

Ю. В. Хижняк, О. А. Мяловицька
**КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З ІНІЦІАЛЬНИМИ І ПРОГРЕСУЮЧИМИ ФОРМАМИ
 РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ**

Ю. В. Хижняк, Е. А. Мяловицькая
**Когнитивные нарушения у больных с инициальными и прогрессирующими формами
 рассеянного склероза**

Yu. V. Khyzhniak, O. A. Mialovytska
Cognitive impairment in patients with primary and progressive forms of multiple sclerosis

Когнітивні порушення спостерігаються на всіх етапах розвитку та при різних перебігах захворювання. Проявами розладів когнітивних функцій у хворих на розсіяний склероз (РС) у більшості випадків є порушення короткочасної і відстроченої пам'яті, підтримки активної уваги, швидкості сенсомоторних реакцій, абстрактного і концептуального мислення, зорового сприйняття. Дослідження показують, що наявність когнітивної дисфункції на ранніх стадіях захворювання є несприятливим прогностичним чинником швидкості прогресування захворювання. Метою нашого дослідження було визначити особливості когнітивних порушень у хворих з різним перебігом РС, включаючи радіологічно ізольований синдром і клінічно ізольований синдром, за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA).

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні розлади, клінічно ізольований синдром, радіологічно ізольований синдром, інвалідизація

Когнитивные нарушения встречаются на всех этапах развития и при различных течениях заболевания. Проявлениями расстройств когнитивных функций у больных с рассеянным склерозом (РС) в большинстве случаев является нарушение кратковременной и отсроченной памяти, поддержки активного внимания, скорости сенсомоторных реакций, абстрактного и концептуального мышления, зрительного восприятия. Исследования показывают, что наличие когнитивной дисфункции на ранних стадиях заболевания является неблагоприятным прогностическим фактором прогрессирования заболевания. Целью нашего исследования было определить особенности когнитивных нарушений у больных с различным течением РС, включая радиологически изолированный синдром и клинически изолированный синдром, с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные расстройства, клинически изолированный синдром, радиологически изолированный синдром, инвалидизация

Cognitive impairment occurs at all stages of multiple sclerosis development and accompanies different forms of the disease. Impairment of short-term and delayed memory, active attention concentration, sensorimotor reactivity, abstract and conceptual thinking, visual perception are the most usual manifestations of cognitive functions disorders in patients with multiple sclerosis (MS). Studies show that presence of cognitive dysfunction at the early stages of the disease is an unfavourable prognostic factor for the disease progression. The aim of our study was to determine the characteristics of cognitive impairments in patients with different course of MS, including radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome, using Montreal cognitive assessment scale (MoCA).

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorder, clinically isolated syndrome radiologically isolated syndrome, disability

Наявність когнітивних порушень при розсіяному склерозі (РС) відома з часів першого опису захворювання, але тривалий час цим симптомам не приділялося достатньої уваги. Це можна пояснити, з одного боку, тим, що патопсихологічні порушення при РС розвиваються на пізніх стадіях, при значній інвалідизації пацієнтів, з іншого — переважаням органічних неврологічних порушень, що приводять до швидкої втрати працездатності, рухової дисфункції. Безумовно, в клінічній картині захворювання ці порушення не є провідними, разом з тим, вони мають істотний вплив на соціальну адаптацію і якість життя пацієнтів [1, 14].

Так, ще Ж.-М. Шарко в своїх основоположних лекціях з розсіяного склерозу відзначав, що «хворі на РС мають виразні порушення пам'яті, уповільнене формування понять і концепцій, втрачають тонкість мислення і емоцій» [2].

Відповідно до проведених досліджень, поширеність когнітивних розладів у хворих на розсіяний склероз коливається від 40 до 70 % [1, 12]. Когнітивні порушення спостерігаються на всіх етапах розвитку та при різних перебігах захворювання: клінічно і радіологічно ізольованого синдрому, рецидивуючо-ремітуючому, вторинно- і первинно-прогресуючому розсіяному склерозі. Проте, більш виражені ці порушення, як правило, при прогресуючому перебігу [1, 8, 13].

