



Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

О.В. Курушина✉, Р.С. Рохас

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉ovkurushina@mail.ru

Аннотация

Рассеянный склероз – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, которое проявляется прогрессирующей нейродегенерацией, вызывающей у пациентов широкий спектр когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения, являющиеся неотъемлемой частью клинической картины заболевания, отличаются разнообразием проявлений и значительно снижают качество жизни пациентов с рассеянным склерозом. В данной работе представлены современные взгляды на распространенность и патогенез когнитивных нарушений, приводятся данные собственных исследований пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, речь.

Для цитирования: Курушина О.В., Рохас Р.С. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (8): 102–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00467

Prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis

Olga V. Kurushina✉, Rubiella Sarai Rohas

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ovkurushina@mail.ru

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disorder that manifests itself in progressive neurodegeneration causing a broad spectrum of cognitive deficits in the patients. Cognitive impairment being an essential component of the clinical picture of the disease come in a variety of manifestations and significantly lower the MS patients' quality of life. This paper reports contemporary views on the prevalence and pathogenesis of cognitive impairment; the data of original studies involving patients with multiple sclerosis are provided.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive impairment, speech.

For citation: Kurushina O.V., Rohas R.S. Prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (8): 102–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00467

В последние годы наблюдается увеличение числа больных рассеянным склерозом как за счет истинного роста заболеваемости, так и за счет повышения качества диагностики и расширения возможностей терапии [1]. Улучшение качества жизни и медико-социальной адаптации привело к увеличению продолжительности жизни больных, что также обуславливает рост показателей распространенности рассеянного склероза. Прослеживается тенденция к сглаживанию границы зон высокого, среднего и низкого риска возникновения заболевания, однако «градиент широты» (увеличение распространения заболевания с юга на север) в целом сохраняется [2, 3]. Но кроме эпидемиологических и географических изменений, в последнее время наблюдается определенный клинический патоморфоз симптомов и жалоб у пациентов с данным заболеванием. Это связано как с истинным изменением картины болезни, так и со смещением акцентов на качество жизни этой категории пациентов.

Кроме жалоб на двигательные, координаторные, тазовые и другие неврологические нарушения, пациентов с рассеянным склерозом все чаще беспокоят ухудшение памяти, внимания, снижение работоспособности [3, 4]. При исследовании психологического статуса больных с

рассеянным склерозом выявлен широкий спектр когнитивных нарушений, которые играют важную роль в ухудшении качества жизни пациентов, затрудняют их трудовую деятельность и социальную адаптацию. Наиболее часто встречаются снижение показателей кратковременной вербальной, семантической и зрительной памяти, снижение активного внимания, скорости сенсомоторной реакции и трудности концептуального мышления [5]. Одной из причин когнитивных нарушений при рассеянном склерозе считается формирование множественных очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, диагностируемых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). По данным ряда авторов количество и объем очагов демиелинизации на МРТ коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений [6]. Согласно утверждениям других авторов, достоверной взаимосвязи между очаговыми поражениями головного мозга и когнитивными нарушениями не выявлено [7].

Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе могут выявляться на ранних этапах развития заболевания и быть одними из первых, а в некоторых случаях – единственными симптомами начинающейся болезни или возобновившегося обострения. В период обостре-

ния рассеянного склероза усиливаются жалобы пациентов на снижение умственной работоспособности. В ряде исследований, касающихся изучения познавательных функций головного мозга при рассеянном склерозе, было установлено, что при обострении заболевания когнитивные нарушения нарастают, а в период ремиссии происходит некоторое восстановление когнитивных функций [8, 9].

Оценка нарушений интеллектуальных функций у больных рассеянным склерозом также весьма противоречива. По данным различных авторов, частота встречаемости и выявляемости отклонений в данной сфере варьирует от 10% до 60% из общей совокупности больных рассеянным склерозом, причем интеллектуальные проблемы более характерны для поздних этапов заболевания и отличаются достаточно быстрым прогрессированием. Наиболее неблагоприятный прогноз в отношении сохранности интеллектуальных функций имеют больные с хронически-прогрессирующим течением рассеянного склероза [9].

