

ТРОФИМОВА НАТАЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

14.01.11 — Нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва–2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Преображенская Ирина Сергеевна

Официальные оппоненты:

Левин Олег Семенович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, заведующий кафедрой

Богданов Ринат Равилович – доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского), кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН)

Защита состоится «___» _____ 2018 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.07 в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___». _____ 2018

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.07
доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, которое проявляется экстрапирамидными двигательными, вегетативно-соматическими и психическими нарушениями, важное место среди которых занимают когнитивные расстройства.

Согласно результатам проведенных «поперечных» исследований, у 90–95 % больных с БП выявляются когнитивные нарушения той или иной степени выраженности (легкие, умеренные, деменция). Так, метаанализ 13 популяционных исследований показал, что средняя распространенность деменции у пациентов с БП составляет 31,5 %. Таким образом, риск развития деменции у больных с болезнью Паркинсона в 5–6 раз выше, чем у лиц того же возраста в общей популяции. Однако многолетнее наблюдение за пациентами с болезнью Паркинсона показало, что деменция развивается у 83 % пациентов, что делает ее связь с БП почти обязательной.

Деменция — синдром, характеризующийся приобретенным снижением интеллекта на фоне ясного сознания, который возникает в результате органических повреждений головного мозга и приводит к нарушению социальной адаптации пациента, то есть делает его неспособным к продолжению профессиональной деятельности и/или ограничивает возможности самообслуживания, нарушает его бытовую независимость, согласно DSM-IV.

Развитие деменции ограничивает возможности медикаментозного лечения (применение амантадинов, холинолитиков, агонистов дофаминовых рецепторов) и нейрохирургического лечения моторных проявлений БП. Согласно результатам проведенных исследований, риск летального исхода у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией (БПД) в два раза выше, чем у пациентов с болезнью Паркинсона, не страдающих деменцией; финансовые расходы на лечение пациентов с БП после развития деменции возрастают в 3,3 раза (наибольший прирост расходов связан с так называемыми непрямыми расходами: уход за пациентами, сокращение работоспособности ухаживающего лица, назначение дополнительных лекарственных средств, например антипсихотических препаратов, препаратов для лечения инфекции у лежачих пациентов, длительное нахождение в больнице или хосписе).

Степень разработанности темы исследования На данный момент нет единого мнения о причинах развития деменции при БП. Высказываются различные точки зрения: деменция при БП — обязательное следствие развития болезни; деменция при БП не связана с данным заболеванием и возникает в результате сочетания болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (БА); деменция при БП является не диагностированным вариантом болезни диффузных телец Леви (ДТЛ); деменция при БП — результат наложения на когнитивные нарушения при БП возрастных нейродинамических изменений когнитивных функций. Отсутствие единого представления о происхождении деменции при БП и ее типах обосновывает необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования оценить гетерогенность деменции при болезни Паркинсона.

Задачи исследования:

1. Оценить качество когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием БП и деменции.
2. Оценить частоту представленности форм БП (акинетико-ригидная, дрожательная, смешанная) у пациентов с БПД, а также зависимость типа когнитивных нарушений от формы БП.
3. Оценить выраженность деменции в зависимости от возраста и образования пациентов, длительности и стадии БП, возраста дебюта, длительности деменции, сосудистых факторов риска.
4. Оценить динамику когнитивных и моторных нарушений у пациентов с БПД в течение 1,5 лет.
5. Оценить влияние на когнитивные нарушения при БПД сосудистых факторов риска.
6. Выявить предикторы быстрого прогрессирования деменции и факторы, ассоциированные с высокой смертностью пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Область диссертационного исследования включает: изучение механизма развития деменции при болезни Паркинсона; влияние на развитие деменции моторных проявлений заболевания, эмоциональных расстройств, сосудистых факторов риска; анализ факторов быстрого прогрессирования деменции; анализ факторов, ассоциированных

со смертностью пациентов с БПД, что соответствует пп. 1, 3 паспорта специальности 14.01.11 — «Нервные болезни».

Предмет исследования — клиническая оценка деменции при болезни Паркинсона.

Объект исследования — пациенты с болезнью Паркинсона, соответствующей критериям диагностики БП Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании, и деменцией, установленной согласно критериям диагностики деменции при болезни Паркинсона Общества расстройств движения (Movement Disorders Society Task Force Criteria for PDD) и соответствующей критериями деменции МКБ-10.

Методы исследования — клиническое неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, оценка выраженности нейропсихиатрических симптомов, оценка данных нейровизуализации, статистическая обработка полученных результатов с помощью параметрических и непараметрических методов.

Научная новизна

1. Впервые не только доказано, что деменция при болезни гетерогенна, но и определены конкретные типы деменции при данном заболевании.
2. Доказано, что наиболее типичным вариантом деменции при болезни Паркинсона является развитие когнитивных расстройств, характерных для болезни диффузных телец Леви.
3. Впервые выделена группа пациентов с БПД, имеющих, наряду с регуляторными и нейродинамическими нарушениями когнитивных функций, выраженные поведенческие расстройства: раздражительность, агрессию, нарушение пищевого поведения. Анализ нейропсихологического профиля и динамики когнитивных нарушений у них свидетельствует о схожести с лобно-височной дегенерацией.
4. Впервые показано, что тип когнитивных нарушений у пациентов с БПД определяет прогноз заболевания и скорость прогрессирования деменции.
5. Впервые показано, что быстрое прогрессирование нейродинамических расстройств является важным предиктором быстрого прогрессирования деменции и ассоциировано с высокой смертностью пациентов с БПД.

6. Впервые доказано, что при наличии у пациента только регуляторных и нейродинамических нарушений, по данным нейропсихологического тестирования, коррекция сосудистых факторов риска может приводить к отсутствию прогрессирования деменции на протяжении 1,5 лет.

