

На правах рукописи

ДУДЧЕНКО Надежда Георгиевна

**ФЛУКТУАЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ДЕМЕНЦИИ
С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Захаров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии;

Богданов Ринат Равилевич, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» октября 2021 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38, и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – вторая по частоте среди всех причин нейродегенеративных деменций после болезни Альцгеймера, на ее долю приходится до 10% всех случаев деменции (Vann Jones S., 2014). Несмотря на высокую распространенность, даже в специализированных центрах в среднем 1 из 3 случаев ДТЛ не диагностируется (Galvin J. E., 2010; Woodruff V. K. et al., 2016). К причинам низкой выявляемости ДТЛ относят сложности идентификации и клинической оценки основных симптомов заболевания – расстройств сна и бодрствования, галлюцинаций, флуктуаций когнитивных функций (ФКФ) (Ballard et al., 1997).

Для диагностики ДТЛ используются клинические критерии, разработанные группой экспертов. Согласно критериям, «обязательным» признаком для верификации ДТЛ является прогрессирующий когнитивный дефект, достигающий степени деменции и затрудняющий социальную адаптацию. Данный признак должен сопровождаться одним из четырех «основных» симптомов: паркинсонизм, зрительные галлюцинации, расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), флуктуации когнитивных функций. Наличие одного из этих признаков позволяет диагностировать «возможную деменцию с тельцами Леви» – степень достоверности этого диагноза часто удовлетворяет потребности клинической практики. В то же время более точный («вероятный») диагноз требует, по меньшей мере, еще одного основного признака (не менее 2 признаков).

Флуктуации когнитивных функций (ФКФ) определяются как спонтанные эпизоды ухудшения внимания и уровня бодрствования, длящиеся от нескольких минут до нескольких часов или дней, а затем регрессирующие (Cummins J. L., 2004; Левин О. С., 1999). Согласно современным международным критериям диагностики для верификации ФКФ при ДТЛ должны быть документально зафиксированы флуктуации, по крайней мере, одного показателя когнитивных функций (McKeith, 2017).

Методика диагностики и оценки степени выраженности флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви разработана недостаточно, что является одной из основных причин низкой выявляемости этого заболевания (Vann Jones S. A., 2014). Для объективной оценки ФКФ в настоящее время предложены различные шкалы, однако ни одна из них не валидизирована в РФ.

Недостаточно изученными являются взаимоотношения флуктуаций когнитивных функций с другими симптомами ДТЛ, в частности с нейропсихоло-

гическим профилем, вегетативными и двигательными расстройствами, нарушениями сна и бодрствования, аффективными и поведенческими нарушениями (Ballard C. G., 2002; Walker et al., 2000; Ferman, 2004; Cagnin et al., 2013). Мало освещена проблема влияния современной противодементной терапии на разные типы флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

Все вышесказанное и определило актуальность данного исследования, направленного на оптимизацию диагностики и коррекции ФКФ при ДТЛ.

Цель исследования – оптимизировать диагностику и лечение флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность флуктуаций когнитивных функций среди пациентов с ДТЛ.

2. Оценить феноменологию и синдромальную структуру флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

3. Оценить взаимоотношение флуктуаций когнитивных функций с нейропсихологическими нарушениями и выявить особенности нейрокогнитивного профиля, характерные для пациентов с ДТЛ с флуктуациями когнитивных функций.

4. Оценить взаимоотношение флуктуаций когнитивных функций с двигательными, вегетативными, нейропсихиатрическими расстройствами, нарушениями сна и бодрствования у пациентов с ДТЛ.

5. Оценить влияние базисной терапии на флуктуации когнитивных функций у пациентов с ДТЛ.

6. Оптимизировать подходы к диагностике флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

Научная новизна. Научная новизна результатов исследования, основанная на критериях доказательной медицины, характеризуется расширением представлений о феноменологии и синдромальной структуре ФКФ при ДТЛ. Впервые в российской популяции описаны особенности нейрокогнитивного профиля пациентов с ДТЛ с различными типами ФКФ. Определена ранняя недостаточно исследованная связь ФКФ с двигательными, вегетативными, нейропсихиатрическими расстройствами, нарушениями сна бодрствования у пациентов с ДТЛ. Проведена лингвокультурная адаптация и определена чувствительность и специфичность международных опросников для выявления и оценки ФКФ при ДТЛ в российской популяции, подтверждена высокая диагностическая ценность Шкалы Клинической Оценки Флуктуации и Шкалы Мейо для верификации ФКФ при ДТЛ. До-

полнены представления о влиянии специфической антидементной терапии на флуктуации когнитивных функций у пациентов с ДТЛ.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе исследования определена распространенность и подробно описана феноменология флуктуаций когнитивных функций у пациентов с ДТЛ. Показано взаимоотношение флуктуаций когнитивных функций с когнитивными, двигательными, нейропсихиатрическими, вегетативными симптомами, а также нарушениями сна и бодрствования при ДТЛ, что позволяет рассматривать флуктуации когнитивных функций как предиктор тяжести течения ДТЛ, а также открывает перспективы для дальнейшего изучения клинических фенотипов ДТЛ. Полученные в работе данные позволяют рекомендовать Шкалу клинической оценки флуктуаций, а также Шкалу Мейо для использования в практике в качестве надежных инструментов для выявления и оценки флуктуаций когнитивных функций. В исследовании показано положительное влияние базисной антидементной терапии на частоту возникновения флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Флуктуации когнитивных функций при ДТЛ выявляются в 43% случаев и могут возникать на любом этапе заболевания.

