

## Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом

Алифирова В.М., Орлова Ю.Ю., Мусина Н.Ф.

## Cognitive disturbances in patients with multiple sclerosis

Alifirova V.M., Orlova Yu.Yu., Musina N.F.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Алифирова В.М., Орлова Ю.Ю., Мусина Н.Ф.

Рассеянный склероз (РС) является одной из актуальных проблем современной неврологии. РС — аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся разрушением миелина и повреждением аксонов. Целью работы явилась попытка оценить клиническое значение нейропсихологических нарушений при РС. Нейропсихологическое исследование было проведено у 109 пациентов. Для определения когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), батарею тестов для оценки лобной дисфункции, методику А.Р. Лурия. Установлено, что когнитивные нарушения могут выявляться уже на ранних стадиях РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейропсихологическое исследование.

Multiple sclerosis (MS) one of the most common neurological diseases. MS — autoimmune disease of CNS, characterized by myelin destruction and axonal damage. The aim of the study was to analyse the role of cognitive disorders in MS. Neurocognitive functions have been studied in 109 patients with MS. To study cognitive functions, the authors used the Mini-Mental State Examination (MMSE), the frontal assessment battery, the procedure developed by A.R. Luriya. It is emphasized that cognitive disturbance may appear on the earlier stages of MS.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive disorders, neuropsychological studies.

УДК 616.832-004.2:616.89-008.46/.47

### Введение

Рассеянный склероз (РС) — воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, возникающее в результате развития аутоиммунных реакций к белкам миелина, характеризуется демиелинизацией и аксональным повреждением ЦНС разной степени [4, 6].

Заболевание поражает людей молодого возраста и во многих случаях приводит к инвалидизации, в связи с чем продолжает оставаться проблемой с большим количеством нерешенных вопросов, касающихся не только происхождения и сущности болезни, но и ее клиники, которая, казалось бы, исследована с достаточной полнотой [3, 6]. В последние годы широко изучаются вопросы нейродегенерации при РС. Принято считать, что именно дегенеративные изменения лежат в основе прогрессирования необратимых

нарушений, приводящих к стойкой инвалидности [2].

По данным Т.Г. Алексеевой и соавт. [1], Е.И. Гусева и соавт. [3], J. Kesselring и соавт. [9], S.M. Rao и соавт. [10], S. Vannotti и соавт. [11], распространенность когнитивных нарушений у больных РС составляет от 20 до 95%. Они занимают особое место в формировании клинической картины заболевания, являясь скрытыми для клиницистов, в связи с этим не диагностируются и не учитываются в оценивающих шкалах, таких как EDSS. По мнению разных авторов, выраженность нарушений в когнитивной сфере при РС весьма различна — от полной сохранности до тяжелых повреждений уже на ранних стадиях болезни [7, 8]. Следует учитывать, что на результаты изучения когнитивных функций существенно влияют особенности выборки и набора тестов, используемых при исследовании. Кроме того, когнитивный дефицит может

изменяться во времени, как и другие симптомы РС, например, ухудшаться на фоне обострения или депрессии и восстанавливаться при стабилизации состояния. Этим можно объяснить противоречивость литературных сведений о частоте нейропсихологических нарушений и их значении в клинике РС.

## Материал и методы

Проведено обследование 109 пациентов (70 женщин и 39 мужчин) с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald и соавт. (2005). Больные находились на стационарном лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), а также были обследованы амбулаторно за период с 2005 по 2007 г. У всех больных диагностирована цереброспинальная форма заболевания. Ремиттирующий тип течения рассеянного склероза (РРС) установлен у 72 пациентов, у 37 — вторично-прогрессирующее течение (ВПРС). Возраст больных варьировал от 18 до 57 лет, составляя в среднем ( $36,6 \pm 1,0$ ) года. Средний возраст пациентов с ремиттирующим течением РС был равен ( $34,5 \pm 1,3$ ) года, при вторично-прогрессирующем течении — ( $40,8 \pm 1,4$ ). Средняя продолжительность заболевания обследованных больных составляла ( $11,0 \pm 0,8$ ) года (от 1 года до 40 лет). Суммарная оценка неврологического дефицита проводилась по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS), тяжесть состояния колебалась от 1 до 7 баллов, средний балл составил  $3,8 \pm 1,6$ . В группе с РРС средний балл EDSS достиг  $2,9 \pm 1,6$ , в группе больных с ВПРС  $5,4 \pm 1,0$ . Имели высшее образование 49 больных РС, незаконченное высшее 10 человек, 50 — среднеспециальное образование.

