

*П. С. Варвашеня*

*ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

## ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩЕ- РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Рассеянный склероз – это хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы.

Целью исследования было изучить выраженность и структуру когнитивных нарушений у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в зависимости от вида лечения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 75 пациентов с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза (диагноз установлен по критериям McDonald et al.). Пациенты были разделены на две основные группы: получающие патогенетическое лечение и без него. Когнитивные функции исследовали с помощью теста «запоминания 10 слов» по А. Р. Лурия, проб Шульте, Монреальской шкалы (MoCA-тест).

**Результаты** проведенного исследования выявили, что когнитивные изменения у больных рассеянным склерозом характеризуются преобладанием снижения памяти, активности внимания и абстрактного мышления, скорости сенсомоторных реакций, нарушением счетных операций, нарушение скорости обработки информации.

**Выводы:** Выраженность когнитивных нарушений нарастает одновременно с увеличением длительности заболевания и в фазу активации рассеянного склероза. Анализируя влияние патогенетической терапии («Бетфер 1 α плюс») на параметры когнитивной сферы у больных ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза выявлено достоверное улучшение показателей когнитивных функций.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, ремиттирующе-рецидивирующая форма, когнитивные нарушения, болезнь-модифицирующая терапия.

За последнее время, проблема демиелинизирующих заболеваний является одной из самых актуальных в неврологии. К таким заболеваниям относится и рассеянный склероз (РС) – это хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, которое в большинстве случаев имеет волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий [3, 6]. По данным ВОЗ, среди всех неврологических заболеваний основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста является именно РС, что и обуславливает социальную значимость данной проблемы.

Последние годы широко изучаются вопросы нейродегенерации при РС. Принято, считать что именно дегенеративные изменения лежат в основе прогрессирования необратимых нарушений приводящих к стойкой инвалидности [7]. Многие исследователи подчеркивают, что уже на начальных стадиях заболевания у большинства больных РС отмечаются когнитивные нарушения (КН) [1, 2, 8]. Наиболее часто встречается снижение показателей кратковременной вербальной, семантической и зрительной памяти, снижение активного внимания, скорости сенсомоторной реакции и

трудности концептуального мышления [6]. Распространенность КН у больных РС составляет от 20 до 95%. Они занимают особое место в формировании клинической картины заболевания являясь скрытым для клиницистов в связи с чем не диагностируются и не всегда учитываются в оценивающих шкалах. КН при РС могут выявляться на ранних этапах развития заболевания и быть одними из первых, а в некоторых случаях, и единственными симптомами начинающейся болезни или возобновившегося обострения. По мнению некоторых авторов [5, 7], выраженность КН не всегда прямо коррелирует с нарастанием неврологического дефицита, хотя при тяжелом состоянии больных эти изменения, как правило, более выражены [9]. Поскольку КН индивидуальны и переменчивы, клиницисты должны применять комплексный подход для изучения и лечения этой проблемы [2].

Перспективным направлением в лечении РС является применение препаратов, которые замедляют прогрессирование заболевания [3, 4]. Особое внимание уделяется раннему периоду развития заболевания и оценке необходимости раннего начала данного вида лечения. В связи

с этим обнаружение нейропсихологических нарушений на самой ранней стадии развития РС, становится особенно важным. Внедрение в клиническую практику средств превентивной или болезнь-модифицирующей терапии открыло новые перспективы в лечении данной патологии. Одним из таких препаратов является «Бетфер 1 α плюс» (интерферон β-1α). В ряде работ отмечено положительное влияние на когнитивные функции (КФ) препаратов превентивной терапии в связи с их нейропротекторным эффектом [3, 4]. По мнению многих авторов выявлено заметное улучшение на фоне лечения интерфероном β1-β выполнения тестов на внимание, концентрацию и зрительную память [7, 8]. Также, отмечено положительное влияние β-интерферона 1-α на КФ в течении 2 лет у больных с РС [3, 4, 6].

Несмотря на большую медико-социальную значимость этой проблемы, вопрос о характере, степени выраженности, частоте КН при РС остается недостаточно раскрыт. В связи с этим сохраняет свою актуальность углубленное изучение нарушений КФ у больных РС.

