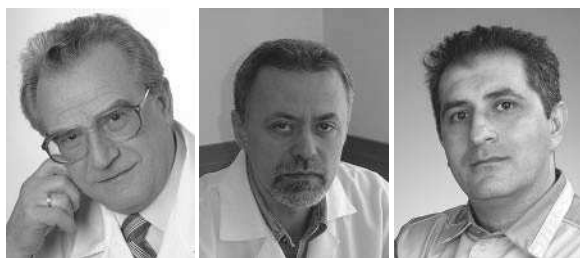


УДК 616.858:616.89-008.45/.46-085.21



А. А. Скоромец

П. С. Билецкий

Т. В. Лалаян

ЛЕЧЕНИЕ ПРОНОРАНОМ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. А. Скоромец¹, Д. Г. Смолко⁴, Ю. В. Кас⁶, К. Т. Алиев¹, П. С. Билецкий⁵,
Т. В. Лалаян², Т. А. Скоромец³, С. В. Хлынина⁵

¹Первый Санкт-Петербургский государственный бюджетный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова

³Санкт-Петербургский Психоневрологический НИИ им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

⁴Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина; ⁵Сумы, Украина

⁶Военно-медицинский клинический центр Северного региона, Харьков, Украина

Аннотация. Авторы проанализировали состояние когнитивных функций при болезни Паркинсона (50 пациентов в возрасте от 31 года до 75 лет) в статье представлены данные литературы по эпидемиологии, структуре, характеру нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона, рассмотрены основные патогенетические факторы развития легких и умеренных нарушений когнитивных функций, методы диагностики и их оценки. Представлены результаты собственных исследований влияния терапии Пронораном, назначенным в дозе 50 мг на протяжении 6 мес., на динамику когнитивных функций. Результаты терапии оценивались с помощью нейропсихологических вопросников и шкал (краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, шкала деменции Матисса и др.; приведена оригинальная скрининговая шкала). При болезни Паркинсона легкие и умеренные нарушения когнитивных функций встречаются примерно с одинаковой частотой и выявляемостью, также как и на фоне 6-месячного приема Пронорана отмечается достоверное улучшение показателей нейропсихологического тестирования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные функции, их нарушения, лечение, Проноран.

Введение

К познавательным (когнитивным) функциям мозга относится интеллектуальная деятельность, включающая память, понимание, восприятие, воспоминание, представление, воображение, рассуждение, задумчивость и др. Расстройства когнитивных функций, связанных с процессами получения, переработки и анализа информации, в структуре болезни Паркинсона (БП) занимают большой удельный вес, уступая по распространенности лишь двигательным и вегетативным нарушениям. При детальном нейропсихологическом тестировании когнитивных функций при этом заболевании их расстройства выявляются в 90,00–95,00 % случаев [1–5, 23]. На поздних стадиях заболевания у трети больных БП их тяжесть достигает уровня деменции, в тоже время как в сходной возрастной группе общей популяции доля лиц с деменцией почти в 10 раз ниже (3,00–4,00 %). По данным некоторых исследователей [38], у пациентов с дебютом БП до 70 лет деменция развивается в 17,00 % случаев, тогда как при развитии заболевания после 70 лет — в 83,00 % случаев.

Снижение когнитивной функции приводит к возникновению профессиональной, социально-бытовой и психологической дезадаптации больных. Деменция повышает смертность пациентов с БП, ухудшает качество жизни не только самих больных, но и их родственников.

Своевременная диагностика и лечение нарушений когнитивных функций при БП снижает процент их инвалидизации и уменьшает финансовые расходы по уходу, улучшает прогноз.

На начальных стадиях БП чаще встречаются нарушения когнитивных функций, связанных с замедлением психических процессов (брадифрения), снижением внимания, ограничением способности к запоминанию; мышление и интеллект больных остаются относительно сохранными, однако способность к решению сложных задач может снижаться из-за ограничения ресурсов внимания. Указанные расстройства не приводят к изменению социальной адаптации больных, однако могут неблагоприятно влиять на качество их жизни. Изменения познавательных функций преимущественно нейродинамического характера, характеризуются снижением внимания и скорости психомоторных реакций, определяются как легкие нарушения когнитивных функций (ЛНКФ) [19, 30]. По мере прогрессирования БП дефицит когнитивных функций может нарастать, чему способствует и достижение более пожилого возраста пациентами и присоединение сопутствующей патологии (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет). Интересные данные получены рядом авторов [18, 37] при динамическом наблюдении в течение 5 лет за пациентами с БП

с ЛНКФ: у 45,40 % из них ЛНКФ трансформировались в умеренные нарушения когнитивных функций (УНКФ), а у 3,00 % пациентов диагностировалась деменция.