Сравнение результатов исследований проводили с группой здоровых лиц, по возрасту, полу и уровню образования соответствующих исследуемой группе пациентов. В контрольную группу вошли 20 добровольцев (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст ( $35,6 \pm 2,3$ ) года).

Для оценки когнитивного статуса проводилось нейропсихологическое исследование, которое включало общепринятые стандартные тесты. Для оценки ориентировки во времени и пространстве, кратковременной и долговременной памяти, внимания, оптико-пространственных функций, счета, письма использовалась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE). Исследование памяти, объема активного внимания проводилось с помощью оценки запоминания 10 слов по А.Р. Лурия. Скорость сенсорных реакций, объем внимания и способность к его переключению, динамику работоспособности оценивали с помощью пробы Шульте. Для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур использовалась батарея тестов для оценки лобной дисфункции. Внимание и кратковременная память дополнительно исследованы с помощью метода повторения цифр.

Для обработки материала использовали пакеты программ базовой статистики Statistica 6.0. Сравнение значений показателей проводилось с использованием параметрических критериев: для независимых групп — критерий Стьюдента, для зависимых групп — парный критерий Стьюдента; непараметрических критериев: для независимых групп — критерий Манна-Уитни, для зависимых групп — критерий знаков.

## Результаты и обсуждение

Проведенное обследование позволило выявить некоторые особенности клинической картины у больных с различными типами течения заболевания.

Установлено, что среди заболевших РС преобладали лица женского пола — 64%, соотношение 1,8 : 1,0. В зависимости от типа течения заболевания соотношение полов отличалось. Так, среди обследованных пациентов с ремиттирующим типом течения соотношение женщин и мужчин составило 3 : 1, при вторично-прогрессирующем типе течения 0,76 : 1,0. Таким образом, при РРС статистически достоверно преобладали женщины (75%) ( $p = 0,001$ ), при ВПРС — мужчины (57%). Большинство пациен-

тов (67%) представляли возрастную группу 21–40 лет. В возрасте от 31 до 40 лет преобладали больные с ВПРС (40%), в возрасте от 21 до 30 лет — больные с РРС (43%) ( $p = 0,003$ ). Длительность болезни была больше при ВПРС ( $(13,8 \pm 1,3)$  года) ( $p = 0,013$ ). Статистически достоверно ( $p = 0,023$ ) длительность заболевания до 5 лет преобладала при РРС (30,5%), более 10 лет при ВПРС (65%) ( $p = 0,001$ ). Степень неврологического дефицита достоверно была выше при вторичном прогрессировании РС ( $5,4 \pm 1,0$ ), чем при ремиттирующем РС ( $2,9 \pm 1,6$ ) ( $p < 0,005$ ).

Общая оценка когнитивных функций по данным скрининг-исследования по шкале MMSE оказалась достоверно ниже у больных РС, чем в контрольной группе ( $p < 0,005$ ). В целом в группе больных РС когнитивные нарушения отмечены в 71,6% случаев. Умеренные когнитивные нарушения наблюдались у 46,8% больных, деменция выявлена в 24,8% случаев, при этом у 23,0% больных она была легкой степени тяжести, у 1,8% — средней степени. Вместе с тем установлено, что при длительности заболевания менее 5 лет умеренные когнитивные нарушения встречаются в 11,9%, легкая деменция при длительности заболевания до 5 лет — в 5,5% случаев.