Существуют различные мнения относительно связи выраженности когнитивных нарушений с длительностью заболевания, степенью неврологического дефицита и особенностями течения рассеянного склероза. W. Beatty и соавт. [10, 11] подчеркивают очень слабую связь между длительностью физических нарушений при рассеянном склерозе и интеллектуальной дисфункцией, определяя возможность появления когнитивных проблем как у пациентов с наличием минимальных физических расстройств, так и у лиц при их отсутствии. S.M. Rao и соавт. [12] не обнаружили связи когнитивных нарушений с продолжительностью болезни, состоянием депрессии, использованием медикаментов, но была установлена их взаимосвязь с состоянием трудоспособности больных. A. Vicens и соавт. [13], напротив, выявили четкую взаимосвязь между низкими результатами тестов на исследование когнитивных функций у больных рассеянным склерозом, большей длительностью заболевания, высокими показателями инвалидизации по шкале EDSS и прогрессивным типом течения рассеянного склероза.

Одной из возможных гипотез для объяснения патогенеза когнитивных нарушений при демиелинизирующих заболеваниях является наличие хронически повышенных уровней оксида азота, которые могут быть вторичными по отношению к повторяющимся каскадам сосудистых воспалительных процессов [14]. Оксид азота является высоколипофильным и диффузионным газом, который действует как сосудорасширяющее средство. Его избыточная выработка может вызвать гипореактивность сосудистого русла, что приводит к снижению сосудорасширяющей способности и, следовательно, гипоксии при повышенной активности нейронов. Это может быть возможной причиной постепенно развивающегося дефицита перфузии при рассеянном склерозе и, как следствие, вести к нарушению нейроваскулярного взаимодействия.

В ряде исследований с использованием функциональной МРТ в состоянии покоя сообщалось об изменениях взаимодействия в функциональных сетях у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровой контрольной группой. Нарушение микроциркуляции может не только способствовать нейродегенерации, но и изменить способность поддерживать эффективную связь между различными функциональными областями мозга [15]. В некоторых работах получены данные о том, что нейрональные сети менее активны в состоянии сна в моторной, зрительной областях у пациентов с рассеянным склерозом [16, 17]. В то же время в других работах были сообщения о большей функциональной активности, обнаруженной в областях исполнительного контроля и зонах, ответственных за слух [18, 19]. Кроме того, исследования показали перестройку моторной сети у пациентов с рассеянным склерозом. Таким образом, помимо морфологических изменений, отмечаемых на МРТ, при рассеянном склерозе отмечаются уменьшение функциональной активности и обеднение нейрональных связей, что и может служить нейрофизиологической основой разнообразных когнитивных нарушений, выявляемых у данной категории пациентов.

В некоторых случаях развитие когнитивных нарушений не сопровождается усугублением неврологической симптоматики. Возможным объяснением усиления когнитивных расстройств без клинического обострения может быть появление в головном мозге клинически «немых» активных очагов демиелинизации. Для подтверждения активности процесса в данном случае может служить проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением препаратами гадолиния [20]. Одним из объяснений указанного клинико-МРТ парадокса является гипотеза о взаимосвязи клинических проявлений с количеством поврежденных ионных каналов в активном очаге демиелинизации при условии определенной сохранности аксона и его небольшого диаметра. Установлено, что обострение заболевания по данным МРТ возникает в 5–10 раз чаще, чем проявляется клинически.

Получены данные о недавно обнаруженном и мало изученном нарушении при рассеянном склерозе: так называемой «устной беглости» или феномене «на кончике языка», при котором у больных рассеянным склерозом некоторые слова «слетают с языка» во время разговора без должного осмысления.