УНКФ проявляются более грубым снижением памяти, внимания, мышления и ориентации, но не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [10, 13, 43, 44]. На ранних стадиях БП УНКФ диагностируются в 20,50 % случаев, тогда как на более поздних стадиях БП — в 42,30 % случаев [36]. Критериями УНКФ по МКБ-10 [14] являются жалобы на когнитивные проблемы со стороны родственников или самого пациента; указания на тенденцию к снижению когнитивных функций по отношению к предшествующему уровню; выявляемое при клиническом и нейропсихологическом исследовании расстройство когнитивных функций (в одной или нескольких когнитивных сферах); отсутствие их влияния на повседневную активность.

На основании нейропсихологического профиля УНКФ подразделяют на 2 типа [12, 40, 42]: *амнестический тип* — с дефектом эпизодической памяти, связанный с нарушением запоминания (выявляется в тестах на опосредованное запоминание и узнавание); *дизрегуляторный тип* — с преобладанием регуляторных нарушений, связанных с первичной или вторичной дисфункцией лобных долей.

По мере прогрессирования заболевания нейропсихологические нарушения имеют тенденцию к нарастанию; появляются регуляторные и операционные расстройства, которые постепенно приводят к развитию *деменции*. На ранних стадиях заболевания БП деменция диагностируется лишь у 4,50 % пациентов, тогда как на более поздних — у 20,00–40,00 % пациентов с БП [32]. Трансформации УНКФ в деменцию способствуют более пожилой возраст пациентов, мужской пол, грубый двигательный дефицит и нарушение регуляторных, зрительно-пространственных функций по данным нейропсихологического тестирования [33].

Ранними признаками деменции являются снижение инициативы, социальной, физической и интеллектуальной активности, усиление зависимости от окружающих, повышение сонливости, угнетенное настроение, повышение тревожности, тенденция к самоизоляции, сужение круга общения.

Деменция при БП определяется в том случае, если оценка по краткой шкале психического статуса MMSE составляет менее 25 баллов, а когнитивные нарушения затрагивают несколько познавательных функций (память, внимание, зрительно-пространственные и исполнительные функции) и выражены настолько, что затрудняют повседневную активность пациента [29].

Ряд исследователей обращают внимание на зависимость темпа прогрессирования нарушений когнитивных функций у больных БП от ряда факторов: возраста, уровня образования, длительности заболевания, выраженности двигательных нарушений, характера проводимой те-

рапии, наличия и выраженности психотических нарушений, наличия факторов риска сосудистых расстройств [31, 38].

По данным литературы, нарушения когнитивных функций при БП развиваются на фоне поражения подкорково-корковых систем и характеризуются зрительно-пространственными, регуляторными мнестическими, речевыми и поведенческими нарушениями [2, 3, 16].

У пациентов отмечается замедленность мышления (брадифрения), что приводит к увеличению времени выполнения нейропсихологических тестов и снижению скорости реагирования на предъявляемый стимул. Отмечается снижение способности к запоминанию, извлечению информации, тогда как прочность хранения информации не страдает. Кроме того, мышление пациентов с БП характеризуется значительной инертностью: они склонны принимать то решение, которое было успешным в прошлом, стараются как можно реже менять стратегию своего поведения. Поэтому они недоверчивы ко всему новому и могут быть не вполне критичными к себе и актуальной жизненной ситуации. В связи со снижением внимания нарушается инициация реакций, затрудняется выполнение многокомпонентных заданий. Нарушение регуляторной функции снижает скорость переключения, анализа планирования действий. Дисфункция памяти характеризуется нарушением извлечения информации вследствие дефекта исполнительных функций.

Зрительно-пространственные нарушения выражаются ограничением способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры, определять дистанцию и направление линий в пространстве. В повседневной жизни зрительно-пространственные нарушения могут приводить к трудностям ориентации на местности.

Патогенез нарушений когнитивных функций при БП в большой мере определяется патоморфологическими изменениями в головном мозге и нарушениями функции нейромедиаторных систем. Нейроморфологической особенностью БП является наличие нейродегенеративного процесса в коре головного мозга. Установлена зависимость между выраженностью когнитивных нарушений и такими проявлениями указанного процесса, как количество телец Леви. На поздних стадиях БП выявляются сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубки в нейронах переднего мозга и гиппокампа, что характерно для деменции альцгеймеровского типа [21]. Субкортикальные нарушения характеризуются поражением холинергического базального ядра Мейнерта, а также дофаминергической вентральной покрышечной области [3].

Нейрохимические нарушения при БП связаны с дисбалансом дофамина, ацетилхолина, норадреналина, серотонина и других медиаторов. Ведущую патогенетическую роль в развитии нарушений когнитивных функций играет нарастание холинергической недостаточности при прогрессировании заболевания. Данный факт

подтверждается снижением уровня ацетилхолинтрансферазы в больших полушариях головного мозга, гиппокампе и утратой холинергических нейронов в базальных ганглиях у пациентов с БП с деменцией. При использовании функциональной нейровизуализации установлена связь развития нарушений когнитивных функций и дефицита ацетилхолина в височных долях и участках архикортекса у пациентов с БП [24, 43].

