

Abstract

*Lychko V. S. *, Gelih V. V.,
Sumy State University,
2 Rymskogo-Korsakova St., Sumy,
40007, Ukraine*

MOTOR AND COGNITIVE DISORDERS IN DYNAMICS OF PARKINSON'S SYNDROME TREATMENT

The aim of the study was to improve the assessment of the dynamics of motor and cognitive deficits in patients with Parkinson's syndrome within 6 months on a background of an optimal antiparkinsonian therapy. We employed such methods as clinical neurological examination with a quantitative assessment of motor, cognitive, affective and psychotic disorders; analysis of medical records, and statistical analysis. The optimal antiparkinsonian therapy showed variation in the rate of disease progression, while about a quarter of the patients manifested rapid rate of progression of motor disorders. The deterioration of cognitive function was observed in 25 % of patients and in 12 % of patients with mild cognitive impairment during 6 months of developing dementia. Neurodynamic, regulatory and visual-spatial cognitive functions were affected most by negative dynamic in patients with Parkinson's syndrome. The antiparkinsonian therapy in 29.4 % of patients provoked psychotic violations, more often in patients with more severe visual-spatial and regulatory cognitive disabilities. We recommend using the test that had been involved in our work in order to improve the assessment of the dynamics in patients with Parkinson's syndrome. The highest rate of progression of motor function was marked in patients with mild cognitive impairment due to the relationship between cognitive and mental disorders. The qualitative feature of patients with severe cognitive impairment was predominant growth of motor disorders in axial sections.

Key words: cognitive impairment, Parkinson's disease, cyclodol, dementia, mental disorders.

Corresponding author: * vladlychko@ya.ru

Резюме

*Личко В. С. *, Гелих В. В.,
Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна*

РУХОВІ ТА КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПАРКІНСОНІЗМУ

Метою дослідження було поліпшення оцінки динаміки рухових і когнітивних розладів при синдромі паркінсонізму впродовж 6 місяців на фоні оптимальної протипаркінсонічної терапії. Для реалізації поставленої мети у 46 хворих були застосовані такі методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження з кількісною оцінкою рухових, когнітивних, афективних і психотичних розладів; аналіз медичної документації; статистичний аналіз. Установлено, що психотичні порушення при синдромі паркінсонізму можуть провокуватися приймання агоністів

дофамінових рецепторів (наком), холінолітиків (циклодол) і призводити до більш швидкого прогресування рухових і когнітивних розладів.

Ключові слова: когнітивні порушення, паркінсонізм, циклодол, деменція, мнестичні розлади.

Резюме

Лычко В. С. *, Гелих В. В.,
Сумский государственный
университет,
ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы,
40007, Украина

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПАРКИНСОНИЗМА

Целью исследования было улучшение оценки динамики двигательных и когнитивных расстройств при синдроме паркинсонизма в течение 6 месяцев на фоне оптимальной противопаркинсонической терапии. Для реализации поставленной цели были применены такие методы исследования, как клинико-неврологическое обследование с количественной оценкой двигательных, когнитивных, аффективных и психотических расстройств, анализ медицинской документации; статистический анализ. Установлено, что психотические нарушения при синдроме паркинсонизма могут провоцироваться приемом противопаркинсонических препаратов и приводит к более быстрому прогрессированию двигательных и когнитивных расстройств.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, паркинсонизм, циклодол, деменция, мнестические расстройства.

Автор, відповідальний за листування: * vladlychko@ya.ru

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне прогресуюче дегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), основними клінічними проявами якого є гіпокінезія, ригідність, тремор і постуральні порушення, що в міру прогресування процесу посилюються і зрештою призводять до нерухливості хворого [1, 2, 3, 4].

Синдром паркінсонізму (СП) характеризується насамперед гіпокінезією та м'язовою ригідністю [5, 6, 7]. Для нього характерним є поєднання симптомів ХП з іншими синдромами, що є нехарактерними для ХП, наприклад із мозочковою атаксією, пірамідною недостатністю, тяжкою вегетативною недостатністю, окоруховими порушеннями, однак його складна синдромальна структура нерідко проявляється лише при довготривалому динамічному спостереженні [8, 9, 10].

