

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ
И ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Валентина Михайловна Алифирова, Нелли Фаритовна Мусина

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра неврологии
и нейрохирургии, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, nevmus@mail.ru*

Реферат. Изучены параметры нейропсихологического тестирования, когнитивного вызванного потенциала P300, и сделана попытка оценить клиническое значение атрофии головного мозга при рассеянном склерозе. Показано, что состояние когнитивных функций, активность болезни и выраженность атрофии головного мозга определенным образом взаимосвязаны.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейропсихологическое исследование, когнитивные вызванные потенциалы P300, церебральная атрофия.

РЕМИССИЯ ТИБЫНДАГЫ •• М ИКЕНЧЕЛ-КӨЧ• Я
БАРУЧЫ ТАРКАУ СКЛЕРОЗЛЫАВЫРУЛАРДА
КОГНИТИВ БОЗЫЛЫШЛАР

Валентина Михайловна Алифирова, Нелли Фаритовна
Мусина

Себер д•ул•т медицина университеты, неврология һ•м
нейрохирургия кафедрасы, 634050, Россия, Томск ш•һ•ре,
М•ск•ү тракты, 2, nevmus@mail.ru

Когнитив булдырылган P 300 потенциаллары һ•м
нейропсихологик тестлаштыру параметрлары өйр•нел•;
таркау склероз вакытында баш мие атрофиясе клиникасына
б•я бирерг• омтылыш ясала. Когнитив функцияларне•
тормышын, авыруны• активлыгы һ•м баш мие атрофиясене•
билгеле бер р•вешт• үзара б•йл•нг•нлеге күрс•тел•.

Төп төшенч•л•р: таркау склероз, когнитив бозылышлар,
нейропсихологик тикшеренү, когнитив булдырылган P 300
потенциаллары, церебраль атрофия.

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH
RELAPSING-REMITTING AND CHRONIC PROGRESSIVE
MULTIPLE SCLEROSIS

Valentina M. Alifirova, Nelli F. Musina

Siberian State Medical University of the Russian Health
Ministry, Chair of neurology and neurosurgery, 634050 Russia,
Tomsk, Moskovsky tract, 2, nevmus@mail.ru

The aim of the study was to analyze the parameters of
neuropsychological method, cognitive evoked potentials P300
and the role of brain atrophy in MS. It was shown that cognitive
functions, activity of the disease and the expression of brain
atrophy were intercorrelated by the certain way.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorders,
neuropsychological studies, cognitive evoked potentials P300,
cerebral atrophy.

Рассеянный склероз (РС) является
воспалительным демиелинизирующим
заболеванием ЦНС и возникает в результате
развития аутоиммунных реакций к белкам
миелина, характеризуясь как демиелинизацией, так
и аксональным повреждением ЦНС разной степени
[4, 5]. В последние годы широко изучаются
вопросы нейродегенерации при РС. Принято
считать, что именно аксональная дегенерация
лежит в основе прогрессирования необратимых
нарушений, приводящих к стойкой инвалидности
[2]. Наиболее яркими проявлениями нейро-
дегенеративного процесса при РС являются
нарастание необратимых неврологических
нарушений (особенно нейропсихологических) и
прогрессирующие атрофические изменения по
результатам МРТ [2]. По данным разных авторов,
частота и выраженность нарушений в когнитивной
сфере при РС различны [1, 6, 7], обнаруженные
клинико-томографические соотношения при РС
неоднозначны [1, 6, 7, 8, 9]. Таким образом,
комплексная оценка неврологических,
нейропсихологических, нейрофизиологических и
нейровизуализационных характеристик при РС
является весьма актуальной проблемой.

Обследовано 109 пациентов с достоверным
диагнозом РС. У 72 больных установлен
ремиттирующий тип течения рассеянного склероза
(РРС), у 37 — вторично-прогрессирующее течение
(ВПРС). Возраст больных варьировал от 18 до
57 лет (в среднем — 36,6±1,0 год). Средний возраст
больных с ремиттирующим течением РС был равен
34,5±1,3 года, при вторично-прогрессирующем
течении — 40,8±1,4. Средняя продолжительность
болезни при вторично-прогрессирующем РС
составила 13,8±1,3 года, при ремиттирующем РС —
9,6±1,0. Суммарная оценка неврологического
дефицита проводилась по расширенной шкале
инвалидизации (Expanded Disability Status Scale –
EDSS), тяжесть состояния колебалась от 1 до 7,0

баллов (в среднем $3,8 \pm 1,6$). В группе с РРС средний балл EDSS достиг $2,9 \pm 1,6$, в группе больных с ВПРС — $5,4 \pm 1,0$ балла.