Некоторые исследователи выявили диффузное снижение метаболизма в коре головного мозга у пациентов с БП уже на начальных стадиях заболевания [39]. Дефицит дофамина участвует в возникновении нарушений когнитивных функций в основном лобного типа и затрагивает преимущественно исполнительные функции у пациентов БП. Нарушение реципрокных связей между дофаминергической и ацетилхолинергической системами в структурах лимбического комплекса может приводить к возникновению галлюцинаций. Кроме того, причиной психотических нарушений может быть избыточное образование дофамина при неадекватной терапии препаратами леводопы и денервационная гиперчувствительность дофаминергических нейронов.

Дегенерация нейронов и снижение количества норадреналина в голубом пятне, в новой коре и гиппокампе объясняют нарушение внимания и кратковременной памяти, а также депрессию у пациентов с БП, усугубляющую выраженность когнитивного дефицита [6, 24].

В последнее время обсуждается вопрос о влиянии глутамата на когнитивные функции при БП. Дисбаланс в системе дофамин–глутамат приводит к преобладанию возбуждающего действия последнего на нейроны головного мозга. Глутамат активирует NMDA-рецепторы, регулирующие приток ионов кальция внутрь клетки. Массивный вход и повышение концентрации

ность NMDA-рецепторов, за счет чего даже незначительная концентрация глутамата может вызвать гиперстимуляцию NMDA-рецепторов и привести к еще большему образованию свободных радикалов [44].

Таким образом, высокая чувствительность и глутаматергическая гиперстимуляция NMDA-рецепторов, а также цитотоксическая концентрация ионов кальция, запускающая каскад эксайтотоксичности, ускоряют дегенеративный процесс нейронов и приводят к нарушению работы сигнальных путей, участвующих в формировании памяти.

Целью нашего исследования являлось определение влияния пронорана на динамику нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и при паркинсонизме различного генеза.

Материалы и методы исследования

Нами исследовано по единому алгоритму 50 пациентов с БП, из них 18 мужчин и 32 женщины. Возраст пациентов вариировал от 31 до 75 лет (табл. 1). Из таблицы видно, что в группе больных преобладали женщины (32 пациентки) в возрасте от 41 до 60 лет (28 больных). Длительность заболевания до момента нашего осмотра в клинике колебалась в обеих группах от 6 до 11 лет, в среднем $8,30 \pm 2,50$.

Диагностику проводили в три этапа: выявляли признаки паркинсонизма, проводили поиск симптомов-признаков, исключая болезнь Паркинсона и распознавали симптомы, подтверждающие болезнь Паркинсона.

В целом диагноз устанавливали на основании детального исследования неврологического статуса и дополнительных методик исследования: у всех пациентов выполнена МРТ головного мозга, доплерография сосудов шеи, ЭЭГ, клинический и биохимические анализы крови. Ликвор изучен у 14 больных, ПЦР — у 11 пациентов. У 20 пациентов

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Группа больных	Пол	Возраст				Всего
		31–40	41–50	51–60	61–75	
Болезнь Паркинсона	Женский	–	11	17	4	32
	Мужской	2	8	5	3	18
Итого		2	19	22	7	50

кальция в нигростриарных дофаминергических нейронах приводят к запуску окислительного стресса. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие об избирательной чувствительности нейронов черного вещества к окислительному стрессу, что может быть обусловлено двумя факторами: повышенным содержанием ионов железа, усиливающих окислительные процессы, и меньшим по сравнению с другими областями мозга уровнем глутатиона, который обладает антиоксидантной активностью. Другим немаловажным фактором прогрессирования нейродегенеративных процессов в головном мозге является гиперчувствитель-

исследовали сопряженность нарушений когнитивных функций с состоянием ряда нейрохимических систем мозга (активность холинэстеразы с субстратом бутирилтиохолиндида и активность гамма-глутамилтрансферазы, содержание дофамина и катехоламинов — адреналина и надреналина в суточной моче флюорометрическим методом.

Диагностировали БП в соответствии с критериями Банка головного мозга Великобритании.

По шкале Хёна и Яра наши пациенты имели 1–3-ю стадии болезни.

Средняя оценка степени тяжести БП по шкале Хёна–Яра составила $3,50 \pm 0,50$, по шкале UPDRS — $59,60 \pm 16,20$ балла. Распределение по

формам заболевания было следующим: ригидно-дрожательная форма была диагностирована у 24,00 %, дрожательно-ригидная — у 19,50 %, акинетико-ригидная — у 14,50 %, дрожательная — у 12,50 % и смешанные у 9,50 %.