Научно-практическая значимость работы

1. На основании проведенного исследования был разработан и предложен опросник, позволяющий прогнозировать скорость прогрессирования деменции при болезни Паркинсона (Приложение 7), полезный для клинической практики неврологов и врачей общей практики. Данный опросник был внедрен в практику в неврологическом отделении ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ».
2. Предложен набор тестов для диагностики типа деменции при болезни Паркинсона. Набор тестов включает:
 - количественную шкалу для оценки тяжести деменции;
 - шкалы, исследующие регуляторные функции («Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» —Frontal Assessment Battery);
 - шкалы, оценивающие скорость психических процессов (Trail Making Test, часть А);
 - шкалы, оценивающие зрительно-пространственные функции (тест «Рисование часов», субтест MMSE «Копирование двух пересекающихся пятиугольников»);
 - шкалы для оценки памяти: вербальная память — тест «5 слов», зрительная память — «Запоминание и узнавание зрительного материала»;
 - шкалы для оценки речи, преимущественно ее беглости (субтест FAV «Направленные категориальные и литеральные ассоциации»).
3. Показана значимость выявления у пациентов с болезнью Паркинсона сосудистых факторов риска и их своевременной коррекции. Для оценки сосудистых факторов риска рекомендовано использовать модифицированную шкалу Хачинского (Приложение 1).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Деменция при болезни Паркинсона гетерогенна: чаще клинические проявления деменции идентичны болезни диффузных телец Леви, реже развивается лобно-подкорковая деменция, еще реже формируются типичные гиппокампальные нарушения памяти.
2. Предикторы быстрого прогрессирования деменции: малый временной интервал от появления моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона, гиппокампальные нарушения памяти, нарушение номинативной функции речи, выраженная импульсивность.
3. При болезни Паркинсона умеренная и тяжелая деменция с грубыми нейродинамическими расстройствами ассоциирована с высокой смертностью.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения диссертационного исследования, научные выводы внедрены в педагогический процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии: используются в лекциях, практических занятиях для студентов, клинических интернов и ординаторов. Полученные данные применяются в клинической работе ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ»; освещались на научно-практических конференциях.

Апробация работы Материалы диссертации доложены и обсуждены 30 июня 2017 года на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, протокол № 13. Диссертация выполнена на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. Тема диссертации утверждена на плановом заседании Ученого совета лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова 30.05.2011, протокол № 5. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике научных исследований, протокол № 05-11 от 19.05.2011.

Личный вклад автора Автором выполнено обследование и динамическое наблюдение всех пациентов, включенных в исследование (50 пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией). Выполнены: сбор анамнестических сведений, физикальный и неврологический осмотр, оценка выраженности двигательных

расстройств при помощи специально отобранных шкал, тестирование когнитивных функций и оценка нейропсихиатрических симптомов, оценка изменения этих параметров на протяжении 1,5 лет, оценка данных нейровизуализации, коррекция медикаментозной терапии.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, программы исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 203 источника, из них 24 отечественных и 179 зарубежных. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 5 рисунками, содержит 7 приложений.

Публикации По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 6 — в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

Было обследовано 50 пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией, из них 34 мужчины (68 %) и 16 женщин (32 %). Диагноз болезни Паркинсона (БП) устанавливался в соответствии с критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании; диагноз деменции — в соответствии с критериями деменции МКБ-10 и критериями диагностики деменции при болезни Паркинсона Общества расстройств движения (Movement Disorders Society Task Force Criteria of PDD). Средний возраст пациентов составил $73,5 \pm 6,1$ лет, средний возраст дебюта БП — $67,6 \pm 6,1$, средний возраст дебюта деменции — $72,0 \pm 5,6$. Деменция дебютировала через 2 года и более от момента появления моторных проявлений БП. Среднее количество лет от развития моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции составило $4,6 \pm 2,6$ лет. Распределение пациентов по стадиям БП приведено в табл. 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов по стадиям БП согласно шкале Хен и Яра

Стадия болезни Паркинсона	Количество и процент пациентов в исследовании
1,5 стадии	1 (2 %)
2 стадии	9 (18 %)
2,5 стадии	10 (20 %)
3 стадии	15 (30 %)
4 стадии	15 (30 %)

Из них 22 пациента (44 %) имели акинетико-ригидную форму болезни Паркинсона, 28 пациентов (56 %) — смешанную форму. В исследовании отсутствовали пациенты с дрожательно-ригидной формой БП.

В исследование вошли: 33 пациента (66 %) с легкой деменцией, 17 пациентов (34 %) с умеренной деменцией.

Специфическую противопаркинсоническую терапию получали: 90 % пациентов на момент первого осмотра, 100 % пациентов на момент второго осмотра. Использовались препараты L-допы, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины. Изменение схемы лечения, в виде отмены агонистов дофаминовых рецепторов и амантадинов, было вызвано наличием у пациентов зрительных галлюцинаций.

Лечение деменции получали: 30 % пациентов на момент первого осмотра, 47 % пациентов на момент второго осмотра. Использовались ингибиторы ацетилхолинэстеразы и ингибитор NMDA-рецепторов (акатинола мемантин).

Ото всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования

Всем пациентам выполнялось клиническое неврологическое обследование. Выраженность двигательных расстройств оценивалась с помощью шкал Хен и Яра и Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона — УШОБП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS).