Проявами розладів когнітивних функцій у хворих на РС у більшості випадків є порушення короткочасної і відстроченої пам'яті, особливо процесів відтворення

(вони можуть проявлятися вже на самих ранніх стадіях захворювання, часто при мінімальному неврологічному дефіциті), розлади підтримки активної уваги і часу її переключення, порушення швидкості сенсомоторних реакцій, абстрактного і концептуального мислення, зорового сприйняття [4, 8, 14]. Дослідження показують, що наявність когнітивної дисфункції на ранніх стадіях захворювання є несприятливим прогностичним чинником швидкості прогресування захворювання. Когнітивна дисфункція може появитися на самих ранніх стадіях захворювання як перші симптоми розсіяного склерозу. Когнітивні порушення, за даними більшості досліджень, слабо корелюють з тривалістю захворювання і ступенем інвалідизації. У стадії загострення когнітивні порушення можуть посилюватися, однак, у хворих з незначною виразністю цих порушень в стадії ремісії відбувається їхнє регресування, на відміну від хворих з важко вираженими нейропсихологічними розладами [13, 14].

З появою новітніх методів нейровізуалізації була отримана унікальна можливість зіставлення когнітивних розладів з анатомічним ушкодженням і фізіологічними розладами в центральній нервовій системі. Згідно з даними Jacobsen С. О., Farbu Е., у хворих на РС із вираженими когнітивними порушеннями за допомогою позитрон-емісійної томографії було визначено локальне зниження метаболічних процесів білатерально в лобній корі (переважно у верхнемедіальних і дорзолатеральних відділах), у скроневій і асоціативній потиличній корі [9]. Medaer R., Patti F., Camp S. пов'язують когнітивні розлади при РС

із особливостями демієлінізуючого і нейродегенеративного процесу: гіпотрофія мозолистого тіла, гіпокампа, з наявністю вогнищ демієлінізації в лобних і скроневих частках, загальна площа вогнищ яких більше ніж 30 см², а також вогнищ зливного характеру, в темпоропарієтальних зонах і перивентрикулярно [10]. Nabavi S., Sangelaji B. вважають, що когнітивні порушення при РС зумовлені багатовогнищевим ураженням сірої і білої речовини, особливо перивентрикулярних ділянок, через які проходять кіркові холінергічні шляхи, а також порушенням кірково-підкіркової взаємодії [11]. Заслугує уваги теорія мозкового резерву Benedict R. H.: невідповідність між ступенем інвалідації та когнітивними порушеннями у хворих на розсіяний склероз пояснюється різним освітнім і інтелектуальним рівнем людей, що анатомічно зумовлюється різною кількістю синаптичних зв'язків. Відомо, що люди, які мають вищий освітній рівень, постійно займаються інтелектуальним вдосконаленням, мають нижчий ризик розвитку деменції. Ця теорія була підтверджена при РС: хворі, які мають більший словниковий запас, постійно читають, займаються інтелектуальною працею і навчанням, мають менш виражені когнітивні розлади при прогресуванні хвороби [8].

Таким чином, дослідження когнітивних порушень у хворих на РС має велике значення у визначенні ступеня важкості проявів захворювання, що треба враховувати під час проведення лікувальних і реабілітаційних заходів.

Метою нашого дослідження було визначити особливості когнітивних порушень у хворих на РС на підставі комплексного нейропсихологічного обстеження.

Оцінювання когнітивних розладів проводили за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA). Ступінь важкості захворювання визначали за допомогою розширеної шкали інвалідації Курцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Всього було обстежено 67 хворих: 3 — з радіологічно ізольованим синдромом (PIC), 4 — з клінічно ізольованим синдромом (KIC), 3 — з первинно-прогресуючим РС (ППРС), 50 — з рецидивуючо-ремітуючим РС (РРРС), 8 — з вторинно-прогресуючим РС (ВПРС). Вік обстежуваних був у межах від 18 до 62 років, середній вік — 37,4 ± 10,38 роки. Середня тривалість захворювання — 7,92 ± 6,8 роки. Середній бал за шкалою інвалідації EDSS — 4 (3,5—5). Серед хворих чоловіків було 35 і жінок — 32. Серед пацієнтів з РРРС у стадії загострення було обстежено 30 осіб, у стадії ремісії — 20 осіб.