Анализ когнитивных нарушений проводили с использованием критериев Н. Н. Яхно [19], МКБ-10 [14] и модифицированных критериев R. Petersen [43].

Для определения степени выраженности нарушений когнитивных функций использовали следующие шкалы и опросники: *Краткая шкала оценки психического статуса* (MMSE), результаты которой имели следующие значения: ЛНКФ соответствуют 30–28 баллам; УНКФ — 27–25 баллам; деменция — ниже 24 баллов; *Батарея тестов для оценки лобной дисфункции* (БТЛД), по результатам её использования когнитивные нарушения интерпретировали следующим образом: ЛНКФ соответствовали 16–18 баллам; УНКФ — 12–15 баллам; деменция — 11 баллам и ниже; *Шкала деменции Маттиса* (ШДМ), по которой ЛНКФ соответствуют 124 баллам и выше; УНКФ — 115–123 баллам; деменция — 115 баллам. При деменции использовали тест рисования часов, тест пяти слов, батарея тестов для оценки лобной дисфункции [25], бостонский тест названия [34], тест ориентации линий [22], тест вербальных ассоциаций [37].

Вместе с тем известно, что для оценки степени нарушения когнитивных функций по выше приведенным шкалам и тестам требуется около часа времени работы с пациентом. Поэтому нами у всех пациентов выполнялся вначале скрининговый тест А. А. Скоромца с соавт. [17]. Этот тест сопоставили с данными выше использованных шкал и опросников с целью оценки его валидности. Его адекватность совпадала со многими тестами, которые используются нейропсихологами. Вместе с тем оригинальная скрининговая шкала проверяется за несколько минут и легко оценивается врачом любой квалификации. Тест состоит из повторения последовательно предлагаемых коротких фраз типа: «Один особенный оригинал», «Два добрых диких дикообраза», «Три толстых тихих тёмных тарантула», «Четыре черепахи чесали четками череп чудяку», «Пять полных перепелочек пели, плотно пообедав». В частности, если пациент путает слова уже в первой фразе — *диагностируется деменция*, при пропуске слов во второй фразе — *речь идет о выраженной нарушении когнитивных функций* (ВНКФ); при путанице произноса третью фразу — *диагностируется умеренное нарушение когнитивных функций* (УНКФ); при пропуске слов в четвертой фразе можно говорить о *хорошем состоянии когнитивных функций*; а правильное повторение пятой фразы — *об отличном состоянии памяти* и в целом когнитивных функций.

Двигательные нарушения и оценивание их степени тяжести проводили по шкалам Хёна-Яра [32] и UPDRS [28].

У всех наших пациентов основной и группы сравнения были выявлены нарушения когнитив-

ных функций от легких (у 38,50 %) до умеренно выраженных (у 61,50%).

Критерием исключения было выявление деменции при скрининговом тестировании пациентов нашей оригинальной методикой.

Нарушения когнитивных функций исследованы при первичном осмотре больных, а затем спустя 3 и 6 месяцев лечения пронораном в дозе 50 мг 1 раз в сутки на протяжении 3-х месяцев.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.0» с применением непараметрических методов (критерий знаков и парный критерий Вилкоксона).

Результаты исследования и их обсуждение

При клинической диагностике БП на первом этапе распознавали синдром паркинсонизма и разграничивали его со сходными неврологическими и психопатологическими проявлениями, т. е. проводили синдромальную дифференциальную диагностику. На втором этапе диагностики БП предусматривали исключение других заболеваний, которые могут проявляться синдромом паркинсонизма (негативные критерии диагностики БП).

Критериями исключения БП считали следующие:

- анамнестические указания на повторные инсульты со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные черепно-мозговые травмы или достоверный энцефалит, тяжелый грипп;
 - окулогирные кризы;
 - лечение нейролептиками перед дебютом болезни;
 - длительная ремиссия;
 - строго односторонние проявления в течение более 3 лет;
 - надъядерный паралич взора;
 - мозжечковые симптомы;
 - раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности;
 - раннее появление выраженной деменции;
 - симптом Бабинского;
 - наличие опухоли головного мозга или открытой (сообщающейся) гидроцефалии;
 - отсутствие эффекта от больших доз леводопы (если исключена мальабсорбция);
 - интоксикация метил-фенил-тетрагидропиридином.
- Наконец, для повышения точности диагноза на третьем этапе проводили поиск симптомов, подтверждающих БП. Чтобы поставить достоверный диагноз БП, необходимо наличие не менее трех критериев из перечисленных ниже:
- начало болезни с односторонних проявлений;
 - наличие тремора покоя;
 - постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь;
 - ранняя анозмия без воспалительных заболеваний носа;
 - хорошая реакция (70,00–100,00 %) на леводопу;
 - прогрессирующее течение заболевания;
 - наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой;

–сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более;

–длительное течение заболевания (10 лет и более).

