0,18; 0,62)	0,48	0,21	0,48
F3-F4	0,09 (0,03; 0,25)	0,10 (0,03; 0,27)	0,08 (0,03; 0,23)	0,69	0,49	0,69
F7-F8	0,25 (0,08; 0,43)	0,28 (0,08; 0,47)	0,23 (0,07; 0,40)	0,60	0,33	0,60
C3-C4	0,10 (0,05; 0,34)	0,11 (0,06; 0,37)	0,09 (0,05; 0,31)	0,60	0,38	0,60
P3-P4	0,07 (0,04; 0,27)	0,08 (0,05; 0,30)	0,07 (0,04; 0,25)	0,61	0,36	0,61

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.36 – Потужність δ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p^{1-2} **	p^{2-3} **	p^{1-3} **
FP1-A1	26,6 (17,1;46,8)	23,1 (14,9;40,7)	26,8 (17,3;47,2)	0,36	0,34	0,75
FP2-A2	13,8 (8,4;31,7)	12,0 (7,3;27,6)	13,9 (8,5;32,0)	0,32	0,31	0,69
FPZ-A1	15,2 (4,3;27,6)	13,2 (3,8;24,0)	15,3 (4,4;27,9)	0,48	0,46	0,77
F3-A1	4,4 (2,3;26,5)	3,9 (2,0;23,0)	4,5 (2,3;26,7)	0,47	0,47	0,74
F4-A2	21,2 (14,4;35,1)	18,4 (12,5;30,5)	21,3 (14,5;35,4)	0,23	0,18	0,74
FZ-A2	9,7 (3,7;20,6)	8,4 (3,2;17,9)	9,8 (3,7;20,7)	0,53	0,52	0,74
C3-A1	20,1 (2,9;36,9)	17,5 (2,5;32,1)	20,3 (3,0;37,2)	0,43	0,42	0,74
C4-A2	9,0 (4,3;19,0)	7,8 (3,8;16,6)	9,1 (4,4;19,2)	0,37	0,37	0,61
CZ-A1	6,1 (3,5;18,5)	5,3 (3,0;16,1)	6,2 (3,5;18,7)	0,46	0,45	0,72
P3-A1	5,2 (2,2;15,2)	4,5 (1,9;13,2)	5,3 (2,2;15,4)	0,39	0,38	0,76
P4-A2	18,4 (11,6;25,6)	16,0 (10,1;22,3)	18,5 (11,7;25,8)	0,34	0,33	0,74
PZ-A2	18,4 (12,7;23,7)	16,0 (11,1;20,6)	18,5 (12,9;23,9)	0,26	0,24	0,74
F7-A1	13,0 (5,7;32,2)	11,3 (5,0;28,0)	13,1 (5,8;32,5)	0,52	0,52	0,75
F8-A2	34,1 (13,2;83,9)	29,6 (11,5;73,0)	34,4 (13,3;84,6)	0,51	0,51	0,75
T3-A1	5,7 (1,7;50,8)	4,9 (1,5;44,2)	5,7 (1,7;51,2)	0,57	0,57	0,76
T4-A2	8,5 (2,0;17,1)	7,4 (1,8;14,9)	8,6 (2,1;17,3)	0,50	0,49	0,75
T5-A1	20,4 (10,7;45,9)	17,8 (9,3;39,9)	20,6 (10,8;46,3)	0,43	0,42	0,75
T6-A2	12,2 (1,9;20,3)	10,6 (1,6;17,7)	12,3 (1,9;20,5)	0,38	0,36	0,75
O1-A1	12,4 (3,1;29,2)	10,7	12,5	0,54	0,54	0,76

		(2,7;25,4)	(3,1;29,4)			
O2-A2	13,8 (6,1;22,8)	12,0 (5,3;19,9)	13,9 (6,1;23,0)	0,49	0,49	0,72
OZ-A1	25,0 (5,2;35,3)	21,8 (4,5;30,7)	25,2 (5,2;35,6)	0,46	0,45	0,75

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.37 – Потужність δ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p^{1-2**}	p^{2-3**}	p^{1-3**}
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	24,0 (12,9;57,0)	26,2 (14,0;62,1)	25,5 (11,8;59,8)	0,64	0,84	0,87
FP2-A2	20,7 (13,2;32,9)	22,6 (14,4;35,9)	22,8 (14,2;36,3)	0,52	0,74	0,92
FPZ-A1	19,8 (5,4;33,6)	21,6 (5,9;36,6)	21,5 (5,1;36,2)	0,56	0,77	0,96
F3-A1	7,1 (2,8;24,0)	7,8 (3,0;26,1)	8,0 (2,6;24,3)	0,58	0,78	0,97
F4-A2	20,8 (12,8;41,0)	22,6 (14,0;44,7)	20,3 (13,9;40,9)	0,49	0,71	0,97
FZ-A2	12,0 (6,4;23,3)	13,1 (6,9;25,4)	11,5 (6,9;26,1)	0,53	0,78	0,97
C3-A1	9,4 (2,7;25,9)	10,2 (2,9;28,2)	9,0 (2,7;29,0)	0,63	0,74	0,95
C4-A2	13,0 (6,7;20,8)	14,1 (7,3;22,6)	14,0 (6,7;23,2)	0,53	0,82	0,90
CZ-A1	8,5 (3,3;24,3)	9,3 (3,5;26,5)	8,7 (3,6;23,5)	0,53	0,72	0,99
P3-A1	10,5 (3,1;21,6)	11,4 (3,3;23,5)	9,6 (3,3;20,2)	0,50	0,75	0,99
P4-A2	16,7 (10,3;23,0)	18,2 (11,2;25,0)	15,3 (9,8;23,5)	0,49	0,72	0,95
PZ-A2	16,8 (11,3;25,5)	18,3 (12,3;27,8)	16,8 (10,8;24,4)	0,46	0,64	0,96
F7-A1	14,3 (5,5;31,8)	15,6 (6,0;34,6)	13,1 (6,1;30,2)	0,49	0,84	0,93
F8-A2	21,1 (12,4;48,4)	23,0 (13,5;52,7)	22,4 (11,5;44,3)	0,60	0,80	0,97
T3-A1	8,9 (2,5;20,6)	9,7 (2,7;22,4)	10,0 (2,8;20,6)	0,65	0,80	0,99
T4-A2	6,6 (2,9;18,0)	7,2 (3,2;19,7)	6,8 (2,9;19,4)	0,70	0,85	0,97
T5-A1	24,0 (11,4;36,0)	26,2 (12,4;39,3)	26,4 (12,7;34,2)	0,60	0,68	0,97
T6-A2	10,5 (3,3;21,9)	11,4 (3,6;23,8)	11,7 (3,7;21,2)	0,65	0,82	1,00