У больных рассеянным склерозом также описаны нарушения мнестической сферы [21]. Выявлены серьезные расстройства памяти (до 22% пациентов с рассеянным склерозом) и их определенная корреляция с клинической характеристикой обследуемых. Некоторые исследователи при наличии многомерной оценки состояния больного, принимая во внимание выраженность и взаимосвязь как неврологических, так и функциональных отклонений, придают нарушению памяти одну из главенствующих ролей в потере трудоспособности больными рассеянным склерозом [22].

Таблица 1. Соотношение объема поражения головного мозга и варианта течения заболевания
 Table 1. Relationship between the brain lesion size and the disease course variant

Объем поражения головного мозга	Ремиттирующий				Первично-прогредиентный				Вторично-прогредиентный				Прогрессирующий с обострениями				Сумма	
	Ж	%	М	%	Ж	%	М	%	Ж	%	М	%	Ж	%	М	%		%
10–20%	28	35,0	8	10,0	0	0	2	2,5	1	1,3	2	2,5	0	0	2	2,5	44	55,0
20–30%	4	5,0	3	3,8	1	1	1	1,3	3	3,8	2	2,5	0	0	0	0	14	18,0
30–40%	7	8,8	1	5,0	0	0	2	2,5	3	3,8	3	3,8	0	0	1	1,3	16	20,0
40–50%	3	3,8	2	2,5	0	0	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	6	8,0
Сумма	42	52,5	14	17,5	1	1	6	7,5	7	8,8	7	8,8	0	0	3	4	80	100

Целью нашего исследования являлось изучение распространенности различных видов когнитивных нарушений у пациентов с различными формами рассеянного склероза.

Материал и методы. В данное диагностическое исследование были включены пациенты с диагнозом «рассеянный склероз» обоих полов в возрасте 20–70 лет, получавшие стандартную терапию при данном заболевании, находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГБУЗ ВОКБ №1 и состоящие на учете в Центре аутоиммунной патологии и спастических состояний г. Волгограда.

Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом при ГУ «Волгоградский медицинский научный центр».

Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

В данном исследовании каждому пациенту измеряли объем поражения головного мозга – это сумма очагов области поражения по данным МРТ-диагностики. В связи с тем что объем головного мозга у мужчин и женщин различный, для расчета объема поражения головного мозга пациенты были разделены на две группы по признаку пола.

Полученное соотношение варианта течения рассеянного склероза, пола и имеющегося объема поражения головного мозга представлено в табл. 1.

Однако необходимо заметить, что было бы неправильно проводить параллели формы или длительности рассеянного склероза и объема пораженной нервной ткани. При анализе графических данных видно, что течение рассеянного склероза не имеет прямой связи с объемом поражения головного мозга, так как, например, больные с ремиттирующим течением рассеянного склероза имеют разные объемы поражения, аналогичная тенденция наблюдается и при других вариантах течения заболевания.

Были проанализированы жалобы пациентов. При наличии когнитивной недостаточности для больных характерно было:

- снижение памяти;
- ухудшение умственной работоспособности;
- трудности концентрации внимания или сосредоточения;
- повышенная утомляемость при умственной работе;
- трудности подбора слова в разговоре или при выражении собственных мыслей;
- снижение зрения или слуха при отсутствии или незначительной выраженности заболеваний глаз и органа слуха;
- неловкость или трудности при выполнении привычных действий при отсутствии мышечной слабости, экстрапирамидных и координаторных нарушений;
- наличие трудностей в профессиональной деятельности, в социуме и при взаимодействии с другими людьми, в быту и при самообслуживании.

Наибольшее значение имели активные жалобы пациента, которые он высказывал самостоятельно, без навязывающего вопроса. Известно, что и многие здоровые люди недовольны своей памятью и другими когнитивными способностями, поэтому в ответ на вопрос врача даже абсолютно сохранные в когнитивном отношении пациенты жалуются на плохую память. Ввиду таких особенностей субъективного восприятия спонтанные жалобы очень важны. Более того, у всех пациентов уточняли, всегда ли они имели плохую память или же только в последнее время отмечают ее значительное ухудшение. Отсутствие жалоб когнитивного характера еще не означает отсутствие объективных когнитивных нарушений. Известно, что в большинстве случаев нарастающие когнитивные расстройства сопровождаются снижением критики, особенно на стадии деменции. Поэтому самооценку пациента всегда необходимо сопоставлять с объективной информацией.