2. Флуктуации когнитивных функций при ДТЛ связаны с расстройствами внимания и регуляторных функций, психотическими нарушениями, апатией, что может отражать нарушения баланса между холинергической и глутаматэргической системами.

3. Наличие флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ сопряжено с более выраженными аксиальными двигательными нарушениями и постуральной неустойчивостью, высокой частотой падений, однако не связано с возрастом, полом, дневной сонливостью, вегетативной недостаточностью, наличием сосудистых факторов риска и сосудистых изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены и используются в практической консультативной и лечебной работе Центра экстрапирамидных заболеваний, кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, неврологических отделений № 9 и № 10 ГКБ им. С. П. Боткина.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней». В соответствии с Заключением об оригинальности № 180321-1, проведенным «Экспертно-аналитическим центром РАН», установлено, что «оригинальный текст, за исключением корректных заимстество-

ний, составляет 87,47%, оставшимся 12,53% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Таким образом, по результатам экспертного анализа на использование заимствования материала без ссылки на автора и источник заимствования, диссертация признана оригинальной (обладает достаточной степенью оригинальности)».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В соответствии с формулой специальности 14.01.11 – «Нервные болезни. Медицинские науки», включающей проблемы изучения этиологии и патогенеза, разработки и применения методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в диссертационном исследовании определена распространенность и описана синдромальная структура флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ, выявлены особенности клинического профиля, характерные для пациентов с флуктуациями когнитивных функций. Результаты исследования позволяют предложить методы диагностики и коррекции флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ. Работа соответствует области исследования п. 1 – «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы» паспорта специальности 14.01.11 – «Нервные болезни. Медицинские науки».

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 27 от 11.11.2020.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 10 от 14.12.2017.

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 10.10.2017.

Публикации и участие в научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 — рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора. Личное участие автора в получении содержащихся в диссертации научных результатов состоит в анализе научной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, формулировании проблемы, требующей разрешения, и обосновании степени ее разработанности.

В соответствии с этим сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Разработан методологический подход к решению проблемы с использованием следующих методов: клинико-неврологического, нейропсихологического и методов статистического анализа. Автор непосредственно участвовал в получении исходных данных (неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование), самостоятельно произвел статистическую обработку полученных данных, интерпретировал результаты работы, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, подготовил публикации по теме исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 46 таблиц, 8 рисунков. Библиографический указатель включает 181 источник, 23 отечественных и 151 зарубежный.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Предмет исследования — флуктуации когнитивных функций у пациентов с деменцией с тельцами Леви

Объект исследования — пациенты с деменцией с тельцами Леви.

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе Центра экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Критерии включения и исключения в исследование представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения пациентов в исследование

<i>Критерии включения</i>	<i>Критерия исключения</i>
1. Наличие диагноза «вероятная ДТЛ», установленного согласно критериям (McKeith et al., 2017) 2. Согласие пациента или официального опекуна на участие в исследовании	1. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами 2. Перенесенный инсульт 3. Наличие тяжелых соматических заболеваний, способных вызвать колебания когнитивных функций

В квалификационную работу были включены 80 пациентов с диагнозом «вероятная ДТЛ», обратившихся на консультацию в Центр экстрапирамидных

заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в период с 2017 по 2020 гг.

Диагноз «вероятная ДТЛ» устанавливался в соответствии с критериями клинической диагностики ДТЛ, разработанными группой экспертов по изучению ДТЛ (по (McKeith et al., 2017)). В число обследованных входило 37 женщин и 43 мужчины в возрастном диапазоне от 63 до 84 лет. Средний возраст к началу исследования составил $76 \pm 5,32$ лет. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 5 лет, в среднем $2,3 \pm 0,72$ лет. Уровень образования $12,7 \pm 2,0$ лет. По Клинической рейтинговой шкале деменции CDR легкая деменция была выявлена у 38 (47,5%), умеренная деменция – у 35 (43,75%), тяжелая – у 7 (8,75%) пациентов. Всем больным было проведено комплексное клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследование с оценкой различных функций при помощи специализированных шкал.

Оценка когнитивных нарушений у пациентов с ДТЛ проводилась с использованием ряда шкал:

- краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) (Folstein et al., 1975);
- модифицированная Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R) (Mioshi E. et al., 2006);
- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine Z. S. et al., 2005);
- шкала 3 – КТ (три когнитивных нейропсихологических теста (Левин О. С., 2010)).

Для ретроспективного определения когнитивных функций применялся опросник когнитивного снижения пожилого населения (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly — IQCODE).

Для выявления аффективных и психотических нарушений использовались:

- Корнельская шкала депрессии у больных с деменцией (Alexopoulos et al., 1988) – шкала апатии (Starkstein S. et al., 2002);
- Шкала нейропсихиатрического обследования NPI-12 (Cummings et al., 1994);
- Краткий опросник зрительных галлюцинаций (Paparapetropoulus et al., 2008).

