

УДК 616-071:616-009.3

КОМПЛЕКСНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПСИХОМЕТРИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Яковлева Т.В., Каракулова Ю.В., Демчук Н.Д.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: rector@psma.ru

В сравнительном аспекте изучены когнитивный, эмоциональный статус и нарушения сна у 20 пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона и у 8 человек с дрожательной формой заболевания. Средний возраст составил $61,8 \pm 7,5$ года. Нарушения когнитивных функций и депрессия достоверно больше выражены при акинетико-ригидной форме болезни Паркинсона, тревога - у больных с дрожательной формой заболевания. По данным шкалы сонливости по Epworth, у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания была отмечена умеренная дневная сонливость (средний балл шкалы сонливости по Epworth $9,1 \pm 4,9$), больные с дрожательной формой БП не имели признаков избыточной дневной сонливости (средний балл шкалы сонливости по Epworth $5,7 \pm 5,8$). Наличие когнитивных и аффективных нарушений ухудшает течение заболевания, снижает приверженность к лечению, усугубляет зависимость больного от ухаживающих лиц.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, когнитивный статус, тревога.

COMPLEX COMPARATIVE PSYCHOMETRIC TESTING OF PATIENTS OF PARKINSON' DISEASE

Yakovleva T.V., Karakulova Y.V., Demchuk N.D.

State Educational Establishment of Higher Professional Education «Perm State University of Medicine named after Academician E.A. Vagner» of Ministry of Public Health of Russia, Petropavlovskaya, 26, 614990 Perm, Russia, e-mail: rector@psma.ru

The comparative aspect studied cognitive, emotional state and sleep disorders in 20 patients with akinetic-rigid form of Parkinson's disease and in 8 patients with tremor form of the disease. The mean age was $61,8 \pm 7,5$ years. Cognitive impairment and depression are significantly more expressed in patients of the akinetic-rigid form of Parkinson's disease, but anxiety more expressed in patients with tremor form of the disease. According to the Epworth Sleepiness Scale in patients with akinetic-rigid form of the disease was marked by moderate daytime sleepiness (mean score Sleepiness Scale Epworth $9,1 \pm 4,9$), patients with a trembling PD form showed no signs of excessive daytime sleepiness (mean score Sleepiness Scale Epworth $5,7 \pm 5,8$). The presence of cognitive and affective disorders worsens the disease, reduces the adherence to treatment, exacerbating the patient's dependence on caregivers.

Keywords: Parkinson's disease, depression, cognitive status, anxiety.

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста, связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции в связи с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (тельца Леви) [10]. БП 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; 3].

Наиболее часто отмечается нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, так называемая брадифрения. В последних исследованиях показано, что наличие умеренного когнитивного расстройства является серьезным предиктором развития деменции у больных с БП [1]. 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. При длительном течении заболевания выраженные когнитивные нарушения по типу деменции развиваются у 80% пациентов. Значительная часть вновь диагностированных больных с БП имеют когнитивный дефект, в дальнейшем у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями повышен риск развития деменции. Риск развития когнитивного снижения при БП выше в пожилом возрасте, при длительном течении заболевания, у мужчин, при атипичном моторном фенотипе, наличии некоторых немоторных симптомов, таких как зрительные галлюцинации, апатия, депрессия, нарушения быстрой фазы сна. Когнитивные расстройства усиливают степень дезадаптации и инвалидизации, ухудшают качество жизни, прогноз, затрудняют родственникам уход за больными [2]. Патогенез когнитивных расстройств при БП сложный, связан с дефицитом разнообразных нейротрансмиттеров. Морфологическим субстратом развития когнитивных расстройств при БП является диффузное распространение, особенно в подкорковой области, телец Леви, помимо этого, при аутопсии выявляются изменения, характерные для болезни Альцгеймера [7]. С учётом того что когнитивные нарушения при БП объясняются дефицитом некоторых нейротрансмиттеров, включая ацетилхолин, дофамин, норадреналин, выявлены ассоциации снижения психических функций с генами, кодирующими нейротрофические факторы, КОМТ, микротубулин-ассоциированный тау-протеин, не существует универсального объяснения при описании этиологической основы развития деменции при БП [5; 8; 9].