Общую тяжесть когнитивных нарушений определяли по суммарным показателям основных скрининговых нейропсихологических тестов: по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), батарее тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД). О мнестических расстройствах судили по данным теста на заучивание и воспроизведение 10 слов по А.Р. Лурия. Кратковременную зрительную память, внимание, умственную работоспособность, скорость обработки информации исследовали с помощью теста цифровых и символьных модальностей, таблиц Шульте.

Нейрофизиологическое обследование проводилось по общепринятой методике когнитивных вызванных потенциалов Р-300 [3] на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВП». Исследование осуществлялось по стандартной методике в ситуации случайно возникающего события (в ответ на слуховую невербальную стимуляцию). Условия стимуляции: бинауральная, длительность стимула — 50 мс, интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 с, частота тона — 2000 Гц на значимый, 1000 Гц на незначимый стимул.

71 больному во время исследования высших психических функций проводилась МРТ головного мозга с использованием томографа фирмы "Siemens" (напряженность магнитного поля — 0,2 Тл) в рентгенологическом отделении НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН по стандартной методике. Для диагностики внутренней церебральной атрофии использовали линейное измерение поперечных размеров передних рогов, тел и задних рогов боковых желудочков. Степень наружной церебральной атрофии устанавливали путем измерения усредненной ширины четырех максимальных корковых борозд.

Для обработки цифрового материала использовали пакеты программ базовой статистики Statistica 6.0. Значения показателей сравнивали с помощью параметрических критериев: для независимых групп — критерий Стьюдента, для зависимых — парный критерий Стьюдента и непараметрических критериев: для независимых групп — критерий Манна—Уитни, для зависимых — критерий знаков. Значимость различий в частотах наблюдения в группах

оценивали по χ^2 критерию Пирсона и точному критерию Фишера.

Исследования показали, что нарушения когнитивных функций являются значимой составляющей клинической картины РС. Данные нарушения в нашей выборке пациентов были обнаружены в 71,6 % случаев (более чем у 2/3 пациентов). Когнитивные расстройства по частоте выявления были сопоставимы с двигательными (69,7%), превышали частоту таких проявлений, как чувствительные (62,4%), координаторные (58,7%), нарушения функции органов таза (53,2%) и встречались намного чаще, чем стволые (22,9%) и зрительные (13,8%) расстройства.

При количественном анализе состояния когнитивных функций по шкале MMSE в целом в группе больных РС когнитивные нарушения наблюдались у 65,4% больных, легкие дементные — у 32,0% пациентов, деменция средней степени — у 2,6% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели нейропсихологического тестирования у больных РС, % случаев

Нейропсихологические тесты	Число больных с показателями ниже нормы, %		
	РС	РРС	ВПРС
MMSE	71,6	65,3	83,8
Непосредственное воспроизведение 10 слов	43,1	36,1	56,8
Отсроченное воспроизведение после интерференции 10 слов	53,2	47,2	64,9
Таблицы Шульте	69,7	59,7	89,2
Батарея лобной дисфункции	28,5	18,1	48,6
Повторение цифр в прямом порядке	63,3	58,3	73,0
Повторение цифр в обратном порядке	72,5	66,7	83,8
Рисование часов	19,3	10,1	39,1
Тест цифровых и символьных модальностей	70,6	59,7	91,9
Непосредственное воспроизведение 16 слов	51,4	45,8	62,2
Отсроченное воспроизведение после интерференции	80,7	77,8	86,5
Литеральные ассоциации	56,9	45,8	78,4
Категориальные ассоциации	55,0	50,0	64,9

На фоне общего ухудшения нейрокогнитивной функции при РС выявлена лобная дисфункция (28,5%), которая выражалась в нарушении исполнительных функций — планирования, переключения, обобщения. Ведущими и наиболее грубыми нарушениями являлись снижение

скорости обработки информации и нарушение способности кратковременно хранить и одновременно манипулировать зрительно-пространственной информацией в рабочей памяти. Так, эти нарушения, по данным теста цифровых и символьных модальностей, выявлялись у 70,6% больных, по таблице Шульте №1 — у 69,7%, по таблице Шульте №4 — у 72,5%.