Дневная сонливость и нарушения сна оценивались с помощью Эпвортской шкалы сонливости (ESS) (Murray W. Johns, 1991) и теста из одного вопроса на выявление расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) (Postuma R. B. et al., 2012).

Оценка моторных симптомов ДТЛ проводилась при помощи части III Унифицированной рейтинговой шкалы БП Международного общества БП и расстройств движений (MDS UPDRS) (Goetz C. et al., 2003).

Для определения повседневной активности использовалась шкала повседневной активности Бартела (Barthel D., 1965).

Оценка вегетативных нарушений проводилась при помощи клинической шкалы вегетативных нарушений при БП (Левин О. С., 2003) и ортостатической пробы. Ортостатическая гипотензия (ОГ) диагностировалась при снижении систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. и/или снижения диастолического АД на 10 мм рт. ст. (Freeman R., et al., 2011; Jansen, et al., 1995).

Выявление флуктуаций когнитивных функций проводилось с помощью клинического интервью с пациентом и ухаживающими лицами.

Валидация шкал для выявления и оценки флуктуаций когнитивных функций: лингвокультурная адаптация. Лингвокультурная адаптация Шкалы клинической оценки флуктуации (КОФ) (The Clinician Assessment of Fluctuation (CAF) (Walker et al., 2000), Шкалы оценки флуктуаций в течение одних суток (The One Day Fluctuation Assessment Scale (ODFAS) (Walker et al., 2000), Шкалы Мейо для оценки флуктуаций (The Mayo Fluctuations Composite Scale (MFCS) (Ferman et al., 2004) проводилась согласно международным рекомендациям. Произведены прямой и обратный переводы шкал с последующим их обсуждением экспертной комиссией. После составления окончательных русскоязычных версий выполнено пилотное тестирование на 8 пациентах с деменцией с тельцами Леви с наличием флуктуаций когнитивных функций, и утверждена финальная версия. Для оценки диагностической способности шкал для оценки ФКФ был проведен ROC-анализ.

Нейровизуализация. У всех обследованных пациентов производилась качественная оценка данных МРТ для исключения объемных и очаговых изменений вещества мозга, а также количественная оценка степени поражения белого вещества с помощью шкалы Fazekas (Fazekas F. et al., 1987). Сопутствующее цереброваскулярное заболевание диагностировалось при оценке 2 и более балла по шкале F. Fazekas.

Оценка влияния базисной терапии на флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви. В ходе исследования проведена оценка влияния препарата донепезил на частоту и длительность ФКФ у пациентов с ДТЛ. Проанализированы данные 14 пациентов, которые до включения в исследование не получали каких-либо антидементных препаратов. Всем пациентам назначался донепезил в дозе 5 мг после ужина в течение 30 дней с после-

дующей титрацией дозы до 10 мг. До начала приема донепезила, а также спустя 3 месяца приема препарата в дозе 10 мг всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование с оценкой по шкалам MMSE и ACE-R, а также оценка длительности и частоты ФКФ. Анализ результатов проводился per protocol.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0, SPSS 17.0. Для сравнения количественных переменных использовался критерий Манна – Уитни, качественных переменных – критерий Хи квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки силы связи рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для определения связи между переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела – Уоллиса. Для определения чувствительности и специфичности диагностических шкал использовался ROC-анализ. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости и феноменология ФКФ при ДТЛ

Флуктуации когнитивных функций были выявлены у 34 (42,5%) из 80 пациентов с ДТЛ.

Краткосрочные флуктуации (ФКФ 1-го порядка) возникали у всех 34 пациентов и описывались ухаживающими лицами как кратковременные (от нескольких секунд до нескольких часов) эпизоды, когда пациент становился невнимательным, отрешенным, не реагировал на окружающую обстановку, но при этом оставался бодрствующим. ФКФ 1 возникали спонтанно, вне связи со временем суток, приемом пищи, физической активностью, приемом лекарственных препаратов, эмоциональным состоянием пациента. Во время таких эпизодов у пациентов не отмечалось какой-либо очаговой неврологической симптоматики. Двое пациентов с впервые возникшими ФКФ 1 были госпитализированы с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), однако при обследовании диагноз ОНМК не подтвердился.

У большинства пациентов (19 наблюдений, 55,9%) ФКФ1 возникали несколько раз в неделю, у 8 пациентов (23,5%) – ежедневно, у 4 (11,8%) – не чаще 1 раза в неделю, у 3 (8,8%) – не чаще 1 раза в месяц.

Продолжительность ФКФ1 у большинства пациентов (25 наблюдений, 73,5%) не превышала 5 минут, у 6 пациентов (17,6%) ФКФ длились более 5 минут, но менее часа, и только у 3 (8,8%) длительность ФКФ составляла менее 30

секунд. В исследуемой группе ни у одного больного не были зафиксированы ФКФ1 продолжительностью более 1 часа.

