

# Предикторы развития когнитивных и аффективных нарушений при болезни Паркинсона\*

Е.А. Ляшенко, О.А. Ганькина, Л.Г. Иванова, О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста. Рассмотрены аффективные нарушения при БП, особенности клинической картины депрессии при БП, когнитивные нарушения. Приведены результаты исследований эффективности различных антидепрессантов при БП. Приведены схемы лечения когнитивных нарушений при БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, паркинсонизм, когнитивные нарушения, депрессия, леводопа.

**Б**олезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции в связи с накоплением в них белка  $\alpha$ -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется двигательными нарушениями (дрожанием, замедленностью движений, повышением тонуса мышц, неустойчивостью при ходьбе), а также широким спектром психических нарушений (аффективные, когнитивные нарушения, расстройства сна и др.) [1].

БП — одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста. В возрасте до 50 лет БП встречается относительно редко (примерно в 10 % случаев), но с возрастом показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1 %, а среди лиц старше 80 лет — 4 % [2, 3]. Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100 тыс. населения, заболеваемость — от 12 до 20 случаев на 100 тыс. населения в год [4].

В проведенном в Солнечногорском районе Московской области популяционном исследовании расчетная распространенность БП составила 139,9 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 16,3 случая на 100 тыс. населения в год [5].

Болезнь Паркинсона проявляется характерными двигательными нарушениями в виде сочетания гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью [6]. Немоторные симптомы также являются обязательной составляющей клинической картины БП. Они включают в себя нарушение обоняния,

диссомнии, вегетативные, аффективные, психические и когнитивные нарушения [7]. Немоторные симптомы болезни могут наблюдаться задолго до развития двигательных нарушений, а также отягощать состояние больного [8, 9]. Кроме того, немоторные нарушения оказывают крайне неблагоприятное влияние на общее состояние больных, тогда как лечение этих расстройств способно существенно улучшить качество их жизни [10].

Зачастую именно наличие когнитивных и аффективных нарушений определяет тяжесть состояния больного, снижает приверженность к лечению, усугубляет зависимость больного от ухаживающих лиц. Так, депрессия и нарушения памяти являются одними из основных факторов, определяющих качество жизни больных с БП. Депрессия и расстройства памяти той или иной степени выраженности определяются у половины больных с БП [11, 12]. Нередко они доминируют в клинической картине заболевания, значимо влияют на качество и продолжительность жизни пациентов с БП [13].

*Аффективные нарушения* при БП представлены депрессией, апатией, тревожностью, навязчивыми состояниями. Обычно более выраженные аффективные нарушения наблюдаются в течение первых трех лет болезни, затем происходит адаптация к заболеванию и личностная переработка ситуации со снижением психоэмоциональной реакции на болезнь.

По данным различных авторов, обследовавших разнородные выборки больных с БП, депрессия встречается в 4–90 % случаев, в среднем — у 40–50 % больных [14, 15]. Риск развития депрессии у пациентов с БП примерно в 2 раза выше, чем у здоровых лиц того же возраста и пола. Выраженность депрессивной симпто-

\* Работа выполняется при финансовой поддержке РГНФ, проект «Предикторы когнитивных и аффективных нарушений при болезни Паркинсона» № 14-36-01229 а2.



матики широко варьирует. У большинства больных она бывает легкой или умеренной, и лишь у сравнительно небольшой части больных (4–22 %) – выраженной [16].

В отечественном исследовании было показано, что клинически значимая депрессия выявляется у 46 % больных с БП. Причем у 29 из 46 больных симптомы депрессии были легкими (соответствовали критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода легкой степени), у 14 больных – умеренными (соответствовали критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода средней степени), у 3 больных – выраженными (соответствовали критериям МКБ-10 для тяжелого депрессивного эпизода) [17].

По данным ряда исследований, около 50 % пациентов с БП имеют депрессивный эпизод в анамнезе, что доказывает наличие патогенетической связи между этими двумя заболеваниями. Однако есть и исследования, говорящие о том, что депрессия может явиться фактором риска развития БП [18, 19]. Несколько ретроспективных контролируемых исследований показали, что БП в продромальном периоде характеризуется повышением частоты различных расстройств настроения [20].

Исследование А.Ф. Leentjens и др. [21] показало, что среди пациентов с диагнозом БП 9,2 % имеют диагноз депрессии в анамнезе по сравнению с 4 % в обычной популяции. Эти данные и данные других подобных исследований подтверждают гипотезу о том, что БП и депрессия имеют общую патофизиологическую основу.

