

Саютина С.Б., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю.

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия*

Изучено состояние когнитивных функций у 100 пациентов с болезнью Паркинсона. При наличии сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии когнитивные нарушения выявлены в 90,3 % случаев, при отсутствии – в 28,6 %. Тяжесть когнитивных нарушений при сочетании болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатии коррелирует с возрастом пациентов, выраженностью двигательных нарушений, длительностью и тяжестью артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, наличием острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, факторы риска

RISK FACTORS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE AND DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

Sayutina S.B., Shprakh V.V., Rozhkova N.Y.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

The aim of the study was to examine the state of cognitive functions in patients with Parkinson's disease combined with the dyscirculatory encephalopathy and identify their risk factors for cognitive impairment. The results of the study showed that the frequency of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease combined with the dyscirculatory encephalopathy was 90.3 %, Parkinson's disease without brain vascular disease – 28.6 %. Patients with concomitant cerebrovascular disease had more severe frontal deficit (mean score on the FAB in the main group – 14.86 ± 2.18 , in the control – 16.93 ± 2.21 ; $p < 0.0001$), which manifested itself in the form of difficulty when performing tests for dynamic movements, simple and complicated reactions of choice, had the worst performance of speech and general mental activity, attention. In order to assess the relationship of certain clinical, social and biological factors with indicators of cognitive functions we conducted Spearman rank correlation analysis. Risk factors for the development of cognitive impairment of Parkinson's disease combined with vascular encephalopathy were age of patients, severity of motor impairment, duration and severity of hypertension, coronary heart disease, and the presence of acute cardiovascular events in history.

Key words: Parkinson's disease, discirculatory encephalopathy, cognitive impairment, risk factors

Одними из наиболее распространённых и социально значимых немоторных проявлений болезни Паркинсона (БП) являются когнитивные нарушения (КН). Расширенное нейропсихологическое исследование позволяет выявить КН у 90–95 % пациентов с БП [2]. Выраженность КН при БП зависит от возраста дебюта и длительности заболевания, уровня образования, тяжести двигательных нарушений, характера проводимой терапии, сосудистых факторов риска [3]. Вклад сердечно-сосудистых факторов в развитие КН при БП оценивается весьма неоднозначно. В исследовании J. Sławek et al. хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) при БП увеличивала тяжесть КН, при этом риск развития деменции коррелировал с объёмом поражения белого вещества мозга и тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Связь между КН при БП и курением, приёмом алкоголя, сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ), гиперхолестеринемией и перенесённым инсультом в ряде исследований была умеренной или отсутствовала [1, 4, 5]. Учитывая пожилой возраст большинства пациентов с БП и высокую частоту у них сердечно-сосудистых факторов риска, большой интерес представляет изучение факторов риска развития когнитивного снижения у пациентов с БП в сочетании с дисцирку-

ляторной энцефалопатией (ДЭ) и возможностей их коррекции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией и выявить у них факторы риска развития когнитивных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 100 пациентов с БП, из них 50 % – мужчины. Основную группу составили 72 человека, страдающих БП в сочетании с ДЭ; средний возраст – $65,39 \pm 9,05$ года. В группу сравнения (контрольная группа) ($n = 28$) были включены пациенты с БП, не имевшие признаков ХИГМ; средний возраст – $56,46 \pm 8,40$ года. Длительность БП в основной группе ($4,82 \pm 2,79$ года) и группе сравнения ($4,93 \pm 3,22$ года) статистически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Верификацию диагноза БП осуществляли в соответствии с международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной

рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS). Стадию заболевания оценивали по шкале Хена и Яра.