**Цель исследования** – изучить выраженность и структуру когнитивных нарушений у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза в зависимости от вида лечения.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов с РРФ РС с достоверным диагнозом РС согласно критериям Мак.Дональда (McDonald et al., 2010). В исследовании приняли участие 53 женщины и 22 мужчины. У 53 (73,3%) больных наблюдалось обострение заболевания и 22 (26,7%) пациентов – стадия ремиссии. Возраст пациентов составил от 19 до 52 лет (средний возраст  $37 \pm 16$  лет). Пациенты были разделены на 2 основные группы: получающие болезнь-модифицирующую терапию (БМТ) и без нее. В первую группу входили 38 пациентов, получающих препарат «Бетфер 1 α плюс» («Биофарма», Украина) в дозе 6000000 МЕ (44 мкг) в/м 1 р/неделю (средняя длительность лечения составляла 6 месяцев). Вторую группу (37 человек) составили пациенты (БМТ). Контрольная группа в данном исследовании не предусматривалась. Средняя длительность заболевания составила  $6,5 \pm 0,63$  года. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале FS (Functional Systems Score – шкала функциональных систем) и EDSS (Kurtzke's Expanded disability status scale – расширенная шкала инвалидизации). Средний балл по шкале EDSS составил  $2,71 \pm 0,12$ . Пациенты были с легкой (0–3,5 балла по шкале) и средней (4,0–5,5 балла по шкале EDSS) степенью инвалидизации. Всем пациентам проводилось МРТ исследование головного мозга (система магнитно-резонансной диагностики, мощностью магнитного поля 0,36 Тесла), с применением

рентгенконтрастного препарата «Томовист». МРТ проводилась по стандартной программе в T1, T2 режимах и взвешенных по протонной плотности. Затем использовали T2 взвешенные изображения и изображения взвешенные по протонной плотности для визуализации очагов демиелинизации как в аксиальной, так и в сагиттальной проекциях. У всех пациентов картина МРТ соответствовала РС.

Комплексную оценку КФ проводили путем изучения слуховой кратковременной и долговременной памяти, используя тест «запоминания 10 слов» по А. Р. Лурия. Скорость сенсомоторных реакций, объем внимания и способность к его переключению, динамику работоспособности оценивали с помощью проб Шульце. Также, КН оценивались с помощью Монреальской шкалы (MoCA-тест). Эта шкала была разработана для быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Она оценивает разные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Для исследования устойчивости внимания использовали коррективную пробу Тулуз-Пьерона. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программ Excel и Statistica 6.0. Рассчитывались средние показатели и ошибки средних. В качестве критерии достоверного отклонения показателей использовали параметрический критерий Стьюдента.

#### Результаты и их обсуждение

Проведен анализ показателей памяти больных с РРФ РС на фоне приема БМТ и без нее по тесту А. Р. Лурия на запоминание 10 слов (табл. 1). Достоверные различия выявлены между показателями кратковременной памяти у больных получающих БМТ и у больных без БМТ при третьей и четвертой попытке воспроизведения слов ( $p < 0,05$ ), а также показателей долговременной памяти ( $p < 0,01$ ).

При исследовании мнестической деятельности по данным теста на запоминание 10 слов по А. Р. Лурия, выявили нарушения как в непосредственном так и в отсроченном воспроизведении, объеме активного внимания. Нарушение кратковременной памяти у больных в стадии обострения РС выявлены у 45% исследуемых. В группе больных в стадии клинической ремиссии нарушение кратковременной памяти выявлены у 23% пациентов. При исследовании долговременной памяти, в активной стадии РС, выявлены нарушения отсроченного воспроизведения у 67% пациентов; в стадии клинической ремиссии – у 52% соответственно. Оценивая, показатели кратковременной и долговременной памяти в зависимости от степени выраженно-

сти неврологического дефицита по шкале EDSS не было выявлено статистически значимых особенностей ( $p > 0,05$ ). Следующим этапом исследования было изучение КН в зависимости от длительности заболевания. У больных страдающих РС до 5 лет – среднее количество запоминаемых слов составляло  $7,7 \pm 0,21$ , а у больных со стажем заболевания от 5 до 10 лет –  $8,2 \pm 0,19$  (кратковременная память). При исследовании долговременной памяти –  $6,1 \pm 0,2$  слов и  $6,7 \pm 0,2$  слов соответственно. Однако, эти данные не получили достоверную статистическую значимость. По данным теста по А. Р. Лурия достоверные нарушения показателей КФ выявлены только у больных имеющих стаж заболевания 10 лет и более, как у пациентов получающих «Бетфер 1 а плюс» так и у больных без БМТ.

