



¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

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

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме, их коррекция Пронораном

А.А. Скоромец¹, А.А. Тимофеева¹, К.Т. Алиев¹, П.С. Билецкий¹,
Т.В. Лалаян², А.П. Скоромец², Т.А. Скоромец³, Д.Г. Смолко¹,
С.В. Хлынина¹

Адрес для переписки: Александр Анисимович Скоромец, askoromets@gmail.com

В статье представлены данные 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. Анализируются результаты собственного исследования, в рамках которого изучалась динамика когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза на фоне терапии пирибедилом (препарат Проноран) 50 мг/сут в течение 6 месяцев. Результаты терапии оценивались с помощью нейропсихологических вопросников и шкал. Установлено, что при болезни Паркинсона и паркинсонизме различного генеза легкие и умеренные нарушения когнитивных функций встречаются примерно с одинаковой частотой. На фоне 6-месячного приема Пронорана отмечалось достоверное улучшение показателей нейропсихологического тестирования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, паркинсонизм, когнитивные функции, нарушения когнитивных функций, лечение, Проноран

Введение

К когнитивным (познавательным) функциям мозга относятся интеллектуальную деятельность, включающую 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 уступают по распространенности лишь двигательным и вегетативным нарушениям. При детальном нейропсихологическом тестировании расстройства когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона выявляются в 90–95% случаев [1–6]. На поздних стадиях заболевания у трети пациентов с болезнью Паркинсона тяжесть когнитивных нарушений достигает уровня деменции, в то время как в сход-



ной возрастной группе общей популяции доля лиц с деменцией почти в 10 раз ниже (3–4%). По данным некоторых исследователей [7], у пациентов с дебютом болезни Паркинсона до 70 лет деменция развивается в 17% случаев, тогда как при развитии заболевания после 70 лет – в 83% случаев.

Нарушение когнитивной функции приводит к возникновению профессиональной, социально-бытовой и психологической дезадаптации больных. Деменция повышает смертность пациентов с болезнью Паркинсона, ухудшает качество жизни не только самих больных, но и их родственников. Своевременная диагностика и лечение нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона снижают риск инвалидизации, уменьшают финансовые расходы по уходу и улучшают прогноз.

На начальных стадиях болезни Паркинсона чаще встречаются нарушения когнитивных функций, связанные с замедлением психических процессов (брадифрения), ухудшением внимания, ограничением способности к запоминанию. Мышление и интеллект больных остаются относительно сохраненными, 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 выражаются в ослаблении внимания и снижении скорости психомоторных реакций, определяются как легкие нарушения когнитивных функций [8, 9]. По мере прогрессирования болезни Паркинсона дефицит когнитивных функций может нарастать, чему способствует и достижение более пожилого возраста пациентами, и наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертония, гиперхо-

лестеринемия, сахарный диабет). Интересные данные получены рядом авторов [10, 11], которые динамически наблюдали в течение 5 лет пациентов с болезнью Паркинсона с легкими нарушениями когнитивных функций: у 45,4% легкие нарушения когнитивных функций трансформировались в умеренные расстройства когнитивных функций, а у 3% была диагностирована деменция. Умеренные нарушения когнитивных функций проявляются более грубым снижением памяти, внимания, мышления и ориентации, но не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [12–15]. На ранних стадиях болезни Паркинсона умеренные нарушения когнитивных функций диагностируются в 20,5% случаев, тогда как на более поздних стадиях болезни Паркинсона – в 42,3% случаев [16]. Критериями умеренных нарушений когнитивных функций по МКБ-10 являются:

- жалобы на снижение памяти или другие когнитивные проблемы со стороны родственников или самого пациента;
- указания на снижение когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем;
- выявляемые при клиническом и нейропсихологическом исследовании расстройства когнитивных функций (в одной или нескольких когнитивных сферах);
- отсутствие влияния когнитивных расстройств на повседневную активность.

На основании нейропсихологического профиля умеренные нарушения когнитивных функций подразделяют на 2 типа [17–19]:

- амнестический тип с дефектом эпизодической памяти, связанный с нарушением запоминания (выявляется в тестах на опосредованное запоминание и узнавание);
- дисрегуляторный тип с преобладанием регуляторных нарушений, связанных с первичной или вторичной дисфункцией лобных долей.