Следует помнить, что любой клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для постановки достоверного диагноза целесообразно нейровизуализационное исследование (МРТ, ПЭТ и т. п.).

Современные диагностические категории болезни Паркинсона:

Возможная болезнь Паркинсона: наличие как минимум двух кардинальных симптомов, одним из которых является акинезия, а другим — тремор или ригидность. Прогрессирующее течение. Отсутствие атипичных симптомов.

Вероятная болезнь Паркинсона: критерии возможной болезни Паркинсона, а также как минимум два из следующих признаков: выраженное улучшение при приеме леводопы; связанные с леводопой флюктуации двигательных симптомов или вызванные приемом леводопы дискинезии; асимметрия симптомов.

Критерии достоверной болезни Паркинсона: наличие критериев вероятной болезни Паркинсона. Обнаружение дегенерации пигментированных нейронов черной субстанции при патоморфологическом исследовании; в оставшихся нейронах черной субстанции обнаруживаются тельца Леви; олигодендроглиальные включения отсутствуют.

Оптимального результата в лечении когнитивных нарушений можно добиться при раннем их выявлении, определении их характера и степени тяжести, своевременном назначении патогенетической терапии. При выявлении когнитивных нарушений у пациентов с БП необходимо проводить коррекцию противопаркинсонической терапии (отмена холинолитиков, седативных препаратов). Препараты леводопы на ранних стадиях БП могут оказывать положительное влияние на легкие и умеренные нарушения когнитивных функций, восстанавливая дефицит дофамина.

Терапевтический эффект наблюдают при ЛНКФ, используя немедикаментозные методы коррекции в виде снижения стрессовой нагрузки, умеренной физической активности, коррекции уровня холестерина и сахара в крови. Для лечения применяют препараты метаболического действия, однако их эффективность подтверждена лишь в единичных исследованиях [30] и с кратковременным улучшением когнитивных функций [35].

В отдельных исследованиях на небольшом контингенте пациентов с БП показано положительное влияние агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедила-пронорана) при лечении легких и умеренных нарушений когнитивных функций [10]. Пирибедил обладает одновременно норадренергическим и дофаминергическим действием, влияя на основные патофизиологические механизмы возникновения нарушений когнитивных функций. Выявлено, что пирибедил

улучшает мышление, кратковременную и долговременную память, повышает внимание, нормализует регуляторную функцию у пациентов с БП, влияя на активность психических процессов и нейродинамические нарушения [15].

В отечественной неврологической практике проноран зарекомендовал себя как высокоэффективный противопаркинсонический препарат, особенно на ранних стадиях БП [2, 15]. Следует заметить, что исторически первым показанием к применению данного препарата были возрастные нарушения памяти и внимания. Во Франции и других западноевропейских странах этот препарат на протяжении более 30 лет успешно используется при лечении возрастных нарушений памяти и синдрома УНКФ. По данным показаниям эффективность пронорана оценивалась в серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, где было установлено, что применение пронорана сопровождается улучшением показателей психометрических шкал и регрессом субъективных неврологических симптомов, таких как головная боль, несистемное головокружение, повышенная утомляемость и др. [20].

Особого внимания заслуживает исследование D. Nagaradja и S. Jayashree [40], в котором проноран применяли у 60 пациентов с синдромом УНКФ в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого клинического испытания. Было продемонстрировано, что на фоне применения пронорана частота случаев когнитивного улучшения по Краткой шкале оценки психического статуса вдвое превышает таковую при приеме плацебо.

По данным нейропсихологического обследования наших больных, у них обнаружены дизрегуляторные расстройства в виде снижения активности, трудности переключения с одного задания на другое, нарушение контроля результата деятельности (субтест «концептуализация» и динамический праксис при исследовании батареи тестов для оценки лобной дисфункции; субтесты «память» и снижение внимания при исследовании Шкалы деменции Маттиса), повышение тормозимости следа памяти интерференцией, а также нарушение зрительно-пространственной функции (субтест «конструктивный праксис» при использовании Краткой шкалы оценки психического статуса) (табл. 2).

Как видно из табл. 3, исследованные биохимические показатели под влиянием терапии выраженных нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона имели тенденцию к нормализации.

При анализе двигательных симптомов у пациентов с БП на фоне терапии пронораном через 3 и 6 мес. терапии отмечалась тенденция к уменьшению выраженности симптомов паркинсонизма и балльной оценки по шкале UPDRS.