Депрессия при БП имеет сложный генез. Она связана с психологической реакцией на прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, с неизбежностью изменений во взаимоотношениях с близкими, неблагоприятными социально-экономическими перспективами, а также с преморбидными особенностями личности [22]. По данным S. Starkstein и соавт. [23], максимальная частота депрессии отмечается у больных с I стадией по Хен-Яру, затем она снижается при II стадии, вновь повышается при III–IV стадии и, наконец, уменьшается у больных с V стадией. В другом своем исследовании S. Starkstein и соавт. [24] выявили прямую зависимость тяжести депрессивного синдрома от выраженности моторных проявлений. И все же депрессия у больных БП развивается чаще, чем у лиц с параплегией или ортопедическими заболеваниями, имеющими ту же степень инвалидизации, что указывает на роль церебральных механизмов, связанных с развитием самого заболевания [16].

Одной из особенностей клинической картины депрессии при болезни Паркинсона является наличие тревоги, она наблюдается в среднем в 40 % случаев. Тревожные расстройства при БП могут проявляться общей тревожностью, паническими атаками, социофобией, обсессивно-компульсивными расстройствами. Панические атаки встречаются у 24 % больных БП, они проявляются различными пароксизмальными соматическими, вегетативными и психическими симптомами. Тревога при БП также связана с нарушением синтеза

нейромедиаторов – норэпинефрина, серотонина, дофамина, GABA [25].

Симптомы апатии, характеризующиеся притуплением аффекта, эмоциональной безучастностью, утратой интереса к происходящему, снижением инициативы, аспонтанностью, возникают почти у 40 % больных с БП. Апатия может сопровождать депрессию, но у 12–15 % больных возникает в отсутствие явной депрессивной симптоматики – как самостоятельный синдром [26]. Дифференциальная диагностика апатии и депрессии трудна, но имеет важное клиническое значение. Апатия обычно резистентна к антидепрессантам, но может реагировать на другие группы медикаментозных препаратов. В отличие от депрессии, апатии не свойственны тревожный или тоскливый аффект, ангедония, самобичевание, чувство вины, беспомощности, пессимизм. Апатия в большей степени, чем депрессия, связана с когнитивным дефектом, особенно с дефицитом регуляторных функций, отражающих деятельность лобных долей [27]. Таким образом, апатия может быть одним из признаков легких когнитивных нарушений наряду с такими нейродинамическими нарушениями, как замедленность, аспонтанность, снижение внимания и работоспособности. Высокие оценки по шкале апатии ассоциируются со сниженной повседневной активностью, специфическим когнитивным дефектом и повышенной нагрузкой на членов семьи больного [28].

По данным последних исследований, предикторами развития аффективных нарушений могут служить тяжесть двигательного дефекта и уровень образования. Было показано, что пациенты с более грубым моторным дефицитом и с более низким уровнем образования достоверно чаще страдают от депрессии и других аффективных расстройств [29].

Депрессия при БП часто не диагностируется. Это объясняется не только низкой настороженностью врачей в отношении депрессии при БП, но и некоторыми общими симптомами, характерными для депрессивного синдрома и БП. Уменьшение психомоторной активности, повышенная утомляемость, снижение аппетита, снижение либидо, гипомимия, гипофония, нарушение внимания, расстройство сна – все эти симптомы затрудняют правильную диагностику. Для диагностики депрессии при БП необходимо использование целенаправленного внимательного расспроса и специальных шкал (шкалы депрессии Гамильтона, Бека, гериатрической шкалы депрессии, госпитальной шкалы тревоги и депрессии и др.).

Своевременная диагностика и лечение аффективных расстройств при БП способствует улучшению качества жизни больного и ухаживающих за ним лиц. Лечение депрессии при БП прежде всего должно предусматривать адекватную противопаркинсоническую терапию для оптимального контроля основных двигательных нарушений (гипокинезии, ригидности, тремора и постуральной нестабильности). Некоторые противопаркинсонические препараты сами по себе обладают



антидепрессивным эффектом (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО типа В).

Исследования эффективности различных антидепрессантов при болезни Паркинсона показывают, что наиболее сбалансированным действием в том, что касается эффекта и переносимости, обладают препараты из группы трициклических антидепрессантов, затем следует прамипексол и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают наименьшим эффектом [30]. Однако у ряда больных трициклические антидепрессанты могут вызывать такие побочные эффекты, как усугубление когнитивных нарушений, провоцирование психотических расстройств, ортостатической гипотензии, дневной сонливости. Стоит отметить, что исследований эффективности различных антидепрессантов при БП проведено недостаточно.