Исторически первым показанием к применению пирибедила (Пронорана) были возрастные нарушения памяти и внимания. Во Франции и в других западноевропейских странах этот препарат на протяжении более 30 лет успешно используется при лечении возрастных нарушений памяти и синдрома умеренных нарушений когнитивных функций.

По мере прогрессирования заболевания нейропсихологические нарушения нарастают; появляются регуляторные и операционные расстройства, которые постепенно приводят к развитию деменции. На ранних стадиях болезни Паркинсона деменция диагностируется лишь у 4,5% пациентов, тогда как на более поздних – в 20–40% случаев [20]. Трансформации умеренных нарушений когнитивных функций в деменцию способствуют более пожилой возраст пациентов, мужской пол, грубый двигательный дефицит и нарушение регуляторных, зрительно-пространственных функций по данным нейропсихологического тестирования [21].

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 болезни Паркинсона определяется в том случае, если оценка по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, 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 [22].

Ряд исследователей обращают внимание на зависимость темпа прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона от ряда факторов: возраста, уровня образования, длительности заболевания, выраженности двигательных нарушений, характера проводимой терапии, наличия и выраженности психотических нарушений, наличия факторов риска сосудистых расстройств [7, 23].

По данным литературы, нарушения когнитивных функций при болезни Паркинсона развиваются на фоне поражения подкорково-корковых систем и характеризуются зрительно-пространственными, регуляторно-мнестическими, речевыми и поведенческими нарушениями [2, 3, 24].

У пациентов отмечается замедленность мышления (брадифрения), в связи с чем им требуется больше времени для выполнения нейропсихологических тестов, у них снижается скорость реагирования на предъявляемый стимул. Ухудшается способность к запоминанию, извлечению информации, тогда как прочность хранения информации не страдает. Кроме того, мышление пациентов с болезнью Паркинсона характеризуется значительной

инертностью: они склонны принимать то решение, которое было успешным в прошлом, стараются как можно реже менять стратегию своего поведения. Именно поэтому они недоверчивы ко всему новому и могут быть не вполне критичными к себе и актуальной жизненной ситуации. В связи с ослаблением внимания нарушается инициация реакций, затрудняется выполнение многокомпонентных заданий. Нарушение регуляторной функции снижает скорость переключения, анализа планирования действий. Ухудшение памяти характеризуется нарушением извлечения информации вследствие дефекта исполнительных функций.

Зрительно-пространственные нарушения выражаются в ограничении 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 болезни Паркинсона в большой мере определяется патоморфологическими изменениями в головном мозге и нарушениями функций нейромедиаторных систем. Нейроморфологической особенностью болезни Паркинсона является наличие нейродегенеративного процесса в коре головного мозга. Установлена зависимость между выраженностью когнитивных нарушений и таким проявлением указанного процесса, как количество телец Леви. На поздних стадиях болезни Паркинсона выявляются сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки в нейронах переднего мозга и гиппокампа, что типично для деменции альцгеймеровского типа [25]. Субкортикальные нарушения характеризуются поражением холинергического базального ядра Мейнерта, а также дофаминергической вентральной покрышечной области [3].

Нейрохимические нарушения при болезни Паркинсона 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 болезнью Паркинсона с деменцией. При использовании методов функциональной нейровизуализации установлена связь развития нарушений когнитивных функций и дефицита ацетилхолина в височных долях и участках архикортекса у пациентов с болезнью Паркинсона [14, 26].

Некоторые исследователи выявили диффузное снижение метаболизма в коре головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона уже на начальных стадиях заболевания [27]. Дефицит дофамина участвует в возникновении нарушений когнитивных функций в основном лобного типа и затрагивает преимущественно исполнительные функции у пациентов с болезнью Паркинсона. Нарушение реципрокных связей между дофаминергической и ацетилхолинергической системами в структурах лимбического комплекса может приводить к возникновению галлюцинаций. Кроме того, причиной психотических нарушений могут быть избыточное образование дофамина при неадекватной терапии препаратами леводопы и денервационная гиперчувствительность дофаминергических нейронов.