Депрессия и расстройства памяти той или иной степени выраженности определяются у половины больных с БП [3; 6]. За последние 25 лет проведено большое количество исследований депрессии при БП. Частота большой (тяжёлой) депрессии при БП составляет от 5 до 20%, а малых форм – от 10 до 30% случаев БП [6]. Факторами риска развития депрессии при БП являются женский пол, наличие аффективных расстройств в анамнезе, семейные случаи, раннее начало, атипичный двигательный фенотип, наличие когнитивных нарушений, психоза, тревоги, апатии, утомляемости, инсомнии. Депрессия при БП имеет некоторые особенности: нехарактерны суицидальные попытки (при наличии суицидальных мыслей), высокая степень тревожности, пессимизма, низкая - самообвинений. Развитие депрессии при БП объясняют повреждением подкорковых ядер и префронтальной коры, стриоталамической петли и лимбической системы, стволовых структур, обеспечивающих восходящие активирующие влияния [1; 2; 6]. До 40% пациентов с БП страдают от проявлений тревожности, включая общее тревожное расстройство, панические атаки, социофобию. К настоящему времени не проведено исследований по лечению тревожных

расстройств при БП, хотя антидепрессанты продемонстрировали свою эффективность в этом плане [5]. Риск развития депрессии у пациентов с БП примерно в 2 раза выше, чем у здоровых лиц того же возраста и пола. Выраженность депрессивной симптоматики широко варьирует. У большинства больных она бывает легкой или умеренной, и лишь у сравнительно небольшой части больных (4–22%) – выраженной [3; 6]. Нарушения сна – наиболее частые из немоторных симптомов БП. К ним относятся трудности засыпания, частые просыпания, ночные крампи и болевая дистония, синдром беспокойных ног, спутанность сознания и галлюцинации в ночное время, дневная сонливость. Расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз является одним из частых немоторных проявлений болезни Паркинсона, встречается более чем у 60% пациентов и существенно влияет на качество жизни [4]. Таким образом, немоторные проявления БП требуют более тщательного и комплексного изучения.

Цель исследования – изучить когнитивный, эмоциональный статус, нарушения сна в сравнительном аспекте у пациентов с акинетико-ригидной и дрожательной формой болезни Паркинсона.

Материалы и методы исследования. На базе Пермской краевой клинической больницы обследовано 28 пациентов с болезнью Паркинсона. Среди них было 12 мужчин и 16 женщин, средний возраст составил $61,8 \pm 7,5$ года. Возраст начала заболевания составил $58,2 \pm 4,3$ года, продолжительность - $8,3 \pm 2,9$ года. Среди обследованных пациентов было 16 человек с высшим образованием, со среднеспециальным – 12 человек. Нами проведено сравнительное исследование психометрических показателей у 20 пациентов с акинетико-ригидной и 8 человек с дрожательной формой БП. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: 2-я стадия – 15 человек, 3-я стадия – 13 человек. Тестирование проводилось в утренние часы, через 2 часа после приема противопаркинсонических препаратов. Изучение неврологического статуса пациентов проводили с помощью модифицированной рейтинговой шкалы для болезни Паркинсона и унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений паркинсонизма (УРШОБП). Группу контроля составили 15 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц без клинических проявлений паркинсонизма. Изучены когнитивные функции больных с помощью краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, батареи лобной дисфункции (FAB), теста рисования часов. Степень тревоги и депрессии исследована с помощью шкалы депрессии Бека и теста Спилбергера-Ханина (ситуационная тревожность (СТ) и личностная тревожность (ЛТ)). Характеристика сна изучена с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна и шкалы дневной сонливости по Epworth.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета. Все пациенты давали письменное информированное согласие на исследование (в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 2000 г.).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего (M) и среднего квадратичного отклонения (σ)), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна-Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты и обсуждение. Общий суммарный балл по шкале УРШОБП в группе пациентов с акинетико-ригидной формой БП составил $62,3 \pm 19,4$, с дрожательной – $58,4 \pm 10,72$, что не имело существенной разницы ($p > 0,05$). По данным краткой шкалы MMSE, у 8 (40%) из 20 пациентов с акинетико-ригидной формой БП и у 2 (25%) из 8 пациентов с дрожательной формой были выявлены когнитивные нарушения, среднее значение MMSE $26,8 \pm 1,7$, что значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в группе здоровых лиц ($29,0 \pm 0,9$). При этом нами обнаружены достоверные ($p < 0,05$) различия показателей MMSE у пациентов с дрожательной формой ($28,7 \pm 1,1$) и акинетико-ригидной формой БП ($25,8 \pm 2,4$). При исследовании когнитивных способностей с помощью FAB признаки легкой лобной дисфункции имелись у 10 больных с акинетико-ригидной формой и у 3 пациентов из группы дрожательной формы заболевания. Средний балл $16,1 \pm 1,7$, что достоверно меньше по сравнению с группой контроля ($17,7 \pm 0,57$). Существенно ($p < 0,05$) хуже был средний балл по тесту FAB в группе пациентов с акинетико-ригидной формой ($14,7 \pm 3,7$) относительно дрожательной формы ($16,8 \pm 1,8$). Не справились с тестом рисования часов 6 пациентов с акинетико-ригидной формой БП и 1 больной из группы сравнения. 4 пациентам с акинетико-ригидной формой заболевания после осмотра выявлена деменция легкой степени тяжести.