Сучасна протипаркінсонічна терапія має переважно симптоматичний характер та істотно не впливає на дегенеративний процес. Тому навіть при оптимальному на сьогодні лікуванні

з часом неминуче розвивається інвалідизація хворого. Крім класичних рухових порушень, причиною інвалідизації може бути широкий спектр немоторних розладів, таких як психічні, вегетативні, сенсорні [4, 12, 13]. Ядром психічних порушень є когнітивні розлади, що виявляються вже на ранній стадії захворювання і спочатку бувають легкими та помірними, але в міру прогресування процесу мають тенденцію до зростання, а на більш пізніх стадіях – досягають ступеня деменції майже у 80 % хворих [11, 14, 15, 20].

Із часом когнітивні та пов'язані з ними інші психічні порушення (наприклад, афективні чи психотичні) можуть виходити на перший план у клінічній картині, ще більше ускладнюючи догляд за хворим [1, 12, 16, 17].

У той самий час темп прогресування клінічних проявів, як рухових, так і особливо немоторних, при СП залишається неповністю вивченим, що ускладнює визначення прогнозу захворювання та планування довгострокової терапії.

Мета дослідження. Поліпшення оцінки динаміки рухових і когнітивних розладів при

синдромі паркінсонізму впродовж 6 місяців на фоні оптимальної протипаркінсонічної терапії.

Матеріали і методи

Для реалізації поставленої мети були застосовані такі методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження хворих із кількісною оцінкою рухових (за шкалами Хен-Яра (Hoehn M., Yahr M., 1967) та уніфікованою рейтинговою шкалою ХП (UPDRS, Fahn S., Elton R. L., 1987), когнітивних (за скороченою шкалою психічного статусу (MMSE, Folstein et al., 1975) та шкалою деменції Mattis (Mattis, 1988), афективних розладів (за шкалою депресії Бека (Beck, 1966); аналіз медичної документації [19].

Об'єктом дослідження були 46 хворих на СП, які мали різний рівень рухових і когнітивних порушень на початку лікування та через 6 місяців нагляду.

Усі хворі отримували лікування згідно з клінічним протоколом № 487 від 17.08.2007 про надання медичної допомоги хворим на ХП [20].

Протипаркінсонічна базова терапія передбачала призначення агоністів дофамінових рецепторів (наком) у комбінації із центральними холінолітиками (циклодол). Як симптоматичну терапію використовували нейропротектори (цитиколін, мексидол) і збалансовані полівітамінні комплекси.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу «Statistica 8.0 for Windows» на персональному комп'ютері відповідно до загальноприйнятих принципів, що застосовуються в біометрії. У роботі застосовано перевірку вибірок на нормальність розподілу (тести Колмогорова-Смірнова і Шапіро-Вілка), визначення показника χ^2 -Пірсона, t-критерію Стьюдента; однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), непараметричні тести (U-тест Манна й Вітні і тест Вілкоксона); методи кореляційного, регресійного, дисперсійного і дискримінантного аналізу. Статистично значущими вважали лише ті відмінності між показниками і лише ті зв'язки між ними, для яких величина показника ймовірності похибки Р була меншою за 0,05.

Результати та їх обговорення

За шкалою Hoehn-Yahr через 6 місяців нагляду та лікування ступінь тяжкості захворювання збільшився у 7 хворих (15,2 %), у тому числі у 6 осіб (13,0 %), які мали початковий II ступінь і в 1 (2,2 %) – із III

ступенем тяжкості. 23 (50,0 %) пацієнти через 6 місяців мали вже III ступінь тяжкості, а 1 (2,2 %) хворий із СП III ступеня тяжкості через 6 місяців мав IV ступінь (рис. 1). Таким чином, ступінь тяжкості зріс у 22,2 % пацієнтів із II ступенем тяжкості і лише у 5,5 % хворих – із III ступенем. Через 6 місяців у середньому у групі оцінка за шкалою Hoehn-Yahr збільшилася на 15,2 %.

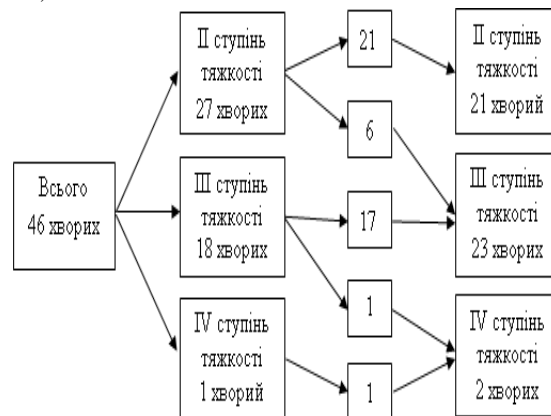


Рис. 1. Динаміка оцінки рухових функцій за шкалою Hoehn-Yahr через 6 місяців на тлі оптимальної протипаркінсонічної терапії

Оцінка за III частиною UPDRS збільшилася в середньому у групі на 3,2 бала з $38,3 \pm 6,8$ до $41,5 \pm 6,7$.