Дегенерация нейронов и снижение количества норадреналина в голубом пятне, новой коре и гиппокампе объясняют нарушение внимания и кратковременной памяти, а также депрессию у пациентов с болезнью Паркинсона, усугубляющую вы-

Проноран оказывает норадренергическое и дофаминергическое действие, влияя на основные патофизиологические механизмы когнитивных расстройств. Проноран улучшает кратко- и долговременную память, нормализует регуляторную функцию при болезни Паркинсона, влияя на активность психических процессов и нейродинамические нарушения.



раженность когнитивного дефицита [26, 28].

В последнее время обсуждается вопрос о влиянии глутамата на когнитивные функции при болезни Паркинсона. Дисбаланс в системе «дофамин – глутамат» приводит к преобладанию возбуждающего действия последнего на нейроны головного мозга. Глутамат активирует N-метил-D-аспаратат (NDMA)-рецепторы, регулирующие приток ионов кальция внутрь клетки. Массивный вход и повышение концентрации 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 гиперчувствительность NMDA-рецепторов, за счет чего даже незначительная концентрация глутамата может вызвать гиперстимуляцию NMDA-рецепторов и привести к еще большему образованию свободных радикалов [15].

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

Целью нашего исследования являлось определение влияния агониста дофаминовых рецепторов пирибедила (препарат Проноран) на динамику нарушений когни-

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Группа	Пол	Возраст				Всего
		31–40	41–50	51–60	61–75	
Болезнь Паркинсона	Женский	–	11	17	4	32
	Мужской	2	8	5	3	18
Паркинсонизм	Женский	5	4	7	31	47
	Мужской	1	2	9	11	23
Итого		8	25	38	49	120

тивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза.

Материалы и методы

Нами обследовано 120 пациентов, диагноз болезни Паркинсона установлен у 50 из них (основная группа), а у 70 больных (группа сравнения) определили паркинсонизм различного генеза: сосудистого (n = 45), интоксикационного (n = 7), постинфекционного (n = 10), посттравматического (n = 8). Возраст пациентов (52 мужчины, 68 женщин) варьировал от 31 до 75 лет (табл. 1). В основной группе преобладали женщины (n = 32) в возрасте от 41 до 60 лет (n = 28). В группе сравнения женщин было 47, мужчин – 23. Большая часть больных была в возрасте от 51 года до 75 лет, из них женщин в этой возрастной категории было 38, мужчин – 20. Длительность заболевания до момента нашего осмотра в клинике колебалась в обеих группах от 6 до 11 лет, в среднем $8,3 \pm 2,5$ года. Диагностику проводили в три этапа: выявляли признаки паркинсонизма, дифференцировали симптомы-признаки, исключаящие 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 магнитно-резонансная томография головного мозга, доплерография сосудов шеи, электроэнцефалография, клинический и биохимические анализы крови. Ликвор изучен

у 37 больных, исследование методом полимеразной цепной реакции проведено у 31 пациента. У 40 пациентов исследовали сопряженность нарушений когнитивных функций с состоянием ряда нейрхимических систем мозга (активность холинэстеразы с субстратом бутирилтиохолинйодида и активность гамма-глутамилтрансферазы, содержание дофамина и катехоламинов – адреналина и норадреналина – в суточной моче флюорометрическим методом). Болезнь Паркинсона диагностировали в соответствии с критериями Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании. По шкале Хена – Яра пациенты имели 1–3-ю стадии болезни.

Средняя оценка степени тяжести болезни Паркинсона по шкале Хена – Яра составила $3,5 \pm 0,5$ балла, по Унифицированной шкале оценки симптомов болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) – $59,6 \pm 16,2$ балла. Распределение по формам заболевания было следующим: ригидно-дрожательная форма была диагностирована у 24,0%, дрожательно-ригидная – у 19,5%, акинетико-ригидная – у 14,5%, дрожательная – у 12,5% и смешанная – у 9,5% больных.

Анализ когнитивных нарушений проводили с использованием критериев Н.Н. Яхно [8], МКБ-10 и модифицированных критериев R. Petersen [14].