Під час проведення оцінювання когнітивного статусу пацієнтів залежно від статі не було отримано статистично достовірної різниці ($p = 0,516$).

Цікаві дані були отримані під час проведення статистичного аналізу показників віку пацієнтів, ступеня інвалідації за шкалою EDSS, тривалості захворювання і когнітивного статусу згідно зі шкалою MoCA при різних типах перебігу розсіяного склерозу, включаючи KIC.

Множинний аналіз за допомогою критерію порівняння Шеффе у пацієнтів з KIC дав такі результати: статистично значуща різниця виявлена між показниками віку і тривалості захворювання ($F = 19,71, p < 0,01$), віку і ступеня інвалідації ($F = 23,14, p < 0,01$), між віком і когнітивним статусом ($F = 14,74, p < 0,01$), ступенем інвалідації та когнітивним статусом ($F = 17,71, p < 0,01$). Не виявлено статистично значущої різниці між ступенем інвалідації і тривалістю захворювання у пацієнтів з ВПРС ($F = 0,14, p > 0,93$), між тривалістю захворювання і когнітивним статусом пацієнтів ($F = 14,74, p < 0,01$) та між віком і когнітивним статусом хворих ($F = 0,36, p = 0,78$) (рис. 1).

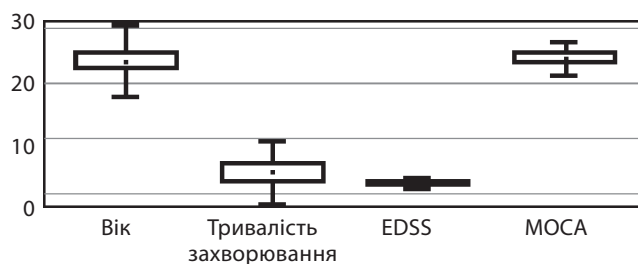


Рис. 1. Аналіз залежності показників віку пацієнтів, тривалості захворювання, ступеня інвалідації та когнітивного статусу у пацієнтів з KIC

Під час використання рангового однофакторного аналізу Крускала — Уолліса за допомогою критерію Дана при РРРС статистично значуща різниця виявлена між показниками віку і ступеня інвалідації ($Q = 10,98, p < 0,01$), віку і тривалості захворювання ($Q = 9,88, p < 0,01$), віку і когнітивним статусом ($Q = 3,86, p < 0,01$), ступенем інвалідації та когнітивним статусом ($Q = 7,14, p < 0,01$), а також між тривалістю захворювання і когнітивним статусом пацієнтів ($Q = 6,02, p < 0,01$). Не виявлено статистично значущої різниці між ступенем інвалідації і тривалістю захворювання у пацієнтів з РРРС ($Q = 1,15, p > 0,05$) (рис. 2).

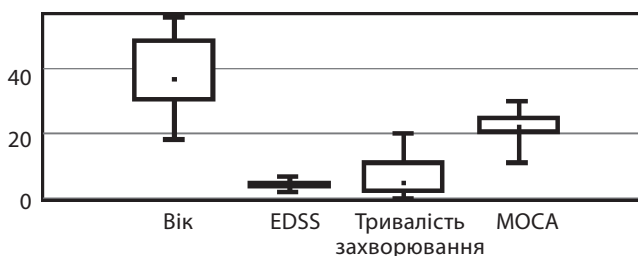


Рис. 2. Аналіз залежності показників віку пацієнтів, ступеня інвалідації, тривалості захворювання і когнітивного статусу у пацієнтів з РРРС

Під час проведення статистичного аналізу за допомогою критерію Вілкоксона у пацієнтів з ВПРС були отримані такі результати: статистично значуща різниця виявлена між показниками віку і когнітивного статусу ($p < 0,001$), ступенем інвалідації та когнітивним статусом ($p < 0,001$), а також між тривалістю захворювання і когнітивним статусом ($p < 0,001$) (рис. 3).