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	9,3 (3,2;24,9)	10,2 (3,5;27,2)	8,6 (3,1;26,5)	0,66	0,77	0,97
O2-A2	12,4 (5,9;22,2)	13,5 (6,4;24,2)	13,1 (6,6;20,8)	0,55	0,72	0,99
OZ-A1	10,4 (3,4;24,0)	11,3 (3,7;26,1)	9,6 (3,7;26,9)	0,62	0,77	0,99

Примітка. * – р за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – р за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-й візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.38 – Індекс δ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	$p^{1-2 **}$	$p^{2-3 **}$	$p^{1-3 **}$
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	75,1 (48,9; 87,0)	81,9 (53,3; 94,8)	75,3 (49,0; 87,2)	0,07	0,08	0,83
FP2-A2	85,6 (69,0; 89,8)	93,3 (75,2; 97,9)	85,8 (69,2; 90,1)	0,003	0,01	0,76
FPZ-A1	71,5 (60,7; 86,3)	77,9 (66,2; 94,1)	71,7 (60,9; 86,5)	0,04	0,05	0,78
F3-A1	61,6 (51,0; 76,2)	67,1 (55,6; 83,1)	61,8 (51,1; 76,4)	0,12	0,13	0,84
F4-A2	55,5 (47,6; 65,2)	60,5 (51,9; 71,1)	55,7 (47,7; 65,4)	0,09	0,09	0,80
FZ-A2	62,1 (51,1; 72,5)	67,7 (55,7; 79,0)	62,3 (51,2; 72,7)	0,16	0,17	0,81
C3-A1	58,4 (42,1; 73,2)	63,7 (45,9; 79,8)	58,6 (42,2; 73,4)	0,22	0,25	0,81
C4-A2	72,1 (62,4; 82,4)	78,6 (68,0; 89,8)	72,3 (62,6; 82,6)	0,04	0,04	0,83
CZ-A1	61,0 (50,2; 73,3)	66,5 (54,7; 79,9)	61,2 (50,3; 73,5)	0,18	0,19	0,80
P3-A1	59,9 (42,4; 71,5)	65,3 (46,2; 77,9)	60,1 (42,5; 71,7)	0,22	0,23	0,83
P4-A2	64,5 (54,1; 78,5)	70,3 (59,0; 85,6)	64,7 (54,3; 78,7)	0,10	0,11	0,82
PZ-A2	60,2 (47,1; 68,8)	65,6 (51,3; 75,0)	60,4 (47,2; 69,0)	0,15	0,16	0,85
F7-A1	76,3 (63,5; 84,0)	83,2 (69,2; 91,6)	76,5 (63,7; 84,2)	0,04	0,06	0,82
F8-A2	73,7 (60,4; 82,8)	80,3 (65,8; 90,3)	73,9 (60,6; 83,0)	0,06	0,06	0,79
T3-A1	62,3 (45,6; 77,4)	67,9 (49,7; 84,4)	62,5 (45,7; 77,6)	0,22	0,23	0,84
T4-A2	70,8 (53,0; 84,5)	77,2 (57,8; 92,1)	71,0 (53,1; 84,7)	0,11	0,11	0,77
T5-A1	54,7 (37,8; 75,1)	59,6 (41,2; 81,9)	54,9 (37,9; 75,3)	0,28	0,29	0,82
T6-A2	62,0 (43,3; 79,0)	67,6 (47,2; 86,1)	62,2 (43,4; 79,2)	0,19	0,21	0,84

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	55,2 (40,0; 79,5)	60,2 (43,6; 86,7)	55,4 (40,1; 79,7)	0,20	0,20	0,83
O2-A2	73,6 (60,5; 82,2)	80,2 (65,9; 89,6)	73,8 (60,7; 82,4)	0,04	0,05	0,77
OZ-A1	48,4 (35,4; 77,6)	52,8 (38,6; 84,6)	48,5 (35,5; 77,8)	0,25	0,26	0,82

Примітка. * – р за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – р за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.39 – Індекс δ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p^{1-2} **	p^{2-3} **	p^{1-3} **
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	63,8 (48,1;83,0)	69,5 (52,4;90,5)	64,0 (48,2;83,2)	0,17	0,18	0,84
FP2-A2	81,8 (66,0;89,4)	89,2 (71,9;97,4)	82,0 (66,2;89,7)	0,01	0,01	0,78
FPZ-A1	70,5 (48,0;85,3)	76,8 (52,3;93,0)	70,7 (48,1;85,5)	0,12	0,14	0,80
F3-A1	60,7 (35,1;77,9)	66,2 (38,3;84,9)	60,9 (35,2;78,1)	0,21	0,22	0,83
F4-A2	51,4 (38,9;59,3)	56,0 (42,4;64,6)	51,5 (39,0;59,5)	0,12	0,13	0,81
FZ-A2	55,5 (35,1;77,7)	60,5 (38,3;84,7)	55,7 (35,2;77,9)	0,27	0,27	0,85
C3-A1	49,2 (33,0;69,0)	53,6 (36,0;75,2)	49,3 (33,1;69,2)	0,25	0,27	0,85
C4-A2	62,4 (47,0;79,1)	68,0 (51,2;86,2)	62,6 (47,1;79,3)	0,15	0,18	0,82
CZ-A1	58,9 (35,2;72,7)	64,2 (38,4;79,2)	59,1 (35,3;72,9)	0,23	0,25	0,84
P3-A1	62,7 (33,5;75,0)	68,3 (36,5;81,8)	62,9 (33,6;75,2)	0,20	0,22	0,82
P4-A2	57,0 (43,3;76,2)	62,1 (47,2;83,1)	57,2 (43,4;76,4)	0,25	0,26	0,83
PZ-A2	56,0 (36,1;67,3)	61,0 (39,3;73,4)	56,2 (36,2;67,5)	0,29	0,32	0,85
F7-A1	74,7 (48,1;87,4)	81,4 (52,4;95,3)	74,9 (48,2;87,6)	0,09	0,09	0,83
F8-A2	62,9 (50,8;80,5)	68,6 (55,4;87,7)	63,1 (50,9;80,7)	0,09	0,10	0,82
T3-A1	56,2 (31,9;77,4)	61,3 (34,8;84,4)	56,4 (32,0;77,6)	0,25	0,27	0,83
T4-A2	64,6 (40,7;83,1)	70,4 (44,4;90,6)	64,8 (40,8;83,3)	0,20	0,22	0,83
T5-A1	44,9 (35,1;52,4)	48,9 (38,3;57,1)	45,0 (35,2;52,5)	0,23	0,25	0,83
T6-A2	44,4 (38,2;69,4)	48,4 (41,6;75,6)	44,5 (38,3;69,6)	0,22	0,23	0,83