Выводы

Таким образом, на фоне приема пронорана по 50 мг в сутки у пациентов с болезнью Паркинсона и умеренными нарушениями когнитивных функций отмечается достоверное повыше-

Таблиця 2

Динамика показателей нейропсихологического тестирования пациентов с болезнью Паркинсона с умеренными нарушениями когнитивных функций на фоне лечения пронораном

Нейропсихологические функции и соответствующие им тесты	До лечения	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев терапии
MMSE	25,70±0,90	26,30±1,40	27,50±1,50
БТЛТ	13,80±2,30	15,10±2,30	15,60±2,40
ШДМ	120,00±6,50	122,10±1,70	124,10±8,40
Инициация (ШДМ)	20,40±1,60	20,30±1,80	20,00±2,30
Концептуализация (ШДМ)	38,90±2,50	37,20±2,30	34,80±5,30
Концептуализация (БТЛТ)	2,90±0,40	3,00±0,20	3,00±0,20
Тормозный контроль (БТЛТ)	1,80±0,90	2,30±0,70	2,50±0,90
Динамический праксис (БТЛТ)	1,80±1,00	1,90±0,80	2,00±0,80
Конструктивный праксис (MMSE)	0,60±0,30	0,70±0,40	1,00±0,20
Конструктивный праксис (ШДМ)	5,90±0,50	5,90±0,40	5,80±0,80
Память (MMSE)	1,50±0,80	2,00±0,60	2,10±0,80
Память (ШМД)	23,60±2,70	24,40±5,00	24,50±2,70
Внимание (MMSE)	4,10±0,90	4,10±0,90	4,50±0,80
Внимание (ШМД)	35,50±2,50	35,90±0,90	39,80±3,30
Речевая активность (БЛТ)	2,70±0,60	2,70±0,90	2,70±0,60

ние общего балла по таким шкалам, как Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛТ) и Шкала деменции Матисса (ШДМ), в том числе в субтестах «память» (MMSE), «внимание» (ШДМ) и «тормозной контроль» (БТЛТ). Выявляется уменьшение выраженности дизрегуляторных нарушений к 6-му месяцу наблюдения, о чём свидетельствует тенденция повышения балльной оценки в субтестах «инициация», «концептуализация», «конструктивный праксис» и «динамический праксис». Проноран в дозе 50 мг в сутки замедляет трансформацию легкого нарушения когнитивных функций в умеренные, а умеренных — в деменцию. Динамика нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона через 6 мес. от начала лечения была менее четкой по сравнению с лечением в первые три месяца. Очевидно требуется повышение терапевтической дозы до 100 мг пронорана в сутки, что требует проведения дополнительного изучения группы сравнения по

различным дозам пронорана (50 и 100 мг). При выраженном нарушении когнитивных функций отмечено снижение экскреции дофамина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и снижение активности холинэстеразы. После трёхмесячного курса лечения пронораном наблюдается тенденция к нормализации этих биохимических показателей наряду с уменьшением степени выраженности нарушений когнитивных функций (по данным результатов нейропсихологического исследования).

Уменьшение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона при адекватном лечении способствует снижению уровня экономических затрат на обеспечение данной группы больных и приводит к повышению качества жизни и повседневной их активности. Всё это позволяет рекомендовать проноран для широкого применения при лечении больных с нарушением когнитивных функций.

Таблиця 3

Динамика биохимических показателей под влиянием лечения пронораном (n=20)

Показатели	Исходные при УНКФ	После курса лечения пронораном 3 месяца
Дофамин, нмоль/сут	906,42±44,30	957,15± 11,34
Адреналин, нмоль/сут	53,28±1,87	56,81±3,15
Норадреналин, нмоль/сут	249,03±6,14	230,62±13,63
Холинэстераза, нмоль/с л	6,56±0,91	7,18±0,59
Гамма-глутамилтрансфераза, мкмоль/ч мл	1069,16±75,80	642,65±59,10