Когнитивные нарушения оценивались с помощью набора нейропсихологических шкал: Клиническая рейтинговая шкала деменции — КРШД (Clinical Dementia Rating scale — CDR), Краткая шкала исследования психического статуса — КШОПС (Mini Mental State Examination), Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery (FAB), дополненная называнием направленных категориальных ассоциаций, Висконсинский тест сортировки карточек, тест «5 слов», «Запоминание зрительного материала», субтест «Память» из шкалы Маттиса (Mattis dementia rating scale, MDRS), тест «Рисование часов», тест «Ориентация линий», тест «Недорисованные предметы», модифицированный тест «Называние предметов» (когнитивная часть шкалы оценки БА, ADAS-Cog), Trail Making Test (TMT), часть А, нейропсихиатрический опросник NPI, Корнельская шкала депрессии при деменции — Cornell Scale for Depression in Dementia.

Также выполнялось детальное соматическое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее ЭКГ, при необходимости ЭХО-КС.

Для исключения причин деменции, отличных от болезни Паркинсона, пациентам выполнялась нейровизуализация — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, Flair), мощность магнитного поля от 0,5 до 1,5 Тесла. В случае противопоказаний для выполнения МРТ выполнялась компьютерная томография (КТ) головного мозга.

Оценивались глобальная атрофия по шкале GCA; локальная атрофия (лобная, височная, теменная — шкала Koedam, затылочная) по трехбалльной шкале. Для количественной оценки выраженности перивентрикулярного лейкоареоза использована визуальная шкала Fazekas (1998). Выполнялся поиск инфарктов в стратегических зонах.

Исключались из исследования пациенты, имевшие помимо болезни Паркинсона иные причины развития деменции.

Тип исследования — сравнительное лонгитудинальное. Длительность наблюдения пациентов составила 18–20 месяцев. Заключительный осмотр был выполнен 32 пациентам. В течение 1,5 лет умерло 14 пациентов. 4 пациента выбыли из исследования в связи с отсутствием возможности приехать на повторный осмотр по тяжести состояния или в связи с изменением места жительства (переездом в другой город).

Статистическая обработка материала осуществлялась на ПК с помощью пакета программ SPSS 19. Использовались методы описательной статистики; взаимосвязь количественных показателей для нормально распределенных переменных изучалась с помощью корреляционного анализа Пирсона, для переменных, имеющих распределение отличное от нормального, — рангового коэффициента Спирмена (значения коэффициента, равные 0,3 и менее, — показатели слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 — показатели умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более — показатели высокой тесноты связи). Для сравнения групп с разным паттерном когнитивных расстройств для переменных с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для переменных с распределением, отличным от нормального, — ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, для категориальных переменных — метод кросс-табуляции и χ^2 -тест. Для сравнения двух групп применялись Т-тест и непараметрические тесты: Манна-Уитни для независимых выборок, Вилкоксона для зависимых выборок, для выявления предикторов неблагоприятного течения деменции — регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Когнитивные нарушения у осмотренных пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не были однородными в качественном и количественном отношении. На основании данных неврологического осмотра и нейропсихологического тестирования выделено 4 основные группы пациентов (рис. 1).

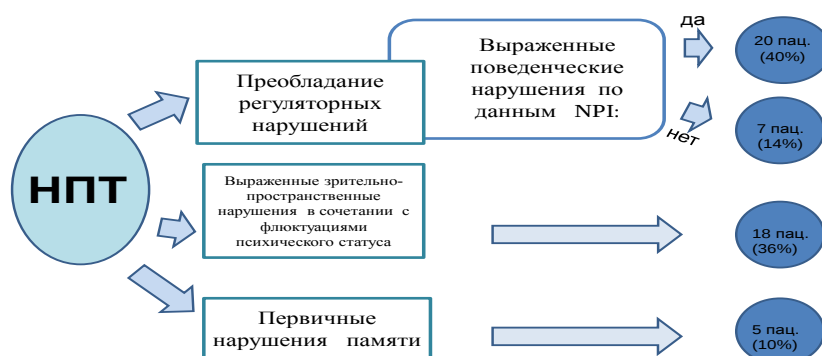


Рисунок 1. Алгоритм разделения пациентов на группы на основе данных нейропсихологического тестирования (НПТ)

При выполнении анализа Краскела-Уоллиса выявлено, что выделенные группы достоверно отличались друг от друга по признакам, положенным в основу классификации (рис. 2).

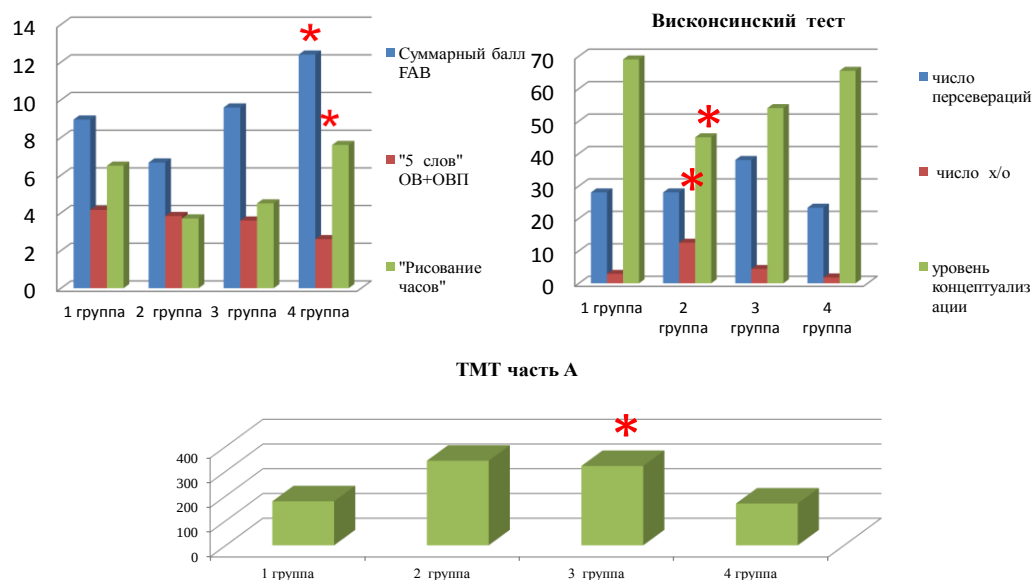


Рисунок 2. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов при первом осмотре¹