У 16 пациентов (20%) были выявлены среднесрочные флуктуации (ФКФ 2-го порядка). В этой группе отмечалась выраженная разница в состоянии на протяжении одной недели – в «хорошие дни» пациенты были активны и могли вступать в диалог, поддерживать беседу, проявляли интерес к делам, в то время как в «плохие дни» такие больные забывали выполнить элементарные гигиенические процедуры (расчесать волосы, почистить зубы), были рассеянными, в беседе часто теряли нить, переспрашивали. Связи ФКФ 2 с колебаниями артериального давления, недостатком или избытком ночного сна, физической активностью, приемом лекарственных средств не прослеживалось. У всех больных ФКФ 2-го порядка сочетались с ФКФ 1-го порядка, при этом у 4 (25%) пациентов отмечались очень частые ФКФ 1 порядка, у 8 (50%) пациентов частые ФКФ 1 порядка и у 4 (25%) относительно частые ФКФ 1 порядка.

Связь ФКФ с клинической картиной ДТЛ

Для оценки влияния ФКФ на клинический профиль заболевания пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили пациенты с ДТЛ с ФКФ ($n = 34$), в группу сравнения были включены пациенты с ДТЛ без ФКФ ($n = 46$).

Пациенты основной группы не отличались от пациентов группы контроля по возрасту и уровню образования ($p > 0,05$), однако имели статически значимо меньшую длительность заболевания ($p < 0,05$)

Среди пациентов с ФКФ преобладали мужчины (61,8%), в группе без ФКФ – женщины (52,2%). При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от пола статических значимых различий получено не было.

Дополнительно проводилась оценка распространенности сосудистых факторов риска у пациентов с ФКФ и без них (Рисунок 1).

Как видно из Рисунка 1, в обеих группах преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ). При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия сосудистых факторов риска статически значимых различий между группами получено не было.

Сосудистые изменения по данным МРТ головного мозга обнаруживались у 14 пациентов (41,2%) с ФКФ и 19 пациентов (41,3%) без ФКФ. При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия сосудистых изменений на МРТ статически значимых различий получено не было.

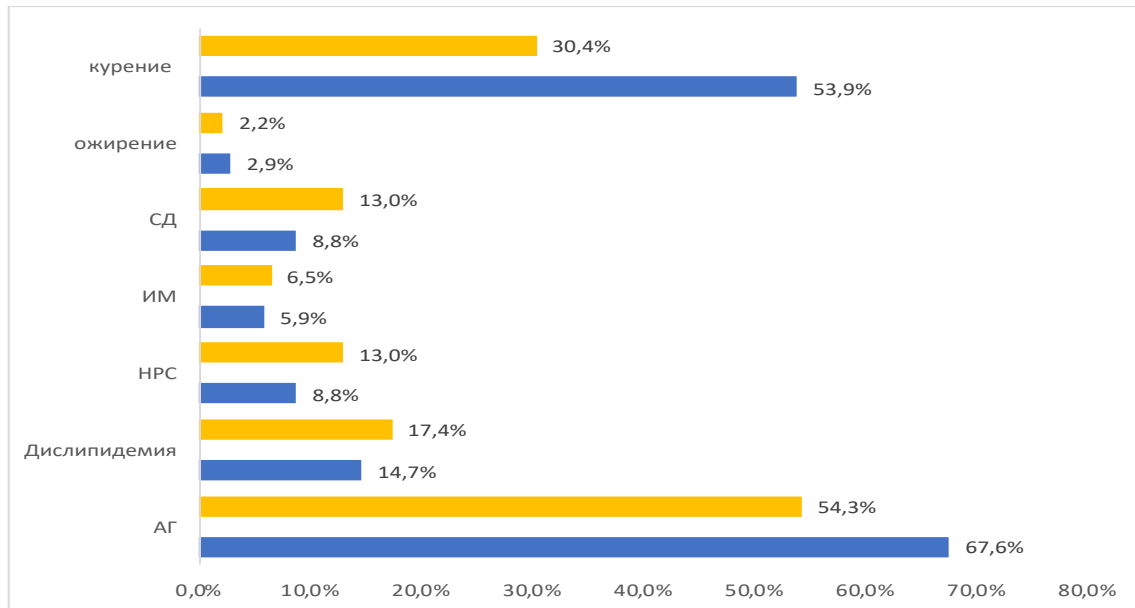


Рисунок 1 – Распространенность сосудистых факторов риска в исследуемых группах

Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения – ведущее клиническое проявление деменции с тельцами Леви.

В основной группе (с ФКФ, $n = 34$) по шкале CDR легкая деменция была выявлена у 11 (32,4%), умеренная деменция – у 18 (52,9%), тяжелая – у 5 (14,7%) пациентов. В группе сравнения (без ФКФ, $n = 46$) легкая деменция диагностирована у 27 (60%), умеренная – у 17 (37,8%) и тяжелая – у 1 (2,2%) пациента. Таким образом, в группе ДТЛ с ФКФ тяжесть деменции была выше, чем в группе ДТЛ без ФКФ ($p < 0,007$).