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	51,2 (32,1;68,6)	55,8 (35,0;74,8)	51,3 (32,2;68,8)	0,33	0,34	0,83
O2-A2	70,0 (42,6;80,6)	76,3 (46,4;87,9)	70,2 (42,7;80,8)	0,18	0,19	0,78
OZ-A1	47,7 (29,4;60,4)	52,0 (32,0;65,8)	47,8 (29,5;60,6)	0,29	0,30	0,82

Примітка. * – р за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – р за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.40 – Потужність α -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	9,7 (1,7; 15,4)	8,2 (1,5; 16,8)	7,1 (1,3; 14,6)	1,00	0,46	0,69
FP2-A2	1,9 (0,9; 13,0)	2,1 (0,9; 11,4)	1,8 (0,8; 9,9)	0,86	0,53	0,55
FPZ-A1	1,8 (0,6; 13,0)	2,2 (0,6; 10,1)	1,9 (0,5; 8,8)	0,95	0,57	0,55
F3-A1	1,4 (0,6; 8,3)	1,7 (0,5; 9,6)	1,5 (0,5; 8,4)	0,95	0,50	0,65
F4-A2	8,7 (4,6; 13,3)	8,6 (4,2; 13,0)	7,5 (3,7; 11,3)	0,92	0,42	0,43
FZ-A2	3,2 (0,8; 11,3)	2,8 (0,7; 10,7)	2,5 (0,7; 9,3)	0,89	0,60	0,62
C3-A1	5,4 (0,8; 14,2)	5,0 (0,7; 12,2)	4,3 (0,6; 10,6)	0,91	0,55	0,62
C4-A2	1,7 (0,8; 12,4)	1,8 (0,7; 11,8)	1,6 (0,6; 10,3)	0,97	0,58	0,61
CZ-A1	3,0 (0,8; 10,3)	2,3 (0,7; 9,5)	2,0 (0,6; 8,3)	0,93	0,52	0,56
P3-A1	1,5 (0,8; 11,1)	1,5 (0,6; 9,3)	1,3 (0,5; 8,1)	0,89	0,51	0,56
P4-A2	5,6 (2,4; 10,8)	6,0 (2,2; 10,5)	5,3 (1,9; 9,1)	0,96	0,54	0,56
PZ-A2	6,8 (3,8; 13,1)	8,0 (3,3; 13,4)	6,9 (2,9; 11,6)	0,95	0,45	0,54
F7-A1	2,0 (0,5; 12,5)	2,3 (0,6; 10,6)	2,0 (0,5; 9,2)	0,97	0,64	0,66
F8-A2	9,9 (4,6; 14,8)	10,1(4,2; 5,6)	8,7 (3,7; 13,6)	0,88	0,46	0,50
T3-A1	2,2 (0,5; 12,9)	2,6 (0,4; 11,4)	2,3 (0,3; 9,9)	0,87	0,65	0,57
T4-A2	0,9 (0,5; 12,0)	0,8 (0,4; 10,0)	0,7 (0,4; 8,7)	0,89	0,57	0,60
T5-A1	7,9 (4,1; 14,6)	9,0 (3,4; 13,7)	7,8 (3,0; 11,9)	0,90	0,45	0,50
T6-A2	5,9 (0,6; 13,4)	7,2 (0,6; 13,9)	6,2 (0,5; 12,1)	0,89	0,63	0,62
O1-A1	2,4 (0,7; 12,1)	2,6 (0,7; 12,8)	2,2 (0,6; 11,1)	0,99	0,54	0,61
O2-A2	2,4 (1,0; 13,2)	2,9 (0,8; 13,2)	2,5 (0,7; 11,5)	0,94	0,55	0,61
OZ-A1	5,6 (0,8; 13,3)	5,3 (0,7; 13,8)	4,7 (0,6; 12,0)	1,00	0,56	0,60

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.41 – Потужність α -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	10,1(2,5; 13,4)	8,2 (2,8; 12,9)	7,3 (2,5; 11,5)	0,73	0,53	0,37
FP2-A2	1,9 (1,4; 6,0)	1,7 (1,1; 6,8)	1,5 (1,0; 6,0)	0,63	0,55	0,33
FPZ-A1	1,6 (0,7; 10,7)	1,7 (0,6; 8,5)	1,5 (0,5; 7,5)	0,81	0,56	0,51
F3-A1	1,2 (0,6; 11,9)	1,2 (0,7; 10,3)	1,1 (0,6; 9,2)	0,81	0,56	0,48
F4-A2	9,6 (4,3; 12,0)	7,9 (3,6; 12,3)	7,0 (3,2; 10,9)	0,64	0,47	0,33
FZ-A2	2,2 (0,8; 11,8)	1,6 (0,7; 9,3)	1,4 (0,7; 8,2)	0,75	0,58	0,48
C3-A1	1,5 (0,7; 13,2)	1,4 (0,7; 11,0)	1,2 (0,6; 9,8)	0,83	0,60	0,54
C4-A2	2,6 (1,0; 12,9)	2,1 (1,1; 11,5)	1,9 (1,0; 10,3)	0,88	0,50	0,50
CZ-A1	1,6 (0,9; 3,6)	1,4 (0,7; 4,0)	1,3 (0,7; 3,6)	0,81	0,55	0,50
P3-A1	1,5 (0,8; 3,3)	1,2 (0,7; 3,8)	1,1 (0,7; 3,4)	0,79	0,49	0,44
P4-A2	5,3 (1,9; 12,2)	5,6 (2,0; 9,2)	5,0 (1,8; 8,2)	0,71	0,54	0,45
PZ-A2	9,8 (2,5; 12,3)	8,1 (2,4; 12,8)	7,2 (2,2; 11,4)	0,72	0,47	0,39
F7-A1	1,3 (0,6; 7,9)	1,2 (0,6; 8,0)	1,0 (0,5; 7,2)	0,78	0,58	0,52
F8-A2	9,9 (2,6; 13,2)	7,3 (2,9; 13,8)	6,5 (2,6; 12,3)	0,65	0,54	0,40
T3-A1	1,1 (0,5; 6,7)	0,9 (0,4; 6,9)	0,8 (0,4; 6,2)	0,87	0,59	0,60
T4-A2	1,2 (0,6; 6,6)	0,9 (0,5; 6,4)	0,8 (0,5; 5,7)	0,74	0,54	0,51
T5-A1	10,5 4,3; 13,0)	8,8 (4,1; 13,5)	7,9 (3,6; 12,0)	0,79	0,39	0,31
T6-A2	4,2 (0,9; 12,5)	4,7 (0,8; 11,2)	4,2 (0,7; 10,0)	0,71	0,60	0,47
O1-A1	2,1 (0,8; 11,2)	1,7 (0,8; 9,1)	1,5 (0,7; 8,1)	0,78	0,57	0,53
O2-A2	2,2 (1,2; 8,9)	1,8 (1,2; 6,6)	1,6 (1,1; 5,8)	0,73	0,54	0,39
OZ-A1	2,6 (0,9; 13,3)	2,2 (0,8; 10,5)	2,0 (0,7; 9,3)	0,87	0,52	0,48