1 группа — 20 пациентов (40 %) — пациенты с преобладанием регуляторных когнитивных расстройств, которые проявлялись в трудностях обобщения, решения задач планирования, разработки, переключения и поддержания выбранной стратегии. Выполнение заданий этими пациентами улучшалось при введении внешней подсказки. У 75 % пациентов этой группы была смешанная форма болезни Паркинсона, у 25 % — акинетико-ригидная форма ($p = 0,049$).

В эмоционально-поведенческой сфере у пациентов этой группы преобладали: снижение фона настроения (депрессия), тревога, апатия, галлюцинации, эмоциональная лабильность.

Пациенты 1 группы отличались от остальных пациентов выборки большей выраженностью неврологической патологии, не связанной с болезнью Паркинсона. В неврологическом статусе была выше частота пирамидного ($p = 0,05$) синдрома, в виде оживления сухожильных рефлексов.

¹Звездочкой отмечены столбцы, отражающие достоверные отличия в выполнении теста в указанной группе по отношению к остальным пациентам выборки.

У этой группы пациентов было выявлено достоверно большее количество сосудистых факторов риска ($p = 0,000$).

По данным нейровизуализации, частота и выраженность лейкоареоза были достоверно выше у пациентов 1 группы ($p = 0,00$), в то время как частота локальной атрофии (теменно-затылочной и височной), напротив, — у пациентов 1 группы была достоверно меньше, чем у остальных исследуемых пациентов.

2 группа — 7 пациентов (14 %) — пациенты, у которых регуляторные расстройства сочетались с поведенческими нарушениями.

Согласно Клинической рейтинговой шкале деменции, тяжесть когнитивных расстройств у пациентов этой группы была наибольшей среди всех групп пациентов ($1,7 \pm 0,8$ балла, $p = 0,027$).

При нейропсихологическом тестировании у них преобладали:

- лобная дисфункция, в виде инертности и импульсивности психических процессов (выявлены значительные трудности при выполнении теста Frontal Assessment Battery (FAB), снижение числа выложенных категорий и увеличение числа хаотических ответов в Висконсинском тесте);
- нейродинамические расстройства (в виде значительного увеличения времени выполнения Trail Making Test часть A).

Пациенты 2 группы достоверно отличались от остальных групп участников исследования большей частотой возбуждения ($p = 0,001$), расторможенности ($p = 0,001$) и нарушением пищевого поведения ($p = 0,012$), также связанных с нарушением функции медио-базальных отделов лобных долей.

71,4 % пациентов этой группы имели смешанную форму болезни Паркинсона, 28,6 % — акинетико-ригидную ($p = 0,049$). У пациентов 2 группы были максимальными среди всех пациентов выборки показатели ригидности ($p = 0,05$), постуральной неустойчивости вперед ($p = 0,006$) и назад ($p = 0,042$).

По данным нейровизуализации, у них выявлены диффузные атрофические изменения головного мозга с преимущественной атрофией лобных долей. При этом пациенты не имели признаков очагового поражения головного мозга, лишь у 1 пациента были выявлены «мягкий» лейкоареоз.

3 группа — 18 пациентов (36 %) — пациенты с сочетанием регуляторных, выраженных зрительно-пространственных расстройств и нейродинамических нарушений с повышенной чувствительностью следа памяти к интерференции.

У 100 % пациентов этой группы выявлены зрительные галлюцинации, что достоверно чаще, чем у остальных пациентов выборки ($p = 0,012$).

У 33,3 % пациентов была смешанная форма болезни Паркинсона, у 67,7 % — акинетико-ригидная форма ($p = 0,049$).

В неврологическом статусе достоверно чаще выявлялись флюктуации моторных проявлений БП ($p = 0,000$) и ортостатическая гипотензия ($p = 0,002$).

По данным нейровизуализации, у пациентов 3 группы чаще, чем у пациентов 1 группы, выявлялась теменно-затылочная атрофия ($p = 0,018$). У 6 пациентов (33,3 %) был выявлен перивентрикулярный лейкоареоз, из них: у 3 пациентов (16,6 %) — «мягкий», у 3 пациентов — умеренно выраженный.

4 группа — 5 пациентов (10 %) — пациенты с первичными гиппокампальными нарушениями памяти, проявлявшимися в виде уменьшения объема отсроченного воспроизведения запоминаемого материала, по сравнению с объемом непосредственного воспроизведения, в сочетании с посторонними вплетениями и неэффективностью семантического опосредования. У пациентов этой группы не было выявлено значительного снижения зрительно-пространственных функций и флюктуаций выраженности когнитивных расстройств. Средняя тяжесть деменции у них составила $1,2 \pm 1,4$ балла по Клинической рейтинговой шкале деменции.

Из них у 40 % пациентов была смешанная форма болезни Паркинсона, у 60 % — акинетико-ригидная форма ($p = 0,049$).

Тяжесть моторных проявлений БП была достоверно меньше в 4 группе, чем у всех остальных пациентов выборки (показатели ригидности ($p = 0,05$), постуральных нарушений вперед ($p = 0,006$) и назад ($p = 0,042$)).

По данным нейровизуализации, у пациентов 4 группы чаще, чем у пациентов остальных групп, выявлялась височная атрофия ($p = 0,018$). 60 % от всех пациентов в группе имели перивентрикулярный лейкоареоз выраженностью 1 балл по шкале Fazekas.