Оценка по шкалам MoCA, MMSE, ACE-R у пациентов основной группы была ниже, чем в группе сравнения. Различия были статистически значимы для шкал MoCA и ACE-R ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты оценки по шкалам MoCA, MMSE, ACE-R. в исследуемых группах ($M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение; Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

Показатель	ДТЛ с ФКФ ($n = 34$)	ДТЛ без ФКФ ($n = 46$)	Значение p
MoCA, балл	15,6±3,29	17,8±3,4	0,007
MMSE, балл	22 [16,3–23,8]	23 [17,3–24]	0,052
ACE-R	67,5 [58,3–71,8]	72 [64,3–78]	0,029

Для более детальной оценки когнитивного профиля в исследуемых группах проводилась оценка по субшкалам шкалы ACE-R. Средняя оценка по всем

субшкалам шкалы ACE-R в основной группе была ниже, чем в группе сравнения. Однако статистически значимыми эти различия были только по данным субшкалы «Внимание и ориентация» ($p = 0,009$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Когнитивный профиль по данным ACE-R в исследуемых группах (Me [qart], где Me – медиана, quart – квартили 25% и 75%)

Показатель	ДТЛ с ФКФ (n = 34)	ДТЛ без ФКФ (n = 46)	Значение p
Общий балл	67,5 [58,3–71,8]	72 [64,3–78]	0,029
Внимание и ориентация	14 [11,5–16]	16 [15–17]	0,009
Память	13 [11,5–14]	15 [11,5–16]	0,053
Речевая активность	5 [4,5–6]	6 [3–7,75]	0,914
Речь	23 [22–24]	23 [22–24]	0,416
Зрительно-пространственные функции	10 [9,25–11,0]	10 [10–12,0]	0,186

По данным теста 3-КТ у пациентов с ФКФ отмечалось статистически значимое снижение фонетической речевой активности ($p = 0,035$).

У пациентов основной группы отмечалось статистически значимо более выраженное снижение оценки по данным опросника IQCODE ($p = 0,01$), что может свидетельствовать о худшем ответе на базисную антидементную терапию и о более быстром темпе прогрессирования заболевания при наличии ФКФ.

Двигательные нарушения

Статистически значимых различий в выраженности паркинсонизма по данным части III шкалы MDS UPDRS в исследуемых группах выявлено не было, однако в группе пациентов с ФКФ отмечались более тяжелые аксиальные и постуральные нарушения, чем в контрольной группе ($p = 0,008$).

Для оценки повседневной активности в исследуемых группах использовался индекс Бартела. В основной группе отмечалось более выраженное снижение функциональной активности в сравнении с контрольной группой ($p = 0,012$), пациенты с ФКФ чаще нуждались в посторонней помощи для совершения гигиенических процедур и приема пищи.

Падения отмечались у 26 (32,5%) пациентов с ДТЛ, среди них у 17 (21,2%) были выявлены ФКФ. При сравнении частоты падений в зависимости от наличия ФКФ были получены статистически значимые различия ($p = 0,002$). У пациентов с ФКФ статистически значимо чаще отмечались падения, чем в группе без ФКФ.

Вегетативные нарушения. Статистически значимых различий в выраженности вегетативных расстройств в исследуемых группах выявлено не было.

Нейропсихиатрические нарушения

У пациентов основной группы отмечалась большая выраженность нейропсихиатрических нарушений, по данным опросника NPI-12, чем в группе контроля, эти различия были близки к статистически значимым ($p = 0,05$). Оценка по субшкалам «галлюцинации», «бред» была статистически значимо выше в группе ДТЛ с ФКФ ($p < 0,05$). Уровень дистресса у ухаживающих лиц был также выше в группе пациентов с ФКФ ($p = 0,043$).

Выраженность галлюцинаторного синдрома по данным Майамского опросника галлюцинаций была статистически значимо выше в группе ДТЛ с ФКФ, чем в группе сравнения ($p = 0,03$).

Статистически значимых различий в выраженности депрессии по данным Корнеальской шкалы оценки депрессии при деменции получено не было, однако у пациентов основной группы отмечался более высокий балл по данным субшкал «Физические симптомы» ($p = 0,45$) и «Идеаторные нарушения» ($p = 0,01$).

У пациентов с ДТЛ с ФКФ отмечалась статистически значимо большая выраженность апатии в сравнении с контрольной группой ($p = 0,019$).

Расстройства сна и бодрствования

При сравнении частоты встречаемости ФКФ в зависимости от наличия РПБДГ статически значимых различий получено не было ($p = 0,717$).

Дневная сонливость возникала у 8 пациентов с ФКФ и 8 пациентов без ФКФ. Статистически значимых различий в выраженности дневной сонливости по данным шкалы Эпворта между пациентами с ФКФ и без ФКФ выявлено не было ($p = 0,457$).

Взаимосвязь типа ФКФ с клиническим профилем пациентов с ДТЛ

Для оценки влияния длительности ФКФ на клинический профиль ДТЛ был проведен дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела – Уолиса, при апостериорных парных сравнениях уровень значимости рассчитывался с учетом поправки Бонферрони. Первую группу составили пациенты с ДТЛ без ФКФ ($n = 46$), вторую группу составили пациенты с ФКФ только 1-го порядка ($n = 18$), третью группу составили пациенты с ФКФ 2-го порядка ($n = 16$).

Сравниваемые группы не отличались по возрасту и уровню образования, однако были выявлены статистически значимые различия в длительности заболевания ($p = 0,018$) – пациенты с ФКФ2 имели большую длительность заболевания, чем пациенты без ФКФ ($p_{1-3} = 0,043$).