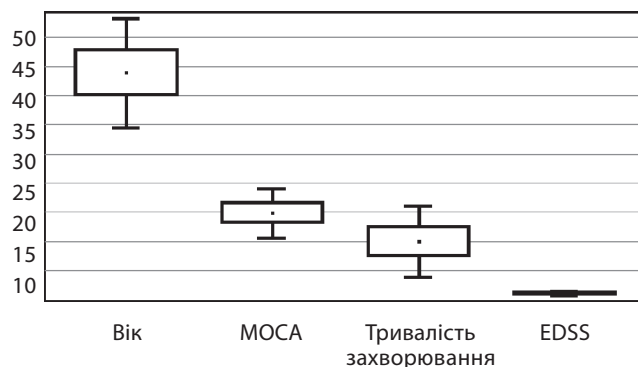


Рис. 3. Аналіз залежності показників віку пацієнтів, ступеня інвалідації, тривалості захворювання і когнітивного статусу у пацієнтів з ВПРС

Під час оцінювання когнітивних функцій за допомогою шкали МоСА було показано, що статистично значуще когнітивне зниження мають пацієнти з ВПРС ($p = 0,023$). Цікавими виявилися результати щодо пацієнтів з КІС та РІС, у яких також визначалося зниження бала за цією шкалою (табл. 1.)

Також нами були оцінені окремі субшкали Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій, які визначають порушення виконавських функцій, називання, пам'яті, уваги, мови, абстрактного мислення, орієнтації. Так, було виявлено, що найчастіше і більш виражено у пацієнтів знижується пам'ять і увага, також страждають виконавчі функції й абстрактне мислення (табл. 2).

Таблиця 1. Результати дослідження когнітивних розладів у пацієнтів з різним типом перебігу РС за шкалою МоСА

Тип перебігу РС	Кількість хворих	Середнє значення за шкалою МоСА ($X \pm m$), бали
ППРС	50	22,22 \pm 4,42
ППРС	3	20,33 \pm 5,69
ВПРС	8	18,13 \pm 5,79*
КІС	4	24,5 \pm 1,91
РІС	3	25,6 \pm 1,91

Примітка: * — статистично значуща різниця, $p = 0,023$

Таблиця 2. Результати оцінювання когнітивних функцій за окремими субшкалами Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій у хворих з різним перебігом РС, включаючи РІС і КІС

Субшкали МОСА	РІС	КІС	ППРС	ППРС	ВПРС
Виконавські функції	4 (3—5)	4,5 (3,5—5)	4 (3—5)	4 (2—5)	4,5 (3,5—5)
Називання	3 (3—3)	3 (3—3)	3 (3—3)	3 (3—3)	3 (3—3)
Пам'ять	2,5 (1—4)	3,5 (2,5—4)	2 (0—3)	2 (1—4)	1 (0—3)
Увага	5 (5—5)	4 (3,5—4,5)	4 (3—4)	4,5 (3—5)	4,5 (3—5)
Мова	2 (1—3)	2,5 (1,5—3)	2 (0—3)	2 (2—3)	2 (1—3)
Абстрактне мислення	1,5 (1—2)	1,5 (1—2)	1 (1—2)	2 (1—2)	2 (1—2)
Орієнтування	6 (6—6)	6 (6—6)	6 (6—6)	6 (6—6)	6 (5,5—6)

Примітка. Результати подані в форматі $Me (I—III)$: медіана, в дужках — перший і третій кватиль

Під час оцінювання субшкали пізнавальних функцій за допомогою множинного порівняння Шеффе статистично значуща різниця отримана у пацієнтів з РППС і ВПРС ($F = 3,58, p = 0,01$), ВПРС і КІС ($F = 2,96, p = 0,03$), ВПРС і РІС ($F = 2,96, p = 0,03$) (рис. 4).

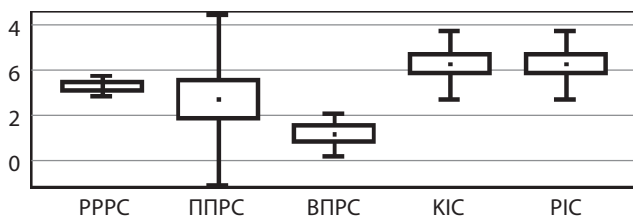


Рис. 4. Оцінка пізнавальних функцій у пацієнтів з РППС, ППРС, ВПРС, КІС і РІС

Під час оцінювання субшкали називання за допомогою рангового однофакторного аналізу Крускала — Уолліса не було виявлено статистично значущої різниці у пацієнтів з РС, КІС, РІС ($p = 0,850$).