Умовно було виділено 2 групи хворих: із швидким темпом прогресування, в яких оцінка за III частиною UPDRS через 6 місяців збільшилася на 5 і більше балів, і з повільним темпом прогресування – оцінка збільшилася менше ніж на 5 балів (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка темпу прогресування за III частиною UPDRS			
Темп прогресування	I огляд M ± σ	II огляд M ± σ	Динаміка, бали (%)
Швидкий темп N = 7 (15 %)	40,0 ± 4,2	47,0 ± 4,6	7 (17,5 %)
Повільний темп N = 39 (85 %)	38,1 ± 7,1	40,8 ± 6,9	2,7 (7 %)

Зазначені групи не відрізнялися за віком, статтю та особливостями початкових проявів СП. Між групами не було також відмінностей у наборі прийнятих протипаркінсонічних препаратів і в дозах, за винятком дози накому, яка у хворих із швидким прогресуванням була вищою, що відображає тяжкість захворювання. Упродовж 6 місяців була відзначена негативна динаміка всіх трьох основних симптомів:

гіпокінезії, тремору, ригідності. У той самий час вираженість аксіальних порушень у цілому не зазнала статистично достовірних змін.

Когнітивні розлади із відхиленням показників виконання хоча б одного нейропсихологічного тесту від вікового нормативу були виявлені у 43 (93 %) обстежених хворих. У 4 (8,7 %) пацієнтів виявлені легкі когнітивні розлади. У них переважали порушення нейродинаміки, що проявлялися сповільненістю, аспонтанністю, зниженням працездатності, швидкою виснаженістю, коливаннями уваги, імпульсивністю, труднощами розуміння завдання в тестах, які передбачали обмеження часу.

У 13 (28,3 %) хворих відзначений помірний ступінь когнітивних розладів. У 10 (21,7 %) із них переважали регуляторні розлади: зниження мовної активності, особливо у тесті на фонетичні асоціації, зниження пам'яті з дефектом відтворення, але зі збереженням упізнаванням і запам'ятовуванням. У 1 (2,1 %) пацієнтів відзначалися відносно ізольовані зорово-просторові порушення, які виявлялися в тесті «малювання годинника». У 2 пацієнтів (4,3 %) переважали мнестичні порушення, що пов'язані з дефектом відтворення, запам'ятовуванням і впізнаванням, а також зниження в тесті на семантичні асоціації.

У 16 (35 %) хворих відзначалися виражені когнітивні порушення (рис. 2). Відповідно до критеріїв МКХ-10 у них була діагностована деменція. За нейропсихологічним профілем пацієнти з вираженими когнітивними розладами були поділені на 4 підгрупи: 1) з переважанням дизрегуляторних порушень – 33 (71,7 %); 2) із переважанням мнестичних розладів – 2 (4,3 %); 3) із переважанням зорово-просторових порушень – 1 (2,1 %); 4) зі змішаним профілем – 10 (21,7 %). Таким чином, і на стадії помірних когнітивних розладів, і на стадії деменції в нейропсихологічному профілі переважали дизрегуляторні когнітивні порушення.

У 2 (50 %) із 4 хворих із початково легкими когнітивними порушеннями через півроку було відзначено перехід до помірних когнітивних розладів, тоді як у 2 інших – без негативної динаміки. Із 13 хворих із помірними когнітивними розладами через 6 місяців у 2 (15,4 %) відзначена конверсія в деменцію.