У пациентов этой группы наследственный анамнез был достоверно чаще отягощен по деменции, чем у пациентов 1 и 3 групп ($p = 0,004$).

Характеристика пациентов через 18-20 месяцев от начала исследования

У 5 пациентов изменился нейропсихологический профиль.

У 1 пациента 1 группы появились раздражительность, агрессивность. По данным нейропсихологического тестирования: умеренно усилились регуляторные нарушения, при незначительном нарастании нейродинамических и зрительно-пространственных расстройств. По данным неврологического осмотра, усилилась выраженность гипокинезии в правых, левых конечностях и аксиальной мускулатуре, в то время как ригидность, постуральная неустойчивость и тремор не претерпели существенных изменений. Не выявлено новых неврологических симптомов. Таким образом, характер когнитивных расстройств стал аналогичен пациентам из 2 группы. Для дальнейшего анализа данных пациент отнесен ко 2 группе.

У другого пациента 1 группы, по данным нейропсихологического тестирования, появились первичные нарушения памяти на фоне незначительного усиления регуляторных и нейродинамических расстройств. В неврологическом статусе сохранились на прежнем уровне выраженность ригидности, гипокинезии, постуральной неустойчивости, тремора покоя. У него также не выявлено новых неврологических симптомов. Для дальнейшего анализа данных пациент отнесен в 4 группу.

У 3 пациенток 2 группы значительно увеличилась выраженность нейродинамических нарушений, по данным ТМТ часть А, и зрительно-пространственных расстройств, по данным теста «Рисование часов». Именно у них, по данным МРТ головного мозга, атрофические изменения были больше выражены в задних (височно-теменно-затылочных) корковых отделах головного мозга. Пациенты включены в 3 группу (рис. 3).



Рисунок 3. Распределение пациентов между группами при осмотре через 18–20 месяцев от начала исследования

Когнитивные расстройства. У пациентов 1 группы достоверно увеличилось время выполнения Trail Making Test, часть А ($p = 0,016$), что свидетельствует о нарастании нейродинамических нарушений, а также уменьшилось количество правильных ответов в тесте «Недорисованные предметы» ($p = 0,039$), следовательно, усилились проявления симультанной агнозии. Однако эти изменения не привели к достоверному прогрессированию деменции по КШОПС и КРШД. На момент заключительного осмотра (через 18–20 месяцев от начала исследования) у пациентов 1 группы сохранялись нейропсихологические и неврологические особенности, выявленные при первом осмотре.

За время наблюдения получены данные о прогрессировании деменции во 2,3,4 группах пациентов. У всех этих пациентов достоверно ухудшились:

- выполнение теста FAB, в виде снижения его суммарного балла ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении выраженности регуляторных расстройств (скорость их прогрессии была наибольшей во 2 группе ($p = 0,05$));
- время выполнения ТМТ часть А ($p < 0,05$), следовательно, усилилась выраженность нейродинамических расстройств. Пациенты не отличались достоверно по этому показателю.

Скорость прогрессирования когнитивных нарушений, оцененная по шкалам КШОПС и КРШД, не отличалась у пациентов 2, 3 и 4 групп.

У пациентов 3 и 4 групп достоверно ухудшилась ориентация во времени. В тестах, исследующих память, выявлено ухудшение как непосредственного воспроизведения информации, так и отсроченного, при этом семантическая подсказка стала менее эффективной ($p < 0,05$). Следовательно, ухудшились как запоминание информации, так ее хранение, при этом гиппокампальные нарушения памяти были ведущими. Пациенты 3 и 4 групп имели сходный темп прогрессирования зрительно-пространственных расстройств и нарушений памяти.

У пациентов 2 группы нарушение памяти было иным: непосредственное и отсроченное воспроизведение были затруднены из-за большого количества импульсивных ответов. За время наблюдения описанные нарушения прогрессировали, однако не развилось первичных нарушений памяти, характерных для 3 и 4 групп пациентов (рис. 4).

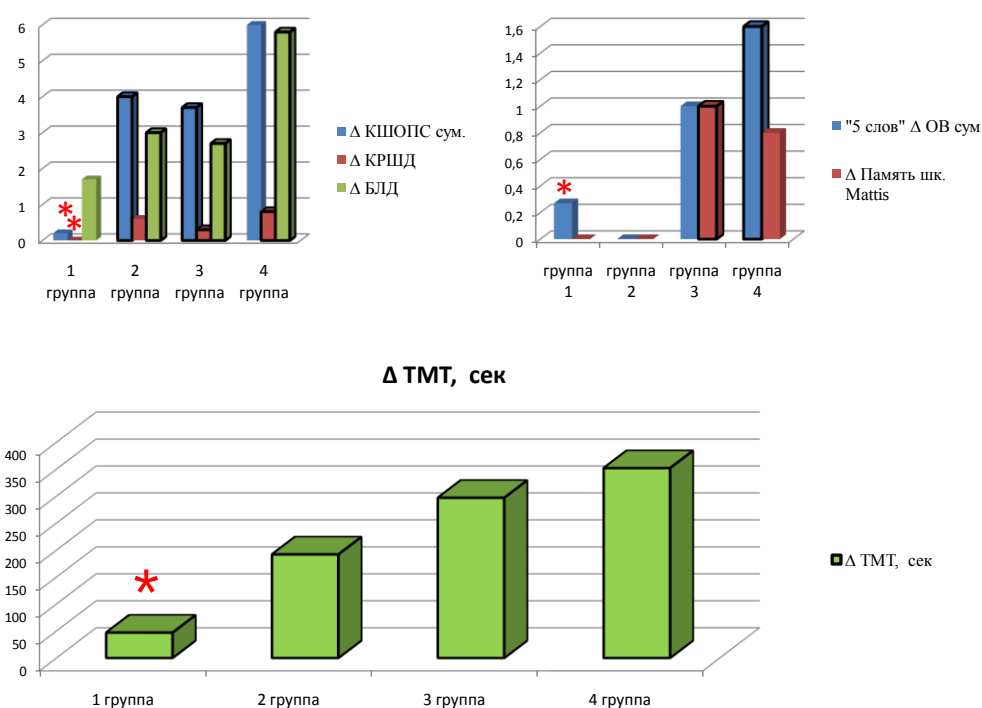


Рисунок 4. Прогрессирование нейропсихологических расстройств на протяжении 18–20 месяцев исследования²