Цікаві результати були отримані під час оцінювання субшкал пам'яті й уваги. Найчастіше порушення запам'ятовування й уваги виявлялося при опитуванні пацієнтів і мало виражену ступінь навіть при РІС і КІС. Але при проведенні статистичного оброблення не було виявлено значущої різниці між вище описаними групами пацієнтів, що можна пояснити раннім і вираженим початком розвитку цих симптомів ($p = 0,567, p = 0,468$).

Зниження мови, абстрактного мислення і, особливо, орієнтування, спостерігалися рідко у опитаних пацієнтів. Під час проведення рангового однофакторного аналізу

Крускала — Уолліса не було отримано статистично значущих результатів ($p = 0,895$).

Порушення вищих мозкових функцій дійсно досить поширені серед пацієнтів не лише з достовірним РС, а й виявляються уже при КІС і РІС. Найчастішими когнітивними розладами є порушення пам'яті, особливо процесів відтворення, уваги, виконавських функцій.

Список літератури

1. Дамулин, И. В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях) : методическое пособие для врачей / И. В. Дамулин. — М., 2009 — 31 с.
2. Колядко С. П. Жан-Мартен Шарко: великая личность, врач, ученый, учитель / С. П. Колядко, Г. Ю. Каленская // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, вип. 1 (82). — С. 151—156.
3. Зависимость когнитивных нарушений от очаговых и атрофических поражений головного мозга при рассеянном склерозе / К. К. Минеев, А. Г. Ильвес, А. М. Петров и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2009. — № 4 (28). — С. 116—120.
4. Мяловицька О. А. Клініко-нейропсихологічна, магнітно-резонансно-томографічна характеристика розсіяного склерозу, система його діагностики та лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра наук : спец.: 14.01.15 / Мяловицька Олена Анатоліївна ; Київськ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. — К., 2005. — 33 с.
5. Взаимосвязь когнитивных нарушений и изменений метаболизма глюкозы в головном мозге у больных рассеянным склерозом / Шкільнюк Г. Г., Ильвес А. Г., Петров А. М. и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2012. — № 1 (37). — С. 121—125.
6. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis / B. Audoin, W. Zaaraoui, F. Reuter et al. // Neurol. neurosurg. psychiatry. — 2010. — № 81. — P. 690—695.

7. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis / R. H. Benedict, R. Zivadinov, D. A. Carone et al. // AJNR. — 2005. — 26. — P. 1824—1831.

8. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis / Foong J., Rozewicz L., Chong W. K. et al. // J. Neurol. — 2000. — Vol. 247. — P. 97—101.

9. Jacobsen C. O. MRI evaluation of grey matter atrophy and disease course in multiple sclerosis: an overview of current knowledge / C. O. Jacobsen, E. Farbu // Acta Neurol Scand. — 2014. — 129 (Suppl. 198). — S. 32—36.

10. Medaer R. Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients / Medaer R., Patti F., Camp S. // Plos one. — March 27, 2015. — S. 1—13.

11. Nabavi S. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Usually forgotten in the clinical assessment of MS patients / S. Nabavi, B. Sangelaji // J Res Med Sci. — 2015 May. — 20 (5). — S. 533—534.

12. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings / Piras M. R., Magnano I., Canu E. D. G. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 878—885.

13. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis / Rocca M. A., Amato M. P., De Stefano N., et al. // Lancet Neurol. — 2015. — № 14 (3). — P. 302—17.

14. High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis / Schmierer K., Parkes H., So P-W et al. // Brain. — 2010. — № 133. — P. 858—867.

Надійшла до редакції 14.06.2016 р.

ХИЖНЯК Юлія Василівна, старший лаборант кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: khyzhniakyulia@gmail.com

МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: salyuk@i.ua

КHYZHNIAK Yuliia, Senior Laboratory Assistant of Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: khyzhniakyulia@gmail.com

MIALOVYTSKA Olena, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: salyuk@i.ua