Одним из наиболее распространенных было нарушение памяти, которое складывалось из следующих компонентов: сужение объема непосредственного запоминания, повышенное влияние интерферирующей деятельности на воспроизведение. Нарушение непосредственного воспроизведения, по данным теста на заучивание 10 слов по А.Р. Лурия, было выявлено в 43,1% случаев. При этом обращал на себя внимание тот факт, что, в отличие от непосредственной памяти, в большей степени отмечалась повышенная чувствительность следа памяти к интерференции у больных РС (в 53,2% случаев). Нарушение памяти носило модально-неспецифический характер и проявлялось в расстройстве слуховой и зрительной памяти.

Доминирующей характеристикой когнитивных нарушений у больных РС также являлось расстройство внимания (68%), проявлявшееся как в слуховой, так и визуальной сфере; оно характеризовалось проблемами в ее устойчивости, чувствительностью к отвлекающим факторам.

Практически у всех больных РС имела место достаточная сохранность различных составляющих речевой функции, за исключением недостаточности номинативной функции речи. Нами определено достоверное и выраженное снижение беглости речи у пациентов с РС при назывании однолитеральных слов (56,9%) и слов одной семантической категории (55,0%). Наряду с типичными когнитивными расстройствами, у части пациентов с РС имелись также несвойственные в целом для заболевания оптико-пространственные нарушения (19,3%), выявленные в пробе рисования часов.

Анализ результатов, полученных при исследовании когнитивного статуса при разных типах течения РС, позволил отметить определенные закономерности. Сравнительная оценка количественных показателей большинства нейропсихологических тестов между подгруппами больных с РРС и ВПРС показала достоверные различия между ними. Когнитивные функции больных с ремиттирующим типом течения РС были существенно выше, чем при

прогрессирующем РС. Анализ результатов нейропсихологического тестирования также обнаружил ряд отличий в структуре когнитивных нарушений при РРС и ВПРС. При ВПРС наиболее грубо нарушались такие функции, как кратковременная память, внимание, скорость обработки информации, беглость речи, способность к обобщению предлагаемого материала, зрительно-пространственные способности. Характерным для ремиттирующего типа течения РС являлось более мягкое снижение скорости обработки информации, памяти, активного внимания, речи. Несвойственными в целом для больных РРС были нарушение способности к обобщению и зрительно-пространственные расстройства.

Наибольшие различия констатированы при исследовании скорости обработки информации, способности кратковременно хранить и одновременно манипулировать зрительно-пространственной информацией в рабочей памяти.

Нейропсихологическое исследование пациентов с ВПРС и РРС показало разницу не только в степени когнитивных нарушений, но и в их качестве. Так, в синдроме нарушений высших психических функций на фоне более выраженных расстройств основных информационных процессов (память, внимание, скорость обработки информации) выступают структурные отличия от РРС, выражающиеся в увеличении удельного веса дисфункции лобных отделов (при РРС у 18,1% больных, при ВПРС у 48,6%), трудности пространственного анализа (при РРС у 10,1%, при ВПРС у 39,1%).

Результаты нейрофизиологического обследования подтверждают факт прогрессирования когнитивных нарушений при ВПРС. Отмечены большие нарушения латентности (справа $\rho=0,005$, слева $\rho=0,010$) и амплитуды пика P3 (справа $\rho=0,003$, слева $\rho=0,020$) в группе с ВПРС по сравнению с ремиттирующим типом течения РС (табл. 2).

Корреляционный анализ подтвердил наличие связи между изменениями параметров P300 и степенью развивающегося когнитивного дефицита. Выявлена корреляция (табл. 3) между увеличением латентности P300 у пациентов с РС и выраженностью общего когнитивного дефицита (по шкале MMSE), снижением скорости обработки информации, объемом оперативной памяти (проба Шульте) и большей степенью выраженности лобной дисфункцией (по данным БЛД).