Нервно-психические расстройства. У пациентов 1 группы увеличилась частота апатии с 72,7 % до 81,8 % ($p = 0,014$), у пациентов 2 группы — частота

²Черным цветом обведены столбцы, отражающие достоверные изменения показателя через 18–20 месяцев от начала исследования; звездочкой отмечены столбцы, отражающие достоверные отличия темпа прогрессирования когнитивных расстройств в указанной группе от остальных групп выборки.

расторможенности с 33, % до 66 % ($p = 0,06$), у пациентов 3 группы — частота возбуждения и бредовых идей с 23 % до 54 % ($p = 0,046$).

Моторные проявления болезни Паркинсона (гипокинезия, ригидность, постуральная неустойчивость) достоверно усилились у всех исследуемых пациентов. Скорость их прогрессирования была сопоставима у всех групп пациентов ($p < 0,05$), рис. 5.

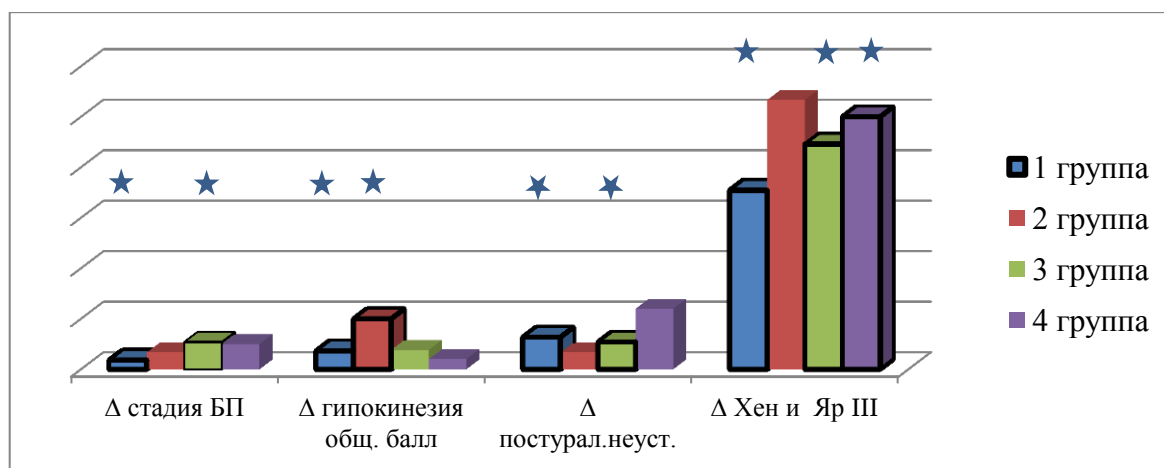


Рисунок 5. Прогрессирование моторных расстройств на протяжении 18–20 месяцев исследования³

Вегетативные расстройства: частота ортостатической гипотензии и флуктуаций когнитивных функций сохранялась достоверно большей у пациентов 3 группы, чем у всех остальных пациентов.

Не выявлено изменения частоты неврологических симптомов, не связанных с болезнью Паркинсона, у исследуемых пациентов.

Сердечно-сосудистая патология была медикаментозно скомпенсирована у всех наблюдаемых пациентов. Не получено данных об увеличении в выборке количества сосудистых факторов риска, а также о влиянии сосудистых факторов риска на скорость прогрессирования когнитивных нарушений.

Исследование факторов, влияющих на тяжесть деменции

Учитывая неоднородность когнитивных расстройств при болезни Паркинсона, влияние различных факторов на тяжесть деменции исследовалось отдельно в каждой выделенной группе. Производился расчет влияния факторов на итоговый балл Клинической рейтинговой шкалы деменции и суммарный балл Краткой шкалы оценки психического статуса с помощью корреляционного анализа Спирмена.

³Звездочкой отмечены столбцы, отражающие достоверные изменения показателя за 18–20 месяцев наблюдения.

Выявлено, что у всех пациентов выборки выраженность деменции зависела от длительности деменции.

В 1 группе пациентов тяжесть деменции имела достоверные положительные, с умеренной теснотой связи корреляции с длительностью БП и количеством сосудистых факторов риска. Получены данные об отрицательном влиянии сосудистых факторов риска и перивентрикулярного лейкоареоза на ориентацию пациента в месте, запоминание информации и ее воспроизведение (рис. 6).