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.42 – Індекс α -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	7,9 (3,5; 14,8)	6,9 (3,0; 12,9)	8,4(4,3; 15,4)	0,41	0,45	0,74
FP2-A2	4,7 (2,5; 9,1)	4,1 (2,2; 7,9)	7,7(3,4; 14,4)	0,33	0,42	0,75
FPZ-A1	7,6 (3,4; 15,5)	6,6 (3,0; 13,5)	4,6 (2,4; 8,9)	0,38	0,46	0,79
F3-A1	12,7 (5,4; 19,4)	11,0(4,7;16,9)	7,4(3,3; 15,1)	0,28	0,36	0,74
F4-A2	14,0 (9,4; 20,0)	12,2(8,2;17,4)	12,4(5,3;18,9)	0,16	0,23	0,68
FZ-A2	12,4 (8,6; 20,6)	10,8(7,5;17,9)	13,6(9,2; 9,5)	0,28	0,36	0,73
C3-A1	14,5 (7,9; 24,2)	12,6(6,9;21,1)	12,1(8,4; 0,1)	0,25	0,33	0,73
C4-A2	8,5 (5,5; 16,4)	7,4 (4,8; 14,3)	14,1(7,7; 3,6)	0,18	0,26	0,61
CZ-A1	14,9 (8,3; 19,9)	13,0(7,2;17,3)	8,3 (5,4; 16,0)	0,23	0,31	0,70
P3-A1	13,9 (8,0; 22,6)	12,1(7,0;19,7)	14,5(8,1;19,4)	0,34	0,43	0,77
P4-A2	12,2 (6,8; 18,9)	10,6(5,9;16,4)	13,5(7,8;22,0)	0,23	0,33	0,68
PZ-A2	15,1(10,4;21,0)	13,1(9,0;18,3)	11,9(6,6; 8,4)	0,18	0,26	0,67
F7-A1	6,7 (3,4; 13,4)	5,8 (3,0; 11,7)	14,7(10,1;20,5)	0,38	0,44	0,74
F8-A2	8,6 (4,5; 13,5)	7,5 (3,9; 11,7)	6,5 (3,3; 13,1)	0,31	0,39	0,73
T3-A1	13,3 (5,3; 17,2)	11,6(4,6;15,0)	8,4 (4,4; 13,2)	0,24	0,34	0,68
T4-A2	8,4 (4,3; 15,4)	7,3 (3,7; 13,4)	13,0 (5,2; 16,8)	0,43	0,52	0,73
T5-A1	13,1 (8,1; 23,9)	11,4(7,0;20,8)	8,2 (4,2; 15,0)	0,18	0,24	0,70
T6-A2	14,3 (5,7; 20,4)	12,4(5,0;17,7)	12,8 (7,9; 23,3)	0,28	0,36	0,71
O1-A1	16,2 (5,8; 27,1)	14,1(5,0;23,6)	13,9 (5,6; 19,9)	0,36	0,44	0,74
O2-A2	9,4 (5,6; 15,6)	8,2 (4,9; 13,6)	15,8 (5,7; 26,4)	0,30	0,39	0,72
OZ-A1	20,7 (6,5; 28,1)	18,0(5,7;24,4)	9,2 (5,5; 15,2)	0,35	0,43	0,74

Примітка. * – p за критерієм Красскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.43 – Індекс α -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p^{1-2} **	p^{2-3} **	p^{1-3} **
FP1-A1	10,5 (4,5;16,9)	11,2(4,8;18,1)	4,0(3,1; 11,3)	0,50	0,45	0,76
FP2-A2	4,1 (3,1; 11,5)	4,4 (3,3; 12,3)	7,7(5,1; 17,2)	0,58	0,55	0,79
FPZ-A1	7,8 (5,2; 17,5)	8,3 (5,6; 18,7)	13,0(7,0;18,5)	0,62	0,55	0,78
F3-A1	13,2(7,1; 18,8)	14,1(7,6;20,1)	16,3(11,8;20,5)	0,56	0,54	0,73
F4-A2	16,6(12,0;20,8)	17,8(12,8;22,3)	14,7(7,4;23,7)	0,39	0,32	0,72
FZ-A2	14,9 (7,5; 24,1)	15,9 (8,0; 25,8)	15,1 (9,5; 24,4)	0,54	0,50	0,74
C3-A1	15,3 (9,7; 24,8)	16,4(10,4;26,5)	11,8 (6,6; 19,2)	0,48	0,41	0,74
C4-A2	12,0 (6,7; 19,5)	12,8 (7,2; 20,9)	14,4 (9,0; 23,7)	0,57	0,50	0,77
CZ-A1	14,6 (9,1; 24,1)	15,6 (9,7; 25,8)	14,9 (9,0; 23,2)	0,56	0,49	0,79
P3-A1	15,1 (9,1; 23,6)	16,2 (9,7; 25,3)	14,4 (7,8; 20,0)	0,56	0,50	0,75
P4-A2	14,6 (7,9; 20,3)	15,6 (8,5; 21,7)	14,8(10,6;22,2)	0,58	0,52	0,79
PZ-A2	15,0(10,8;22,6)	16,1(11,6;24,2)	5,9 (3,3; 17,2)	0,44	0,38	0,75
F7-A1	6,0 (3,4; 17,5)	6,4 (3,6; 18,7)	12,1 (5,3; 14,9)	0,60	0,54	0,80
F8-A2	12,3 (5,4; 15,1)	13,2 (5,8; 16,2)	10,8 (6,4; 24,5)	0,54	0,47	0,77
T3-A1	11,0 (6,5; 24,9)	11,8 (7,0; 26,6)	11,1 (6,0; 20,3)	0,48	0,44	0,74
T4-A2	11,3 (6,1; 20,6)	12,1 (6,5; 22,0)	17,8(14,1;24,1)	0,60	0,56	0,81
T5-A1	18,1(14,3;24,5)	19,4(15,3;26,2)	18,6(10,1;22,6)	0,35	0,29	0,71
T6-A2	18,9(10,3;23,0)	20,2(11,0;24,6)	20,4(12,0;27,8)	0,49	0,45	0,74
O1-A1	20,7(12,2;28,2)	22,1(13,1;30,2)	13,0 (6,4; 19,9)	0,54	0,49	0,78
O2-A2	13,2 (6,5; 20,2)	14,1 (7,0; 21,6)	22,6(12,5;28,4)	0,61	0,57	0,80
OZ-A1	23,0(12,7;28,9)	24,6(13,6;30,9)	11,3 (6,1; 20,6)	0,43	0,36	0,75

