

# Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона

*Жукова И.А., Жукова Н.Г.*

## Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease

*Zhukova I.A., Zhukova N.G.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Жукова И.А., Жукова Н.Г.

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, клинически проявляющееся гипокинезией, дрожанием, ригидностью и поструральной неустойчивостью. Когнитивные расстройства наблюдаются у 88,8% пациентов с БП, при этом умеренные когнитивные нарушения отмечаются у 36,1% и деменция — у 63,9% больных.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, деменция.

Parkinson's disease (PD) is a progressing neurodegenerative disorder is exhibits clinically by bradykinesia, tremor, rigidity, and postural instability. Cognitive impairment were observed in 88,8% patients: mild cognitive impairment in 36,1% and dementia — in 63,9% patients.

**Key words:** Parkinson's disease, cognitive impairment, dementia.

УДК 616.858:616.89-008.45/48

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, избирательно поражающее нейроны черной субстанции и обусловленное недостаточностью дофамина [2, 6].

Двигательные нарушения (замедленность движений, тремор и поструральная неустойчивость) являются ведущим клиническим синдромом заболевания. Однако одним из наиболее тяжелых проявлений БП выступают когнитивные нарушения (КН), которые часто выходят на первый план в клинической картине заболевания и становятся главной причиной дезадаптации больных.

Согласно популяционным исследованиям, деменция отмечается у 20—40% пациентов с БП [8]. Риск развития тяжелых КН увеличивается при значительной длительности патологии. В последние годы все больше работ посвящается изучению КН при болезни Паркинсона [7, 15]. По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность деменции достигает 80% случаев [1, 3]. Так, С.С. Janvin и соавт. при 4-летнем наблюдении установили, что у пациентов старше 70 лет с тяжелыми двигательными расстройствами почти в 10

раз выше риск развития деменции, чем у более молодых с менее выраженными двигательными нарушениями [15]. Обсуждается роль таких факторов, как длительность болезни, форма заболевания, наличие аффективных и психотических расстройств, уровень образования, пол [4, 9].

Когнитивные нарушения представляют собой серьезную социальную проблему, оказывая влияние на качество жизни пациентов и их родственников, а также являясь одной из причин ограничения трудоспособности у пациентов с БП. Несмотря на значимость познавательных расстройств при болезни Паркинсона, они изучены лишь в небольшой степени. Данные литературы не дают полного представления о том, какие факторы влияют на выраженность и степень прогрессирования когнитивного дефицита при БП, в связи с чем очевидна необходимость всесторонней оценки нейропсихологических изменений. Выявление факторов прогрессирования когнитивных расстройств при болезни Паркинсона позволит проводить своевременную и адекватную терапию пациентам с высоким риском развития деменции.

Цель исследования — изучить характер и степень выраженности когнитивных нарушений у пациентов с

болезнью Паркинсона в зависимости от формы и стадии заболевания, возраста дебюта и длительности патологии.

## Материал и методы

Исследование выполнено на базе кафедры неврологии и нейрохирургии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) (г. Томск). В 2006—2009 гг. обследовано 395 человек, находившихся на стационарном и (или) амбулаторном лечении в неврологической клинике СибГМУ, из них 249 (63,0%) женщин и 146 (37,0%) мужчин.

Под наблюдением находилось 287 пациентов с БП, которые получали стандартную специфическую противопаркинсоническую фармакотерапию. Возраст пациентов варьировал от 41 до 85 лет, средний возраст составил  $(66,4 \pm 9,0)$  года.

Диагноз устанавливали согласно общепринятой Международной классификации болезней [5]. Верификацию диагноза БП осуществляли в соответствии с международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [13].

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины от 40 до 85 лет; наличие подтвержденной БП I—IV стадии по Хену и Яру включительно; возможность самостоятельного передвижения пациента или с помощью посторонних; добровольное письменное информированное согласие пациента или его родственника выполнять процедуры на всем протяжении исследования.

Группу сравнения составили 108 пациентов (33 (30,6%) мужчины и 75 (69,4%) женщин) с диагнозом «хроническая ишемия мозга I—III стадии на фоне атеросклероза и гипертонической болезни с рассеянной неврологической симптоматикой без симптомов паркинсонизма» [5]. Возраст вошедших в исследование пациентов варьировал от 40 до 85 лет включительно (средний возраст  $(64,9 \pm 11,5)$  года).