Тестирование аффективных нарушений выявило следующие закономерности в группах. У пациентов с акинетико-ригидной формой БП с помощью теста Спилбергера-Ханина тревожность была определена как умеренная. Средний балл реактивной тревожности (РТ) составил $35,5 \pm 8,7$, личностной тревоги (ЛТ) – $38,8 \pm 7,9$. При сравнительном анализе получено, что у пациентов с дрожательной формой заболевания была высокая степень тревожности, среднее значение РТ составило $48,2 \pm 11,2$ балла, ЛТ – $49,7 \pm 8,1$ балла, что значимо превышало контрольные показатели ($30,2 \pm 4,6$ и $32,8 \pm 5,5$ балла соответственно) и значения данных шкал у пациентов группы сравнения. У 75% пациентов с БП были отмечены признаки депрессивных расстройств разной степени тяжести, среднее

значение по шкале Бека составило $16,2 \pm 9,4$, что значимо выше контрольных значений ($6,8 \pm 3,6$ балла). У пациентов с дрожательной формой заболевания обнаружена легкая степень депрессивных симптомов (средний балл по шкале Бека $15,8 \pm 4,6$), у пациентов с акинетико-ригидной формой БП была выявлена умеренная депрессия ($20,7 \pm 9,6$).

Исследование сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна показало, что у большинства пациентов с дрожательной формой заболевания сон был нормальный (среднее значение балльной оценки субъективных характеристик сна $23,0 \pm 4,6$), у 2 встречались трудности при засыпании. 90% больных с акинетико-ригидной формой имели нарушения сна (частые ночные пробуждения, тревожные сновидения, раннее пробуждение), среднее значение балльной оценки субъективных характеристик сна $17,0 \pm 4,0$. По данным шкалы сонливости по Ерworth, у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания была отмечена умеренная дневная сонливость (средний балл шкалы сонливости по Ерworth $9,1 \pm 4,9$), больные с дрожательной формой БП не имели признаков избыточной дневной сонливости (средний балл шкалы сонливости по Ерworth $5,7 \pm 5,8$).

Переходя к обсуждению проблемы, нужно отметить, что БП относится к заболеваниям с расстройствами движений, но в то же время характеризуется обширным комплексом немоторных проявлений. Помимо дефицита дофамина вследствие дегенерации нейронов ЧС при БП в патологический процесс вовлечены ядра ствола обонятельные бугорки, гипоталамус, обширные зоны лимбической системы, новой коры, периферические отделы вегетативной нервной системы. Немоторные симптомы влияют на качество жизни, на тяжелых стадиях БП вносят вклад в утрату самостоятельности. Некоторые немоторные симптомы обусловлены нарушением дофаминергической системы и реагируют на лечение препаратами леводопы, другие связаны с патологией холинергических, серотонинергических, норадренергических нейронов.