После разделения всех больных на подгруппы в зависимости от типа течения показаны большие нарушения при вторичном прогрессировании заболевания. Так, количество больных с деменцией при ВПРС (32,4%) почти в 2 раза превышает таковое при РРС (18,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Степень нарушения когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) при разных типах течения (ВПРС, РРС), абс. (%)

MMSE, степень нарушения	РРС	ВПРС	РС
Норма	25 (34,7)	6 (16,2)	31 (28,4)
Умеренные когнитивные нарушения	33 (45,8)	18 (48,7)	51 (46,8)
Деменция легкой степени	13 (18,1)	12 (32,4)	25 (23,0)
Умеренная деменция	1 (1,4)	1 (2,7)	2 (1,8)
Всего	72 (100)	37 (100)	109 (100)

При сопоставлении результатов в подгруппах в стадиях обострения и ремиссии при РРС в стадию активности процесса общий балл по шкале MMSE достоверно был ниже, чем в группе больных РРС в стадию ремиссии ( $p < 0,005$ ). У больных с ВПРС когнитивные нарушения достоверно более выражены, чем в подгруппе больных с РРС в стадию ремиссии ( $p < 0,005$ ). Так, выявлено, что количество больных с деменцией легкой степени при ВПРС (28%) достоверно больше ( $p = 0,002$ ), чем при РРС (3,6%).

Исследование мнестической деятельности по данным теста на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия в целом по группе больных РС в сравнении с контрольной группой выявило нарушения в непосредственном и отсроченном воспроизведении, объеме активного внимания ( $p < 0,005$ ). Среднее значение непосредственного воспроизведения слов в группе больных РС составляет 4,9, отсроченное воспроизведение — 6,0, в контрольной группе соответственно 8,3 и 9,6.

На рис. 1 отражена зависимость снижения памяти от типа течения РС в сравнении с контрольной группой.

При этом в каждой из выделенных подгрупп (ВПРС, РРС) по сравнению с контрольной группой установлены более выраженные нарушения во всех пяти попытках ( $p < 0,005$ ). Кроме того, при сопоставлении показателей в подгруппах между собой в стадию ремиссии показано достоверно большее снижение как непосредственного ( $p = 0,001$ ), так и отсроченного воспроизведения ( $p = 0,0075$ ) при вторичном прогрессировании.

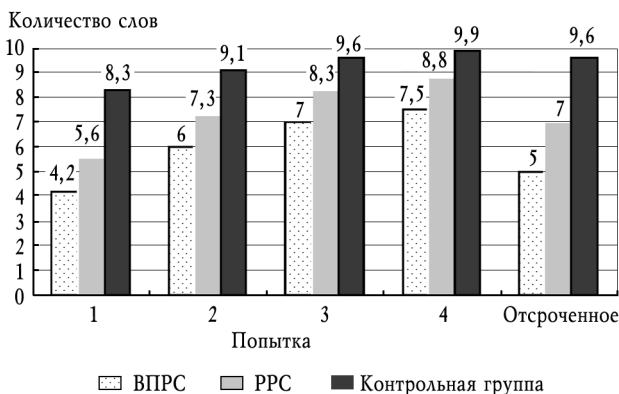


Рис. 1. Характеристика типов течения РС по тесту А.Р. Лурья в сравнении с группой контроля

У многих больных РС (40%) кривые запоминания имели вид «плато», что свидетельствует о нестабильности удержания материала, нарушении концентрации внимания.

При исследовании темпа сенсомоторных реакций по таблицам Шульте у 69,7% лиц с РС выявлены нарушения способности к переключению внимания, увеличение суммарного времени, потраченного на выполнение теста, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,005$ ) (рис. 2).

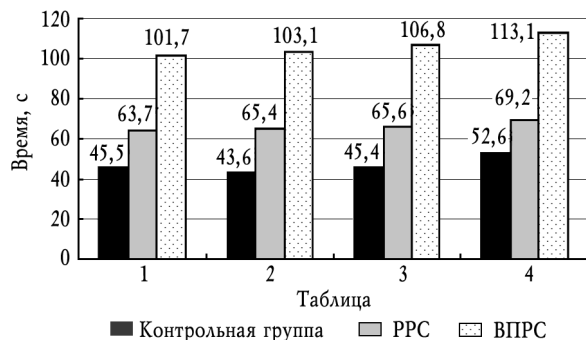


Рис. 2. Результаты исследования больных РС по таблицам Шульте в зависимости от типа течения РС в сравнении с контрольной группой

При сопоставлении показателей в подгруппах ВПРС и РРС между собой показано снижение внимания и скорости сенсомоторных реакций при вторичном прогрессировании по сравнению с РРС как в стадию обострения ( $p < 0,005$ ), так и в стадию ремиссии ( $p < 0,005$ ), что свидетельствует о более выраженном по-