Анализ КН проводился с использованием критериев Н.Н. Яхно, МКБ-10 и модифицированных критериев R. Petersen. Нейропсихологическое исследование включало применение шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), батареи исследования лобных функций (Frontal Assessment Battery – FAB), теста рисования часов (Clock Drawing Test – CDT), оценки вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных), пробу Шульте. Аффективные нарушения выявляли с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

С целью верификации ДЭ и исключения симптоматических форм паркинсонизма всем пациентам проводилось магнитно-резонансное исследование головного мозга (магнитно-резонансный томограф «Magnetom Avanto» фирмы SIEMENS (Германия), напряжённость магнитного поля 1,5 Т, диаметр апертуры 60 см). Расчёты проводились с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Параметрические данные представлялись как среднее \pm стандартное отклонение, количественные ненормально распределённые – как медиана и межквартильный размах, бинарные – как доля и доверительный интервал. Для сравнения двух независимых выборок применяли соответственно t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни и критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для изучения степени выраженности связи между признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения когнитивных функций статистически значимо чаще наблюдались у пациентов с БП в сочетании с ДЭ, чем у пациентов без цереброваскулярного заболевания. Частота КН в основной группе составила 90,3 %, в группе сравнения – 28,6 % ($p < 0,0001$). В структуре КН у пациентов с БП в сочетании с ДЭ умеренные КН (УКН) выявлялись чаще (55,5 %), чем лёгкие (ЛКН) (18,1 %) и тяжёлые (ТКН) (16,7 %). При отсутствии ДЭ когнитивные функции большинства пациентов (71,4 %) соответствовали норме. Анализ результатов нейропсихологического исследования когнитивных функций показал, что пациенты основной группы имели статистически значимо худшие результаты по всем диагностическим шкалам. Средний балл MMSE в основной группе составил $25,59 \pm 2,97$, в контрольной – $28,50 \pm 2,06$ ($p < 0,0001$). По данным MMSE, наиболее выраженными были расстройства конструктивного праксиса, счёта, памяти и речи. Пациенты с ДЭ имели более тяжёлый лобный дефицит (средний балл FAB в основной группе – $14,86 \pm 2,18$, в контрольной – $16,93 \pm 2,21$; $p < 0,0001$), что проявлялось в форме затруднений при выполнении проб на динамический праксис, простой и усложнённой реакциях выбора. В основной группе наблюдались

статистически значимо худшие показатели речевой и общей психической активности, внимания.

Исследование по HADS в основной и контрольной группах не выявило статистически значимых отличий по выраженности тревоги ($11,00 \pm 3,95$ и $11,75 \pm 4,57$ соответственно; $p > 0,05$) и депрессии ($11,54 \pm 3,36$ и $11,36 \pm 4,74$ соответственно; $p > 0,05$).

Для уточнения связи отдельных клинических и социально-биологических факторов с суммарными баллами MMSE и FAB был проведён ранговый корреляционный анализ Спирмена (табл. 1).

Таблица 1
Факторы риска когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Показатель	г, балл по MMSE	г, балл по FAB
Возраст	–0,478	–0,408
Возраст дебюта	–0,408	–0,354
Стадия по Хен – Яру	–0,287	–0,238
Быстрое прогрессирование	–0,276	–
Суммарный балл по UPDRS	–0,319	–0,301
Суммарный балл по 1–4 пунктам UPDRS	–0,538	–0,539
Суммарный балл по 5–17 пунктам UPDRS	–0,236	–0,230
Суммарный балл по 18–31 пунктам UPDRS	–0,266	–0,264
Оценка по шкале Шваба и Ингланда	0,331	0,342
Нейрогенные нарушения мочеиспускания	–	–0,235
Высокая эффективность АДР при стартовой терапии	0,276	0,216
Терапия амантадинами	0,248	–
Суточная доза леводопы	–0,244	–0,232
Наличие пирамидной недостаточности	–0,400	–0,383
Острые сердечно-сосудистые события в анамнезе	–0,398	–0,233
Инсульты в анамнезе	–0,297	–
АГ	–0,314	–0,311
АГ, риск 4	–0,413	–0,380
Длительность АГ	–0,322	–0,302
АГ 3 ст.	–0,439	–0,312
ИБС	–0,333	–0,297
ИБС 2 функционального класса	–0,323	–
ХСН2	–0,249	–0,196
Гипертрофия левого желудочка	–0,317	–0,253
Нарушения ритма сердца	–0,250	–
Фибрилляция предсердий	–0,209	–

Примечание. «–» – отсутствие значимой корреляции; АДР – агонист дофаминовых рецепторов; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Наиболее выраженная отрицательная корреляционная связь тяжести когнитивного дефицита наблюдалась с возрастом пациентов на момент исследования и при дебюте заболевания, что согласуется с данными других авторов [3, 6].