Для определения степени выраженности нарушений когнитивных функций использовали следующие шкалы и опросники:

психиатрия



- MMSE. Легкие нарушения когнитивных функций соответствуют 30–28 баллам; умеренные нарушения когнитивных функций – 27–25 баллам; деменция – 24 баллам и менее;
- батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB). Легкие нарушения когнитивных функций соответствовали 16–18 баллам; умеренные нарушения когнитивных функций – 12–15 баллам; деменция – 11 баллам и менее;
- шкала оценки деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS). Легкие нарушения когнитивных функций соответствуют 124 баллам и выше; умеренные нарушения когнитивных функций – 115–123 баллам; деменция – 115 баллам и ниже.

При деменции использовали тест рисования часов, тест пяти слов, батарею тестов для оценки лобной дисфункции [29], бостонский тест названия [30], тест ориентации линий [31], тест вербальных ассоциаций [11].

Известно, что для оценки степени нарушения когнитивных функций по приведенным выше шкалам и тестам требуется около часа времени работы с пациентом. По этой причине сначала все пациенты прошли скрининговый тест А.А. Скоромца и соавт. [32]. Этот тест сопоставили с данны-

ми использованных выше шкал и опросников с целью оценки его валидности. Его адекватность совпадала со многими тестами, которые используются нейropsychологами. Вместе с тем тестирование с использованием оригинальной скрининговой шкалы требует всего несколько минут, а его результаты могут быть легко оценены врачом любой квалификации. Тест состоит из повторения последовательно предлагаемых коротких фраз типа: «Один особенный оригинал», «Два добрых диких дикообраза», «Три толстых тихих темных тарантула», «Четыре черепахи чесали четками череп чудаку», «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 выраженном нарушении когнитивных функций, в третьей фразе – диагностируется умеренное нарушение когнитивных функций, при пропуске слов в четвертой фразе можно говорить о хорошем состоянии когнитивных функций; а правильное повторение пятой фразы свидетельствует об отличном состоянии памяти и в целом когнитивных функций.

Двигательные нарушения и оценку их степени тяжести проводили по шкалам Хена – Яра [20] и UPDRS [33].

У всех пациентов основной и группы сравнения были выявлены нарушения когнитивных функций от легких (38,5%) до умеренно выраженных (61,5%).

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

Когнитивные функции были исследованы при первичном осмотре больных, а затем спустя 3 и 6 месяцев лечения Пронораном в дозе 50 мг 1 р/сут на протяжении 3 месяцев.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica версии 6 с применением непараметрических методов (кри-

терий знаков и парный критерий Вилкоксона).

Результаты и их обсуждение

При клинической диагностике болезни Паркинсона на первом этапе распознавали синдром паркинсонизма и разграничивали его со сходными неврологическими и психопатологическими проявлениями, то есть проводили синдромальную дифференциальную диагностику. Паркинсонизм считали истинным при наличии гипокинезии в сочетании как минимум с одним из следующих симптомов: мышечной ригидностью, тремором покоя 4–6 Гц, постуральной неустойчивостью, не связанной с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.

На втором этапе диагностики болезни Паркинсона предусматривали исключение других заболеваний, которые могут проявляться синдромом паркинсонизма (негативные критерии диагностики болезни Паркинсона). Критериями исключения болезни Паркинсона считали следующие:

- анамнестические указания на повторные инсульты со ступенчатой прогрессивностью симптомов паркинсонизма, повторные черепно-мозговые травмы или достоверный энцефалит, тяжелый грипп;
- окулогирные кризы;
- лечение нейролептиками перед дебютом болезни;
- длительную ремиссию;
- строго одностороннее проявления в течение более 3 лет;
- надъядерный паралич зрения;
- 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);

Пирибедил (Проноран) зарекомендовал себя как высокоэффективный противопаркинсонический препарат. Было установлено, что применение Пронорана сопровождается улучшением показателей психометрических шкал и регрессом субъективных неврологических симптомов (головная боль, несистемное головокружение, повышенная утомляемость).



- интоксикацию метилфенилтетрагидропиридином.