Литература

1. Артемьев Д. В. Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона [Текст] / Д. В. Артемьев, Ж. М. Глозман // Достижения в нейрогериятрии / под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. – М., 1995. – Вып. 1. – С. 46–58.
2. Бабкин А. П. Когнитивные нарушения и их лечение Пронораном в клинической практике [Текст] / А. П. Бабкин // Психические расстройства в общей медицине / под ред. А. Б. Смулевича. – 2010. – № 4. – С. 36–41.
3. Бугрова С. Г. Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения Пронораном [Текст] / С. Г. Бугрова, А. Е. Новиков // Журнал невролог и психиат им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – Вып. 8. – С. 63–65.
4. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения [Текст] / И. В. Дамулин // Cons. Med. – 2004. – Т. 2. – с. 149–153.
5. Дамулин И. В. Деменция при болезни Паркинсона: методическое пособие для врачей [Текст] / И. В. Дамулин. – М., 2005.
6. Захаров В. В. Деменция при болезни Паркинсона [Текст] / В. В. Захаров // Неврол. журнал (прилож. 1). – 2006. – № 11. – С. 13–18.
7. Захаров В. В. Нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме: дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук [Текст] / В. В. Захаров. – М., 2003. – С. 36–40.
8. Захаров В. В. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона [Текст] / В. В. Захаров, П. В. Ярославцева, Н. Н. Яхно // Неврол. журн. – 2003. – № 2. – С. 11–15.
9. Захаров В. В. Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией [Текст] / В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Неврол. журн. – 2004. – № 2. – С. 30–35.
10. Захаров В. В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение [Текст] / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Рус. мед. журнал. – 2004. – Вып. 10. – С. 573–576.
11. Захаров В. В. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом [Текст] / В. В. Захаров, В. Б. Сокина // Невролог. журн. – 2009. – Т. 14. – № 4. – С. 54–58.
12. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона [Текст] / О. С. Левин, Л. А. Батукаева, И. Г. Смоленцева // Журнал невролог и психиат им. С. С. Корсакова – 2008. – Т. 108, – Вып. 6. – С. 91–97.
13. Левин О. С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты [Текст] / О. С. Левин, Л. В. Голубева // Консилиум. – 2006. – Вып. 12. – С. 106–110.
14. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр [Текст] – Т. 1. – Женева: ВОЗ, 1995.
15. Пилипович Л. А. Влияние Пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона [Текст] / Л. А. Пилипович, В. Л. Голубев // Журн. неврол. и психиат. – 2005. – Т. 105. – Вып. 4. – С. 41–47.
16. Садикова А. Н. Коррекция клинических, нейропсихологических, компьютерно-томографических данных при болезни Паркинсона: дис. на соискание научной степени канд. мед. наук [Текст] – М., 1997.
17. Скоромец А. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы [Текст] / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 2002. – С. 417.
18. Степкина А. Д. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона [Текст] / А. Д. Степкина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Журн. неврол. и психиат. – 2005. – Вып. 10. – С. 13–19.
19. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике [Текст] / Н. Н. Яхно // Неврол. журн (прилож. 1) – 2006 – № 11 – С. 4–12.
20. Яхно Н. Н. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона [Текст] / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская // Невролог. журн. – 2004. – Т. 9. – Вып. 6. – С. 34–38.
21. Bartoli G. Controlled clinical trial of peribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency [Text] / G. Bartoli, E. Wichrowska // Clin.Ter. – 1976. – Vol. 78. – № 2. – P 141–151.
22. Benton A. L. Visuospatial judgement: a clinical test [Text] / A. L. Benton, N. R. Varney, K. Hamsher // Arch Neurol – 1978. – Vol. 35. – P. 364–367.
23. Bronnick K. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease [Text] / K. Bronnick, M. Emre, R. Lane et al. // J. Neurol Neurosurg Psychiat. – 2007. – Vol. 78. – P. 1064–1068.
24. Caspar P. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease [Text] / P. Caspar, Duyckaens et al. // Ann Neurol – 1991. – Vol. 30. – P. 365–374.
25. Dubois B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside [Text] / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // Neurology – 2000. – Vol. 55. – P. 1621–1626.
26. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease [Text] / M. Emre // Lancet Neurol – 2003. – Vol. 2. – P. 229–237.
27. Emre M. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson disease [Text] / M. Emre, D. Aarsland, R. Brown et al. // Mov Dis. – 2007. – № 22. – P. 1689–1707.
28. Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale [Text] / S. Fahn, R. Eiton // Recent developments in Parkinson's disease / S. Fahn, C. Marsden, D. Caine et al. – McMillan Healthcare Information. – 1987. – Vol. 5. – P. 153–163.
29. Folstein M. F. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician [Text] / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J Psychiat Res – 1975 – Vol. 12 – P. 189–198.
30. Golomb J. Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment [Text] / J. Golomb, A. Kluger, S. H. Ferris. – London: Science Press, 2001.
31. Hobson P. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom [Text] / P. Hobson, J. Meara // Mov Dis – 2004. – Vol. 19. – P. 1043–1049.
32. Hoehn M. Parkinsonism: onset, progression and mortality [Text] / M. Hoehn, M. D. Yahr // Neurology – 1967. – Vol. 17 – № 5. – P. 427–442.
33. Jacobs D. M. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease [Text] / D. M. Jacobs, K. Marder, L. Cote et al // Neurology. – 1995. – Vol. 45. – P. 1691–1696.
34. Kaplan J. The Boston Naming test [Text] / J. Kaplan, H. Goodglass, S. Weintraub. – Boston, 1978.
35. Le Bars P. L. Placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Gingo Biloba for dementia [Text] / P. L. Le Bars, M. M. Katz, N. Berman // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 1327–1332.
36. Lewy G. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease [Text] / G. Lewy, D. M. Jacobs // Mov Dis. – 2002. – Vol. 17. – № 6. – P. 1221–1226.