Критерии включения в группу сравнения: мужчины и женщины от 40 до 85 лет; наличие подтвержденной хронической ишемии мозга (ХИМ) I—III стадии; возможность самостоятельного передвижения пациента или с помощью посторонних; добровольное письменное информированное согласие пациента выполнять процедуры исследования на всем его протяжении.

Критерии исключения для обеих групп: невозможность самостоятельного передвижения или с помощью посторонних; делирий, амнезия; шизофрения или шизоаффективные расстройства; сопутствующая патология в стадии обострения; нежелание пациента или его родственника принять участие в исследовании.

Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)) [11]. Степень двигательных расстройств (гипокинезия, ригидность и тремор покоя) определяли по III разделу шкалы UPDRS, посвященному двигательным нарушениям. Стадию заболевания оценивали по шкале Хена и Яра [14].

Когнитивный статус оценивали с помощью шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [12], батареи исследования лобных функций (Frontal Assessment Battery (FAB)) [10], теста рисования часов (Clock Drawing Test (CDT)) [16].

Аффективные нарушения выявляли с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) [17, 18].

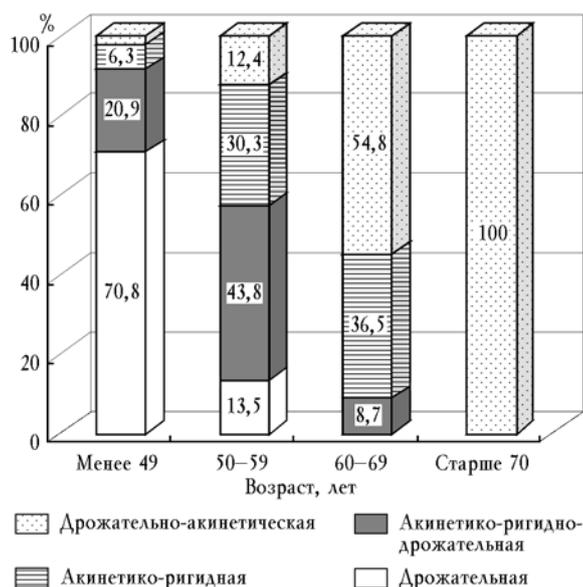
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows. Проверку на нормальность распределения количественных данных осуществляли по критерию согласия Колмогорова—Смирнова. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана  $Me$  и интерквартильный размах (в виде 25-го и 75-го перцентилей,  $Q_1—Q_3$ ) — для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение  $M$  и стандартное отклонение  $\sigma$  — для нормально распределенных данных. Для анализа нормально распределенных количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли  $t$ -критерий Стьюдента, при сравнении трех и более выборок — дисперсионный анализ. Для анализа количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, при сравнении двух независимых выборок применяли  $U$ -критерий Манна—Уитни, при сравнении трех и более выборок —  $H$ -критерий Краскала—Уоллиса. Для всех видов статистического анализа различия считали статистиче-

ски значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В когорте больных (287 человек), включенных в исследование, выявлено незначительное преобладание лиц женского пола (59,1%). Среди всех пациентов достоверно чаще регистрировали смешанные формы БП (84,0%) и умеренный темп прогрессирования болезни (51,2%). Отмечено наибольшее число лиц двух возрастных групп: 60—69 лет (37,7%) и 70—79 лет (39,5%).

Возраст дебюта БП варьировал в пределах от 36 до 82 лет и составил в среднем ( $58,3 \pm 8,9$ ) года. Начало заболевания наблюдали чаще в возрасте 60—69 лет (40,5%). При этом для дрожательной формы БП характерно более раннее начало болезни (до 49 лет). При дебюте болезни в возрасте 60 лет и старше несколько чаще фиксировали быстрый темп прогрессирования БП, в 50—59 лет — медленный ( $p < 0,05$ ) (рисунки).



Распределение пациентов с БП в зависимости от клинической формы и возраста дебюта ( $p < 0,05$ )

Средняя длительность БП составила ( $8,7 \pm 4,9$ ) года.

Среди основных клинических симптомов болезни бради- и гипокинезию регистрировали в 93,9% случаев, нарушение походки — в 93,0%, постуральную не-

устойчивость — в 57,2%. Тремор покоя у обследованных пациентов был более выражен в руках (64,2%), чем в ногах (40,3%). Ригидность выявляли в 43,7% случаев без существенной разницы в руках и ногах (57,5 и 51,4% случаев соответственно).