ражении при данном типе течения РС (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования больных РС по таблицам Шульте в зависимости от типа течения и стадии заболевания

Таблица Шульте	РРС		ВПРС		Контроль
	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия	
Таблица 1	63,6 ± 2,9**	57,7 ± 2,9**	99,1 ± 9,0**	100,4 ± 11,8**	45,5 ± 2,8
Таблица 2	64,5 ± 3,0*	61,1 ± 3,1**	89,0 ± 8,5*	103,1 ± 13,0**	43,6 ± 1,9
Таблица 3	66,4 ± 3,4**	61,2 ± 2,7**	92,8 ± 10,9**	106,8 ± 13,9**	45,4 ± 1,8
Таблица 4	68,5 ± 3,5**	64,6 ± 3,1**	103,0 ± 9,0**	112,2 ± 15,1**	52,6 ± 2,0

\* Статистически значимые различия с контрольной группой ( $p < 0,005$ ).

\*\* Статистически значимые различия между подгруппами.

Установлено достоверно более значимое снижение показателей скорости сенсомоторных реакций и внимания у больных в стадию обострения заболевания в сравнении с пациентами в стадию клинической ремиссии ( $p < 0,005$ ), что, возможно, отражает большее влияние патологического процесса на когнитивные функции.

У обследованных пациентов не выявлена тенденция к улучшению показателей теста (от пробы к пробе) по мере «вработываемости» в задание, что наблюдается в контрольной группе. Эти данные согласуются с результатами Т.Г. Алексеевой и соавт. [1] и противоречат данным исследования О.В. Трифоновой [5].

При проведении батареи тестов для оценки лобной дисфункции сохранялась высокая разница между показателями здоровых лиц (общий балл  $17,6 \pm 0,1$ ) и пациентов с РС ( $16,1 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,005$ ). Выявлено снижение уровня обобщения, в суждениях доминировали непосредственные представления о предметах, оперирование общими признаками заменялось установлением сугубо конкретных связей между предметами. Суммарный показатель в группе контроля ( $17,6 \pm 0,1$ ) достоверно выше по сравнению с подгруппами как при ВПРС ( $15,3 \pm 0,4$ )

( $p < 0,005$ ), так и при РРС в стадию обострения ( $16,3 \pm 0,3$ ) и ремиссии ( $16,6 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении между собой подгрупп с ВПРС и РРС в стадию ремиссии показана статистически значимо большая дисфункция лобных долей при вторичном прогрессировании по сравнению с ремиттирующим типом течения ( $p = 0,0003$ ). Это указывает на более выраженную при ВПРС дисфункцию лобных долей, которые отвечают за регуляцию произвольной деятельности. У 10,8% больных ВПРС выявлена деменция лобного типа. Почти у половины пациентов (48,6%) с вторичным прогрессированием выявлена лобная дисфункция. При РРС лобная дисфункция в стадию обострения наблюдалась в 18,2% случаев, в стадию ремиссии в 17,9%.

По результатам теста повторения цифр (digit span) выявлено достоверное снижение оперативной памяти в группе с РС как при прямом ( $(47,9 \pm 1,0)$  балла), так и при обратном счете ( $(31,8 \pm 1,1)$  балла) в отличие от группы контроля ( $(59,0 \pm 0,3)$  и  $(48,0 \pm 0,5)$  балла соответственно) ( $p < 0,005$ ).

В стадию клинической ремиссии при РРС результат достоверно был выше, чем в подгруппе с ВПРС, и при прямом ( $p = 0,002$ ), и при обратном ( $p = 0,003$ ) счете.

Особый интерес представляет проведение оценки взаимозависимости между когнитивными изменениями при нейропсихологическом тестировании, демографическими характеристиками и инвалидизацией больных (балл EDSS).

Получена обратная зависимость балла инвалидизации в стадию ремиссии от суммарного балла по шкале MMSE ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,002$ ). Таким образом, с увеличением инвалидизации уменьшается балл по шкале MMSE. В свою очередь, снижение балла по MMSE указывает на нарастание когнитивных нарушений, значит, чем значительнее физическая инвалидизация больных РС в стадию ремиссии, тем более выражены у них когнитивные изменения.