Примітка. * – р за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – р за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.44 – Потужність $\beta 1$ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	4,5 (1,0; 6,8)	5,9 (1,3; 9,0)	4,5 (1,0; 6,8)	0,18	0,18	0,83
FP2-A2	1,1 (0,5; 6,1)	1,4 (0,7; 8,0)	1,1 (0,5; 6,1)	0,27	0,28	0,85
FPZ-A1	0,7 (0,4; 6,3)	0,9 (0,5; 8,4)	0,7 (0,4; 6,4)	0,22	0,22	0,83
F3-A1	0,8 (0,4; 3,7)	1,1 (0,5; 4,9)	0,8 (0,4; 3,7)	0,30	0,30	0,82
F4-A2	4,1 (1,4; 6,4)	5,4 (1,8; 8,4)	4,1 (1,4; 6,4)	0,17	0,18	0,84
FZ-A2	0,9 (0,5; 5,2)	1,2 (0,6; 6,9)	0,9 (0,5; 5,2)	0,25	0,25	0,84
C3-A1	1,1 (0,5; 7,0)	1,4 (0,7; 9,3)	1,1 (0,5; 7,1)	0,17	0,17	0,82
C4-A2	1,0 (0,4; 5,8)	1,3 (0,6; 7,6)	1,0 (0,4; 5,8)	0,28	0,28	0,83
CZ-A1	1,0 (0,5; 4,8)	1,3 (0,6; 6,4)	1,0 (0,5; 4,9)	0,22	0,23	0,83
P3-A1	0,9 (0,4; 4,3)	1,1 (0,5; 5,7)	0,9 (0,4; 4,3)	0,25	0,25	0,84
P4-A2	2,5 (0,9; 5,0)	3,2 (1,1; 6,6)	2,5 (0,9; 5,0)	0,27	0,27	0,85
PZ-A2	3,6 (1,3; 6,4)	4,8 (1,7; 8,4)	3,6 (1,3; 6,4)	0,18	0,18	0,85
F7-A1	1,3 (0,3; 6,2)	1,8 (0,4; 8,2)	1,3 (0,3; 6,2)	0,28	0,30	0,84
F8-A2	4,4 (1,4; 7,0)	5,8 (1,9; 9,2)	4,4 (1,4; 7,0)	0,17	0,17	0,84
T3-A1	1,1 (0,3; 6,1)	1,5 (0,3; 8,1)	1,1 (0,3; 6,1)	0,34	0,35	0,83
T4-A2	0,7 (0,3; 5,3)	0,9 (0,4; 7,0)	0,7 (0,3; 5,3)	0,36	0,36	0,83
T5-A1	3,7 (0,7; 6,4)	4,8 (0,9; 8,5)	3,7 (0,7; 6,5)	0,22	0,22	0,85
T6-A2	4,2 (0,3; 6,3)	5,5 (0,4; 8,3)	4,2 (0,3; 6,3)	0,17	0,17	0,81
O1-A1	1,0 (0,5; 6,4)	1,3 (0,7; 8,5)	1,0 (0,5; 6,5)	0,18	0,18	0,83
O2-A2	1,2 (0,5; 5,9)	1,6 (0,7; 7,8)	1,2 (0,5; 5,9)	0,26	0,27	0,84
OZ-A1	1,9 (0,5; 6,6)	2,5 (0,6; 8,6)	1,9 (0,5; 6,6)	0,18	0,18	0,83

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.45 – Потужність β 1-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	5,0 (1,3; 6,6)	4,5 (1,1; 5,9)	3,2 (0,8; 4,2)	0,39	0,05	0,01
FP2-A2	1,3 (0,8; 3,0)	1,1 (0,7; 2,7)	0,8 (0,5; 1,9)	0,52	0,12	0,04
FPZ-A1	0,9 (0,4; 4,8)	0,8 (0,4; 4,3)	0,6 (0,3; 3,1)	0,51	0,17	0,10
F3-A1	0,6 (0,4; 5,2)	0,6 (0,4; 4,6)	0,4 (0,3; 3,3)	0,48	0,12	0,04
F4-A2	4,4 (1,3; 5,8)	3,9 (1,2; 5,1)	2,8 (0,8; 3,7)	0,36	0,05	0,01
FZ-A2	1,0 (0,4; 5,7)	0,9 (0,4; 5,1)	0,6 (0,3; 3,6)	0,52	0,15	0,08
C3-A1	1,0 (0,4; 6,2)	0,9 (0,4; 5,5)	0,7 (0,3; 4,0)	0,51	0,12	0,05
C4-A2	1,1 (0,5; 5,1)	0,9 (0,5; 4,5)	0,7 (0,3; 3,2)	0,47	0,13	0,05
CZ-A1	0,8 (0,4; 2,0)	0,7 (0,3; 1,8)	0,5 (0,2; 1,3)	0,57	0,17	0,08
P3-A1	0,7 (0,4; 1,9)	0,6 (0,3; 1,7)	0,5 (0,2; 1,2)	0,57	0,19	0,08
P4-A2	2,3 (0,8; 5,3)	2,0 (0,7; 4,7)	1,5 (0,5; 3,4)	0,45	0,10	0,03
PZ-A2	4,6 (0,9; 5,6)	4,0 (0,8; 5,0)	2,9 (0,6; 3,6)	0,30	0,05	0,02
F7-A1	0,7 (0,4; 3,7)	0,6 (0,3; 3,3)	0,5 (0,2; 2,3)	0,57	0,23	0,11
F8-A2	5,3 (0,7; 6,3)	4,7 (0,6; 5,6)	3,4 (0,4; 4,0)	0,24	0,06	0,02
T3-A1	0,6 (0,3; 3,1)	0,5 (0,3; 2,8)	0,4 (0,2; 2,0)	0,54	0,21	0,12
T4-A2	0,5 (0,3; 3,5)	0,5 (0,3; 3,1)	0,3 (0,2; 2,2)	0,51	0,17	0,06
T5-A1	5,0 (1,2; 6,1)	4,5 (1,0; 5,4)	3,7(0,7; 4,6)	0,29	0,07	0,01
T6-A2	2,3 (0,4; 5,4)	2,0 (0,4; 4,8)	1,5 (0,3; 3,5)	0,50	0,10	0,04
O1-A1	1,2 (0,4; 5,7)	1,0 (0,4; 5,1)	0,7 (0,3; 3,6)	0,52	0,17	0,08
O2-A2	1,0 (0,6; 3,9)	0,9 (0,5; 3,5)	0,6 (0,4; 2,5)	0,50	0,11	0,03
OZ-A1	1,1 (0,4; 5,6)	0,9 (0,4; 5,0)	0,7 (0,3; 3,6)	0,48	0,13	0,07