Когнитивные нарушения

В группе пациентов без ФКФ ($n = 46$) легкая деменция по шкале CDR диагностирована у 27 (60%), умеренная – у 17 (37,8%) и тяжелая – у 1 (2,2%) пациента. В группе пациентов с ФКФ 2 легкая деменция была выявлена у 2 (32,4%), деменция умеренной степени выраженности – у 11 (52,9%), тяжелая деменция – у 3 (14,7%) человек. Среди пациентов с ФКФ 1 легкая деменция диагностирована у 9 (58,7%), умеренная деменция у 7 (37%) и тяжелая деменция – у 3 (4,3%) обследованных ($p = 0,032$). Таким образом, в группе пациентов с ФКФ 2 тяжесть деменции была выше, чем в группе пациентов с ФКФ1 и в группе пациентов без ФКФ ($p < 0,05$).

У пациентов ФКФ2 медиана оценки по шкалам MoCA, MMSE, ACE-R была ниже, чем у пациентов с ФКФ1 и у пациентов без ФКФ. Однако статистически значимыми эти различия между группами были только для шкалы MoCA ($p = 0,01$). При помощи апостериорных парных сравнений было установлено, что у пациентов с ФКФ2 отмечались более низкие оценки по данной шкале, чем у пациентов без ФКФ ($p_{1-3} = 0,009$).

Для более детального описания когнитивного профиля в исследуемых группах проводилась оценка по субшкалам шкалы ACE-R. Установлено, что группы статистически значимо отличались по результатам субшкалы «внимание и ориентация» ($p = 0,01$). При помощи апостериорных парных сравнений выявлено, что пациенты с ФКФ 2 хуже выполняли тесты на внимание и ориентацию, чем пациенты без ФКФ ($p_{1-3} = 0,009$).

Группы статистически значимо отличались по результатам шкалы IQCODE ($p = 0,491$), при проведении апостериорных парных сравнений было установлено, что у пациентов с ФКФ 2 отмечались более высокие оценки по данной шкале, чем у пациентов без ФКФ.

Двигательные нарушения

Статистически значимых различий в выраженности паркинсонизма в исследуемых группах выявлено не было. Однако группы статистически значимо различались по данным субшкалы «Аксиальные/постуральные нарушения». При проведении апостериорных парных сравнений было установлено, что пациенты с ФКФ 1 и ФКФ 2 имели более выраженные постуральные нарушения, чем пациенты без ФКФ.

Уровень функциональной активности по данным индекса Бартел статистически значимо отличался в исследуемых группах ($p = 0,0140$) – пациенты с ФКФ 1 и ФКФ 2 имели более низкий уровень функциональной активности, чем пациенты без ФКФ.

Нейропсихиатрические нарушения

Выраженность нейропсихиатрических нарушений по данным опросника NPI-12 у пациентов с ФКФ 1 и ФКФ 2 была выше, чем у пациентов без ФКФ ($p = 0,001$). При этом группы достоверно различались в оценках по субшкалам «Бред» и «Галлюцинации» данного опросника – у пациентов с ФКФ 1 и ФКФ 2 отмечалась большая выраженность бредовых расстройств, чем у пациентов без ФКФ ($p < 0,05$), в группе ФКФ 2 тяжесть галлюцинаторного синдрома также была выше, чем в группе без ФКФ ($p = 0,026$).

Статистически значимых различий в выраженности депрессии по данным Корнеальской шкалы депрессии в исследуемых группах выявлено не было.

Результаты по данным Майамского опросника галлюцинаций статистически значимо различались между группами ($p = 0,029$). У пациентов с ФКФ 1 и с ФКФ 2 выраженность галлюцинаторного синдрома была выше, чем у пациентов без ФКФ.

Уровень дистресса у ухаживающих лиц статистически значимо различался между группами ($p < 0,001$). При сравнении групп попарно было установлено, что уровень дистресса у ухаживающих лиц при ФКФ 1 выше, чем без ФКФ ($p = 0,03$), а при ФКФ 2 выше в сравнении с пациентами с ФКФ 1 ($p = 0,0004$) и без ФКФ ($p = 0,001$).

Чувствительность и специфичность шкал для диагностики флуктуаций когнитивных функций

После выполнения лингвокультурной адаптации с целью оценки диагностической способности был проведен ROC-анализ шкал для диагностики и оценки ФКФ: Шкалы клинической оценки флуктуации (КОФ) (The Clinician Assessment of Fluctuation, CAF) (Walker et al., 2000) (Рисунок 2), шкалы Мейо для оценки флуктуаций (The Mayo Fluctuations Composite Scale, MFCS) (Рисунок 3), Шкалы оценки флуктуаций в течение одних суток (The One Day Fluctuation Assessment Scale, ODFAS) (Walker et al., 2000) (Рисунок 4).

Площадь под кривой (AUC) для Шкалы клинической оценки флуктуации составила 0,984 и значимо отличалась от 0,5 ($p < 0,0001$), что свидетельствует высокой диагностической способности опросника и об очень хорошем качестве модели. Дополнительно оценивались показатели «чувствительность» и «специфичность» для различных пороговых показателей КОФ. При пороговом значении 3 балла чувствительность опросника равнялась 97,7%, специфичность – 97,1%, при пороговом значении ≥ 5 баллов, которое рекомендовано в качестве показателя отсеки для диагностики ФКФ, чувствительность составила 90,6%, однако специфичность возросла до 100%.