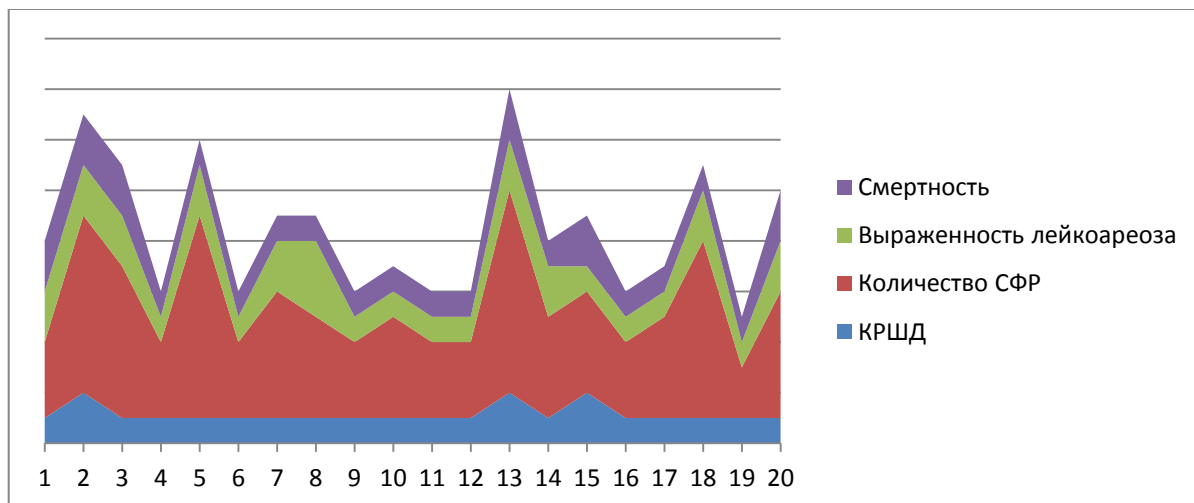


Рисунок 6. Влияние сосудистых факторов риска на тяжесть деменции и смертность пациентов 1 группы⁴

Только в 3 группе пациентов тяжесть деменции зависела от моторных проявлений болезни Паркинсона. Выявлены достоверные положительные с умеренной теснотой связи корреляции тяжести деменции со стадией БП, общим баллом раздела III шкалы УШОБП, общим баллом ригидности, аксиальной ригидностью, ригидностью в правых конечностях, общим баллом гипокинезии и гипокинезии в правых конечностях; достоверная положительная, с высокой теснотой связи корреляция тяжести деменции с постуральной неустойчивостью вперед. Таким образом, бóльшая выраженность этих симптомов ассоциирована с большей тяжестью деменции.

Также выявлены достоверные отрицательные, с умеренной теснотой связи корреляции тяжести деменции с тремором покоя.

Ни в одной группе не выявлено зависимости тяжести деменции от возраста пациентов и их образования. Ортостатическая гипотензия, пирамидный синдром, в

⁴СФР — сосудистые факторы риска, КРШД — Клиническая рейтинговая шкала деменции.

виде симметричного оживления сухожильных рефлексов, флюктуации моторных и когнитивных функций не оказывали влияния на тяжесть деменции.

Исследование влияния моторных проявлений болезни Паркинсона на тип когнитивных расстройств

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с преимущественно лобно-подкорковым типом когнитивных расстройств преобладала смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма БП, в то время как у пациентов, имевших гиппокампальные нарушения памяти и нарушение номинативной функции речи, отмечалась преимущественно акинетико-ригидная форма паркинсонизма.

Анализ факторов быстрого прогрессирования деменции

Предикторами быстрого прогрессирования деменции являются: малый временной интервал (от 1 до 6,5 лет) от дебюта моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона; по данным нейропсихологического тестирования: гиппокампальные нарушения памяти, нарушение номинативной функции речи. На основе полученных данных составлена шкала, позволяющая прогнозировать скорость прогрессирования деменции при болезни Паркинсона.

Анализ факторов, влияющих на смертность пациентов

За время исследования умерло 14 пациентов, средний возраст пациентов составил $74,6 \pm 5,7$ лет, из них 11 мужчин (78,6 %) и 3 женщины (21,4 %). Длительность БП у этих пациентов — $5,9 \pm 2,2$ лет. Возраст дебюта БП — $68,7 \pm 6,2$ года, длительность деменции $2,7 \pm 1,4$ года, возраст дебюта деменции $72,0 \pm 5,9$ лет.

Смертность ассоциировалась с большей тяжестью деменции (по данным Клинической рейтинговой шкалы деменции), а также большей выраженностью нейродинамических нарушений, по данным ТМТ часть А.

Наиболее частыми причинами смерти пациентов были: острая коронарная недостаточность, восходящая инфекция мочевыводящих путей с развитием острой почечной недостаточности, пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности (табл. 4). При этом у пациентов 1 группы острая сердечная недостаточность была более частой причиной смерти, чем у пациентов других групп,

именно у этих пациентов было достоверно больше сосудистых факторов риска ($p = 0,018$).

ВЫВОДЫ

1. Деменция при болезни Паркинсона гетерогенна, выраженные когнитивные нарушения, нейродинамические расстройства ухудшают прогноз и снижают продолжительность жизни пациентов.
2. Предикторы быстрого прогрессирования деменции при болезни Паркинсона: малый временной интервал (от 1 до 6,5 лет) от появления моторных проявлений до развития деменции, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона, гиппокампальные нарушения памяти, нарушение номинативной функции речи, выраженная импульсивность.
3. Почти в половине (40 %) случаев деменция при болезни Паркинсона клинически неотличима от когнитивных нарушений при деменции с тельцами Леви. В этой группе пациентов выраженность деменции взаимосвязана с тяжестью моторных проявлений. Этот тип деменции, вероятно, связан с развитием нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона.
4. У трети пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией отмечается лобно-подкорковая деменция, выраженность которой коррелирует с тяжестью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; эта деменция развивается при сочетании болезни Паркинсона и сосудистых когнитивных расстройств, которые потенцируют ее развитие. У части (16 %) пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией формируются типичные гиппокампальные нарушения памяти. Около 10 % пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией имеют черты лобно-височной дегенерации.
5. Двигательный дефект при болезни Паркинсона взаимосвязан с типом когнитивных расстройств. При смешанной форме болезни Паркинсона преобладают регуляторные нарушения, при акинетико-ригидной форме — нарушения номинативной функции речи и первичные нарушения памяти.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимальной тактики ведения пациентов с БП необходимо проводить оценку когнитивных функций на всех стадиях болезни.