Для лечения тревоги применяется психотерапия, СИОЗС, короткие курсы бензодиазепинов (например, алпразолама или клоназепама). Следует учитывать, что при применении бензодиазепинов повышается риск падений, могут усугубляться когнитивные и вегетативные расстройства, а также нарушения сна. Апатия относительно резистентна к существующим психофармакологическим воздействиям. Некоторую пользу могут принести ингибиторы холинэстеразы (например, галантамин или ривастигмин).

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона также являются одним из весомых факторов, влияющих на социальную адаптацию, повседневную активность и качество жизни больных и ухаживающих за ними лиц, на комплаентность больного, а следовательно, и на эффективную коррекцию противопаркинсонической терапии.

По данным различных исследований, деменция при БП встречается в 24–31 % случаев заболевания, а распространенность умеренного когнитивного расстройства (УКР) составляет от 18 до 40 % [31].

При наличии когнитивных расстройств у больных с БП наряду с выраженными нейродинамическими нарушениями присутствуют регуляторные расстройства, отражающие дисфункцию лобных долей. Соответственно, у них нарушается выполнение даже тех тестов, которые не ограничивают больного по времени. Мышление и интеллект остаются относительно сохранными, однако способность к решению сложных задач может снижаться из-за ограничения ресурсов внимания, которое препятствует удержанию в памяти условий задачи и промежуточных действий. Наряду с нарушениями внимания, у некоторых пациентов может наблюдаться ослабление памяти, которое чаще всего характеризуется ограничением способности запоминать и воспроизводить вербальную и зрительную информацию с сохранением запомненной ранее информации и хорошей реакцией на семантические подсказки. В отличие от умеренных когнитивных нарушений предоставление подсказок или алгоритма

действий при деменции в значительно меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов [32]. Характерны также зрительно-пространственные нарушения в виде ограничения способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры, определять дистанцию и т.д. [25].

С когнитивными нарушениями могут быть связаны поведенческие проблемы (психозы, агрессивность, негативизм). Психотические нарушения служат неблагоприятным прогностическим признаком — они ассоциируются с более быстрым темпом когнитивного снижения, утратой бытовой независимости и перспективой вынужденного помещения пациента в психоневрологический стационар или интернат, более ранним летальным исходом. Появление психотических нарушений ограничивает возможности противопаркинсонической терапии, снижает ее эффективность, вызывает более быстрое ограничение мобильности, что также сопряжено с повышением уровня смертности (независимо от длительности заболевания) [33].

В последних исследованиях показано, что наличие умеренного когнитивного расстройства является серьезным предиктором развития деменции у больных с БП [34]. Развитие деменции при БП связано не только с усугублением регуляторных и нейродинамических нарушений, но и с присоединяющимся нарушением исполнительных функций, которые выявляются в тестах на память, речь, праксис, мышление.

Кроме того, в качестве предиктора развития деменции при БП рассматривается особый вид нарушений сна, характерный для ряда нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением белка альфа-синуклеина. Расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) — это парасомния, которая проявляется яркими, устрашающими сновидениями, сопровождающимися простыми или сложными моторными феноменами во время фазы сна с БДГ [35].

По данным различных исследователей, у больных БП с РПБДГ имеется более выраженное снижение когнитивных функций, сильнее выражена дневная сонливость и чаще наблюдаются галлюцинации. При этом наблюдается прямая зависимость между степенью снижения когнитивных функций и увеличением количества эпизодов РПБДГ на полисомнографии (ПСГ) [36]. На сегодняшний день РПБДГ рассматривается как предиктор развития деменции у пациентов с БП [37–39].

В исследовании, проведенном недавно J.В. Anang и соавт. [39], проспективно оценивались несколько потенциальных предикторов деменции при БП. Была обнаружена достоверная связь между ортостатической гипотензией и риском развития деменции. Снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. повышало риск деменции на 80 %. Предыдущие исследования показали, что снижение САД на 12 мм рт. ст. ассоциировано с нормальными когнитивными функциями, на 20 мм рт. ст. — с УКР и на 58 мм рт. ст. — с деменцией [40].



Нарушение цветного зрения утраивало риск развития деменции. Это расстройство связано с дисфункцией задних отделов коры, чем, вероятно, и объясняется столь значимая корреляция, однако точный механизм этой связи неясен.

Также в этом исследовании была показана значимость РПБДГ как предиктора деменции при БП. Почти все обследованные больные (кроме одного), у которых развились когнитивные нарушения к концу исследования, имели расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз на момент начала испытаний.