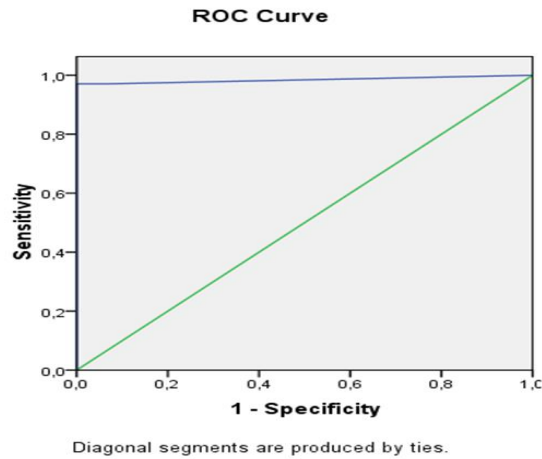


Рисунок 2 – ROC-кривая для шкалы КОФ при ДТЛ

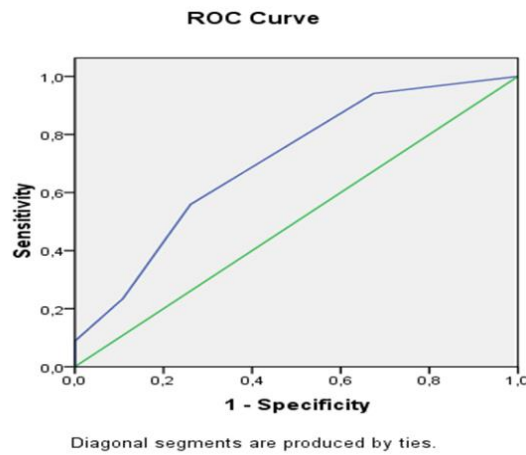


Рисунок 3 – ROC-кривая для шкалы Мейо при ДТЛ

Площадь под кривой (AUC) для шкалы Мейо составила 0,704 и отличалась от 0,5 ($p = 0,002$), что свидетельствует о хорошем качестве модели и достаточной диагностической способности опросника. Дополнительно оценивались показатели «чувствительность» и «специфичность» для различных пороговых показателей шкалы. При выбранном пороговом значении 3 балла чувствительность опросника равнялась 92%, специфичность – 100%.

Площадь под кривой (AUC) для шкалы оценки флуктуаций в течение одного дня при ДТЛ составила 0,834 и отличалась от 0,5 ($p < 0,0001$), что свидетельствует об очень хорошем качестве модели и высокой диагностической способности опросника. Дополнительно оценивались показатели «чувствительность» и «специфичность» для различных пороговых показателей КОФ. Однако по нашим данным при выбранном пороговом значении 6 баллов чувствительность опросника равнялась 71,8%, а специфичность – 87%. Эти показатели представляются субоптимальными.

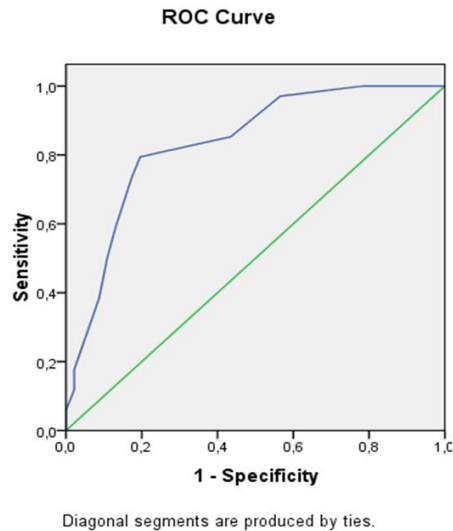


Рисунок 4 – ROC-кривая для шкалы оценки флуктуаций
в течение одного дня при ДТЛ

Оценка эффективности препарата донепезил для коррекции диагностики флуктуаций когнитивных функций

В ходе исследования проведена оценка эффективности препарата донепезил для коррекции ФКФ у пациентов с ДТЛ. Проанализированы данные 14 пациентов, которые до включения в исследование не получали каких-либо антидементных препаратов. Всем пациентам назначался донепезил в дозе 5 мг после ужина в течение 30 дней с последующей титрацией дозы до 10 мг. До начала приема донепезила, а также спустя 3 месяца приема препарата в дозе 10 мг всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование с оценкой по шкалам MMSE и ACE-R, а также оценка длительности и частоты ФКФ. С момента начала исследования у 2 человек развилась выраженная брадикардия, в связи чем препарат был заменен на мемантин.

Тест знаков Вилкоксона для парных выборок показал, что на фоне приема донепезил 10 мг у пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение частоты возникновения ФКФ 1 ($p = 0,008$), однако изменения длительности ФКФ 1 не было ($p = 0,149$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования мы оценивали феноменологию, распространенность флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви, а также их клиническую значимость и возможности коррекции. Доказано, что флуктуации когнитивных функций встречаются у 42,5% пациентов с ДТЛ, среди них у 100% отмечаются краткосрочные флуктуации, у 20% пациентов краткосрочные флуктуации когнитивных функций сопровождаются среднесрочными флуктуа-

циями. Краткосрочные флуктуации представляют собой эпизоды, когда пациент становится невнимательным, отрешенным, не реагирует на окружающую обстановку, но при этом остается бодрствующим. Среднесрочные флуктуации проявляются выраженной разницей в состоянии пациента в течение недели.