Выявлена обратная связь между оценкой MMSE, FAB и суммарным баллом по UPDRS, в большей степе-

ни – с разделом «Мышление, поведение, настроение» (пункты 1–4). Пациенты с более выраженными двигательными нарушениями (3-я стадия по Хен – Яру, высокий балл по 18–31 пунктам UPDRS) имели более низкую оценку при нейропсихологическом исследовании. Лечение амантадинами, высокая эффективность агонистов дофаминовых рецепторов при стартовой терапии и низкие дозы препаратов леводопы ассоциировались с более благоприятным когнитивным профилем.

Корреляционный анализ позволил определить роль не только собственно паркинсонических, но и сердечно-сосудистых факторов. Установлена отрицательная корреляционная связь между оценкой MMSE, FAB и длительностью АГ, АГ 3 ст., ИБС, преимущественно 2 функционального класса, гипертрофией левого желудочка, наличием острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Полученные результаты согласуются с данными последнего мета-анализа, посвящённого изучению факторов риска деменции и когнитивного снижения при БП [6]. Как и в нашем исследовании, мета-анализ выявил положительную связь КН с возрастом, суммарным баллом по 5–17 пунктам UPDRS и артериальной гипертензией. Имеются данные, которые свидетельствуют более высоком риске когнитивного снижения у мужчин, в сравнении с женщинами, а также у курильщиков [6]. Результаты нашего исследования не выявили гендерных особенностей и связи курения с развитием когнитивного дефицита. Не выявлено связи КН с длительностью БП и сахарным диабетом, что совпадает с исследованиями других авторов [1, 6].

Таким образом, проведённое исследование показало, что у пациентов с БП в сочетании с ДЭ значимо чаще, чем без ДЭ, выявляются КН (90,3 % и 28,6 % соответственно). Когнитивный дефицит при БП более выражен при наличии сопутствующего цереброваскулярного заболевания. У пациентов с БП в сочетании с ДЭ средний балл MMSE составил $25,59 \pm 2,97$ ($p < 0,0001$), FAB – $14,86 \pm 2,18$; у пациентов с БП без ДЭ средний балл MMSE составил $28,50 \pm 2,06$, FAB –

$16,93 \pm 2,21$ ($p < 0,0001$). Не выявлено существенных различий в выраженности тревожно-депрессивных расстройств в исследуемых группах. Тяжесть КН при БП, протекающей на фоне ДЭ, значимо коррелирует с возрастом пациентов, выраженностью двигательных нарушений, длительностью и тяжестью АГ, ИБС, наличием острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Потенциально корригируемыми среди выявленных факторов риска являются, прежде всего, сердечно-сосудистые. Поэтому своевременное выявление и лечение АГ, ИБС, нарушений ритма сердца и профилактика острых сердечно-сосудистых событий позволит улучшить прогноз и состояние когнитивных функций у пациентов, страдающих БП.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Aarsland D, Kurz MW. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.*, (1-2), 18-22.
2. Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, (78), 1064-1068.
3. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, 70 (13), 1017-1022.
4. Korczyn AD. (2010). Vascular contribution to dementia in Parkinson's disease. *J. Neurodegener. Dis.*, 7 (1-3), 127-130.
5. Ślawek J, Wiczorek D, Derejko M, Dubaniewicz M, Brockhuis B, Sitek E, Wilczewska L, Roszmann A, Lass P. (2008). The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 42 (6), 505-512.
6. Xu Y, Yang J, Shang H. (2016). Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Transl. Neurodegener.*, 1 (5), 11-19.

Сведения об авторах Information about the authors

Саютина Светлана Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: ain2000@rambler.ru)

Sayutina Svetlana Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: ain2000@rambler.ru)

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, директор Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (тел. (3952) 46-53-26, факс (3952) 46-28-01; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Shprakh Vladimir Viktorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Director of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (tel. (3952) 46-53-26, fax (3952) 46-28-01; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Рожкова Нина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педагогических и информационных технологий Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (тел./факс (3952) 46-40-24; e-mail: kaf_inform@mail.ru)

Rozhkova Nina Yuryevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Educational and Information Technologies of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (tel./fax (3952) 46-40-24; e-mail: kaf_inform@mail.ru)