Наконец, для повышения точности диагноза на третьем этапе проводили поиск симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Чтобы поставить достоверный диагноз болезни Паркинсона, необходимо наличие не менее 3 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 аноμία без воспалительных заболеваний носа;
- хорошая реакция (70–100%) 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 проведение нейровизуализационного исследования (магнитно-резонансной или позитронно-эмиссионной томографии и т.п.). Таким образом, современные диагностические категории болезни Паркинсона таковы:

- 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. Наличие критериев возможной болезни Паркинсона, а также как минимум двух из следующих признаков: выраженное улучшение при приеме леводопы; связанные с леводопой флюктуации двигатель-

ных симптомов или вызванные приемом леводопы дискинезии; асимметрия симптомов;

- достоверная болезнь 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 их раннем выявлении, определении их характера и степени тяжести, своевременном назначении патогенетической терапии. При выявлении когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона необходимо проводить коррекцию противопаркинсонической терапии (отмена холинолитиков, седативных препаратов). Препараты леводопы на ранних стадиях болезни Паркинсона могут оказывать положительное влияние на легкие и умеренные нарушения когнитивных функций, восстанавливая дефицит дофамина.

Терапевтический эффект наблюдают при легких нарушениях когнитивных функций, 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 [9] и с кратковременным улучшением когнитивных функций [34].

В отдельных исследованиях на небольшом контингенте пациентов с болезнью Паркинсона показано положительное влияние агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедила – Пронорана) в лечении легких и умеренных нарушений когнитивных функций [12]. Пирибедил оказывает одновременно норадренергическое и дофаминергическое действие,

На фоне 6-месячного приема Пронорана достоверно улучшились показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различной этиологии. Это позволяет рекомендовать Проноран для применения у больных с нарушением когнитивных функций на фоне болезни Паркинсона и паркинсонизма.

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 болезнью Паркинсона, влияя на активность психических процессов и нейродинамические нарушения [35].

В отечественной неврологической практике Проноран зарекомендовал себя как высокоэффективный противопаркинсонический препарат, особенно на ранних стадиях болезни Паркинсона [2, 35]. Следует заметить, что исторически первым показанием к применению данного препарата были возрастные нарушения памяти и внимания. Во Франции и в других западноевропейских странах этот препарат на протяжении более 30 лет успешно используется при лечении возрастных нарушений памяти и синдрома умеренных нарушений когнитивных функций. По данным показаний эффективность Пронорана оценивалась в серии двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, где было установлено, что применение Пронорана сопровождается улучшением показателей психометрических шкал и регрессом субъективных неврологических симптомов, таких как головная боль, несистемное голо-



Таблица 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	25,7 ± 0,9	26,3 ± 1,4	27,5 ± 1,5
FAB	13,8 ± 2,3	15,1 ± 2,3	15,6 ± 2,4
MDRS	120,0 ± 6,5	122,1 ± 1,7	124,1 ± 8,4
Инициация (MDRS)	20,4 ± 1,6	20,3 ± 1,8	20,0 ± 2,3
Концептуализация (MDRS)	38,9 ± 2,5	37,2 ± 2,3	34,8 ± 5,3
Концептуализация (FAB)	2,9 ± 0,4	3,0 ± 0,2	3,0 ± 0,2
Тормозной контроль (FAB)	1,8 ± 0,9	2,3 ± 0,7	2,5 ± 0,9
Динамический праксис (FAB)	1,8 ± 1,0	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,8
Конструктивный праксис (MMSE)	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,4	1,0 ± 0,2
Конструктивный праксис (MDRS)	5,9 ± 0,5	5,9 ± 0,4	5,8 ± 0,8
Память (MMSE)	1,5 ± 0,8	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,8
Память (MDRS)	23,6 ± 2,7	24,4 ± 5,0	24,5 ± 2,7
Внимание (MMSE)	4,1 ± 0,9	4,1 ± 0,9	4,5 ± 0,8
Внимание (MDRS)	35,5 ± 2,5	35,9 ± 0,9	39,8 ± 3,3
Речевая активность (FAB)	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,9	2,7 ± 0,6

MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) – шкала оценки деменции Маттиса; FAB (Frontal Assessment Battery) – батарея тестов для оценки лобной дисфункции; MMSE (Mini-mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.

вокружение, повышенная утомляемость [36].