Среди аффективных расстройств при БП одним из наиболее частых считается депрессивный синдром. Известно, что депрессия может маскировать псевдодеменцию [18]. В связи с этим предварительный анализ тревожно-депрессивных проявлений при помощи госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии пациентов с БП и хронической ишемией мозга позволил исключить из наблюдения больных с клинически выраженными депрессивными проявлениями (11 баллов и выше).

Анализ результатов аффективных расстройств у всех вошедших в исследование пациентов показал, что уровень депрессии по шкале HADS при БП был статистически выше, чем при ХИМ ( $p < 0,0001$ ). Среди больных с БП в 1,6 раза чаще регистрировали субклинически выраженную депрессию (22,6%) и в 1,5 раза — клинически выраженную депрессию (25,1%) по сравнению с пациентами с ХИМ I—III стадии без признаков паркинсонизма (13,9 и 16,7% соответственно;  $p < 0,0001$ ). Лиц без депрессии в группе с БП было в 1,3 раза меньше, чем в группе с ХИМ. Степень выраженности и частота встречаемости тревоги не отличались в обеих анализируемых группах (таблица).

Результаты тестирования по шкале HADS пациентов с болезнью Паркинсона и хронической ишемией мозга, балл

Группа	Тревога			Депрессия		
	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>
Основная (215 человек)	8,0	6,0	11,0	7,0*	4,0	10,0
Контрольная (90 человек)	8,0	6,0	12,0	6,0*	4,0	8,0
<i>p</i>	0,358			0,0001*		

\* Статистически значимые различия  $p < 0,001$ .

Оценивая когнитивную функцию в зависимости от клинической формы болезни, были выявлены статистически значимые отличия между группами при сравнении дрожательной и смешанных форм. Так, при дрожательной форме зарегистрировали наиболее высокие показатели познавательных функций по всем проводимым шкалам и зафиксировали наибольшее число (45,8%) пациентов без КН ( $p < 0,0001$ ). При

смешанных формах БП наблюдали наиболее низкие результаты нейропсихологического тестирования ( $p < 0,0001$ ).

Анализ когнитивных нарушений в зависимости от стадии БП по Хену и Яру показал статистически значимые отличия средних значений результатов тестов FAB и CDT при I стадии в сравнении с другими. Так, по шкале FAB максимальный средний показатель наблюдали у пациентов с I стадией БП —  $(15,6 \pm 2,6)$  балла и минимальный — с IV стадией  $(13,0 \pm 4,1)$ . Подобную тенденцию установили также при выполнении теста рисования часов, где наибольший результат отмечен при I стадии болезни —  $(8,8 \pm 1,7)$  балла, а наименьший — при IV стадии  $(5,9 \pm 2,6)$ .

Анализ когнитивных расстройств при БП в зависимости от темпа прогрессирования патологии выявил, что дебют заболевания у пациентов с быстрым темпом прогрессирования регистрировали в более позднем возрасте ( $64,6 \pm 5,6$  года;  $p < 0,0001$ ). Результаты нейропсихологического тестирования по шкале MMSE были ниже при быстром течении болезни (21,5 балла), а самые высокие показатели наблюдали при умеренном темпе прогрессирования (24,0 балла). При оценке лобной дисфункции по шкале FAB выявлены статистически значимые отличия между группами с различным темпом прогрессирования, наиболее низкие показатели наблюдали при быстром темпе прогрессирования — 10,5 балла.

Оценка когнитивного статуса в зависимости от возраста дебюта заболевания выявила, что по шкале MMSE наиболее низкие результаты в подгруппе с дебютом болезни в 60 лет и старше, тогда как пациенты с началом болезни до 49 лет имели более высокие результаты тестирования — 23,0 и 25,0 балла соответственно ( $p < 0,0001$ ). По шкале FAB средние результаты для лиц с дебютом БП до 49 лет составили 15,5 балла, 50—59 лет — 14,5 и в 60 лет и старше — 13,0 балла ( $p < 0,0001$ ), что указывает на когнитивные расстройства лобного типа. Исследование когнитивной функции с помощью теста CDT показало, что пациенты с возрастом начала болезни в 60 лет и старше справлялись с заданием хуже и имели более низкий средний балл — 7,0 ( $p < 0,0001$ ).