Таким образом, сопоставление результатов теста на запоминание 10 слов по Лурия показал, что больные не получавшие БМТ имели более низкую производительность как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения слов.

Следующим этапом нашего исследования было изучения скорости сенсомоторных реакций, объема и способности к переключению внимания с помощью таблиц Шульте. Результаты исследования скорости сенсомоторных реакций и объема внимания у больных с РРФ РС на фоне приема БМТ и без нее представлены в таблице 2. При измерении скорости «отыскания чисел» по таблицам Шульте больные с РРФ РС без БМТ тратили на поиск чисел  $71,6 \pm 4,2$  сек, на 2-м этапе –  $78,7 \pm 4,9$  сек.

Достоверных изменений по этим направлениям исследования по сравнению с группой больных получавших БМТ не определялось. Только при выполнении 3-го этапа получены

достоверные изменения по сравнению с первой группой ( $p < 0,001$ ). В этом случае определялись также достоверные изменения показателя, который отображал продолжительность общего времени на выполнение задания по таблицам Шульте: пациенты получавшие «Бетфер 1 а плюс» –  $246,0 \pm 4,41$  сек, пациенты без БМТ –  $321,6 \pm 6,81$  сек, ( $p < 0,05$ ). Результаты этого этапа экспериментально-психологического исследования свидетельствовали о наличии психического истощения, снижение умственной работоспособности.

Проведен анализ скорости сенсомоторных реакций по таблицам Шульте в зависимости от стадии РС. В стадии экзacerbации демиелинизирующего процесса у больных наблюдалось снижение концентрации внимания, умственной работоспособности. Установлено достоверно более значимое снижение показателей скорости сенсомоторных реакций и внимания у больных в стадии обострения заболевания в сравнении с пациентами в стадии клинической ремиссии ( $p < 0,005$ ), что возможно отражает большее влияние патологического процесса на КФ (табл. 3).

Параметры когнитивной деятельности у больных с РРФ РС изучались и с помощью Монреальской шкалы оценки КФ. В ходе проведенной работы выявили, что у исследуемых больных преобладают нарушения внимания, памяти (в большей степени долговременной), оптико-пространственной деятельности и абстрактного мышления. При сопоставлении показателей КН у больных с РРФ РС в активной стадии заболевания были выявлены более выраженные КН (33,69%) в сравнении с группой пациентов находящихся в стадии клинической ремиссии (табл. 4).

Также, отмечена тенденция ухудшения КФ

Таблица 1

Динамика когнитивных нарушений у больных с рассеянным склерозом по данным теста А. Р. Лурия в зависимости от вида лечения

Показатели памяти (количество слов)	Больные РС с БМТ (n=38)	Больные РС без БМТ (n=37)	Достоверность (p)
1-я попытка	$7,12 \pm 0,41$	$5,65 \pm 0,71$	$> 0,05$
2-я попытка	$8,25 \pm 0,67$	$6,87 \pm 0,82$	$> 0,05$
3-я попытка	$9,23 \pm 0,34$	$7,64 \pm 0,57$	$< 0,05$
4-я попытка	$9,57 \pm 0,31$	$8,68 \pm 0,28$	$< 0,05$
Через 1 час	$8,24 \pm 0,51$	$6,72 \pm 0,43$	$< 0,01$

Таблица 2

Скорость сенсомоторных реакций у больных с рассеянным склерозом по таблицам Шульте в зависимости от вида лечения