Особого внимания заслуживает исследование D. Nagaradja и S. Jayashree [18], в котором Проноран применяли у 60 пациентов с синдромом умеренных нарушений когнитивных функций в условиях двойного слепого плацебоконтролируемого клинического испытания. Было продемонстрировано, что на фоне применения Пронорана частота случаев когнитивного улучшения по шкале MMSE вдвое превышает таковую при приеме плацебо.

Нейропсихологическое обследование показало, что участники исследования имели дизрегуляторные расстройства в виде снижения активности, трудности переключения с одного задания на другое, нарушения контроля результата деятельности (субтест «концептуализация» и динамический праксис при исследовании FAB; субтесты «память» и ослабление внимания по шкале MDRS), повышения тормозимости следа памяти интерференцией, а также нарушения зрительно-простран-

ственной функции (субтест «конструктивный праксис» при использовании MMSE) (табл. 2).

В группе больных паркинсонизмом различного генеза по сравнению с истинной болезнью Паркинсона наблюдали более выраженные морфологические изменения головного мозга по данным нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии) в виде расширения желудочковой системы, наличия зон глиоза, участков лейкоараиоза, мелких постишемических кист в области базальных ганглиев больших полушарий головного мозга, расширения субарахноидальных пространств на уровне лобной и теменной долей мозга, наличие множественных периваскулярных пространств Вирхова – Робена. Результаты нейропсихологических исследований всеми использованными нами шкалами достоверно не отличались от аналогичных показателей пациентов с болезнью Паркинсона. Это относится как к исходным данным тестирования, так и к оценке в динамике

при приеме Пронорана на протяжении 6 месяцев.

Как видно из таблицы 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 болезнью Паркинсона на фоне терапии Пронораном через 3 и 6 месяцев терапии отмечалась тенденция к уменьшению выраженности симптомов паркинсонизма и балльной оценки по шкале UPDRS.

Таким образом, на фоне приема Пронорана по 50 мг в сутки у пациентов с болезнью Паркинсона и умеренными нарушениями когнитивных функций отмечается достоверное повышение общего балла по таким шкалам, как MMSE, FAB и MDRS, в том числе в субтестах «память» (MMSE), «внимание» (MDRS) и «тормозной контроль» (FAB). Выявляется уменьшение выраженности дизрегуляторных нарушений к 6-му месяцу наблюдения, о чем свидетельствует тенден-



ция 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 месяцев от начала лечения была менее четкой по сравнению с лечением в первые 3 месяца. Очевидно, необходимо повышение терапевтической дозы Пронорана до 100 мг 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 и снижение активности холинэстеразы. После 3-месячного курса лечения Пронораном наблюдается тенденция к нормализации этих биохимических показателей наряду с уменьшением степени выраженности наруше-

Таблица 3. Динамика биохимических показателей у пациентов с болезнью Паркинсона с умеренными нарушениями когнитивных функций на фоне лечения Пронораном (n = 40)

Показатели	Исходно	Через 3 месяца лечения
Дофамин, нмоль/сут	906,42 ± 44,3	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	1069,1 ± 75,8	642,65 ± 59,1

ний когнитивных функций (по результатам нейропсихологического исследования).

Заключение

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 их повседневной ак-

тивности. На фоне 6-месячного приема Пронорана отмечалось достоверное улучшение показателей нейропсихологического тестирования у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различной этиологии. Полученные результаты позволяют рекомендовать Проноран для широкого применения для лечения больных с нарушением когнитивных функций на фоне болезни Паркинсона и паркинсонизма. *

Литература

1. *Артемов Д.В., Глоzman Ж.М.* Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона // Достижения в нейрогерии / 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 // Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 4. С. 36–41.
3. *Бугрова С.Г., Новиков А.Е.* Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения Пронораном // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 8. С. 63–65.
4. *Дамулин И.В.* Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. 2004. № 2. С. 149–153.
5. *Дамулин И.В.* Болезнь Паркинсона и деменция: патогенетические и терапевтические аспекты. Методические рекомендации. М., 2005.
6. *Bronnick K., Emre M., Lane R. et al.* Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007. Vol. 78. № 10. P. 1064–1068.
7. *Marder K., Tang M.X., Cote L. et al.* The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease // Arch. Neurol. 1995. Vol. 52. № 7. P. 695–701.
8. *Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Приложение 1. С. 5–12.
9. *Golomb J., Kluger A., Garrad P. et al.* Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment. London: Science Press, 2001.
10. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Степкина А.Д.* Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 10. С. 13–19.
11. *Lezak M.D.* Neuropsychology Assessment. N.Y.: University Press, 1983.
12. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // РМЖ. 2004. № 10. С. 573–576.
13. *Левин О.С., Голубева Л.В.* Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // Consilium medicum. 2006. № 2. С. 106–112.
14. *Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. № 3. P. 303–308.
15. *Petersen R.S., Touchon J.* Consensus on mild cognitive impairment // Res. Pract. Alzheimer's Dis. 2005. Vol. 10. № 1. P. 24–32.