2. Для диагностики деменции и ее типа при болезни Паркинсона набор нейропсихологических тестов должен включать:

- количественную шкалу для оценки тяжести деменции;
- шкалы, исследующие регуляторные функции (Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery);
- шкалы, оценивающие скорость психических процессов (Trail Making Test, часть А);
- шкалы, оценивающие зрительно-пространственные функции (Тест рисования часов, субтест MMSE «Копирование двух пересекающихся пятиугольников»);
- шкалы для оценки памяти: вербальная память (тест «5 слов», зрительная память — «Запоминание и узнавание зрительного материала»);
- шкалы для оценки речи (субтест FAB «Направленные категориальные и литеральные ассоциации»).

3. Учитывая потенцирующее действие сосудистых факторов риска на развитие деменции при болезни Паркинсона, необходимо проводить оценку сосудистых факторов риска и их своевременную коррекцию.

4. Для выбора тактики лечения рекомендовано использовать разработанный в диссертации опросник, позволяющий прогнозировать скорость прогрессирования деменции при болезни Паркинсона (табл. 2).

Таблица 2.

Опросник для прогноза темпа прогрессирования деменции при болезни Паркинсона

1. Временной интервал от появления моторных проявлений болезни Паркинсона до развития деменции:	
менее 6,5 лет	2 балла
от 6,5 лет до 10 лет	1 балл
более 10 лет	0 баллов

2. Форма болезни Паркинсона:	
акинетико-ригидная	2 балла
смешанная	1 балл
преимущественно дрожательная	0 баллов
3. В тесте «5 слов»:	
нарушение отсроченного воспроизведения слов, которое не улучшается после введения семантической подсказки	2 балла
воспроизведение улучшается, но пациент не воспроизводит 5 слов	1 балл
пациент после подсказки воспроизводит все 5 слов	0 баллов
4. В тесте «Направленные категориальные и литеральные ассоциации» меньшее количество категориальных ассоциаций, чем литеральных	1 балл
5. Нарушение запоминания предложения	1 балл

От 0 до 4 баллов — медленное прогрессирование деменции (до 1 балла по MMSE за 18 месяцев).

От 5 до 8 баллов — быстрое прогрессирование деменции ($4,4 \pm 3,4$ балла в по MMSE за 18 месяцев).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Трофимова Н. В.** Гетерогенность деменции при болезни Паркинсона / **Трофимова Н. В.**, Преображенская И. С., Яхно Н. Н. // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 4 (44) — приложение № 2. — С. 99–100.
2. **Трофимова Н. В.** Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколин — фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения / **Трофимова Н. В.**, Преображенская И. С. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** — 2015. — 7(4). — С. 65–70.
3. **Трофимова Н. В.** Гетерогенность деменции при болезни Паркинсона / **Трофимова Н. В.**, Преображенская И. С. // **Фарматека.** — 2016. — 13. — С. 74–81.

4. **Трофимова Н. В.** Диагностика и лечение болезни Альцгеймера/ Науменко А. А., Громова Д. О., **Трофимова Н. В.**, Преображенская И. С. // **Неврология, психиатрия, психосоматика.** — 2016. — 8(4). — С. 91–97.
5. **Трофимова Н. В.** Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями / Преображенская И. С., Науменко А. А., **Трофимова Н. В.** // **Доктор.ру. Неврология, психиатрия.** — 2016. — 4 (121). — С. 30–38.
6. **Трофимова Н. В.** Деменция при болезни Паркинсона / Трофимова Н. В., Преображенская И. С., Быканова М. А.// **Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.** — 2017. — 5. — С. 58-67.
7. **Трофимова Н. В.** Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра помощи больным паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией в Ярославле и Ярославской области/ Курапин Е.В., Быканова М.А., **Трофимова Н.В.**/ **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** — 2018. — 12(2) -с.12–21.
8. **N. V. Trofimova.** Heterogeneity of dementia associated with Parkinson's disease /N. V. Trofimova, I. S. Preobragenskaya // **European Journal of Neurology.** —2014. — 21(Suppl 1) — 388-713 —P. 638. Joint Congress of European Neurology (Istanbul, Turkey), Poster Session: Ageing and dementia 2.
9. **Trofimova N. V.** Heterogeneity of dementia associated with Parkinson's disease / Trofimova N. V Preobragenskaya I. S. // **European Journal of Neurology.** — 2016. — 23 (Suppl 1) — 388-713 —P. 781. 2nd Congress of the European Academy of Neurology (EAN) (Copenhagen, Denmark), Poster Session: Ageing and dementia

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА — болезнь Альцгеймера;
 БП — болезнь Паркинсона;
 БПД — болезнь Паркинсона с деменцией;
 ДТЛ — болезнь диффузных телец Леви;
 КТ — компьютерная томография;
 КРШД — Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating Scale);
 КШОПС — Краткая шкала исследования психического статуса (Mini Mental State Examination);
 МРТ — магнитно-резонансная томография;
 НПТ — нейропсихологическое тестирование;

ОВ — отсроченное воспроизведение;
 ОВП — отсроченное воспроизведение с подсказкой;
 СФР — сосудистые факторы риска;
 ТМТ — Trail Making Test;
 УШОБП — Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона;
 FAB — Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery);
 NMDA — N-Methyl-D-Aspartate-рецепторы;
 NPI — нейропсихиатрический опросник.