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.46 – Індекс β 1-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	1,7 (1,2; 9,2)	1,3 (0,9; 7,0)	1,1 (0,8; 6,1)	0,13	0,39	0,03
FP2-A2	1,2 (1,0; 3,2)	0,9 (0,8; 2,4)	0,8 (0,7; 2,1)	0,09	0,22	0,02
FPZ-A1	2,4 (1,1; 5,4)	1,8 (0,8; 4,1)	1,6 (0,7; 3,6)	0,19	0,48	0,07
F3-A1	4,2 (1,6; 6,6)	3,2 (1,2; 5,0)	2,8 (1,1; 4,4)	0,11	0,37	0,02
F4-A2	5,4 (1,4; 8,5)	4,1 (1,1; 6,5)	3,6 (0,9; 5,6)	0,10	0,35	0,02
FZ-A2	4,0 (1,6; 8,3)	3,0 (1,2; 6,3)	2,6 (1,1; 5,5)	0,17	0,41	0,05
C3-A1	5,2 (1,9; 8,8)	4,0 (1,4; 6,7)	3,4 (1,3; 5,8)	0,12	0,38	0,04
C4-A2	3,1 (2,0; 6,8)	2,4 (1,5; 5,2)	2,0 (1,3; 4,5)	0,10	0,39	0,02
CZ-A1	3,8 (1,9; 8,2)	2,9 (1,4; 6,2)	2,5 (1,3; 5,4)	0,16	0,44	0,04
P3-A1	5,1 (2,2; 7,6)	3,9 (1,7; 5,8)	3,4 (1,5; 5,0)	0,11	0,40	0,02
P4-A2	4,6 (1,7; 7,2)	3,5 (1,3; 5,5)	3,0 (1,1; 4,8)	0,14	0,38	0,03
PZ-A2	5,7 (2,1; 7,7)	4,3 (1,6; 5,9)	3,8 (1,4; 5,1)	0,08	0,30	0,01
F7-A1	2,2 (1,1; 5,6)	1,7 (0,8; 4,3)	1,5 (0,7; 3,7)	0,21	0,43	0,06
F8-A2	4,0 (1,0; 7,3)	3,0 (0,8; 5,5)	2,6 (0,7; 4,8)	0,17	0,39	0,04
T3-A1	3,8 (1,3; 8,0)	2,9 (1,0; 6,1)	2,5 (0,9; 5,3)	0,21	0,47	0,09
T4-A2	3,1 (1,5; 6,9)	2,4 (1,1; 5,2)	2,0 (1,0; 4,6)	0,18	0,45	0,06
T5-A1	4,5 (1,5; 12,0)	3,4 (1,1; 9,1)	3,0 (1,0; 7,9)	0,12	0,30	0,04
T6-A2	5,2 (2,0; 10,1)	4,0 (1,5; 7,7)	3,4 (1,3; 6,7)	0,13	0,40	0,04
O1-A1	4,3 (2,1; 8,4)	3,3 (1,6; 6,4)	2,8 (1,4; 5,6)	0,17	0,42	0,05
O2-A2	3,1 (1,8; 5,9)	2,4 (1,4; 4,5)	2,0 (1,2; 3,9)	0,13	0,43	0,03
OZ-A1	4,0 (1,9; 9,4)	3,0 (1,4; 7,1)	2,6 (1,3; 6,2)	0,16	0,39	0,04

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.47 – Індекс β 1-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p ¹⁻² **	p ²⁻³ **	p ¹⁻³ **
FP1-A1	5,6 (1,7; 9,0)	4,3 (1,3; 6,8)	3,1 (1,0; 5,1)	0,11	0,09	0,004
FP2-A2	1,6 (0,9; 5,5)	1,2 (0,7; 4,2)	0,9 (0,5; 3,1)	0,11	0,07	0,003
FPZ-A1	2,6 (1,3; 6,6)	2,0 (1,0; 5,0)	1,5 (0,7; 3,7)	0,22	0,16	0,01
F3-A1	3,8 (1,8; 9,4)	2,9 (1,4; 7,1)	2,1 (1,0; 5,3)	0,11	0,09	0,004
F4-A2	8,0 (2,1; 9,7)	7,1 (1,6; 8,4)	4,5 (1,2; 5,5)	0,07	0,02	0,001
FZ-A2	5,7 (2,2; 11,2)	4,3 (1,7; 8,5)	3,2 (1,2; 6,3)	0,10	0,08	0,003
C3-A1	6,3 (3,0; 12,1)	4,8 (2,3; 9,2)	3,5 (1,7; 6,8)	0,06	0,03	0,001
C4-A2	3,7 (1,8; 7,3)	2,8 (1,4; 5,5)	2,1 (1,0; 4,1)	0,15	0,11	0,01
CZ-A1	3,8 (2,5; 7,9)	2,9 (1,9; 6,0)	2,1 (1,4; 4,4)	0,12	0,08	0,002
P3-A1	4,8 (2,1; 9,2)	3,6 (1,6; 7,0)	2,7 (1,2; 5,2)	0,11	0,09	0,004
P4-A2	5,5 (1,9; 8,9)	4,2 (1,4; 6,8)	3,1 (1,1; 5,0)	0,09	0,06	0,001
PZ-A2	7,3 (2,5; 10,1)	5,5 (1,9; 7,7)	4,1 (1,4; 5,7)	0,05	0,04	0,000
F7-A1	2,1 (1,3; 8,6)	1,6 (1,0; 6,5)	1,2 (0,7; 4,8)	0,11	0,10	0,004
F8-A2	6,0 (1,5; 7,8)	4,6 (1,1; 5,9)	3,4 (0,8; 4,4)	0,11	0,08	0,01
T3-A1	4,3 (2,5; 12,4)	3,3 (1,9; 9,4)	2,4 (1,4; 7,0)	0,07	0,05	0,003
T4-A2	3,8 (2,1; 9,7)	2,9 (1,6; 7,4)	2,1 (1,2; 5,5)	0,16	0,13	0,01
T5-A1	9,3 (3,5; 12,6)	7,1 (2,7; 9,6)	5,2 (2,0; 7,1)	0,02	0,01	0,001
T6-A2	7,2 (2,5; 11,7)	5,5 (1,9; 8,9)	4,0 (1,4; 6,6)	0,08	0,06	0,002
O1-A1	5,5 (2,8; 10,9)	4,2 (2,1; 8,3)	3,1 (1,6; 6,1)	0,12	0,09	0,002
O2-A2	2,8 (1,7; 7,9)	2,1 (1,3; 6,0)	1,6 (1,0; 4,4)	0,10	0,08	0,002
OZ-A1	6,2 (3,2; 11,7)	4,7 (2,4; 8,9)	3,5 (1,8; 6,6)	0,06	0,05	0,002