В данном исследовании были использованы следующие стандартные тестовые наборы с формализованной оценкой результатов, позволяющие провести экспресс-оценку нескольких когнитивных функций в условиях лимитированного времени. Распространенность когнитивных нарушений определялась у 40 па-

Таблица 2. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза
 Table 2. Prevalence of cognitive impairment among patients with different multiple sclerosis course variants

Вариант течения рассеянного склероза	Все пациенты		Нарушения памяти		Нарушения внимания	
	Пациенты	%	Пациенты	%	Пациенты	%
Ремиттирующий	29	72,5	14	35	20	50
Первично-прогрессирующий	2	5,00	1	2,5	2	25
Вторично-прогрессирующий	7	17,50	5	12,5	7	17,5
Прогрессирующий с обострениями	2	5,00	2	25	2	25

Таблица 3. Интеллектуальные нарушения у пациентов с различными формами рассеянного склероза
 Table 3. Intellectual impairment in patients with various multiple sclerosis forms

Вариант течения рассеянного склероза	Пациенты	%	Нарушение интеллекта	
			Пациенты	%
Ремиттирующий	29	72,5	5	17,24
Первично-прогрессирующий	2	5,0	2	5,0
Вторично-прогрессирующий	7	17,5	2	5,0
Прогрессирующий с обострениями	2	5,0	2	5,0

пациентов с помощью батареи лобных тестов и Моса-теста. Результаты представлены в табл. 2.

Для оценки интеллектуальной функции использовали пробы на обобщение (например: «Скажите, пожалуйста, что общего между яблоком и грушей, пальто и курткой, столом и стулом»), задания на интерпретацию пословиц, определение того или иного понятия, описание сюжетной картинки или серии картинок. Результаты оценки интеллектуальной функции представлены в табл. 3.

Достаточно распространенными были и различные формы нарушений речи. Речь является сложным, интегративным процессом, который требует вовлечения сразу нескольких функциональных зон головного мозга. В нашем исследовании нарушение речи наблюдалось у 25 (62,5%) пациентов, оно является самым частым расстройством у больных с рассеянным склерозом. Были проанализированы в исследуемых группах следующие виды нарушения речи: понимание обра-

щенной речи, беглость речи, правильность грамматического строя и содержания высказываний пациента. Несколько пациентов имели одновременно все вышеперечисленные виды нарушения речи.

Выводы. У пациентов с рассеянным склерозом значительную часть клинической картины составляют когнитивные нарушения. Они представлены не только достаточно легко выявляемыми нарушениями памяти и внимания, но и достаточно широко встречающимися нарушениями речи и интеллектуальной функции. При этом патофизиологические основы возникновения данных симптомов являются не до конца изученными и требуют проведения дальнейших исследований с использованием не только морфологической, но и функциональной оценки нервной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Шерман М.А. и др. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(S1):9-15.
Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Sherman M.A. et al. The results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(S1):9-15 (in Russian).
- Бойко А.Н., Петров С.В., Нестерова В.А., Гусев Е.И. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе – нейропротективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск «Рассеянный склероз»*. 2003;(2):83-90.
Boyko A.N., Petrov S.V., Nesterova V.A., Gusev E.I. Mechanisms of development of the neurodegenerative process in multiple sclerosis – neuroprotective effect of beta-interferon preparations today and neurotrophic factors tomorrow. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issue "Multiple sclerosis"*. 2003;(2):83-90 (in Russian).
- Алексеева Т.А., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;(11):15-20.
Alekseeva T.A., Boyko A.N., Gusev E.I. Spectrum of neuropsychological changes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2000;(11):15-20 (in Russian).
- Сиверцева С.А., Лащ Н.Ю., Зотова А.В. и др. Роль цереброваскулярных заболеваний в прогрессировании рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5):53-7.
Sivertseva S.A., Lasch N.Yu., Zotova A.V. et al. The role of cerebrovascular diseases in the progression of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2024;124(5):53-7 (in Russian).
- Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. Когнитивные и эмоционально-личностные изменения при рассеянном склерозе. Руководство для врачей: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004.
Alekseeva T.G., Boyko A.N., Batysheva T.T. et al. Cognitive and emotional-personal changes in multiple sclerosis. A guide for doctors: Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Moscow: Miklos, 2004 (in Russian).
- Vukusi S, Confavreux C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. *Revue Neurologique [Internet]*. 2006 [cited 2022 Mar 27];162:299-309. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585885/>

7. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R et al. Evidence of adaptive functional changes in the cerebral cortex with multiple sclerosis axonal injury. *Brain* 2000;123:2314-20.
8. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM et al. Cerebral atrophy and disability progression in patients with multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Feb 28];85(10):1109-15. Available in: <https://jnnp.bmj.com/content/85/10/1109>
9. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* [Internet] 2009 Sep [cited 2022 Feb 28];66(9):1144-50. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752305/>
10. Beatty WW et al. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain Cogn* 1989;(11):73-86.
11. Beatty WW, Wibanks SL et al. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patients of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;318(1):56-62.
12. Rao SM, Glatt S et al. Chronic progressive multiple sclerosis relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol* 1985;42:678-82.
13. Vicens A, Iriarte J, de-Castro-P et al. Cognitive functions in multiple sclerosis. *Neurologia* 1992;(7):171-5.
14. Duan Y, Liu Y, Liang P et al. Comparison of gray matter atrophy among patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol* [Internet] 2012 Feb [cited 2022 Mar 29];81(2). Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21316170/>
15. Geurts JJ, Barkhof F. Pathology of gray matter in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet] 2008 Sep [cited 2022 Mar 29];7(9):841-51. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703006/>
16. Shu N, Duan Y, Xia M et al. Interrupted topological organization of structural and functional brain connectomes in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet] 2016 Jul 12 [cited 2022 Mar 29];6(1):1-11. Available in: <https://www.nature.com/articles/srep29383>
17. Anne G. Osborn, Gary L. Hedlund KLS. Osborn's Brain imaging, pathology, and anatomy, Second edition (2018, Elsevier). *Physical review B*. 2018;123-54.
18. Puppo C. Introduction Cerebrovascular reactivity. Hospital de Clínicas Uruguay [Internet] 2016 [cited 2022 Mar 29]; Available in: <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2016/08/PCR-Puppo-autorregulaci%C3%B3n-cerebral-REV.pdf>
19. Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ et al. Regional magnetic resonance injury burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* [Internet] 2001 [cited 2022 Mar 29];58(1):115-21. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176944/>
20. Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with disruption of the frontal and parietal pathways. *Mult Scler* [Internet] 2009 [cited 2022 Mar 29];15(3):337-44. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18987107/>
21. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. и др. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002. Спецвыпуск «Рассеянный склероз»:20-6.
22. Alekseeva T.G., Enikolopova E.V., Sadalskaya E.V. et al. An integrated approach to the assessment of cognitive and emotional-personal spheres in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2002. Special issue "Multiple sclerosis":20-6 (in Russian).
23. Corvette M, Kincade JM, Ollinger JM et al. Voluntary guidance is dissociated from target detection in the human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* [Internet] 2000 Mar [cited 2022 Mar 29];3(3):292-7. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10700263/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курушина Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: ovkurushina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4364-0123

Рохас Рубиэлла Сарай – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ Во ВолГМУ

Поступила в редакцию: 19.08.2024

Поступила после рецензирования: 26.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Kurushina – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: ovkurushina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4364-0123

Rubiella Sarai Rohas – Graduate Student, Volgograd State Medical University

Received: 19.08.2024

Revised: 26.08.2024

Accepted: 29.08.2024