16. Lewy G., Jacobs D.M., Tang M.X. et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease // *Mov. Dis.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 1221–1226.
17. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. № 6. С. 91–97.
18. Nagaraia D., Jayasbree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. № 9. P. 1517–1519.
19. Peppard R.F., Martin W.R., Carr G.D. et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia // *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49. № 12. P. 1262–1268.
20. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology*. 1967. Vol. 57. № 10. Suppl. 3. P. 11–26.
21. Jacobs D.M., Marder K., Cote L.J. et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 9. P. 1691–1696.
22. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the mental state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198.
23. Hobson P., Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom // *Mov. Disord.* 2004. Vol. 19. № 19. P. 1043–1049.
24. Садикова А.Н. Коррекция клинических, нейропсихологических, компьютерно-томографических данных при болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
25. Bartoli G., Wichrowska E. Controlled clinical trial of piri-bedil in cerebrovascular insufficiency // *Clin. Ter.* 1976. Vol. 78. № 2. P. 141–151.
26. Gaspar P., Duyckaerts C., Alvarez C. et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 30. № 3. P. 365–374.
27. Mattis S. Mental state examination for organic mental syndrome in the elderly patients // *Geriatric Psychiatry / ed. by L. Bellack, T.B. Karasu. N.Y.: Grune and Stratton*, 1976. P. 77–121.
28. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. 2006. Приложение 1. С. 13–18.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // *Neurology*. 2000. Vol. 55. № 11. P. 1621–1626.
30. Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S. Boston Naming test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
31. Benton A.L., Varney N.R., Hamsher K.D. Visuospatial judgment. A clinical test // *Arch. Neurol.* 1978. Vol. 35. № 6. P. 364–367.
32. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. СПб.: Политехника, 2002.
33. Fahn S., Elton R.L. Unified Parkinson's disease rating scale // *Recent developments in Parkinson's disease / ed. by S. Fahn, C. Marsden, D. Calne et al. N.Y.: McMillan*, 1987. P. 153–163.
34. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia // *JAMA*. 1997. Vol. 278. № 16. P. 1327–1332.
35. Пилипович Л.А., Голубев В.Л. Влияние Пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005. № 4. С. 41–47.
36. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. 2004. № 6. С. 34–39.

Cognitive functions in Parkinson's disease and parkinsonism: effects of Pronoran

A.A. Skoromets¹, A.A. Timofeyeva¹, K.T. Aliyev¹, P.S. Biletsky¹, T.V. Lalayan², A.P. Skoromets², T.A. Skoromets³, D.G. Smolko¹, S.V. Khlynina¹

¹First Saint Petersburg Pavlov State Medical University

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

³V.M. Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute

Contact person: Aleksandr Anisimovich Skoromets, askoromets@gmail.com

The article addresses epidemiology, type and structure of cognitive impairment in Parkinson's disease, common pathogenetic factors of mild and moderate cognitive disorder, diagnosis and assessment methods. Effects of piribedil (Pronoran, 50 mg daily during 6 months) on the time course of cognitive impairment were studied in patients with Parkinson's disease and patients with varied etiology parkinsonism. To estimate the results of treatment, neuropsychological questionnaires and scales were used. In patients with Parkinson's disease and parkinsonism, prevalence of mild and moderate cognitive impairment was much the same. After 6 months of Pronoran, significant improvement of neuropsychological parameters was observed.

Key words: Parkinson's disease, parkinsonism, cognitive function, cognitive impairment, therapy, Pronoran