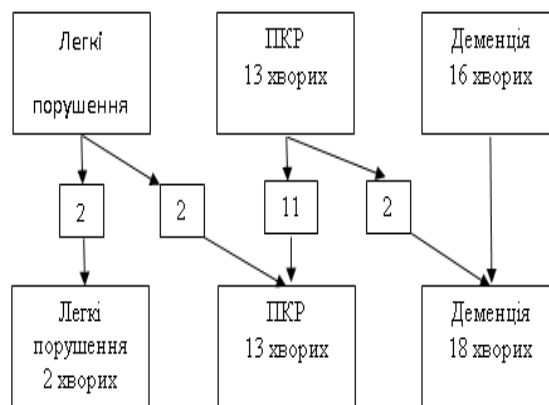


Рис. 2. Динаміка когнітивних функцій (N = 102)

Із розвитком захворювання відбувалася трансформація нейропсихологічного профілю. У пацієнтів із початково легкими когнітивними порушеннями відзначалася помірна негативна динаміка за рахунок зростання нейродинамічних розладів. У хворих із початково помірними когнітивними порушеннями переважно погіршувалися показники нейропсихологічних тестів, що оцінюють регуляторні функції. У пацієнтів із вираженими когнітивними розладами відзначалася значна негативна динаміка за рахунок посилення як нейродинамічних і регуляторних, так і операціональних розладів.

У хворих із початково більш швидким темпом прогресування рухового дефекту відзначені більш виражені нейродинамічні та дизрегуляторні розлади. Вихідна тяжкість рухових порушень і темп прогресування не впливали на динаміку когнітивних розладів. Аналіз динаміки рухових функцій у пацієнтів із різним вихідним рівнем когнітивних дисфункцій показав, що найбільшою мірою оцінка за III частиною UPDRS збільшувалась у хворих із помірними когнітивними порушеннями, причому як за рахунок симптомів у кінцівках, так і за рахунок аксіальних розладів. У пацієнтів із легкими когнітивними розладами виявлений нижчий темп прогресування переважно за рахунок зростання симптомів у кінцівках. В осіб із вираженими когнітивними порушеннями частіше відзначався помірний темп прогресування, переважно за рахунок симптомів у аксіальних відділах.

Окремі симптоми депресії початково були наявні у 74 % хворих, однак клінічно значуща депресія згідно з критеріями МКХ-10 була діагностована лише у 34 % осіб. Середній показник шкали депресії Beck упродовж 6

місяців достовірно не змінювався (при першому огляді становив $(17,5 \pm 3,0)$, при другому огляді – $(17,6 \pm 3,0)$ бала).

Таким чином, упродовж 6 місяців афективний статус у більшості пацієнтів був стабільним. Більше того, у хворих із початково легкими когнітивними порушеннями відзначено поліпшення афективної симптоматики. У той самий час у пацієнтів із початково вираженими когнітивними порушеннями спостерігалось достовірне зростання афективних порушень.

Психотичні порушення при першому огляді були виявлені у 6 (13 %) хворих із СП. Через півроку у 2 пацієнтів вони регресували, проте в 1 – з'явилися знову. Середня оцінка за шкалою психотичних порушень залишалася стабільною, як і їх структура. У більшості хворих виникнення психотичних порушень було пов'язане зі зміною або збільшенням дози агоністів дофамінових рецепторів (наком) і холінолітиків (циклодол).

Хворі з психотичними порушеннями і без них мали однаковий вік і тривалість захворювання. В осіб із зазначеними розладами відзначалася більш значна динаміка оцінки за III частиною UPDRS упродовж 6 місяців, ніж у хворих без психотичних порушень, що свідчить про більш швидкий темп прогресування. Крім того, у хворих із психотичними порушеннями через півроку відзначена більш виражена негативна динаміка зорово-просторових і регуляторних функцій.

При оцінці динаміки стану пацієнтів із СП потрібно враховувати зміни як рухових, так і когнітивних функцій. Так, тяжкість когнітивних порушень визначають застосовуючи тести, що оцінюють як нейродинамічні та регуляторні, так і мнестичні функції.

Хворим із вираженими зорово-просторовими та регуляторними порушеннями необхідно з обережністю призначати агоністи дофамінових рецепторів і холінолітики, зважаючи на значний ризик розвитку психотичних порушень. Пацієнти, схильні до розвитку психотичних порушень, потребують особливо ретельного нагляду, враховуючи більш швидкий темп прогресування рухових і когнітивних розладів.

Висновки

- 1 У хворих на СП на тлі оптимальної протипаркінсонічної терапії відзначався варіабельний темп прогресування захворювання, при цьому приблизно у

чверті пацієнтів виявлявся швидкий темп прогресування рухових порушень.