Также получена обратная зависимость возраста пациентов в стадию ремиссии от показателей когнитивного статуса по шкале MMSE ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,005$ ) и от количества воспроизведен-

ных слов по тесту А.Р. Лурия во всех пяти попытках.

Возраст больных достоверно коррелировал с общим баллом по батарее лобной дисфункции у больных с ВПРС ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,005$ ).

Кроме того, выявлены ассоциации между возрастом больных и общим баллом по тесту прямого счета ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,001$ ).

Установлена прямая корреляционная связь между баллом по шкале MMSE и баллом при выполнении батареи лобной дисфункции при ремиттирующем типе течения как в стадию обострения ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,01$ ), так и ремиссии ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,005$ ).

На фоне ремиссии выявлена прямая корреляционная связь между баллом по шкале MMSE и баллом при выполнении теста повторения цифр как при прямом ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,003$ ), так и при обратном ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,004$ ) счете.

Сопоставляя данные разных шкал при нейропсихологическом тестировании, можно отметить, что более выраженные когнитивные нарушения по краткой шкале оценки психического статуса сочетались с низкими показателями слухоречевой памяти и внимания (по тесту А.Р. Лурия и тесту повторения цифр), а также с лобной дисфункцией.

## Заключение

В настоящем исследовании установлено, что дефицит когнитивных функций у больных РС представлен разнообразными симптомами, которые отражают вовлечение различных отделов головного мозга. В ходе нейропсихологического обследования были выявлены такие когнитивные нарушения, как увеличение времени выполнения интеллектуально-мнестического задания, снижение скорости, быстрая истощаемость, нарушение процессов запоминания и снижение объема кратковременной памяти. Отмечались признаки дисфункции лобных отделов головного мозга. Наибольшее проявление когнитивных изменений наблюдается при ВПРС, что свидетельствует о большей степени патологического состояния мозга в результате более выраженного демиелинизирующего и ней-

родегенеративного поражения при данном типе течения РС.

Таким образом, по признаку когнитивных расстройств наиболее неблагоприятным вариантом течения является ВПРС. Легкие когнитивные расстройства чаще развиваются при РРС, в то время как умеренные когнитивные повреждения — при ВПРС. Значения показателей когнитивных нарушений коррелировали со степенью инвалидизации, возрастом пациентов.

Полученные данные доказывают, что когнитивные изменения являются характерным симптомом РС, встречаются в среднем в 64% случаев и могут выявляться уже на ранней стадии заболевания, что имеет важное практическое значение для разработки терапевтических мероприятий у больных РС.

#### Литература

1. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. и др. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Спецвып. «Рассеянный склероз». С. 20—26.
2. Бойко А.Н., Петров С.В., Нестерова В.А., Гусев Е.И. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе — нейро-

протективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвып. «Рассеянный склероз». 2003. № 2. С. 83—90.

3. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ, 1997. 464 С.
4. Демина Т.Л., Давыдовская М.В., Лащ Н.Ю. и др. Использование глатирамера ацетата (копаксона) в лечении больных рассеянным склерозом. Опыт Московского центра рассеянного склероза // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвып. «Рассеянный склероз». 2003. № 2. С. 91—97.
5. Трифонова О.В. Когнитивные изменения у больных рассеянным склерозом (клиническое, нейропсихологическое и электрофизиологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
6. Хонджариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Критерии диагноза. Рассеянный склероз. М., 1987. С. 181—188.
7. Amato M.P., Ponziani G., Pracucci G. et al. Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow up // Arch. Neurol. 1995. V. 52. P. 168—172.
8. Glanz B., Holland C., Amunwa E. et al. Prevalens and pattern of cognitive impairment in early multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. 2003. P. 132.
9. Kesselring J., Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis // J. Neurol. 2001. V. 248. P. 180—183.
10. Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction // Neurology. 1991. V. 41. P. 685—691.
11. Vannotti S., Benedict R., Caceres F. et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a multicentre in Argentina // Multiple Sclerosis. 2006. V. 12. P. S. 141.

Поступила в редакцию 04.03.2008 г.

#### Сведения об авторах

**В.М. Алифирова** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Ю.Ю. Орлова** — д-р мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Н.Ф. Мусина** — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Мусина Нелли Фаритовна**, тел. 8-913-849-09-13, nevmas@mail.ru