Скорость сенсомоторных реакций, (сек)	Больные РС с БМТ (n=38)	Больные РС без БМТ (n=37)	Достоверность (p)
1-й этап	$66,6 \pm 3,3$	$71,6 \pm 4,2$	$> 0,05$
2-й этап	$71,5 \pm 4,1$	$78,7 \pm 4,9$	$> 0,05$
3-й этап	$108,11 \pm 5,75$	$171,04 \pm 7,32$	$< 0,001$
Общее затраченное время	$246,0 \pm 4,41$	$321,6 \pm 6,81$	$< 0,05$

по мере увеличения длительности заболевания (табл. 5). Пациенты с длительностью заболевания от 5 до 10 лет имели показатели интеллектуально-мнестической сферы, отражающихся шкалой МоСа, на 16,48% ниже при сопоставлении с показателями больных, длительность заболевания которых, до 5 лет. Пациенты, страдающие РС более 10 лет, имели наименьшие показатели по баллам МоСа, что в свою очередь оказалось на 46,3% ниже чем у больных первой группы. При исследовании показателей КФ у больных с РРФ РС на фоне БМТ были получены статистически значимые результаты по сравнению с группой больных без БМТ: у пациентов получавших «Бетфер 1 α плюс» балл по МоСа составил  $26,42 \pm 0,41$ , а у пациентов без БМТ –  $23,4 \pm 0,5$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе являются значимой составляющей клинической картины этой патологии.

2. Структуру когнитивного дефицита, выявленного у больных с ремиттирующе-рециди-

вирующей формой рассеянного склероза, составляют нарушение скорости обработки информации, снижение кратковременной и долговременной памяти, активности внимания и абстрактного мышления.

3. Выраженность когнитивного дефицита при рассеянном склерозе нарастает одновременно с увеличением длительности заболевания и негативно зависит от фазы заболевания.

4. При исследовании кратковременной и долговременной памяти по данным теста «запоминания 10 слов», скорости сенсомоторных реакций по данным таблиц Шульте, показателей когнитивных нарушений по данным МоСа, у больных с ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза на фоне приема болезнь модифицирующей терапии были получены статистически значимые результаты по сравнению с группой больных без болезни модифицирующей терапии ( $p < 0,05$ ).

5. Таким образом, применение интерферон  $\beta$ -1α («Бетфер 1 α плюс») в дозе 44 мкг в/м 1 р/неделю положительно влияет на показатели когнитивной сферы у больных ремиттирующе-рецидивирующей формой рассеянного склероза.

Таблица 3

#### Скорость сенсомоторных реакций у больных с рассеянным склерозом по таблицам Шульте в зависимости от стадии заболевания

Скорость сенсомоторных реакций, (сек)	Больные с РС в стадии обострения (n=53)	Больные с РС в стадии ремиссии (n=22)
1-й этап	$74,5 \pm 1,1$	$61,1 \pm 1,83^*$
2-й этап	$76,4 \pm 1,4$	$61,2 \pm 1,7^*$
3-й этап	$108,5 \pm 3,5$	$99,6 \pm 3,1^*$

Примечание: \* – статистическая значимость различий в сравнении с группой больных в стадию обострения  $p < 0,05$

Таблица 4

#### Показатели когнитивных нарушений по данным Монреальской шкалы у обследованных пациентов с РС в зависимости от фазы заболевания

Показатель	Больные РС (n=75)		
	Фаза ремиссии (n=22)	Фаза обострения (n=53)	Достоверность (p)
МоСа, балл	$26,73 \pm 0,51$	$20,71 \pm 0,61$	$< 0,05$

Таблица 5

#### Показатели Монреальской шкалы когнитивной оценки у обследованных пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от длительности

Показатель	Больные РС (n=75)		
	Длительность до 5 лет (n=35)	Длительность 5–10 лет (n=22)	Длительность более 10 лет (n=12)
МоСа, балл	$28,84 \pm 0,83$	$24,76 \pm 0,55$	$19,71 \pm 0,94$

### Список литературы

1. Алексеенко Е. В., Сысоева О. С., Смагина И. В. Изменения психологического статуса у больных с рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 5. С. 11–13
2. Бучакчийська Н. М., Демченко А. В. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз // Міжнар. неврол. журн. – 2007. – Т. 11, вип. 1. – С. 36–41.
3. Волошина Н. П., Негреба Т. В., Ткачова Т. В. Опыт применения отечественных интерферонов у больных рецидивирующим течением рассеянного склероза //