Степень выраженности КН при БП существенно отличается от подобных расстройств при других неврологических заболеваниях. Проведено сравнительное

исследование КН у пациентов с БП и хронической ишемией мозга. Оказалось, что познавательные расстройства по шкале MMSE регистрировали в 2 раза чаще в группе с БП, чем с ХИМ (88,8 и 44,4% соответственно).

Подобную тенденцию наблюдали и при оценке показателей лобной дисфункции по шкале FAB, по которой КН у пациентов основной группы регистрировали в 64,7% случаев, контрольной — в 21,1%. Оценка конструктивного праксиса по тесту CDT выявила расстройства у 79,5% пациентов с БП и у 31,1% — с хронической ишемией мозга.

### Заключение

В клинической картине БП преобладают смешанные формы заболевания (82,3%), умеренный темп прогрессирования болезни (51,2%). Дебют БП наиболее часто (40,5%) встречается в возрасте 60—69 лет.

Когнитивные расстройства наблюдали у 88,8% пациентов с БП, при этом умеренные КН имелись у 36,1% и деменция — у 63,9% больных. При БП преобладают дисрегуляторные и нейродинамические расстройства, нарушения зрительно-пространственных функций и номинативной функции речи.

Пациентам с БП необходимо проводить комплексное нейропсихологическое исследование для раннего выявления у них КН и группы риска с неизбежным прогрессированием когнитивных нарушений и дальнейшим формированием деменции для своевременного начала их коррекции.

Для объективизации КН у больных с БП рекомендуется использовать такие нейропсихологические шкалы, как краткая шкала оценки психического статуса, батарея лобных тестов и тест рисования часов.

В алгоритм обследования пациентов с БП необходимо включить определение аффективного статуса для исключения псевдодеменции.

### Литература

1. *Артемов Д.В.* Возрастные аспекты болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 23 с.
2. *Гусев Е.И., Гехт А.Б., Павлов Н.А., Попов Г.Р.* Болезнь Паркинсона: фармакоэкономические аспекты // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам I Национального конгресса.* М., 2008. С. 170—172.
3. *Дамулин И.В.* Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецеп-

- торов акатинол мемантин // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9, № 25. С. 1178—1182.
4. *Захаров В.В.* Деменция при болезни Паркинсона // Невролог. журн. 2006. Т. 11, прил. № 1. С. 13—18.
5. *МКБ-10.* Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Женева, 1995. Т. 1, ч. 1. 698 с.
6. *Шток В.Н. и др.* Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
7. *Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Невролог. журн. 2006. Т. 11, прил. 1. С. 4—12.
8. *Aarsland D., Zuccati J., Brayne C.* A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2005. V. 20. P. 1255—1263.
9. *Buter T., Aarsland D.* Long-term prevalence of dementia in Parkinson's disease. A 12-year prospective study // *Neurodegenerative Dis.* 2007. V. 4, suppl. 1. 119 p.
10. *Dubois B., Pillon B., Sternic N.* Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease // *Neurology.* 1990. V. 40. P. 1238—1241.
11. *Fahn S., Elton R.L.* Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // *Recent developments in Parkinson's disease* / eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne, A. Lieberman. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987. P. 153—163.
12. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State — A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* 1975. V. 12. P. 189—198.
13. *Hobson P., Meara J.* Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom // *Mov. Disord.* 2004. V. 19. P. 1043—1049.
14. *Hoehn M., Jahr M.D.* Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology.* 1967. V. 17. P. 427—442.
15. *Janvin C.C., Aarsland D., Larsen J.P.* Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2005. V. 18. P. 149—154.
16. *Manos P.J.* 10-Point Clock Test Screens for Cognitive Impairment in Clinic and Hospital Settings // *Psychiatric Times.* 1998. V. 15, № 10. P.
17. *Wade D.T.* Stroke: rehabilitation and long-term care // *Lancet.* 1992. V. 339. P. 791—793.
18. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale // *Acta psychiatrica Scandinavica.* 1983. V. 67, № 6. P. 361—370.

Поступила в редакцию 03.03.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

#### Сведения об авторах

**И.А. Жукова** — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Н.Г. Жукова** — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Жукова Ирина Александровна**, тел. 8-913-800-62-96, e-mail: irzhukova@rambler.ru