Кроме того, одним из специфических предикторов развития когнитивных нарушений при БП является наличие мутации в гене глюкоцереброзидазы А (GBA). Мутации в этом гене приводят к развитию болезни Гоше, характеризующейся сплено- и гепатомегалией, анемией, тромбоцитопенией, кровоточивостью, патологией костной и легочной систем, неврологической симптоматикой, проявляющейся в основном в детском возрасте. Риск развития БП при болезни Гоше в 20 раз превышает общепопуляционный. В то же время описан ряд пациентов, у которых начало БП в раннем возрасте (до 50 лет) был ассоциирован с носительством мутаций в гене GBA1. Показано, что риск для больного идиопатической БП быть носителем одного мутантного аллеля гена GBA1 в 5,4 раза выше общепопуляционного.

Поскольку большинство мутаций в глюкоцереброзидазе являются точечными, они приводят к абберрантным нарушениям в белке, перегружая убиквитинпротеасомную систему, нарушая адекватную деградацию накопленных белков, включая альфа-синуклеин, с накоплением которого связано развитие БП.

Исследования показывают, что у пациентов с БП и мутацией в гене GBA когнитивные нарушения возникают в более молодом возрасте по сравнению с больными без этой мутации [41, 42]. В другом исследовании было продемонстрировано, что пациенты с БП и мутацией в гене GBA хуже выполняли тесты на память, им чаще выставлялся клинический диагноз умеренного когнитивного расстройства и деменции по сравнению с больными БП без мутантного гена [43].

При сочетании БП с мутацией в гене GBA процент деменции увеличился до 48 % [44] по сравнению с 24–31 % в общей популяции БП [31]. Более того, среди данной группы больных у 40 % пациентов с когнитивным снижением возраст начала заболевания был моложе 50 лет.

В ряде других исследований [41, 45, 46] также получены данные, что пациенты с БП и мутацией в гене GBA склонны к развитию когнитивных нарушений и деменции в более раннем возрасте. Таким образом, мутация в гене GBA предрасполагает к развитию когнитивных нарушений.

Лечение когнитивных нарушений при БП начинается с коррекции противопаркинсонической терапии: отмена холинолитиков, назначение препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). На стадии УКР улучшение когнитивных и аффектив-

ных функций может быть получено с помощью АДР пирибедила, эффект которого доказан в исследовании Parkinson-CONTROL [47]. В крупном ретроспективном исследовании было показано, что длительный прием амантадина замедляет развитие деменции в среднем на 3,2 года независимо от возраста начала БП [48].

На стадии деменции наиболее обоснованно применение ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ), корригирующих один из основных механизмов патогенеза деменции – дефицит холинергической передачи. Эффективность ривастигмина при БП с деменцией доказана в исследовании EXPRESS [49].

По данным плацебо-контролируемых исследований, благоприятное влияние на психический статус пациентов с деменцией оказывает мемантин, который можно использовать в качестве монотерапии (при непереносимости ИХЭ) либо в комбинации с ИХЭ. Механизм действия мемантина преимущественно связан с модуляцией глутаматергической передачи. Кроме того, как показано в эксперименте, мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного с эксайтотоксическим эффектом, связанного с эксайтотоксическим эффектом, токсическим действием бета-амилоида, митохондриальной дисфункцией, воспалительным процессом [50, 51].

Подводя итог, можно отметить, что аффективные и когнитивные нарушения более выражены на продвинутых стадиях заболевания при усилении моторных симптомов, снижении эффективности медикаментозной терапии. Открытым остается вопрос о взаимном влиянии когнитивных и аффективных нарушений и их дифференциальной диагностике при БП, в том числе на ранних этапах. Зачастую депрессия может маскировать начавшееся когнитивное снижение, а нарушения памяти и внимания трактоваться как апатия и депрессия. Найти способы четкого разграничения указанных нарушений – важная задача, так как только в случае правильной трактовки и диагностики мы сможем предложить пациенту эффективное лечение.

*Список литературы см.: <http://logospress-med.ru/zvrach>*

### **Predictors of cognitive and affective disorders in Parkinson's disease**

*EA Ljashenko, OA Gankin, LG Ivanov, OS Levin*

*Department of Neurology RMAPO, Center of extrapyramidal disorders, Moscow*

Parkinson's Disease (PD) – one of the most common neurological disease of elderly. Examined affective disorders in PD, clinical features of depression in PD, cognitive impairment. The results of studies on the effectiveness of different antidepressants in PD. The schemes of treatment of cognitive impairment in PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, parkinsonism, cognitive impairment, depression, levodopa.