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.48 – Потужність $\beta 2$ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	$p^{1-2 **}$	$p^{2-3 **}$	$p^{1-3 **}$
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	0,11 (0,08; 0,31)	0,12 (0,09; 0,33)	0,12 (0,07; 0,32)	0,66	0,66	0,94
FP2-A2	0,20 (0,10; 0,35)	0,22 (0,11; 0,38)	0,19 (0,10; 0,33)	0,66	0,83	0,96
FPZ-A1	0,07 (0,04; 0,16)	0,08 (0,04; 0,17)	0,06 (0,04; 0,15)	0,53	0,69	0,73
F3-A1	0,06 (0,03; 0,16)	0,06 (0,03; 0,17)	0,06 (0,03; 0,15)	0,53	0,76	0,87
F4-A2	0,10 (0,05; 0,22)	0,11 (0,05; 0,24)	0,10 (0,06; 0,21)	0,55	0,85	0,96
FZ-A2	0,06 (0,02; 0,12)	0,06 (0,02; 0,13)	0,06 (0,03; 0,14)	0,48	0,85	0,96
C3-A1	0,06 (0,03; 0,13)	0,06 (0,03; 0,14)	0,05 (0,03; 0,16)	0,52	0,67	0,81
C4-A2	0,11 (0,05; 0,22)	0,12 (0,05; 0,24)	0,11 (0,05; 0,24)	0,60	0,87	0,98
CZ-A1	0,06 (0,03; 0,10)	0,06 (0,03; 0,11)	0,05 (0,04; 0,10)	0,52	0,66	0,78
P3-A1	0,06 (0,03; 0,16)	0,06 (0,03; 0,17)	0,05 (0,04; 0,16)	0,45	0,61	0,75
P4-A2	0,13 (0,07; 0,25)	0,14 (0,08; 0,27)	0,13 (0,06; 0,25)	0,57	0,84	0,96
PZ-A2	0,11 (0,05; 0,19)	0,12 (0,05; 0,21)	0,12 (0,05; 0,21)	0,54	0,90	0,98
F7-A1	0,07 (0,03; 0,21)	0,08 (0,03; 0,23)	0,06 (0,04; 0,20)	0,60	0,69	0,83
F8-A2	0,17 (0,05; 0,31)	0,18 (0,05; 0,33)	0,16 (0,05; 0,33)	0,62	0,92	0,92
T3-A1	0,09 (0,03; 0,29)	0,10 (0,03; 0,31)	0,08 (0,04; 0,26)	0,58	0,86	0,97
T4-A2	0,09 (0,03; 0,21)	0,10 (0,03; 0,23)	0,11 (0,04; 0,23)	0,62	0,99	0,89
T5-A1	0,07 (0,03; 0,17)	0,08 (0,03; 0,18)	0,06 (0,04; 0,16)	0,50	0,53	0,71
T6-A2	0,08 (0,04; 0,18)	0,09 (0,04; 0,19)	0,08 (0,05; 0,16)	0,53	0,99	0,88

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	0,07 (0,03; 0,17)	0,08 (0,03; 0,18)	0,06 (0,03; 0,15)	0,57	0,58	0,82
O2-A2	0,11 (0,06; 0,27)	0,12 (0,06; 0,29)	0,11 (0,06; 0,28)	0,62	0,73	0,94
OZ-A1	0,05 (0,03; 0,15)	0,05 (0,03; 0,16)	0,05 (0,02; 0,16)	0,48	0,71	0,77

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.49 – Потужність $\beta 2$ -ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	p^{1-2**}	p^{2-3**}	p^{1-3**}
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	0,16 (0,07; 0,35)	0,17 (0,08; 0,38)	0,15 (0,06; 0,32)	0,66	0,43	0,65
FP2-A2	0,20 (0,12; 0,34)	0,22 (0,13; 0,37)	0,18 (0,09; 0,31)	0,57	0,33	0,49
FPZ-A1	0,08 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,26)	0,07 (0,04; 0,22)	0,59	0,43	0,64
F3-A1	0,07 (0,04; 0,10)	0,08 (0,04; 0,11)	0,06 (0,04; 0,09)	0,52	0,29	0,45
F4-A2	0,11 (0,05; 0,15)	0,12 (0,05; 0,16)	0,09 (0,05; 0,14)	0,41	0,13	0,20
FZ-A2	0,06 (0,04; 0,11)	0,06 (0,04; 0,12)	0,05 (0,03; 0,10)	0,45	0,27	0,36
C3-A1	0,06 (0,03; 0,11)	0,06 (0,03; 0,12)	0,05 (0,03; 0,10)	0,49	0,37	0,46
C4-A2	0,11 (0,07; 0,16)	0,12 (0,08; 0,17)	0,10 (0,06; 0,15)	0,61	0,23	0,43
CZ-A1	0,07 (0,04; 0,11)	0,08 (0,04; 0,12)	0,06 (0,04; 0,10)	0,45	0,28	0,45
P3-A1	0,06 (0,04; 0,12)	0,06 (0,04; 0,13)	0,05 (0,04; 0,11)	0,56	0,43	0,57
P4-A2	0,12 (0,08; 0,19)	0,13 (0,09; 0,21)	0,10 (0,07; 0,17)	0,54	0,14	0,36
PZ-A2	0,10 (0,07; 0,16)	0,11 (0,08; 0,17)	0,09 (0,06; 0,15)	0,55	0,18	0,35
F7-A1	0,08 (0,04; 0,20)	0,09 (0,04; 0,22)	0,07 (0,04; 0,18)	0,58	0,43	0,57
F8-A2	0,14 (0,08; 0,25)	0,15 (0,09; 0,27)	0,13 (0,07; 0,23)	0,60	0,31	0,47
T3-A1	0,06 (0,03; 0,13)	0,06 (0,03; 0,14)	0,05 (0,03; 0,12)	0,50	0,37	0,47
T4-A2	0,07 (0,04; 0,15)	0,08 (0,04; 0,16)	0,06 (0,04; 0,14)	0,46	0,27	0,37
T5-A1	0,06 (0,03; 0,14)	0,06 (0,03; 0,15)	0,05 (0,03; 0,14)	0,55	0,47	0,58
T6-A2	0,06 (0,04; 0,09)	0,06 (0,04; 0,10)	0,05 (0,03; 0,08)	0,53	0,24	0,38

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	0,06 (0,04; 0,10)	0,06 (0,04; 0,11)	0,05 (0,04; 0,10)	0,47	0,33	0,46
O2-A2	0,11 (0,08; 0,17)	0,12 (0,09; 0,18)	0,10 (0,07; 0,15)	0,56	0,22	0,41
OZ-A1	0,05 (0,03; 0,09)	0,05 (0,03; 0,10)	0,05 (0,03; 0,08)	0,42	0,31	0,39

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.50 – Індекс β 2-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс терапевтичної ТМС