Нарушения высшей нервной деятельности при БП характеризуются широким спектром, включают расстройства памяти, исполнительных и зрительно-пространственных функций, внимания, речи. Патологическая биохимическая гетерогенность когнитивных расстройств обуславливает клиническое разнообразие и необходимость различных терапевтических подходов. Однако 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 и продолжительность жизни пациентов с БП. 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.

Клиническое значение немоторных проявлений БП можно трактовать по-разному. Во-первых, с их учетом проводятся многочисленные исследования возможности ранней премоторной диагностики БП. Наличие запоров, гипосмии, нарушение сна в фазу быстрых движений глазных яблок, депрессии относят к синдрому повышенного риска БП. С другой стороны, немоторные симптомы могут быть значимыми для качества жизни, прогрессировать и в значительной степени определять инвалидизацию пациентов. Наиболее сильно влияют на качество жизни такие немоторные проявления, как нарушение мочеиспускания, запоры, тошнота, депрессия и тревога, расстройство концентрации внимания, снижение памяти, бессонница и дневная сонливость. Немоторные симптомы, возможно, оказывают больше влияния на состояние здоровья пациентов с БП, чем двигательные [9]. Поэтому появилась необходимость в модификации применявшейся с 80-х годов единой рейтинговой шкалы БП (UPDRS), позволяющей объективно оценивать двигательные расстройства БП. Новая шкала, получившая название MDS-UPDRS, дает возможность оценки основных немоторных проявлений БП: наличия нарушений психики, сна, тревожно-депрессивных, вегетативных расстройств, болей и других сенсорных ощущений, утомляемости, синдрома дофаминовой дисрегуляции. Шкала MDS-UPDRS позволила установить, что при БП наблюдается прогрессирование как немоторных, так и двигательных расстройств при 3-летнем наблюдении, причем немоторные проявления нарастают в меньшей степени. При отсутствии динамики за трехлетний период по шкале MDS-UPDRS не наблюдается дефицита дофамина, выявляемого методом скинтиграфии с дофаминовым транспортером. То есть отсутствие прогрессирования симптомов делает диагноз БП сомнительным. Более того, недавно выполненное 5-летнее проспективное исследование продемонстрировало, что наличие немоторных проявлений при БП значительно увеличивает риск летального исхода [7].

Выводы. Нарушения когнитивных функций и эмоционального статуса у больных с акинетико-ригидной формой БП выражены в большей степени, чем при дрожательной. Нарушения сна (частые ночные пробуждения, тревожные сновидения, раннее пробуждение) и признаки избыточной дневной сонливости также характерны лишь для пациентов с акинетико-ригидной формой БП. Наличие когнитивных и аффективных нарушений ухудшает течение заболевания, снижает приверженность к лечению, усугубляет зависимость больного от ухаживающих лиц.

Список литературы

1. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 233-256.
2. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма : дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. - 503 с.
3. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. – М., 2007. – 19 с.
4. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2015. - № 6. – Вып. 2. – С. 40-43.
5. Торган Т.И. Немоторные симптомы болезни Паркинсона / Т.И. Торган, Т.В. Байдина // Саратовский науч.-мед. журн. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 535-538.
6. Федорова Н.В. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона / Н.В. Федорова, А.В. Мирецкая // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 2. – С. 36-39.
7. De Lau L.M. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival / L.M. de Lau, D. Verbaan, S.M. van Rooden [et al.] // Mov. Disord. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 150-151.
8. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al / Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // Mov. Disord. – 2007. – Vol. 22. – P. 1689-1707.
9. Hinnell C. PROMS-PD Study Group. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? / C. Hinnell, C.S. Hurt, S. Landau [et al.] // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 236-241.
10. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. Et al Consortium on DLB^ Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 1863-1872.

Рецензенты:

Шестаков В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь;

Байдина Т.В., д.м.н., профессор кафедры неврологии имени В.П. Первушина ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.