- Укр. вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, № 1. – с. 31–34
4. Кирилук С. Я. Сучасні погляди на лікування когнітивних порушень при розсіяному склерозі // Укр. Вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20., вип. 4. – с. 13–16. с 2006; 12. (1): S. 147
  5. Шестопалова Л. Ф., Гант Е. Е. Особенности нарушений когнитивных функций у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Мед. психология. – 2009. – № 1 – С, 34–39
  6. Шмидт Т. Е. Современные проблемы рассеянного склероза (по материалам XX конгресса Европейских неврологических обществ – ENS) // Неврологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 55–59.
  7. Arnason B., Fredrikson S. Cognition in multiple sclerosis // Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop. – Budapest, 2008. – P. 52.
  8. Chiaravallotti Nancy D. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе // The Lancet Neurology Ukrainian edition. – 2009. – 2 (11). – с. 34–49
  9. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis // Can. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 49, – P. 157–163

Стаття надійшла до редакції 19.12.2014 р.

**П. С. Варвашеня**

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

## ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З РЕМІТУЮЧО-РЕЦИДИВУЮЧОЮ ФОРМОЮ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Розсіяний склероз – це хронічне, неухильно прогресуюче захворювання центральної нервової системи.

**Метою** дослідження було вивчити особливості структури когнітивних порушень у хворих з ремітуючи-рецидивуючою формою розсіяного склерозу залежно від виду лікування.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилося 75 пацієнтів з ремітуючи-рецидивуючою формою розсіяного склерозу (діагноз встановлений за критеріями McDonald et al.). Пацієнти були розділені на дві основні групи: які отримують патогенетичне лікування і без нього. Когнітивні функції досліджували за допомогою тесту «запам'ятовування 10 слів» по А. Р. Лурія, проб Шульте, Монреальської шкали (Моса-тест).

**Результати** проведеного дослідження виявили, що когнітивні зміни у хворих на розсіяний склероз характеризуються переважним зниженням пам'яті, активності уваги і абстрактного мислення, швидкості сенсомоторних реакцій, порушенням рахункових операцій, порушення швидкості обробки інформації.

**Висновки:** Виразність когнітивних порушень збільшується одночасно зі збільшенням тривалості захворювання і в фазу активації розсіяного склерозу. Аналізуючи вплив патогенетичної терапії («Бетфер 1 α плюс») на параметри когнітивної сфери у хворих з ремітуюче-рецидивуючою формою розсіяного склерозу виявлено достовірне поліпшення показників когнітивних функцій.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, ремітуючо-рецидивуюча форма, когнітивні порушення, хворобо-модифікована терапія.

**P. S. Varvashenia**

*State Institute «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»*

## FEATURES COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH REMITTING-RELAPSING FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis – a chronic, relentlessly progressive disease of the central nervous system.

**The aim** of the study was to examine the extent and structure of cognitive impairment in patients with remitting-relapsing forms of multiple sclerosis, depending on the type of treatment.

**Materials and methods.** We observed 75 patients with remitting-relapsing forms of multiple sclerosis (diagnosed according to the criteria of McDonald et al.). Patients were divided into two main groups: receiving pathogenetic treatment and without it. Cognitive function was examined by test «memorize 10 words» by A.R Luria, samples Schulte, Montreal Scale (MoCA test).

**Results** of the study revealed that the cognitive changes in patients with multiple sclerosis are characterized by a predominance of memory loss, attention and activity of abstract thinking, speed of sensorimotor reactions, the counting operations, violation of speed of information processing.

**Conclusions:** The severity of cognitive impairment increases simultaneously with increasing duration of the disease and a phase of activation of multiple sclerosis. Analyzing the impact of pathogenetic therapy («Betfer 1α plus») on the parameters of the cognitive functions of patients with remitting-relapsing forms of multiple sclerosis showed a significant improvement in cognitive functions.

**Keywords:** multiple sclerosis, remitting-relapsing forms, cognitive impairment, disease-modifying therapy.