Установлено, что когнитивные нарушения при

Таблица 2
Параметры волны P300 в отведениях С3, С4 у больных РС в зависимости от типа течения (M±m)

Показатели	РРС	ВПРС	ρ
ЛП, слева, мс	350,5±3,8	375,8±8,3	0,010
ЛП справа, мс	351,3±3,7	377,8±8,1	0,005
Ам слева, мкВ	8,9±0,6	5,7±0,9	0,003
Ам справа, мкВ	9,0±0,7	6,1±0,9	0,020

ρ — достоверность различий; ЛП — латентный период; Ам — амплитуда.

Таблица 3
Сопоставление показателей нейропсихологического, электрофизиологического, нейровизуализационного исследований при РС

Показатели	MMSE	10 слов	Таблицы Шульте	Батарея лобной дисфункции
Р300 (ЛП), справа	r=-0,274 ρ=0,009	нет корр.	r= 0,338 ρ=0,001	r=-0,338 ρ=0,01
Размер бокового желудочка	нет корр.	r=-0,458 ρ=0,003	r=0,357 ρ=0,002	r=-0,244 ρ=0,040

ρ — достигнутый уровень значимости.

РС в большинстве случаев носят прогрессирующий характер и сопровождаются нарастанием выраженности когнитивных расстройств. Анализ данных нейропсихологического исследования показал, что наиболее чувствительными нейропсихологическими предикторами прогрессирования когнитивных нарушений при РС являются признаки лобной дисфункции. Кроме того, нарушения зрительно-пространственных функций также выступали в качестве предикторов деменции при РС.

При нейровизуализационном исследовании (МРТ головного мозга) у больных РС были обнаружены патологические изменения в виде очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга. Признаками диффузного атрофического процесса при РС стали вентрикуломегалия и расширение субарахноидальных пространств. Отсутствие нейровизуализационных признаков диффузного поражения мозга было выявлено лишь у 16,9% больных РС. Таким образом, признаки атрофического процесса мозга в нашем исследовании были типичны для РС и наблюдались в 83,1% случаев. При прогрессировании заболевания имелась тенденция к большему размеру боковых желудочков, чем при ремиттирующем типе течения РС, однако разница этих показателей не достигала статистической значимости.

Наиболее типичным при ремиттирующем РС было развитие церебральной атрофии легкой

степени; реже возникала атрофия средней и тяжелой степени. При вторичном прогрессировании чаще всего встречались выраженные атрофические процессы головного мозга, в меньшей степени (примерно с равной частотой) — легкая и умеренная атрофия ткани мозга.

Установлена корреляция между диффузной атрофией головного мозга и когнитивными нарушениями при РС. Так, в группе больных РС имелась прямая корреляция между скоростью обработки информации, объемом внимания, оперативной памяти (проба Шульте) и размером тела бокового желудочка (r=0,328; ρ=0,006), размером переднего рога бокового желудочка (r=0,357; ρ=0,002). Установлена обратная связь между размером переднего рога бокового желудочка, лобной дисфункцией (БЛД) (r=-0,244; ρ=0,04), объемом кратковременной памяти при отсроченном воспроизведении 10 слов (r=-0,458; ρ=0,003).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Т.Г. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом / Т.Г. Алексеева и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. — 2002. — С. 20—25.
2. Бойко, А.Н. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе — нейропротективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра / А.Н. Бойко и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. — 2003. — №2. — С.83—90.
3. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. — М.: Медпресс-информ, 2003. — 264 с.
4. Демина, Т.Л. Использование глатирамера ацетата (копаксона) в лечении больных рассеянным склерозом. Опыт Московского центра рассеянного склероза / Т.Л. Демина и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. — 2003. — № 2. — С. 91—97.
5. Хондариан, О.А. Рассеянный склероз / О.А. Хондариан, И.А. Завалишин, О.М. Невская. — М.: Медицина, 1987. — 253 с.
6. Amato, M. Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow up / M. Amato et al. // Archives of Neurology. — 1995. — Vol. 52. — P. 168—172.
7. Brassington, J.C. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis / J.C. Brassington, N.V. Marsh // Neuropsychology Rev. — 1998. — Vol. 8. — P. 43—77.
8. Glanz, B. Prevalence and pattern of cognitive impairment in early multiple sclerosis / B. Glanz et al. // Multiple Sclerosis. — 2003. — P. 132.
9. Leocani, L. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings / L. Leocani et al. // J. of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. — 2000. — Vol. 69. — P. 192—198.

Поступила 19.02.10.