Выявлено, что развитие флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ не зависит от пола, возраста, наличия сосудистых факторов риска и сосудистых изменений на МРТ, а также от колебаний давления. Показано, что наличие флуктуаций когнитивных функций ассоциировано с более тяжелым течением заболевания со скорейшим прогрессированием когнитивного дефекта, более выраженными психотическими расстройствами и апатией. Кроме того, флуктуации когнитивных функций сопровождаются более тяжелыми аксиальными двигательными нарушениями и большей частотой падений, являются одной из причин снижения уровня функциональной активности пациентов с деменцией с тельцами Леви и повышения нагрузки на ухаживающих лиц.

По результатам исследования определено, что Шкала клинической оценки флуктуаций и Шкала Мейо являются надежными инструментами для выявления флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

Выявлено, что применение ингибиторов холинэстеразы может приводить к уменьшению частоты возникновения флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ.

ВЫВОДЫ

1. Флуктуации когнитивных функций отмечаются у 42,5% пациентов с деменцией с тельцами Леви, в том числе у всех из них возникают краткосрочные флуктуации длительностью менее часа, у половины из них краткосрочные флуктуации сопровождаются среднесрочными флуктуациями длительностью до нескольких дней. С увеличением длительности заболевания флуктуации когнитивных функций становятся более частыми и более длительными, на поздних стадиях становятся основой для развития эпизодов тяжелой декомпенсации.

2. Наличие флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви ассоциировано с более быстрым темпом прогрессирования заболевания, большей тяжестью когнитивных нарушений, преимущественно за счет более выраженных нарушений внимания и регуляторных функций.

3. Развитие флуктуаций когнитивных функций при деменции с тельцами Леви ассоциировано с более выраженными психотическими нарушениями, большим уровнем апатии, большей выраженностью аксиальных нарушений, а также увеличением риска падений, но не зависит от пола, возраста, дневной сонливости, наличия сосудистых факторов риска и сосудистых изменений на МРТ.

4. Развитие как краткосрочных, так и среднесрочных флуктуаций при ДТЛ связано с более выраженными когнитивными нарушениями, более выраженным ограничением функциональной активности по данным индекса Бартела и нарастанием уровня дистресса у ухаживающих лиц.

5. Шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ) имеет чувствительность 97,7%, специфичность – 97,1%, а Шкала Мейо – чувствительность 92%, специфичность – 100% для диагностики флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ. Обе шкалы могут быть использованы для выявления флуктуаций когнитивных функций в клинической практике.

6. На фоне приема донепезил в дозе 10 мг в сутки у пациентов с ДТЛ отмечается статистически значимое уменьшение частоты возникновения краткосрочных флуктуаций когнитивных функций ($p = 0,035$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обследование пациента с деменцией должно включать в себя выявление флуктуаций когнитивных функций. Для этих целей может быть использована как Шкала Мейо, и так и Шкала клинической оценки флуктуаций (КОФ), которые демонстрируют, по нашим данным, высокую чувствительность и специфичность.

Выявление флуктуаций когнитивных функций позволяет прогнозировать течение болезни и может использоваться для оценки эффективности терапии.

Для коррекции флуктуаций когнитивных функций при ДТЛ может быть использован донепезил, который сокращает частоту флуктуаций когнитивных функций и позволяет стабилизировать состояние когнитивных функций.

Учитывая наличие флуктуаций когнитивных функций, тяжесть состояния пациента следует оценивать по наилучшему полученному результату нейропсихологического тестирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Деменция с тельцами Леви/ О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Ш. Чимагомедова, Н.Г. Дудченко // **Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. -2018г. -№2. -С.11-21. ИФ – 0,762.**

2. Флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Леви: клиническая значимость и возможности коррекции / Дудченко Н.Г// [Сборник материалов IX Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», том 1, г. Москва]. - 2018. - С. 254-256.

3. **Быстро прогрессирующие деменции/ Н.Г. Дудченко, Е.Е. Васени-на// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2019г. -Т.119. - № 9-2. -С.78-84. 8/4. ИФ 0,811**

4. **Применение донепезила при нарушениях ходьбы у пожилых паци-ентов с деменцией/ Чеботарева А. Д., Дудченко Н. Г. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск: Неврология и психиатрия пожилого возраста. -2019г. -Т.119. -№ 9. -С.56–59. ИФ – 0,811.**

5. **Флуктуации когнитивных функций при деменции с тельцами Ле-ви/ Н.Г. Дудченко, Е.Е. Васенина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020г.-Т.120. -№ 10-2. -С.89-95. ИФ 0,811.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

ИМ – инфаркт миокарда

МРТ – магнитно-резонансная томография

НРС – нарушения ритма сердца

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращение

СД – сахарный диабет

РПБДГ – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз

Тест 3-КТ – три когнитивных нейропсихологических теста

ФКФ – флуктуации когнитивных функций

АСЕ-R – Адденбрукская когнитивная шкала

CDR – Клиническая рейтинговая шкала деменции

MDS-UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Междуна-родного общества расстройств движений

MMSE – шкала краткой оценки психического статуса

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NPI-12 – нейропсихиатрический опросник