- 2 Клінічно значуще погіршення когнітивних функцій було зафіксоване у 25 % хворих, при цьому у 12 % пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями впродовж 6 місяців розвивалася деменція.
- 3 У хворих із початково помірними когнітивними порушеннями відзначалося більш швидке збільшення тяжкості симптомів паркінсонізму, ніж у пацієнтів із початково легкими і вираженими когнітивними розладами.
- 4 Незалежно від вихідного ступеня когнітивних порушень найбільшої негативної динаміки у хворих на СП зазнали нейродинамічні, регуляторні та зорово-просторові когнітивні функції.
- 5 Психотичні порушення провокувалися протипаркінсонічною терапією у 29,4 % пацієнтів із СП, частіше в осіб із більш вираженими зорово-просторовими та регуляторними когнітивними розладами.
- 6 Для поліпшення оцінки динаміки стану пацієнтів із СП рекомендовано використовувати тести, що були задіяні в роботі. Встановлені взаємозв'язки між когнітивними та психічними розладами показали, що у хворих із помірними когнітивними розладами відмічався найбільший темп прогресування рухових функцій, а якісною особливістю пацієнтів із вираженими когнітивними розладами було переважне зростання рухових розладів у аксіальних відділах.

References (список літератури)

1. Lutsii IS, Evtushenko SK, Simonian VA. *Bolezni Parkinsona (klinika, diagnostika, pritsipy terapii)* [Parkinson's disease (symptoms, diagnosis and therapy)]. Donetsk, 2011, 174 p.
2. del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G. *Intravenous amantadine improves levodopa-disease: a double-blind placebo-controlled study*. New York, 2000, pp.82–85.
3. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, Inzelberg R, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clinical Neuropharmacology*. 2000;23(6):324–330.

4. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*. 2002;16(1):23–45.
5. Shtok VN, Ivanova-Smolenskaia IA, Levin OS. *Ekstrapiramidnye rasstroistva: rykovodstvo po diagnostike i lecheniiu* [Extrapyramidal disorders: guidelines for diagnosing and treatment]. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2002, 608 p.
6. Khoffman F. *Bolezn Parkinsona i ee lechenie* [Parkinson's disease and its treatment]. Moscow, 2000, 389 p.
7. Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1999;2(2):39–46.
8. Litvinenko IV. *Bolezn Parkinsona i sindromy parkinsonizma* [Parkinson's disease and its symptoms]. Saint Petersburg, 2012, 102 p.
9. Triumphov AV. *Parkinsonizm. Topicheskaia diagnostika zabolevanii nervnoi sistemy* [Parkinsonism. Localization diagnosis of the nervous system diseases]. Moscow: MEDpress Publ., 1998, 304 p.
10. Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Rasagiline: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *Drugs*. 2007;67(12):1725–47.
11. Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezn Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and syndrome]. Moscow: MEDpress Publ., 2000, 53 p.
12. Rogovina EG, Manevich TM, Nechkina PN, Yakhno NN. *Yuvenilnyi parkinsoniz – distoniia* [Juvenile Parkinsonism – dystonia]. Moscow, 2001, 24 p.
13. Higginson CI, King DS, Levine D, Wheelock VL, Khamphay NO, Sigvardt KA. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 2003;52(3):343–52.
14. Illarioshkin SN, Yakhno NN. *Bolezn Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: rukovodstvo dlia vrachei* [Parkinson's disease and motor disorders: manual for doctors]. Moscow, 2008, 405 p.
15. Brooks DJ. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2000;247 Suppl 2:II11–8.
16. Khykina TA. *Sovremennye predstavleniia o neiropsikhologicheskikh narysheniakh pri bolezni Parkinsona* [Modern views on neuropsychological disorders during Parkinson's disease]. *Mezhd. nevrol. zhurnal*. 2011;6(44):114–119.
17. Shin J. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2012;83(3):315–321.
18. Chouinard G, Margolese HC. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Schizophrenia Research*. 2005;76(2–3):247–65.
19. Belova AN. *Shkaly i oprosniki v neurologii i neirokhirurgii* [Scales and questionnaires for neurology and neurosurgery]. Moscow, 2004, 432 p.
20. Benamer HT, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. *European Neurology*. 2009;61(1):11–5. doi: 10.1159/000165343

(received 17.04.2013, published online 05.07.2014)

(отримано 17.04.2013, опубліковано 05.07.2014)