37. Lezak M. D. Neuropsychology Assessment New York [Text] / M. D. Lezak. – NY.: University Press, 1983. – 768 p.
 38. Marder K. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease [Text] / K. Marder, M. X. Tang, L. Cote, Y. Stem // Arch Neurol. – 1995. – Vol. 52. – P. 695–701.
 39. Mattis S. Mental state examination for organic mental syndrome in the elderly patients [Text] / S. Mattis // Ger Psychiatry / L. Bellack, T. B. Karasu (eds). – NY., 1976.
 40. Nagaraia D. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment [Text] / D. Nagaraia, S. Jayasree // Am J. Psychiat. – 2001. – Vol. 158. – № 9. – P. 1517–1519.
 41. Palmer K. Preface: mild cognitive impairment [Text] / K. Palmer, V. Jelic, B. Winblad // Acta Neurol Scand. – 2003. – Vol. 107 (Suppl 179) – P. 5–6.

42. Peppard R. F. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia [Text] / R. F. Peppard W. R. Martin, G. D. Carr et al. // Arch Neurol. – 1992. – Vol. 49. – P. 1262–1268.
 43. Petersen R. S. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [Text] / R. S. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring et al. // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56. – P. 303–308.
 44. Petersen R. S. Consensus on mild cognitive impairment [Text] / R. S. Petersen, J. Touchon // Res Pract Alzheimer's Dis. – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
 45. Young A. B. In excitatory amino acids and synaptic transmission [Text] / A. B. Young. – NY.: Academic Press – Harcourt – Brace and Co, 2000. – P. 29–40.

ЛІКУВАННЯ ПРОНОРАНОМ ПОРУШЕНЬ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНУ

О. А. Скоромець¹, Д. Г. Смолко⁴, Ю. В. Кас⁶, К. Т. Алієв¹, П. С. Білецький⁵, Т. В. Лалаян², Т. О. Скоромець³, С. В. Хлиніна⁵

¹Перший Санкт-Петербурзький державний бюджетний медичний університет ім. акад. І. П. Павлова, Санкт-Петербург, Росія;

²Північно-Західний державний медичний університет ім. І. І. Мечникова;

³Санкт-Петербурзький Психоневрологічний НДІ ім. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Росія;

⁴Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, Вінниця, Україна;

⁵Суми, Україна;

⁶Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, Харків, Україна

Автори проаналізували стан когнітивних функцій при хворобі Паркінсона (50 пацієнтів у віці від 31 до 75 років). У статті представлені дані літератури з епідеміології, структури, характеру порушень когнітивних функцій при хворобі Паркінсона, розглянуті основні патогенетичні фактори розвитку легких і помірних порушень когнітивних функцій, методи діагностики та їх оцінки. Представлено результати власних досліджень впливу терапії Пронораном, який призначався в дозі 50 мг протягом 6 міс., на динаміку когнітивних функцій. Результати терапії оцінювались за допомогою нейропсихологічних опитувальників і шкал (Стисла шкала оцінки психічного статусу, батарея тестів для оцінки лобної дисфункції, шкала деменції Матиса та ін.; наведена оригінальна скринінгова шкала). При хворобі Паркінсона легкі та помірні порушення когнітивних функцій зустрічаються приблизно з однаковою частотою і виявляємостю, так само як і на фоні 6-місячного прийому Пронорану відзначається достовірне покращення показників нейропсихологічного тестування.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, когнітивні функції, їх порушення, лікування, Проноран.

PRONORAN TREATMENT OF COGNITIVE FUNCTION DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

A. A. Skoromets¹, D. G. Smolko⁴, Y. V. Kas⁶, K. T. Alijev¹, P. S. Biletskyi⁵, T. V. Lalayan², T. A. Skoromets³, S. V. Hlynina⁵

¹Acad. I. P. Pavlov First St. Petersburg State Budget Medical University, St. Petersburg, Russia

²I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University

³V. M. Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Institute, St. Petersburg, Russia

⁴N. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine;

⁵Sumy, Ukraine

⁶Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkov, Ukraine

The authors have analyzed the state of the cognitive functions in patients with Parkinson's disease (50 patients aged 31 to 75 years). The article provides data from literature on epidemiology, structure, and character of disorder of the cognitive functions in patients with Parkinson's disease, examines the main pathogenic factors of development of mild and moderate disorders of cognitive functions, methods of diagnostics and their evaluation. The authors provide the results of their own studies of the influence of Pronoran therapy (prescribed dose 50 mg during 6 months) on the dynamics of the cognitive functions. The results of the therapy were evaluated with the help of special questionnaires and scales (concise scale for evaluation of the mental status, test battery for evaluation of frontal disfunction, Matisse's scale of dementia etc.; the original screening scale is provided). In patients with Parkinson's disease, mild and moderate disorders of the cognitive functions occur with roughly equal rate and diagnosability, whereas against the background of the 6-month Pronoran admission significant improvement of neuropsychological testing results is observed.

Key words: Parkinson's disease, cognitive functions, disorders, treatment, Pronoran.