Відведення	№1	№2	№3	$p^{1-2 **}$	$p^{2-3 **}$	$p^{1-3 **}$
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	2,40 (1,00;4,20)	3,05 (1,27;5,33)	2,81 (1,17;4,91)	0,16	0,57	0,29
FP2-A2	1,50 (0,90;2,70)	1,91 (1,14;3,43)	1,76 (1,05;3,16)	0,15	0,54	0,27
FPZ-A1	2,10 (1,00;3,60)	2,67 (1,27;4,57)	2,46 (1,17;4,21)	0,22	0,63	0,37
F3-A1	3,00 (1,90;5,70)	3,81 (2,41;7,24)	3,51 (2,22;6,67)	0,14	0,53	0,31
F4-A2	3,4 (2,30;4,60)	4,3 (2,92;5,84)	3,98 (2,69;5,38)	0,06	0,39	0,17
FZ-A2	2,80 (1,30;4,30)	3,56 (1,65;5,46)	3,28 (1,52;5,03)	0,13	0,54	0,28
C3-A1	3,20 (2,10;5,60)	4,06 (2,67;7,11)	0,05 (0,03;0,16)	0,11	0,001	0,001
C4-A2	2,10 (1,50;3,50)	2,67 (1,91;4,45)	0,11 (0,05;0,24)	0,10	0,001	0,001
CZ-A1	3,30 (1,90;4,70)	4,19 (2,41;5,97)	0,05 (0,04;0,10)	0,10	0,001	0,001
P3-A1	3,50 (1,50;4,90)	4,45 (1,91;6,22)	0,05 (0,04;0,16)	0,08	0,001	0,001
P4-A2	3,10 (1,40;3,90)	3,94 (1,78;4,95)	0,13 (0,06;0,25)	0,09	0,001	0,001
PZ-A2	3,10 (1,90;4,30)	3,94 (2,41;5,46)	0,12 (0,05;0,21)	0,07	0,001	0,001
F7-A1	2,10 (0,90;2,90)	2,67 (1,14;3,68)	0,06 (0,04;0,20)	0,17	0,001	0,001
F8-A2	2,50 (1,00;3,40)	3,18 (1,27;4,32)	0,16 (0,05;0,33)	0,08	0,001	0,001
T3-A1	3,80 (1,30;5,70)	4,83 (1,65;7,24)	0,08 (0,04;0,26)	0,24	0,001	0,001
T4-A2	3,20 (1,30;5,50)	4,06 (1,65;6,99)	0,11 (0,04;0,23)	0,26	0,001	0,001
T5-A1	3,40 (2,20;5,40)	4,32 (2,79;6,86)	0,06 (0,04;0,16)	0,06	0,001	0,001
T6-A2	3,70 (1,70;5,70)	4,70 (2,16;7,24)	0,08 (0,05;0,16)	0,12	0,001	0,001

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	2,90 (1,40;4,80)	3,68 (1,78;6,10)	0,06 (0,03;0,15)	0,09	0,001	0,001
O2-A2	2,30 (1,20;2,90)	2,92 (1,52;3,68)	0,11 (0,06;0,28)	0,08	0,001	0,001
OZ-A1	3,00 (1,50;5,20)	3,81 (1,91;6,60)	0,05 (0,02;0,16)	0,09	0,001	0,001

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

Додаток Г.51 – Індекс β 2-ритму ЕЕГ у хворих на ХП II стадії, які пройшли курс плацебо ТМС

Відведення	№1	№2	№3	$p^{1-2 **}$	$p^{2-3 **}$	$p^{1-3 **}$
1	2	3	4	5	6	7
FP1-A1	3,10 (1,30;4,90)	3,38 (1,42;5,34)	3,68 (1,54;5,82)	0,60	0,60	0,32
FP2-A2	1,50 (1,00;3,10)	1,64 (1,09;3,38)	1,78 (1,19;3,68)	0,55	0,55	0,27
FPZ-A1	2,00 (1,10;5,00)	2,18 (1,20;5,45)	2,38 (1,31;5,94)	0,61	0,61	0,36
F3-A1	3,00 (1,70;6,50)	3,27 (1,85;7,09)	3,56 (2,02;7,72)	0,57	0,57	0,36
F4-A2	3,80 (3,10;5,00)	4,14 (3,38;5,45)	4,51 (3,68;5,94)	0,33	0,33	0,07
FZ-A2	3,40 (1,60;5,50)	3,71 (1,74;6,00)	4,04 (1,90;6,53)	0,48	0,48	0,21
C3-A1	4,80 (1,70;6,50)	5,23 (1,85;7,09)	5,70 (2,02;7,72)	0,45	0,45	0,16
C4-A2	3,00 (1,50;4,80)	3,27 (1,64;5,23)	3,56 (1,78;5,70)	0,54	0,54	0,26
CZ-A1	3,20 (2,20;6,50)	3,49 (2,40;7,09)	3,80 (2,61;7,72)	0,48	0,48	0,26
P3-A1	3,40 (1,40;5,80)	3,71 (1,53;6,32)	4,04 (1,66;6,89)	0,54	0,54	0,28
P4-A2	3,20 (1,70;4,30)	3,49 (1,85;4,69)	3,80 (2,02;5,11)	0,50	0,50	0,18
PZ-A2	3,50 (2,70;4,80)	3,82 (2,94;5,23)	4,16 (3,21;5,70)	0,43	0,43	0,15
F7-A1	1,80 (1,00;5,00)	1,96 (1,09;5,45)	2,14 (1,19;5,94)	0,53	0,53	0,28
F8-A2	3,10 (1,50;3,90)	3,38 (1,64;4,25)	3,68 (1,78;4,63)	0,45	0,45	0,16
T3-A1	4,80 (1,70;6,80)	5,23 (1,85;7,41)	5,70 (2,02;8,08)	0,57	0,57	0,27
T4-A2	3,50 (2,00;4,70)	3,82 (2,18;5,12)	4,16 (2,38;5,58)	0,53	0,53	0,28
T5-A1	4,50 (3,30;5,70)	4,91 (3,60;6,21)	5,35 (3,92;6,77)	0,35	0,35	0,08
T6-A2	4,60 (1,90;5,70)	5,01 (2,07;6,21)	5,47 (2,26;6,77)	0,42	0,42	0,15

1	2	3	4	5	6	7
O1-A1	3,80 (2,00;5,70)	4,14 (2,18;6,21)	4,51 (2,38;6,77)	0,54	0,54	0,25
O2-A2	1,90 (1,30;4,10)	2,07 (1,42;4,47)	2,26 (1,54;4,87)	0,45	0,45	0,22
OZ-A1	4,20 (2,10;5,80)	4,58 (2,29;6,32)	4,99 (2,50;6,89)	0,49	0,49	0,22

Примітка. * – p за критерієм Краскелла-Уолліса, ** – p за критерієм Вілкоксона, №1 – 1-ий візит, до курсу ТМС, №2 – 2-ий візит, одразу після курсу ТМС, №3 – 3-ій візит, через 3 місяці після курсу ТМС.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: АРАВІЦЬКА ДЖАМІЛЯ НУРЕДДІНІВНА 3468801324;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3468801324;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000049A6490101C3D404;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 20:21 11.02.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 20:21 11.02.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)